



(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)



1-0047789

(51)^{2020.01} C12Q 1/6844; G01N 33/53; G01N
33/50; C12Q 1/6806

(13) B

(21) 1-2022-01606

(22) 17/08/2020

(86) PCT/US2020/046721 17/08/2020

(87) WO2021/030812 18/02/2021

(30) 62/887,469 15/08/2019 US; 16/655,007 16/10/2019 US; 16/655,028 16/10/2019 US

(45) 25/06/2025 447

(43) 25/05/2022 410A

(73) TALIS BIOMEDICAL CORPORATION (US)

230 Constitution Drive, Menlo Park, CA 94025, United States of America

(72) ANDESHMAND, Sayeed (US); CAULEY, Thomas, H., III (US); DIXON, John (US); GLADE, David (US); MAAMAR, Hédia (US); MCADAMS, Michael, John (US); NG, Dзам-Si, Jesse (US); ROLFE, David, Alexander (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHAY CHÂN ĐOÁN TÍCH HỢP

(21) 1-2022-01606

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp và hệ thống để khuếch đại và phát hiện axit nucleic tại điểm chăm sóc. Một phương án về hệ thống chẩn đoán phân tử tại điểm chăm sóc bao gồm khay và thiết bị. Khay có thể tiếp nhận mẫu sinh học, như mẫu nước tiểu hoặc mẫu máu. Khay, mà có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun khuếch đại, được đưa vào trong thiết bị, thiết bị này tác động lên khay để tạo thuận lợi cho các bước xử lý mẫu khác nhau diễn ra nhằm để thực hiện việc xét nghiệm chẩn đoán phân tử.

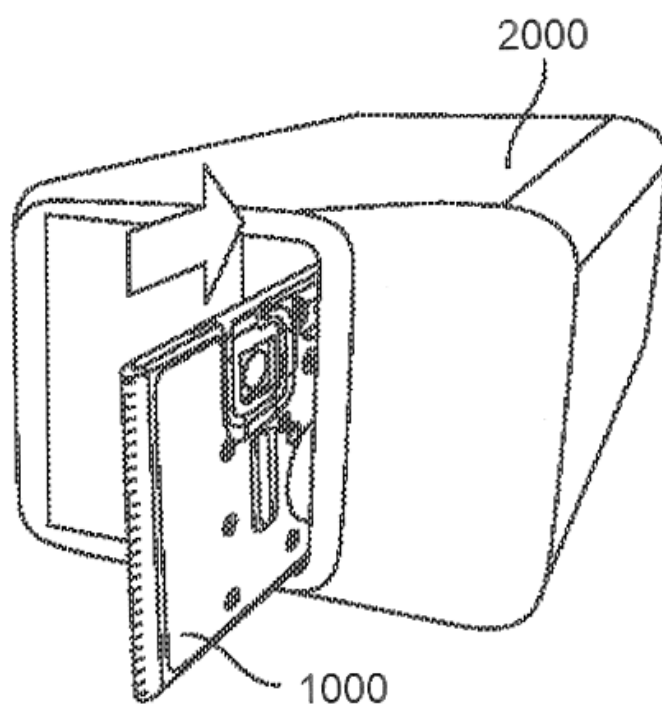


FIG. 3

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Thiết bị chẩn đoán phân tử để tiến hành các xét nghiệm trên mẫu được chứa trong khay chẩn đoán tích hợp (integrated diagnostic cartridge).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chỉ riêng tại Mỹ, hơn một tỷ nhiễm trùng xuất hiện mỗi năm. Để chiến đấu với vấn đề này, nhiều tiến bộ trong việc xét nghiệm chẩn đoán phân tử đã cho phép chuyên gia y tế chẩn đoán các bệnh nhiễm trùng một cách chính xác. Hầu như tất cả các xét nghiệm chẩn đoán phân tử hiện nay được tiến hành trong các phòng thí nghiệm tập trung. Trong khi những xét nghiệm như vậy tiến hành ở phòng thí nghiệm trung ương là rất chính xác, kết quả có thể bị chậm vài ngày hoặc lâu hơn và các xét nghiệm này đòi hỏi trang thiết bị thông lượng cao đắt đỏ, cơ sở hạ tầng theo quy định và nhân sự được đào tạo. Ví dụ, trang thiết bị thông lượng cao thường xử lý nhiều mẫu (ví dụ, 96 hoặc 384 hoặc nhiều hơn nữa) cùng một lúc. Các mẫu được tập hợp trong một giai đoạn thời gian, ví dụ, một ngày, và sau đó được xử lý theo một mẻ lớn. Ngoài ra, việc yêu cầu đòi hỏi kỹ thuật viên phải được đào tạo, chịu trách nhiệm vận hành trang bị thí nghiệm, bổ sung chất phản ứng, và giám sát việc xử lý mẫu, ví dụ, di chuyển các mẫu từ bước này sang bước khác, là quá tốn kém hoặc không khả thi trong thực hành ở những nơi dân cư thưa thớt hoặc khó khăn về kinh tế.

Để thay thế việc xét nghiệm tại phòng thí nghiệm tập trung, một số xét nghiệm có thể được tiến hành tại điểm chăm sóc (POC) cung cấp việc chẩn đoán nhanh gần bệnh nhân bên ngoài môi trường phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, có rất hạn chế các lựa chọn xét nghiệm POC khả dụng và nhiều xét nghiệm POC đã biết có độ nhạy kém (30-70%), khi so sánh với các xét nghiệm chẩn đoán phân tử tại các phòng thí nghiệm trung ương có độ nhạy cao. Các lựa chọn xét nghiệm POC hiện nay có xu hướng là các xét nghiệm chất phân tích đơn lẻ với chất lượng phân tích thấp. Các xét nghiệm này được sử dụng cùng với các thuật toán lâm sàng để hỗ trợ trong việc chẩn đoán, nhưng thường được xác minh bằng các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm chất lượng cao hơn để chẩn đoán xác định cuối cùng. Do vậy, cả người tiêu dùng lẫn bác sỹ đều không có được kết quả xét nghiệm chính xác, nhanh chóng trong khuôn khổ thời gian cần thiết để "xét nghiệm và điều trị" cho bệnh nhân trong một lần thăm khám. Do đó, bác sỹ và bệnh nhân thường quyết định tiến trình điều trị theo kinh nghiệm trước khi họ có được sự

chẩn đoán. Sự thiếu kiến thức này có sự tác động to lớn: kháng sinh không được kê đơn khi cần thiết, dẫn tới bệnh tiến triển và/hoặc lây truyền sang vật chủ khác; hoặc kháng sinh được kê đơn khi không cần thiết, dẫn tới các chủng kháng kháng sinh mới trong cộng đồng.

Trong một ví dụ cụ thể, lậu cầu khuẩn Gram âm *Neisseria gonorrhoeae* đã phát triển dần dần tính kháng đối với các thuốc kháng sinh được kê để điều trị bệnh này và là một trong ba sinh vật duy nhất trong danh sách các mối đe dọa khẩn cấp của CDC. Việc phòng ngừa sự lan rộng bệnh lậu dựa vào sự chẩn đoán nhanh chóng và việc điều trị cho những người bị nhiễm và bạn tình của họ. Thời gian quay vòng đối với việc xét nghiệm trong phòng thí nghiệm tập trung là từ 1 đến 5 ngày. Do đó, các bác sỹ đối mặt với một trong hai lựa chọn: (1) chờ đợi kết quả xét nghiệm vài ngày trước khi điều trị cho bệnh nhân và nguy cơ là ở chỗ, bệnh nhân dương tính có thể tiếp tục lây lan nhiễm trùng thông qua các bạn tình của họ, và bạn tình của bạn tình của họ hoặc (2) điều trị dựa theo kinh nghiệm trong khi bệnh nhân đang ở ngay trước mặt họ. Trong một nghiên cứu gồm 1103 bệnh nhân ở phòng cấp cứu tại Johns Hopkins, 440 bệnh nhân có CT nghi ngờ hoặc nhiễm trùng NG được điều trị bằng kháng sinh mặc dù phần lớn, 323 bệnh nhân, sau cùng chuyển sang âm tính. Đối với kết quả trực tiếp của việc lạm dụng và dùng sai kháng sinh thông qua liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm, tính kháng kháng sinh ở bệnh lậu đang trở thành cơn khủng hoảng y tế cộng đồng. Để ngăn chặn sự phát triển các chủng kháng kháng sinh trong tương lai, xét nghiệm chẩn đoán phân tử tại điểm chăm sóc có thể ngăn chặn sự kê đơn kháng sinh không cần thiết và cung cấp sự chẩn đoán và điều trị nhanh chóng.

Nhân sự đào tạo chuyên sâu được yêu cầu để tiến hành thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán phân tử vì các thử nghiệm tinh vi phức tạp này được hỗ trợ bởi các phương pháp khuếch đại axit nucleic, như PCR, và được thực hiện trên các mẫu sinh học, các mẫu này điển hình chứa nhiều chất ức chế sự khuếch đại. Tuy nhiên, nhân sự được đào tạo như vậy điển hình không có mặt tại những nơi mà ở đó, bệnh nhân đang được khám, tức là, tại điểm chăm sóc. Những thách thức bổ sung liên quan đến môi trường điểm chăm sóc bao gồm việc đáp ứng khả năng tương thích bác sỹ hoặc khối lượng công việc lâm sàng kết hợp với trình độ kỹ năng chưa biết của những người dùng hệ thống. Do đó, các hệ thống chẩn đoán phân tử tại điểm chăm sóc cần phải được thiết kế để dễ dàng sử

dụng đối với người dùng hệ thống và chắc chắn trong khi tiến hành chuẩn bị và khuếch đại mẫu, với sự tương tác người dùng tối thiểu, để tạo ra các kết quả chẩn đoán tin cậy.

Do vậy, mặc dù tồn tại một số hệ thống chẩn đoán tại điểm chăm sóc, nhu cầu cần có các thiết bị và phương pháp cải tiến để xét nghiệm chẩn đoán phân tử. Cụ thể, nhu cầu chưa đáp ứng tiếp tục đối với hệ thống dễ dàng sử dụng cho phép khả năng chẩn đoán phân tử nhanh chóng ở môi trường điểm chăm sóc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, theo một phương án, phương pháp xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích bao gồm các bước: (1) tiếp nhận khay có bộ phận cổng lấy mẫu chứa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích; (2) đưa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích vào buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó; (3) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải; (4) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp; (5) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất để tạo ra axit nucleic được làm giàu; (6) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích; (7) kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại; (8) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác; và (9) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau đây. Mẫu có thể là mẫu sinh học thu được từ động vật có vú. Động vật có vú có thể là cá thể cung cấp mẫu sinh học. Mẫu có thể thu được từ sản phẩm thực phẩm, mẫu cây trồng tự nhiên không chứa hormone sinh trưởng, mẫu cây trồng, mẫu nước, mẫu chất lưu không sinh học hoặc mẫu đất. Bước tiếp nhận khay có thể bao gồm thêm việc đọc mã vạch trên khay và quyết định tiếp tục phương pháp xét nghiệm. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc thu nhận và phân tích hình ảnh về cửa sổ mẫu của bộ phận cổng lấy mẫu và quyết định tiếp tục phương pháp xét nghiệm. Mẫu trong bộ phận cổng lấy mẫu có thể nối thông lưu thể học với buồng nạp đầy, buồng định lượng, và buồng xả tràn. Cửa sổ

mẫu có thể trong suốt và được tạo thành ở ít nhất một phần thành của buồng định lượng. Việc thu nhận hình ảnh có thể bao gồm thêm việc thu nhận hình ảnh của cửa sổ quan sát trong suốt. Việc phân tích hình ảnh có thể bao gồm thêm việc đánh giá chiều cao của chất lỏng mẫu trong buồng định lượng thông qua cửa sổ quan sát trong suốt. Bước thu nhận và phân tích hình ảnh có thể bao gồm thêm việc thu nhận hình ảnh của buồng định lượng bao gồm bóng nổi và việc phân tích hình ảnh có thể bao gồm việc xác định vị trí của bóng bên trong buồng định lượng và quyết định tiếp tục phương pháp dựa vào vị trí của bóng. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc thu nhận và phân tích hình ảnh của nhãn nhận dạng bệnh nhân và quyết định tiếp tục phương pháp xét nghiệm. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc xác nhận van quay trên khay đang ở cấu hình vận chuyển trước khi tiếp tục bước chuyển mẫu. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc thu nhận dữ liệu đọc từ cảm biến nhiễu trên bộ phận dẫn động van và xác nhận dựa trên dữ liệu đọc rằng, van quay trên khay không ở cấu hình hoạt động sớm. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc lắp khớp van quay trên khay với bộ phận dẫn động van và quay van quay sang cấu hình hoạt động. Việc quay van quay ở cấu hình hoạt động có thể đặt vòng đệm van quay tiếp xúc với stato trên khay. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc di chuyển khối kẹp giữ để bắt khớp khay với bộ phận đỡ cửa, bộ phận phân giới khí nén, và bộ phận kẹp giữ nhiệt. Bước di chuyển có thể là chuyển động liên tục đơn lẻ. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc di chuyển khối vít kín để vỡ có nhiều chốt vít kín để vỡ vào trong vị trí để ăn khớp với một hoặc nhiều vòng vít kín để vỡ trên khay. Việc di chuyển khối vít kín để vỡ đồng thời có thể bắt khớp nhiều chốt vít kín để vỡ với một hoặc nhiều vòng vít kín để vỡ trên khay. Việc di chuyển khối vít kín để vỡ liên tục có thể bắt khớp nhiều chốt vít kín để vỡ với một hoặc nhiều vòng vít kín để vỡ trên khay. Bước di chuyển khối vít kín để vỡ có thể được tiến hành sau khi tiến hành bước di chuyển khối kẹp giữ. Bước di chuyển khối vít kín để vỡ có thể được tiến hành ban đầu với khối kẹp giữ và kết thúc ở vị trí riêng biệt với khối kẹp giữ. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc di chuyển khối kẹp giữ và khối vít kín để vỡ cùng nhau để bắt khớp với khay. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc di chuyển khối kẹp giữ cùng với khối vít kín để vỡ cho tới khi khay được bắt khớp với bộ phận đỡ cửa, bộ phận phân giới khí nén, và bộ phận kẹp giữ nhiệt. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc chỉ dẫn động bộ phận khối vít kín để vỡ để ăn khớp với một trong số nhiều vòng vít kín để vỡ trên khay một cách đồng thời hoặc liên tục. Khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, chất phân giải có thể là tác nhân

cơ học. Tác nhân cơ học có thể là hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép, và bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy ở tốc độ ít nhất 1000 vòng/phút. Bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy hoặc các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép cùng với chất phân giải hóa học. Tác nhân gây bệnh nghi ngờ có thể là vi khuẩn gram dương, nấm hoặc tế bào thực vật. Trong bước trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, ít nhất một chất phân giải có thể là chất phân giải hóa học. Một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích có thể là virus hoặc vi khuẩn gram âm và chất phản ứng phân giải có thể là tác nhân hoạt động hỗn loạn. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xếp, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, trong đó axit nucleic có thể đi qua bộ lọc. Axit nucleic được làm giàu có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại trước bước phân bố. Một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại có thể được lựa chọn từ nhóm gồm ADN polymeraza, enzym phiên mã ngược, helicaza, nucleotit triphosphat (NTPs), muối magie, muối kali, muối amoni, và dung dịch đệm. Một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại có thể bao gồm thêm đoạn môi. Khuếch đại đẳng nhiệt có thể được khởi đầu trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích. Sau bước phân bố, nhưng trước khi tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt, phương pháp có thể bao gồm thêm việc kết hợp axit nucleic được làm giàu với bộ môi đặc hiệu với một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Buồng phân tích thứ nhất có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ nhất. Trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu và trình tự axit nucleic thứ nhất có mặt trong đối chứng xử lý. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xếp, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu được phân giải và trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong đối chứng xử lý. Buồng phân tích thứ hai có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ hai. Trình tự axit nucleic thứ hai có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được hoàn thành trong thời gian dưới 20 phút. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được hoàn thành trong thời gian dưới 15 phút. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được hoàn thành trong thời gian dưới 10 phút. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm cung cấp kết quả xác định được tạo ra trong bước tiến hành liên quan đến

sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng phản ứng hóa học. Mẫu có thể là đờm và phản ứng hóa học có thể là ủ với chất tiêu nhày. Chất tiêu nhày có thể là dithiothreitol hoặc n-acetylxystein. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng phản ứng enzym. Phản ứng enzym có thể là ủ mẫu với nucleaza, proteaza, amylaza, glycosylaza, hoặc lipaza. Xử lý sơ bộ có thể bao gồm việc ủ mẫu với DNaza. Xử lý sơ bộ có thể bao gồm việc ủ mẫu với proteaza. Proteaza có thể được lựa chọn từ pronaza, chymotrypsin, trypsin và pepsin. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng cách xử lý vật lý. Xử lý vật lý có thể bao gồm việc đưa mẫu qua bộ lọc loại trừ kích thước theo hướng thứ nhất. Tác nhân gây bệnh đích có thể đi qua bộ lọc. Tác nhân gây bệnh đích có thể hoặc không thể đi qua bộ lọc và bằng cách đó có thể bắt giữ trên phía cổng nạp của bộ lọc loại trừ kích thước. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa thể tích đệm huyền phù qua bộ lọc loại trừ kích thước theo hướng thứ hai, trong đó hướng thứ hai có thể đối diện với hướng thứ nhất, bằng cách đó giải phóng tác nhân gây bệnh đích từ phía cổng nạp của bộ lọc. Thể tích đệm huyền phù có thể nhỏ hơn thể tích của mẫu, và tác nhân gây bệnh đích có thể được cô đặc hơn trong mẫu tải nạp. Việc xử lý vật lý có thể bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với tác nhân bắt giữ được cố định trên nền rắn. Phương pháp còn có thể bao gồm, sau khi tiếp xúc, tách nền rắn ra khỏi mẫu. Tác nhân bắt giữ có thể là kháng thể bắt giữ. Tác nhân bắt giữ có thể là kháng thể có ái tính đối với các tế bào máu đỏ. Nền rắn có thể là hạt từ tính, các tác nhân bắt giữ có thể có ái tính đối với nhóm tế bào bao gồm một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích và phương pháp còn có thể bao gồm: (1) ủ các hạt từ tính với mẫu; (2) lắp khớp nam châm để kéo các hạt từ tính tới vị trí bên trong cấu trúc tải nạp mẫu; (3) rửa sạch mẫu không gắn kết; (4) giải phóng nam châm; và (5) tạo lại huyền phù các hạt từ tính và đưa huyền phù, bao gồm tác nhân gây bệnh đích gắn kết với hạt từ tính, tới buồng phân giải. Mẫu có thể là đờm và phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phản ứng phân giải, tạo va đập hạt với đờm để hóa lỏng mẫu. Việc tạo va đập hạt có thể bao gồm trộn đờm với hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép. Việc tạo va đập hạt có thể bao gồm trộn đờm với hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép và dithiothreitol. Trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới các giếng phân tích, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa axit nucleic

được làm giàu qua giá đỡ chất rắn xốp thứ hai. Giá đỡ chất rắn xốp thứ hai có thể giống như giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất. Axit nucleic được làm giàu có thể được trộn với chất liên kết nền trước khi đưa qua giá đỡ chất rắn thứ hai. Chất liên kết nền có thể là rượu hoặc dung dịch muối. Giá đỡ chất rắn xốp thứ hai có thể khác với giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất, và giá đỡ chất rắn thứ hai có thể có ái tính đối với axit nucleic và phương pháp có thể bao gồm thêm việc giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn thứ hai để tạo ra axit nucleic được làm giàu hai lần. Giá đỡ chất rắn xốp thứ hai có thể khác với giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp thứ hai, trong đó giá đỡ chất rắn thứ hai có thể hoặc không thể liên kết với axit nucleic và có thể có ái tính đối với một hoặc nhiều chất gây nhiễm, bằng cách đó loại bỏ chất gây nhiễm ra khỏi mẫu được phân giải.

Phương pháp có thể bao gồm thêm việc giải phóng khay ra khỏi sự ăn khớp với khối kẹp giữ và khối vít kín dễ vỡ sau khi hoàn thành việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt. Phương pháp có thể bao gồm thêm hiển thị kết quả được tạo ra sau bước tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc lưu trữ trong bộ nhớ máy tính kết quả được tạo ra sau bước tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc giữ khay theo hướng thẳng đứng trong khi tiến hành các bước xét nghiệm mẫu. Khay có thể được nghiêng không lớn hơn 30 độ trong khi ở hướng thẳng đứng. Khay có thể được nghiêng không lớn hơn 15 độ trong khi ở hướng thẳng đứng.

Theo một số phương án, trong bước kết hợp axit nucleic được làm giàu ở mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích, axit nucleic được làm giàu có thể kết hợp với chất phản ứng khô được chứa ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút được tạo ra từ vật liệu có thể truyền ở các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ trong ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục được sử dụng trong bước tiến hành.

Phương pháp có thể bao gồm thêm việc phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích sử dụng van quay trên khay và tín hiệu khí nén được đưa thêm vào trong van quay trong đó tín hiệu khí nén tiếp tục được đưa vào trong khi

bước tiến hành được tiến hành. Việc tiến hành bước tách có thể tạm thời tách mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Bước tách có thể được tiến hành sử dụng tín hiệu khí nén, hệ cơ học để làm bít tắc một hoặc nhiều kênh chất lưu để làm bít tắc một hoặc nhiều đoạn dẫn hoặc kênh của khay. Hệ cơ học có thể là một trong số van chèn đơn độc, nhiều van chèn, và thanh hàn nhiệt chưa được gia nhiệt. Việc tiến hành bước tách có thể tách lâu dài mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Sau khi tiến hành bước tách, một phần của khay có thể bị nóng chảy hoặc có thể bị biến dạng dẻo. Sau khi hoàn thành bước tiến hành, mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích có thể được tách từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích sử dụng van quay trên khay và tín hiệu khí nén được đưa vào trong van quay. Tín hiệu khí nén có thể tiếp tục được đưa vào trong khi tiến hành bước tách bằng cách di chuyển bộ phận hàn nhiệt tiếp xúc với khay để tách mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Sau khi tiến hành bước tách, bộ phận hàn nhiệt đơn có thể tách mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Bộ phận hàn nhiệt đơn có thể tách buồng chất thải trên khay. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc di chuyển bộ phận hàn nhiệt tiếp xúc với khay để làm kín mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc cung cấp áp suất khí nén trong khay trong khi di chuyển bộ phận hàn nhiệt tiếp xúc với khay. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc tạo ra vùng hàn nhiệt trong khay để tách mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc thu nhận hình ảnh thứ nhất về mức chất lỏng ở mỗi một trong số một hoặc nhiều buồng phân tích sau bước phân bố axit nucleic được làm giàu tới mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc thu nhận hình ảnh thứ hai về mức chất lỏng ở mỗi một trong số một hoặc nhiều buồng phân tích sau bước tách. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc xác định chất lượng hàn nhiệt bằng cách so sánh mức chất lỏng ở hình ảnh thứ nhất với mức chất lỏng ở hình ảnh thứ hai. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc quay van quay trên khay trước khi tiến hành

bước chuyển mẫu. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu tới buồng phân giải sử dụng tín hiệu khí nén được đưa vào giao diện khớp nối khí nén của khay. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm việc quay van quay trên khay trước khi thực hiện bước đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất sử dụng tín hiệu khí nén được đưa vào trong van quay. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm việc phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích sử dụng van quay trên khay và tín hiệu khí nén được đưa vào trong van quay.

Nói chung, theo một phương án, thiết bị bao gồm vỏ thiết bị, khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị, hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất được lắp trên khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị liền kề với lỗ cửa, hệ thống ghi hình ảnh thứ hai được lắp trên khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị được cấu hình để thu thập các hình ảnh từ vùng ghi hình ảnh thứ hai bên trong vỏ thiết bị, khung giá đỡ di chuyển bên trong vỏ thiết bị và có thể di chuyển so với khung giá đỡ cố định, hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất và hệ thống ghi hình ảnh thứ hai, hệ dẫn động trên khung giá đỡ cố định được cấu hình để định vị khung giá đỡ di chuyển so với giá đỡ cố định, và lỗ cửa được định vị ở vỏ thiết bị để truy nhập vào phần bên trong của vỏ thiết bị ở giữa khung giá đỡ cố định và khung giá đỡ di chuyển. Hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất được cấu hình để thu thập các hình ảnh từ vùng ghi hình ảnh thứ nhất bên trong vỏ thiết bị. Vùng ghi hình ảnh thứ hai có quan hệ không chồng chéo lên vùng ghi hình ảnh thứ nhất.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Khung giá đỡ di chuyển có thể được định vị ở giữa hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất và hệ thống ghi hình ảnh thứ hai. Bộ nối quay, bộ nối khí nén và khối nhiều chốt có thể được nối với và di chuyển với khung giá đỡ di chuyển. Khối nhiều chốt có thể được nối trực tiếp với hệ dẫn động. Khối nhiều chốt có thể được cấu hình để di chuyển cùng với bộ nối quay và bộ nối khí nén và độc lập với bộ nối quay và bộ nối khí nén. Lỗ cửa có thể là một khe. Khe có thể được căn thẳng để tiếp cận đường ray trên ở bên trong vỏ thiết bị được căn thẳng với phần trên của khe và đường ray dưới ở bên trong vỏ thiết bị được căn thẳng với phần dưới của khe. Thiết bị có thể bao gồm thêm cơ chế nạp và tổng ra bên trong vỏ thiết bị theo mối quan hệ trượt với đường ray dưới. Cơ chế nạp và tổng ra có thể di chuyển ở giữa vị trí nạp và vị trí được nạp. Khi ở vị trí

nap, cơ chế nạp và tổng ra có thể được định vị ở vị trí phía trước nhất về phía khe và khi ở vị trí được nạp, cơ chế nạp và tổng ra có thể được ăn khớp với cảm biến vị trí nạp. Cảm biến vị trí nạp có thể cung cấp chỉ dẫn điện tử khi cơ chế nạp và tổng ra đã dịch chuyển vào trong vị trí được nạp. Thiết bị có thể bao gồm thêm bộ gia nhiệt thứ nhất và bộ gia nhiệt thứ hai được lắp trên khung giá đỡ cố định. Bộ gia nhiệt thứ nhất có thể được định vị để gia nhiệt một phần của khung giá đỡ cố định ở giữa vùng ghi hình ảnh thứ nhất và vùng ghi hình ảnh thứ hai. Bộ gia nhiệt thứ hai có thể được định vị để gia nhiệt một phần của khung giá đỡ cố định chỉ duy nhất ở bên trong vùng ghi hình ảnh thứ hai. Thiết bị có thể bao gồm thêm một kênh trong khung giá đỡ cố định và cụm hàn nhiệt được định vị để di chuyển chi tiết gia nhiệt qua kênh. Kênh có thể được định vị trên khung giá đỡ cố định để cho phép chi tiết gia nhiệt tương tác bên trong vỏ thiết bị ở giữa vùng ghi hình ảnh thứ nhất và vùng ghi hình ảnh thứ hai. Kênh có thể được định vị bên trong khung giá đỡ cố định sao cho chi tiết gia nhiệt có thể tiến hành thao tác hàn nhiệt trực tiếp liên kề với nhưng ở bên ngoài của vùng ghi hình ảnh thứ hai. Khung giá đỡ di chuyển có thể chặn một phần kênh khi khung giá đỡ di chuyển được định vị ở vị trí gần nhất với khung giá đỡ cố định.

Nói chung, theo một phương án, thiết bị bao gồm vỏ thiết bị, khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị, khung giá đỡ di chuyển bên trong vỏ thiết bị và có thể di chuyển so với khung giá đỡ cố định, hệ dẫn động được cấu hình để định vị khung giá đỡ di chuyển so với khung giá đỡ cố định, lỗ cửa được định vị ở vỏ thiết bị để truy nhập vào phần bên trong của vỏ thiết bị ở giữa khung giá đỡ cố định và khung giá đỡ di chuyển; và đường ray trên và đường ray dưới ở vỏ thiết bị được định vị liên kề với lỗ cửa, trong đó khay định vị ở giữa đường ray trên và đường ray dưới giữ nguyên ở vị trí thẳng đứng ở giữa khung giá đỡ cố định và khung giá đỡ di chuyển.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Thiết bị có thể bao gồm thêm dấu hiệu bên trong đường ray trên hoặc đường ray dưới được định vị để gây cản trở cho sự di chuyển của khay khi được căn thẳng không thích hợp đối với đường ray trên và đường ray dưới. Thiết bị có thể bao gồm thêm bộ phận nạp và tổng ra bên trong vỏ thiết bị được định vị để ăn khớp với khay di chuyển dọc theo đường ray trên và đường ray dưới. Thiết bị có thể bao gồm thêm cụm then và chốt được định vị liên kề với đường ray trên được làm thích ứng để bắt khớp chốt với khay di chuyển dọc theo đường ray trên. Thiết bị có thể bao gồm thêm

màn hiển thị cảm ứng ở phía ngoài vỏ thiết bị. Thiết bị có thể bao gồm thêm môđun giao tiếp di động bên trong vỏ thiết bị. Môđun giao tiếp di động có thể liền kề với lỗ cửa. Thiết bị có thể bao gồm thêm bộ gia nhiệt khay, hệ nam châm dẫn động, bộ gia nhiệt hóa học, động cơ bù nước, camera phản ứng và cụm hàn nhiệt được ghép với khung giá đỡ cố định và được định vị để tương tác với phản tương ứng của khay được định vị ở giữa đường ray trên và đường ray dưới. Thiết bị có thể bao gồm thêm hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất được lắp trên khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị liền kề với lỗ cửa. Hệ thống ghi hình ảnh thứ nhất có thể được cấu hình để thu thập các hình ảnh từ vùng ghi hình ảnh thứ nhất bên trong vỏ thiết bị và hệ thống ghi hình ảnh thứ hai có thể được lắp trên khung giá đỡ cố định bên trong vỏ thiết bị được cấu hình để thu thập các hình ảnh từ vùng ghi hình ảnh thứ hai bên trong vỏ thiết bị. Vùng ghi hình ảnh thứ hai có thể có quan hệ không chồng chéo với vùng ghi hình ảnh thứ nhất. Vùng ghi hình ảnh thứ nhất có thể bao gồm nhãn khay được định vị bên trong vỏ thiết bị ở giữa đường ray trên và đường ray dưới. Vùng ghi hình ảnh thứ hai có thể bao gồm một hoặc nhiều buồng phân tích của khay được định vị bên trong vỏ thiết bị ở giữa đường ray trên và đường ray dưới. Thiết bị có thể bao gồm thêm khối kẹp giữ, khối bít kín dễ vỡ, bộ dẫn động van, giao diện khớp nối khí nén, kẹp nhiệt, và hệ nam châm được dẫn động được ghép để di chuyển cùng với khung giá đỡ di chuyển trong khi vận hành hệ dẫn động. Thiết bị có thể bao gồm thêm khoang chứa đầy liền kề với bộ gia nhiệt hóa học và quạt nối thông lưu thể học với khoang chứa đầy. Thiết bị có thể bao gồm thêm lưỡi hàn nhiệt được định vị để di chuyển so với khung chặn độ sâu. Lưỡi hàn nhiệt có thể được ghép với động cơ truyền động tuyến tính và lò xo với đệm trục.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng. Môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được sắp xếp để sử dụng trong khi khay ở hướng thẳng đứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều ống dẫn nạp chất lỏng được bố trí để chảy vào trong phần trên của buồng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán tích hợp và một hoặc nhiều ống dẫn xả chất lỏng được sắp xếp để chảy ra khỏi phần dưới của buồng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán

tích hợp. Buồng có thể là một hoặc nhiều trong số các buồng phân giải, buồng định lượng, buồng dung dịch đệm rửa hoặc buồng dung dịch đệm rửa giải. Buồng có thể bao gồm thêm cụm lọc nối thông lưu thể học với ống dẫn xả chất lỏng của buồng. Môđun phân giải có thể bao gồm bộ phận trộn có buồng phân giải định hướng thẳng đứng chứa chất phân giải và thanh khuấy không được từ tính hóa. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được tạo ra từ kim loại có độ thấm từ để phản ứng với từ trường quay được cảm ứng giữa chi tiết từ dẫn động và chi tiết từ được dẫn động của hệ dẫn động từ tính. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được phủ bằng vật liệu không thấm để phòng tránh sự ăn mòn bởi dung dịch đệm phân giải hóa học trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng. Khi sử dụng bên trong thiết bị chẩn đoán, thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được bố trí ở giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động của bộ phận trộn từ tính trong thiết bị chẩn đoán. Hệ nam châm dẫn động có thể được cấu hình để quay thanh khuấy không được từ tính hóa bên trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng ít nhất 1000 vòng/phút. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải trong đó buồng phân giải định hướng thẳng đứng có thể được tách khỏi các môđun khác trên khay bằng vòng đệm kín dễ vỡ thứ nhất nối thông lưu thể học với cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và vòng đệm kín dễ vỡ thứ hai nối thông lưu thể học với cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm thẻ lưu thể học và nắp đậy. Thẻ lưu thể học có thể bao gồm thêm màng thứ nhất kết dính vào bề mặt của ít nhất một phần của thẻ lưu thể học. Màng thứ nhất có thể tạo thành một bề mặt của một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp trên nắp đậy. Dấu hiệu can thiệp có thể được định cỡ và được định vị để tương tác với một trong số đường ray trên hoặc đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Độ dày của thẻ lưu thể học có thể được lựa chọn để bố trí trượt bên trong đường ray trên và đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Tổng thể tích xử lý mẫu của khay chẩn đoán tích hợp có thể có liên quan tới độ dày của khay tương ứng với khoảng cách ở giữa một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được tạo thành trong thẻ lưu thể học và màng thứ nhất. Thiết bị chẩn đoán có thể được làm thích

ứng và được cấu hình để phù hợp với sự thay đổi của độ dày của khay bằng cách gia tăng độ rộng của lỗ cửa của thiết bị chẩn đoán để phù hợp với độ dày gia tăng của khay hoặc khoảng dịch chuyển của hệ thống kẹp giữ khay của thiết bị chẩn đoán được làm thích ứng để phù hợp với độ dày gia tăng của khay. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mặt trước khay và mặt sau khay tạo thành khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới. Mỗi một trong số khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới có thể được định cỡ và được định vị để ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới của thiết bị chẩn đoán. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp bên trong khoảng phân tách trên hoặc khoảng phân tách dưới được định vị để đảm bảo khay ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới theo hướng mong muốn. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm nhiều buồng kín để vỡ nổi thông lưu thể học với ít nhất một hoặc nhiều trong số các môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế hoặc môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mã đọc được trên máy được làm thích ứng và được cấu hình để nhận dạng khay với thiết bị chẩn đoán hoặc hình ảnh đánh dấu nhận dạng bệnh nhân.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp bao gồm bộ phận công lấy mẫu có buồng nạp đầy, buồng định lượng, và buồng xả tràn được bố trí theo kiểu nổi thông lưu thể học, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun nạp nổi thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nổi thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Buồng định lượng có thể bao gồm cửa sổ quan sát trong suốt để quan sát độ cao của mẫu bên trong buồng định lượng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm phao hình cầu trong buồng định lượng được làm thích ứng để sử dụng với cửa sổ quan sát trong suốt. Buồng nạp đầy có thể bao gồm nắp chụp có thể vận hành để truy cập vào buồng nạp đầy. Nắp chụp có thể được định vị để tương tác với công cụ đóng của thiết bị chẩn đoán. Khay có thể ở hướng thẳng đứng khi sử dụng bên trong thiết bị chẩn đoán và kênh chất lỏng kết nối cửa xả ở phần dưới của buồng nạp đầy với cửa nạp vào buồng định lượng nằm ở phần trên của buồng định lượng. Buồng định lượng có thể bao gồm cửa sổ quan sát trong suốt. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm bóng nổi bên trong buồng định lượng. Bóng nổi này có thể điều chỉnh để xuất hiện liền kề với cửa sổ quan sát trong suốt cho phép đánh giá độ cao của chất lỏng mẫu trong

buồng định lượng. Buồng định lượng có thể bao gồm bóng nổi để đánh giá độ cao của chất lỏng mẫu trong buồng định lượng.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải bao gồm bộ phận trộn có buồng phân giải chứa chất phân giải và thanh khuấy không được từ tính hóa, môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được tạo ra từ kim loại có độ thấm từ để phản ứng với từ trường quay được cảm ứng giữa chi tiết từ dẫn động và chi tiết từ được dẫn động của hệ dẫn động từ tính. Kim loại có thể bao gồm thép ferit không gỉ hoặc thép không gỉ kép. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được tạo ra từ kim loại được lựa chọn từ nhóm gồm thép cacbon, thép cacbon nhẹ, thép hợp kim thấp, thép công cụ, hợp kim kim loại chứa niken, hợp kim kim loại chứa coban, thép không gỉ không austenit, thép không gỉ loại ferit bao gồm thép 430, thép Atlas CR12, thép 444, thép F20S, thép loại kép bao gồm thép 2205, thép 2304, thép 2101, thép 2507 và thép loại martensit như thép 431, thép 416, thép 420 và thép 440C. Kim loại có thể có độ thấm từ để phản ứng với từ trường quay được tạo ra bên trong buồng trộn. Kim loại có thể có độ thấm từ 500 đến 1000000. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được phủ bằng vật liệu không thấm để phòng tránh sự ăn mòn bởi dung dịch đệm phân giải hóa học trong buồng phân giải. Vật liệu không thấm có thể là PTFE, parylen C, parylen D, perfloropolyete được chức hóa (PFPE), xylan flopolyme, epoxy, hoặc uretan. Khi sử dụng bên trong thiết bị chẩn đoán, thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được bố trí ở giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động của bộ phận trộn từ tính trong thiết bị chẩn đoán. Hệ nam châm dẫn động có thể được cấu hình để quay thanh khuấy không được từ tính hóa bên trong buồng phân giải ở tốc độ ít nhất 1000 vòng/phút. Chất phân giải có thể là tác nhân cơ học. Tác nhân cơ học có thể là hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép. Chất phân giải có thể là tác nhân hóa học. Tác nhân hóa học có thể là chất tẩy anion, chất tẩy cation, chất tẩy không ion hoặc tác nhân hoạt động hỗn loạn (chaotropic). Khay có thể được cấu hình để xét nghiệm một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích là virus hoặc vi khuẩn gram âm. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm cửa nạp chất lỏng nối thông lưu thể học với buồng phân giải và cửa xả

chất lỏng nối thông lưu thể học với buồng phân giải và cụm lọc nối thông lưu thể học với cửa xả chất lỏng của buồng phân giải. Khay chặn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải và cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải trong đó buồng phân giải có thể được tách khỏi các môđun khác trên khay bởi vòng đệm kín dễ vỡ thứ nhất nối thông lưu thể học với cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải và vòng đệm kín dễ vỡ thứ hai nối thông lưu thể học với cửa xả chất lỏng của buồng phân giải. Khay chặn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm buồng đối chứng xử lý có cửa nạp, cửa xả và nút bao gồm đối chứng xử lý trong đó buồng đối chứng xử lý nối thông lưu thể học với cửa nạp buồng phân giải.

Nói chung, khay chặn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế bao gồm van quay bao gồm (a.) stato bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn, mỗi một đoạn dẫn bao gồm cửa ở mặt stato; (b.) rôto được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng chảy có cửa nạp và cửa xả ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy bao gồm giá đỡ chất rắn xốp; và (c.) chi tiết giữ làm nghiêng stato và rôto cùng nhau ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bít kín chất lỏng, và môđun phản ứng. Môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Van quay có thể bao gồm thêm miếng đệm ở giữa mặt stato và mặt lắp van của rôto. Stato có thể bao gồm vòng đệm có thể dịch chuyển được để ngăn chặn miếng đệm không bịt kín đối với ít nhất một trong số rôto và stato. Khi vòng đệm được dịch chuyển, miếng đệm có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Khi khay được định vị bên trong thiết bị chặn đoán, việc ăn khớp với bộ dẫn động rôto của thiết bị chặn đoán có thể dịch chuyển vòng đệm và có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Chuyển động quay được tiến hành bởi bộ dẫn động rôto của thiết bị chặn đoán có thể dịch chuyển vòng đệm và có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Khay chặn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống trên vòng giữ và ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống trên rôto. Trong khi ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống của vòng giữ được bắt khớp với ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống của rôto, có thể ngăn chặn được việc bịt kín rôto và stato. Chuyển động tương đối giữa ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống trên vòng giữ và ít nhất một cặp gờ và các khoảng trống trên rôto có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo

cách kín lồng. Khi khay được định vị bên trong thiết bị chẩn đoán, việc ăn khớp với bộ dẫn động rôto của thiết bị chẩn đoán có thể tạo ra chuyển động tương đối ở giữa ít nhất hai cặp gờ và các khoảng trống trên vòng giữ và rôto mà có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lồng. Chuyển động quay ít hơn một vòng quay đầy đủ của rôto được tiến hành bởi bộ dẫn động rôto của thiết bị chẩn đoán có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lồng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm miếng đệm được đặt xen vào giữa giao diện khớp nối rôto-stato. Van quay có thể được duy trì trong điều kiện bảo quản trong khi phần có ren của vòng giữ được bắt khớp với phần có ren của rôto. Chuyển động tương đối ở giữa phần có ren của vòng giữ và phần có ren của rôto có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lồng. Khi khay được định vị bên trong thiết bị chẩn đoán, việc ăn khớp với bộ dẫn động rôto của thiết bị chẩn đoán có thể tạo ra chuyển động tương đối ở giữa phần có ren của vòng giữ và phần có ren của rôto. Chuyển động quay ít hơn một vòng quay đầy đủ của rôto được tiến hành bởi bộ dẫn động rôto của thiết bị chẩn đoán có thể bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lồng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm miếng đệm được đặt xen ở mặt phân giới rôto-stato. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm bộ phận thu gom chất thải, ngăn chứa dung dịch đệm rửa và ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm giao diện khớp nối khí nén nối thông lưu thể học với ít nhất môđun tinh chế. Giá đỡ chất rắn xốp có thể là polyme. Giá đỡ chất rắn xốp có thể được lựa chọn từ nhóm gồm nhôm oxit, silic oxit, xelit, gốm, kim loại oxit, thủy tinh xốp, thủy tinh xốp được điều chỉnh, các polyme hydrat cacbon, polysacarit, agaroza, Sepharose™, Sephadex™, dextran, xenluloza, tinh bột, chitin, zeolit, polyme tổng hợp, polyvinyl ete, polyetylen, polypropylen, polystyren, nylon, polyacrylat, polymetacrylat, polyacrylamit, anhydrit polymaleic, các màng, các sợi rỗng và sợi, và sự kết hợp bất kỳ giữa chúng. Mặt lắp van của rôto có thể bao gồm miếng đệm được đặt xen vào giữa giao diện khớp nối rôto-stato. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm đầu nối chất lỏng hoặc bộ lựa chọn chất lỏng có thể tích được định kích thước để cung cấp phân phân ước dịch lỏng khi được nạp đầy. Rôto có thể bao gồm nhiều kênh dòng chảy, mỗi một kênh dòng chảy có thể bao gồm cửa nạp, cửa xả, và giá đỡ chất rắn xốp. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm đầu nối chất lỏng hoặc bộ lựa chọn chất lỏng có thể tích được định kích thước để cung cấp phân phân ước dịch lỏng khi

được nạp đầy. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm bộ phận thu gom chất thải, ngăn chứa dung dịch đệm rửa và ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng bao gồm nhiều buồng phân tích riêng biệt. Ít nhất một thành ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt được bố trí nút bao gồm thân với bề mặt đáy; lỗ cửa trung tâm ở thân; và chất phản ứng khô trên bề mặt đáy, trong đó thân được tạo ra từ vật liệu có thể truyền các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ ở ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục. Môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Phương án này và các phương án khác về buồng phân tích của khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm nút có một hoặc nhiều hoặc sự kết hợp của các dấu hiệu sau. Bề mặt đáy của thân nút có thể bao gồm khoang ở bề mặt đáy với chất phản ứng khô bên trong khoang. Nút có thể có độ dày nút giữa đáy mở trung tâm và đáy ở thân nút, và ngoài ra, trong đó độ sâu của khoang là nhỏ hơn 90% của độ dày nút, là nhỏ hơn 70% của độ dày nút hoặc là nhỏ hơn 50% của độ dày nút. Nút có thể có lớp hoàn thiện bóng hoặc trơn nhẵn tạo thuận lợi cho việc truyền bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ. Nút có thể có chất phản ứng khô mà có thể được lựa chọn từ nhóm gồm các chất phản ứng tổng hợp axit nucleic, axit nucleic, nucleotit, nucleobazơ, nucleosit, monome, chất phản ứng phát hiện, chất xúc tác hoặc sự kết hợp giữa chúng. Chất phản ứng khô có thể là màng liên tục dính vào bề mặt đáy của nút. Chất phản ứng khô có thể là chất phản ứng đông khô. Thân của nút có thể nhô vào trong để nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu tại đó, thân của nút nhô vào trong để nguyên khối của buồng phân tích. Theo một số phương án, trong bước kết hợp axit nucleic được làm giàu ở mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích, axit nucleic được làm giàu có thể kết hợp với chất phản ứng khô được chứa ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút được tạo ra từ vật liệu có thể truyền ở các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ trong ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục được sử dụng trong bước tiến hành. Theo một khía cạnh, bề mặt của nút có chất phản ứng khô cũng được sử dụng trong bước tiến hành

phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt. Các hình ảnh được thu thập qua bề mặt nút mà chứa chất phản ứng khô được xử lý là một phần phát hiện của sản phẩm khuếch đại bên trong buồng phân tích.

Theo các phương án bổ sung, khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm chu vi khay. Mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt có thể nối thông với buồng khí và mỗi một buồng khí ở gần với chu vi khay hơn nút ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm chu vi khu vực phản ứng. Mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt có thể nối thông với buồng khí và ngoài ra, trong đó mỗi một nút ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt có thể ở bên trong chu vi khu vực phản ứng và mỗi một buồng khí là ở bên ngoài của chu vi khu vực phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm chu vi khay và chu vi khu vực phản ứng trong đó mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt có thể nối thông với buồng khí và mỗi một buồng khí ở gần chu vi khay hơn nút ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt và nằm ở bên ngoài của chu vi khu vực phản ứng và mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt nằm ở bên trong chu vi khu vực phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng tới mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt của môđun phản ứng. Mỗi một trong số ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng có thể bao gồm thêm vùng hàn nhiệt. Việc hàn nhiệt ở vùng hàn nhiệt về dịch lỏng có thể tách riêng môđun phản ứng ra khỏi môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng bao gồm một hoặc nhiều buồng phân tích. Mỗi một buồng phân tích bao gồm: (1) cửa nạp hình nêm; (2) cửa xả hình nêm; (3) nút bao gồm bề mặt đáy và lỗ cửa trung tâm ở thân, trong đó thân được tạo ra từ vật liệu có thể truyền các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ ở ít nhất một trong số phổ tử ngoại, phổ màu xanh lam, phổ màu xanh lục và phổ màu đỏ; (4) hai đường biên cong, trong đó mỗi một đường biên cong kéo dài từ cửa nạp hình nêm tới cửa xả hình nêm sao cho cùng với nhau, hai đường biên cong và nút bao quanh một thể tích của buồng phân tích; và (5) gờ vai kéo dài từ mỗi một đường biên cong trong đó nút tiếp xúc mỗi một gờ vai sao cho đường biên của buồng phân tích được cung cấp bởi hai đường biên cong, các gờ vai kéo dài từ mỗi một trong số các đường biên cong và nút.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp, bao gồm môđun nạp; môđun phân giải; môđun tinh chế; và môđun phản ứng. Ngoài ra hoặc theo cách tùy ý, môđun phản ứng có thể cũng bao gồm đường dẫn chất lỏng chung, và nhiều đường dẫn chất lỏng độc lập, liên tục kết nối với đường dẫn chất lỏng chung. Hơn nữa, mỗi một đường dẫn chất lỏng độc lập, liên tục cũng nối thông lưu thể học với buồng phân tích, và khoang khí nén, và trong đó buồng phân tích được kết nối với đường dẫn chất lỏng chung, buồng phân tích có thể tích chất lỏng được xác định một phần bởi nút có chất phản ứng khô. Theo các khía cạnh bổ sung, khoang khí nén, bao gồm thể tích khí nén, được kết nối với đường dẫn chất lỏng chung thông qua buồng phân tích. Hơn nữa, mỗi một đường dẫn chất lỏng trong số nhiều đường dẫn chất lỏng độc lập, liên tục là hệ thống kín ngoại trừ phần nối ở giữa buồng phân tích và nguồn chất lỏng chung. Theo các khía cạnh bổ sung, mỗi một buồng phân tích bao gồm buồng dạng côn kép mà buồng này bao gồm cửa nạp hình nêm nối thông lưu thể học với đầu cuối của ống dẫn vào của đường dẫn chất lỏng, cửa xả hình nêm nối thông lưu thể học với đầu cuối của khoang khí nén, và hai đường biên cong, trong đó mỗi một đường biên cong kéo dài từ cửa nạp hình nêm tới cửa xả hình nêm sao cho, cùng với nhau, hai đường biên cong bao quanh thể tích của buồng phân tích. Cũng có gờ vai kéo dài từ mỗi một đường biên cong trong đó nút tiếp xúc với mỗi một gờ vai sao cho đường biên của buồng phân tích được tạo ra bởi hai đường biên cong, các gờ vai kéo dài từ mỗi một trong số các đường biên cong và nút. Ngoài ra, môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Hai đường biên cong có thể được tạo thành trong đế nguyên khối hoặc thể lưu thể học của khay. Thân của nút có thể nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu tại đó, thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng bao gồm bộ phận bảo quản chất phản ứng chứa bao có khả năng giữ mẫu lỏng hoặc rắn, bao này bao gồm miệng, đầu đóng kín và thành kéo dài từ đầu đóng kín tới miệng, trong đó bao có dạng hình bầu dục và thành được làm tròn, và trong đó đầu đóng kín và thành xác định thể tích bên trong

có bề mặt cơ bản là trơn. Môđun nạp nổi thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nổi thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng chứa bao có khả năng giữ mẫu lỏng hoặc rắn. Bao này bao gồm bề mặt bên trong kéo dài từ đáy của bao này tới miệng hình bầu dục ở đầu trên của bao và lớp phẳng được gắn xung quanh miệng hình bầu dục của bao này và được định hướng ở cùng mặt phẳng với miệng hình bầu dục của bao này. Bề mặt bên trong này cơ bản là trơn nhẵn và bao gồm hình lõm kéo dài từ đáy của bao. Lớp phẳng này bao gồm bề mặt phía trên và bề mặt đáy. Bề mặt phía trên này được căn thẳng với bề mặt bên trong của bao này ở miệng hình bầu dục để tạo ra bề mặt liên tục. Môđun nạp nổi thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nổi thông lưu thể học với môđun phản ứng.

Các phương án này và phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Bao nêu trên có thể có khả năng giữ thể tích từ xấp xỉ 50 μL đến xấp xỉ 200 μL hoặc miệng hình bầu dục nêu trên có thể được chứa bên trong một diện tích 9 mm x 9 mm. Bao này có thể bao gồm chất phản ứng khô. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm thể lưu thể học và nắp đậy. Ít nhất hai trong số môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng có thể được tạo thành trong hoặc được đỡ bởi thể lưu thể học. Ít nhất hai trong số môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng có thể được tạo thành trong hoặc được đỡ bởi nắp đậy. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm khe được định vị để ăn khớp với cụm then và chốt của thiết bị chẩn đoán để bắt chặt khay chẩn đoán tích hợp ở vị trí xét nghiệm bên trong thiết bị chẩn đoán. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp trên nắp đậy. Dấu hiệu can thiệp có thể được định cỡ và được định vị để tương tác với một trong số đường ray trên hoặc đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Độ dày của thể lưu thể học có thể được lựa chọn để bố trí trượt bên trong đường ray trên và đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Tổng thể tích xử lý mẫu của khay chẩn đoán tích hợp có thể được cung cấp bằng cách gia tăng độ dày của khay. Thiết bị chẩn đoán có thể được làm thích ứng và được cấu hình để phù hợp với độ dày gia tăng của khay bằng cách gia tăng độ rộng của lỗ cửa của thiết bị chẩn đoán để phù hợp với độ dày gia tăng của khay hoặc khoảng dịch chuyển của hệ thống kẹp giữ khay của thiết bị chẩn đoán được làm thích ứng để phù hợp với độ dày gia tăng của

khay. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mặt trước khay và mặt sau khay tạo thành khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới. Mỗi một khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới có thể được định cỡ và được định vị để ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới của thiết bị. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp bên trong khoảng phân tách trên hoặc khoảng phân tách dưới được định vị để đảm bảo khay ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới theo hướng mong muốn. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm nhiều buồng kín dễ vỡ nổi thông lưu thể học với ít nhất một hoặc nhiều trong số các môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế hoặc môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm phần nhấn. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều dấu hiệu đọc được trên máy chỉ ra loại mẫu được sử dụng trong khay hoặc tác nhân gây bệnh đích được phát hiện. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm giao diện khớp nối khí nén. Trước khi nạp khay vào trong thiết bị chẩn đoán, buồng phân giải trong khay có thể chứa dung dịch đệm phân giải. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mã đọc được trên máy được làm thích ứng và được cấu hình để nhận dạng khay với thiết bị chẩn đoán hoặc dấu hiệu nhận dạng bệnh nhân. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm màng kết dính vào bề mặt của đế nguyên khối, trong đó màng tạo thành một thành của buồng phân tích. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm màng thứ nhất kết dính vào bề mặt của ít nhất một phần của khay. Màng thứ nhất có thể tạo ra một thành của một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm màng thứ hai kết dính vào màng thứ nhất. Màng thứ hai có thể có nhiệt độ nóng chảy cao hơn so với màng thứ nhất. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm vùng hàn nhiệt được tạo ra ở mỗi một trong số các đường dẫn chất lỏng sử dụng màng thứ nhất hoặc màng thứ hai trong đó vùng hàn nhiệt bịt kín đường dẫn chất lỏng chung từ buồng phân tích và buồng khí nén. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm nền nhô bên trong mỗi một trong số nhiều đường dẫn chất lỏng độc lập, liên tục, nền nhô được định vị ở giữa cửa nạp vào buồng phân tích và đường dẫn chất lỏng chung trong đó vùng hàn nhiệt được tạo ra sử dụng một phần của nền nhô.

Nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp có buồng nạp đầy bên trong khay có thể tích đủ để giữ mẫu, cửa nạp chất lỏng nổi thông lưu thể học với buồng nạp đầy, cửa xả chất lỏng nổi thông lưu thể học với buồng nạp

đầy; môđun phân giải; môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng. Ngoài ra, môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được sắp xếp để sử dụng trong khi khay ở hướng thẳng đứng. Ngoài ra, khi khay đang ở hướng nạp mẫu nằm ngang, cửa nạp chất lỏng tiếp cận buồng nạp đầy thông qua bề mặt phía trên của khay và khi khay đang ở hướng xử lý mẫu thẳng đứng, cửa nạp chất lỏng được định vị liền kề với phần trên của buồng nạp đầy và cửa xả chất lỏng được bố trí để mẫu chảy ra khỏi phần dưới của buồng nạp đầy.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm một hoặc nhiều ống dẫn nạp chất lỏng được bố trí để chảy vào trong phần trên của buồng định hướng thẳng đứng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán tích hợp và một hoặc nhiều ống dẫn xả chất lỏng được sắp xếp để chảy ra khỏi phần dưới của buồng định hướng thẳng đứng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán tích hợp. Buồng định hướng thẳng đứng có thể bao gồm thêm cụm lọc nối thông lưu thể học với ống dẫn xả chất lỏng ra khỏi buồng định hướng thẳng đứng. Môđun phân giải có thể bao gồm bộ phận trộn có buồng phân giải định hướng thẳng đứng chứa chất phân giải và thanh khuấy không được từ tính hóa. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được tạo ra từ kim loại có độ thấm từ để phản ứng với từ trường quay được cảm ứng giữa chi tiết từ dẫn động và chi tiết từ được dẫn động của hệ dẫn động từ tính. Thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được phủ bằng vật liệu không thấm để phòng tránh sự ăn mòn bởi dung dịch đệm phân giải hóa học trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng. Khi sử dụng bên trong thiết bị chẩn đoán, thanh khuấy không được từ tính hóa có thể được bố trí ở giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động của bộ phận trộn từ tính trong thiết bị chẩn đoán. Hệ nam châm dẫn động có thể được cấu hình để quay thanh khuấy không được từ tính hóa bên trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng ít nhất 1000 vòng/phút. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải. Buồng phân giải định hướng thẳng đứng có thể được tách khỏi các môđun khác trên khay bởi vòng đệm kín dễ vỡ thứ nhất nối thông lưu thể học với cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và vòng đệm kín dễ vỡ thứ hai nối thông lưu thể học với cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể

bao gồm thêm thẻ lưu thẻ học và nắp đậy. Thẻ lưu thẻ học có thể bao gồm thêm màng thứ nhất kết dính vào bề mặt của ít nhất một phần của thẻ lưu thẻ học, trong đó màng thứ nhất tạo thành một bề mặt của một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp trên nắp đậy. Dấu hiệu can thiệp có thể được định cỡ và được định vị để tương tác với một trong số đường ray trên hoặc đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Độ dày của thẻ lưu thẻ học có thể được lựa chọn để bố trí trượt bên trong đường ray trên và đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán. Tổng thể tích xử lý mẫu của khay chẩn đoán tích hợp có thể có liên quan tới độ dày của khay tương ứng với khoảng cách ở giữa một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được tạo thành trong thẻ lưu thẻ học và màng thứ nhất. Thiết bị chẩn đoán được làm thích ứng và được cấu hình để phù hợp với sự thay đổi của độ dày của khay bằng cách gia tăng độ rộng của khe nạp của thiết bị chẩn đoán để phù hợp với độ dày gia tăng của khay hoặc khoảng dịch chuyển của hệ thống kẹp giữ khay của thiết bị chẩn đoán có thể được làm thích ứng để phù hợp với độ dày gia tăng của khay. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mặt trước khay và mặt sau khay tạo thành khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới. Mỗi một trong số khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới có thể được định cỡ và được định vị để ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới của thiết bị chẩn đoán. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm dấu hiệu can thiệp bên trong khoảng phân tách trên hoặc khoảng phân tách dưới được định vị để đảm bảo khay ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới theo hướng mong muốn. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm nhiều buồng kín dễ vỡ nối thông lưu thẻ học với ít nhất một hoặc nhiều trong số các môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế hoặc môđun phản ứng. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mã đọc được trên máy được làm thích ứng và được cấu hình để nhận dạng khay với thiết bị chẩn đoán hoặc hình ảnh đánh dấu nhận dạng bệnh nhân.

Theo phương án thực hiện thay thế khác nữa, sáng chế đề cập đến khay chẩn đoán tích hợp có môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế. Môđun tinh chế cũng bao gồm môđun tinh chế có van quay. Van quay có thể cũng bao gồm stato bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn, mỗi một đoạn dẫn bao gồm cửa ở mặt stato; rôto được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng

chảy có cửa nạp và cửa xả ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy bao gồm giá đỡ chất rắn xốp, và chi tiết giữ làm nghiêng stato và rôto cùng nhau ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bít kín chất lỏng. Khay tích hợp cũng bao gồm môđun phản ứng. Môđun phản ứng bao gồm nhiều buồng phân tích riêng biệt, trong đó ít nhất một bề mặt ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt được tạo ra bởi nút. Mỗi một nút bao gồm, ví dụ, thân với bề mặt đáy, lỗ cửa trung tâm ở thân và chất phản ứng khô trên bề mặt đáy. Ngoài ra, thân được tạo ra từ vật liệu có thể truyền các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ ở ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục. Ngoài ra, môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng. Ngoài ra, môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được sắp xếp để sử dụng trong khi khay ở hướng thẳng đứng.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Bề mặt đáy của thân nút có thể bao gồm khoang ở bề mặt đáy với chất phản ứng khô bên trong khoang. Nút có thể có độ dày nút giữa đáy mở trung tâm và đáy ở thân nút, và ngoài ra, độ sâu của khoang có thể nhỏ hơn 90% của độ dày nút, có thể nhỏ hơn 70% của độ dày nút hoặc có thể nhỏ hơn 50% của độ dày nút. Nút có thể có lớp hoàn thiện bóng hoặc trơn nhẵn tạo thuận lợi cho việc truyền bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ. Chất phản ứng khô có thể được lựa chọn từ nhóm gồm các chất phản ứng tổng hợp axit nucleic, axit nucleic, nucleotit, nucleobazơ, nucleosit, monome, chất phản ứng phát hiện, chất xúc tác hoặc sự kết hợp giữa chúng. Thân của nút có thể nhô vào trong để nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu tại đó, thân của nút nhô vào trong để nguyên khối của buồng phân tích. Khay chứa đoán tích hợp có thể bao gồm thêm ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng tới mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt của môđun phản ứng. Mỗi một một trong số ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng có thể bao gồm thêm vùng hàn nhiệt. Việc hàn nhiệt ở vùng hàn nhiệt về dịch lỏng có thể tách riêng môđun phản ứng ra khỏi môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế. Môđun tinh chế có thể bao gồm thêm van quay bao gồm: (a) stato bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn, mỗi một đoạn dẫn bao gồm cửa ở mặt stato; (b) rôto được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng chảy có cửa nạp và cửa xả ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy có thể bao gồm giá

đỡ chất rắn xốp; và (c.) chi tiết giữ làm nghiêng stato và rôto cùng nhau ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bít kín chất lỏng. Van quay có thể bao gồm thêm miếng đệm ở giữa mặt stato và mặt lắp van của rôto. Stato có thể bao gồm vòng đệm có thể dịch chuyển được để ngăn chặn miếng đệm không bít kín đối với ít nhất một trong số rôto và stato, và khi vòng đệm được dịch chuyển, miếng đệm có thể bít kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Khi khay được định vị bên trong thiết bị chẩn đoán, việc ăn khớp với bộ phận dẫn động van của thiết bị chẩn đoán có thể dịch chuyển vòng đệm và bít kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Môđun tinh chế có thể bao gồm thêm bộ phận thu gom chất thải, ngăn chứa dung dịch đệm rửa và ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải. Khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm thêm mặt phân giới khí nén nổi thông lưu thể học với ít nhất môđun tinh chế. Môđun nạp có thể bao gồm thêm chất chống tạo bọt khô. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm việc kết hợp mẫu với chất chống tạo bọt khô ở bộ phận cổng lấy mẫu trước bước nhận.

Nói chung, theo một phương án, phương pháp xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích bao gồm các bước: (1) tiếp nhận khay có bộ phận cổng lấy mẫu chứa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích; (2) đưa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích vào buồng phân giải bên trong khay có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó; (3) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải; (4) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp bên trong khay để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp; (5) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất để tạo ra axit nucleic được làm giàu; (6) đưa axit nucleic được làm giàu vào trong buồng bù nước bên trong khay chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô; (7) sau khi đưa dung dịch chất phân tích/chất phản ứng vào trong kênh định lượng, trộn các lượng chứa của buồng bù nước để tạo ra dung dịch chất phân tích/chất phản ứng; (8) phân bố dung dịch chất phân tích/chất phản ứng vào hai hoặc nhiều buồng phân tích bên trong khay sau khi tiến hành bước trộn; (9) kết hợp dung dịch chất phân tích/chất phản ứng với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại sau khi tiến hành bước phân bố; (10) làm kín mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích bên trong khay chứa dung dịch chất phân tích/chất phản ứng từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác bên trong khay chứa dung dịch chất phân tích/chất phản ứng và buồng chất thải; và (11) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích ở

khay trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, chất phân giải có thể là tác nhân cơ học. Tác nhân cơ học có thể là hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép, và bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy bên trong buồng phân giải ở tốc độ ít nhất 1000 vòng/phút. Bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy hoặc các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép cùng với chất phân giải hóa học. Ít nhất một chất phân giải có thể là chất phân giải hóa học. Một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích có thể là virus hoặc vi khuẩn gram âm và chất phản ứng phân giải là tác nhân hoạt động hỗn loạn. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, trong đó axit nucleic có thể đi qua bộ lọc. Axit nucleic được làm giàu có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại trước bước phân bố và một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại có thể bao gồm đoạn môi. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được khởi đầu trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích. Sau bước phân bố, nhưng trước khi tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt, phương pháp có thể bao gồm thêm việc kết hợp axit nucleic được làm giàu với bộ môi đặc hiệu với một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Buồng phân tích thứ nhất có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ nhất. Trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu và trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong đối chứng xử lý. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu được phân giải và trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong đối chứng xử lý. Buồng phân tích thứ hai có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ hai. Trình tự axit nucleic thứ hai có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được hoàn thành trong thời gian dưới 15 phút. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm cung cấp kết quả xác định được tạo ra trong bước tiến hành liên quan đến sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu

nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Phương pháp có thể bao gồm thêm việc trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng phản ứng hóa học. Mẫu có thể là đờm và phản ứng hóa học có thể là ủ với chất tiêu nhày. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng phản ứng enzym. Phản ứng enzym có thể là ủ mẫu với nucleaza, proteaza, amylaza, glycosylaza, hoặc lipaza. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng cách xử lý vật lý. Xử lý vật lý có thể bao gồm việc đưa mẫu qua bộ lọc loại trừ kích thước theo hướng thứ nhất. Việc xử lý vật lý có thể bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với tác nhân bất giữ được cố định trên nền rắn. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm, sau khi tiếp xúc, tách nền rắn ra khỏi mẫu. Tác nhân bất giữ có thể là kháng thể có ái tính đối với các tế bào máu đỏ. Mẫu có thể là đờm và phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phản ứng phân giải, tạo va đập hạt với đờm để hóa lỏng mẫu. Việc tạo va đập hạt có thể bao gồm trộn đờm với hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép. Trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới các buồng phân tích, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa axit nucleic được làm giàu qua giá đỡ chất rắn xếp thứ hai.

Nói chung, theo một phương án, phương pháp xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích bao gồm: (1) tiếp nhận khay có bộ phận công lấy mẫu chứa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích; (2) đưa mẫu nghi ngờ chứa một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích vào buồng phân giải bên trong khay có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó; (3) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải; (4) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xếp bên trong khay để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xếp; (5) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xếp thứ nhất để tạo ra axit nucleic được làm giàu; (6) đưa nucleic được làm giàu vào trong buồng bù nước bên trong khay chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô để tạo ra dung dịch chất phân tích/chất phản ứng; (7) sau khi đưa dung dịch chất phân tích/chất phản ứng vào trong kênh định lượng, trộn các lượng chứa của buồng bù nước để đồng nhất dung dịch chất phân tích/chất phản ứng; (8) phân bố dung dịch chất phân tích/chất phản ứng tới hai hoặc nhiều buồng phân tích bên trong khay sau khi tiến hành bước trộn; (9) kết hợp dung dịch chất phân tích/chất phản ứng với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại sau khi tiến hành bước phân bố để tạo ra dung dịch khuếch đại; (10) làm kín mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng

phân tích bên trong khay chứa dung dịch khuếch đại từ mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác bên trong khay chứa dung dịch khuếch đại và buồng chất thải; và (11) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích ở khay trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

Phương án này và các phương án khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các dấu hiệu sau. Khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, chất phân giải có thể là tác nhân cơ học. Tác nhân cơ học có thể là hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép, và bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy bên trong buồng phân giải ở tốc độ ít nhất 1000 vòng/phút. Bước trộn mẫu có thể bao gồm việc quay thanh khuấy hoặc các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép cùng với chất phân giải hóa học. Ít nhất một chất phân giải có thể là chất phân giải hóa học. Một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích có thể là virus hoặc vi khuẩn gram âm và chất phản ứng phân giải có thể là tác nhân hoạt động hỗn loạn. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, trong đó axit nucleic có thể đi qua bộ lọc. Buồng phân tích thứ nhất có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ nhất. Trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, bộ điều chỉnh xử lý có thể được bổ sung vào mẫu và trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong bộ điều chỉnh xử lý. Trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu được phân giải và trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong đối chứng xử lý. Buồng phân tích thứ hai có thể chứa bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ hai. Trình tự axit nucleic thứ hai có thể có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Việc tiến hành bước phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt có thể được hoàn thành trong thời gian dưới 15 phút. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm cung cấp kết quả xác định được tạo ra trong bước tiến hành liên quan đến sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng phản ứng hóa học. Mẫu có thể là đờm và phản ứng hóa học có thể là ủ với chất tiêu nhầy. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng

phản ứng enzym. Phản ứng enzym có thể là ủ mẫu với nucleaza, proteaza, amylaza, glycosylaza, hoặc lipaza. Phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải, xử lý sơ bộ mẫu bằng cách xử lý vật lý. Xử lý vật lý có thể bao gồm việc đưa mẫu qua bộ lọc loại trừ kích thước theo hướng thứ nhất. Việc xử lý vật lý có thể bao gồm việc cho mẫu tiếp xúc với tác nhân bất giữ được cố định trên nền rắn. Phương pháp xét nghiệm mẫu có thể bao gồm thêm, sau khi tiếp xúc, tách nền rắn ra khỏi mẫu. Tác nhân bất giữ có thể là kháng thể có ái tính đối với các tế bào máu đỏ. Mẫu có thể là đờm và phương pháp còn có thể bao gồm, trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phản ứng phân giải, tạo va đập hạt với đờm để hóa lỏng mẫu. Việc tạo va đập hạt có thể bao gồm trộn đờm với hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép. Trước khi phân bố dung dịch chất phân tích/chất phản ứng tới hai hoặc nhiều buồng phân tích, phương pháp có thể bao gồm thêm việc đưa dung dịch chất phân tích/chất phản ứng qua giá đỡ chất rắn xấp xỉ thứ hai.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các mục đích nêu trên và các mục đích, dấu hiệu và lợi ích khác sẽ trở nên rõ ràng từ phần mô tả sau về các phương án cụ thể của sáng chế, như được minh họa trên các hình vẽ kèm theo trong đó, các ký hiệu tham chiếu tương tự để chỉ cùng các phần trong toàn bộ các hình chiếu khác nhau. Hình vẽ không nhất thiết theo cùng tỷ lệ, thay vào đó, sự nhấn mạnh đặt vào việc minh họa nguyên lý của các phương án khác nhau của sáng chế.

FIG. 1 là minh họa về thiết bị chẩn đoán để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán phân tử, theo một phương án.

FIG. 2A và FIG. 2B mô tả khay chẩn đoán tích hợp, được cấu hình để được sử dụng cùng với thiết bị chẩn đoán, trong khi nạp đầy bởi người dùng, theo một phương án.

FIG. 2C mô tả khay chẩn đoán tích hợp với môđun nạp được làm kín sau khi hoàn thành nạp đầy và trước khi được đưa vào trong thiết bị chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 3 mô tả khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào trong thiết bị chẩn đoán để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 4A mô tả thiết bị chẩn đoán sau khi khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào trong quá trình khởi đầu xét nghiệm chẩn đoán. Thiết bị chẩn đoán tích hợp được thể

hiện có màn hiển thị được cấu hình để thể hiện thông tin liên quan với hoạt động xét nghiệm chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 4B mô tả thiết bị chẩn đoán khi đang chạy xét nghiệm chẩn đoán trên khay chẩn đoán tích hợp, theo một phương án.

FIG. 5 mô tả thiết bị chẩn đoán tổng khay chẩn đoán tích hợp ra khi hoàn thành xét nghiệm chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 6 mô tả minh họa thể hiện phần khuất mặt trước của thiết bị chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 7 mô tả minh họa thể hiện phần khuất phía sau của thiết bị chẩn đoán, theo một phương án.

FIG. 8 và FIG. 9 là hình chiếu phối cảnh mặt trước của phân hệ kẹp giữ thiết bị chẩn đoán trong khi kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 10 và FIG 11 là hình chiếu phối cảnh phía sau của phân hệ kẹp giữ thiết bị chẩn đoán trong khi kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 12 là hình chiếu thể hiện phần khuất mặt trước của phân hệ kẹp giữ thiết bị chẩn đoán với khay chẩn đoán tích hợp được bố trí ở giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển.

FIG. 13 là hình chiếu thể hiện phần khuất phía sau của phân hệ kẹp giữ thiết bị chẩn đoán với khay chẩn đoán tích hợp được bố trí ở giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển.

FIG. 14 là hình chiếu phối cảnh về cụm giá đỡ di chuyển của phân hệ kẹp giữ. Hình chiếu về cụm giá đỡ di chuyển được thể hiện từ bề mặt thứ nhất của khối kẹp giữ.

FIG. 15A là hình chiếu thể hiện phần khuất mặt trước của cụm giá đỡ di chuyển của phân hệ kẹp giữ.

FIG. 15B là hình chiếu thể hiện phần khuất phía sau của cụm giá đỡ di chuyển của phân hệ kẹp giữ.

FIG. 16A là hình chiếu về phân hệ kẹp giữ với khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển được chụp từ mặt trước của thiết bị chẩn đoán, như được thấy trên FIG. 4A. Phân hệ kẹp giữ đang ở vị trí kẹp giữ 0.

FIG. 16B là hình chiếu về phân hệ kẹp giữ với khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển được chụp từ mặt trước của thiết bị chẩn đoán, như được thấy trên FIG. 4A. Phân hệ kẹp giữ đang ở vị trí kẹp giữ thứ

nhất với bộ phận dẫn động van và bộ phận kẹp giữ nhiệt của cụm giá đỡ di chuyển tiếp xúc với khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 16C là hình chiếu về phân hệ kẹp giữ với khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển được chụp từ mặt trước của thiết bị chẩn đoán, như được thấy trên FIG. 4A. Phân hệ kẹp giữ ở vị trí kẹp giữ thứ hai để kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp. Bộ phận dẫn động van, bộ phận kẹp giữ nhiệt, bộ phận đỡ cửa, và giao diện khớp nối khí nén của cụm giá đỡ di chuyển tiếp xúc khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 16D là hình chiếu về phân hệ kẹp giữ với khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển được chụp từ mặt trước của thiết bị chẩn đoán, như được thấy trên FIG. 4A. Phân hệ kẹp giữ ở vị trí kẹp giữ thứ ba làm cho khay chẩn đoán tích hợp hoạt động về mặt lưu thể học với khối bít kín dễ vỡ.

FIG. 16E là hình chiếu về phân hệ kẹp giữ với khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển được chụp từ mặt trước của thiết bị chẩn đoán, như được thấy trên FIG. 4A. Phân hệ kẹp giữ ở vị trí kẹp giữ thứ tư để nhả kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp và tổng khay chẩn đoán tích hợp ra khỏi phân hệ kẹp giữ.

FIG. 17A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của khung giá đỡ cố định của phân hệ kẹp giữ. Khung giá đỡ cố định được thể hiện với bộ phận nạp để nhận và tổng khay chẩn đoán tích hợp. Khay chẩn đoán tích hợp được quan sát ở vị trí nạp.

FIG. 17B là hình chiếu phóng to của bộ phận nạp, như được thể hiện trên FIG. 17A, ở vị trí nạp.

FIG. 17C là hình chiếu phóng to một phần của bộ phận nạp, như được thể hiện trên các FIG. 17A và 17B, mô tả lò xo mà nó tạo ra lực chuyển động để tổng khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 18A là hình chiếu phối cảnh mặt trước khác của khung giá đỡ cố định của phân hệ kẹp giữ. Khung giá đỡ cố định được thể hiện với bộ phận nạp từ FIG. 17A để nhận và tổng khay chẩn đoán tích hợp. Bộ phận nạp bây giờ được thể hiện ở vị trí được nạp.

FIG. 18B là hình chiếu phóng to của bộ phận nạp ở vị trí được nạp. Cảm biến vị trí nạp trên bộ phận nạp được khởi phát bởi bộ chỉ báo.

FIG. 19A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của khung giá đỡ cố định của phân hệ kẹp giữ với khay chặn đoán tích hợp được đưa vào trong bộ phận nạp từ các FIG. 17A và 18A. Khay chặn đoán tích hợp ở vị trí được nạp.

FIG. 19B là hình chiếu phóng to bổ sung của bộ phận nạp ở vị trí được nạp tương tự như FIG. 18B. Cảm biến vị trí nạp trên bộ phận nạp được khởi phát bởi bộ chỉ báo.

FIG. 19C là hình chiếu mặt trước bổ sung của FIG. 19A với cụm giá đỡ cố định của phân hệ kẹp giữ và khay chặn đoán tích hợp được đưa vào trong bộ phận nạp. Khay chặn đoán tích hợp và bộ phận được nạp được thể hiện ở vị trí được nạp.

FIG. 20 là hình chiếu phối cảnh các đường ray của bộ phận nạp thể hiện các dấu hiệu dẫn hướng kéo dài dọc theo các đường ray.

FIG. 21 là minh họa về bộ phận nạp với các đường ray được nhìn từ mặt trước của thiết bị chặn đoán, như được thấy trên FIG. 4A và 16A-16E.

FIG. 22A là hình chiếu từ trên của khay chặn đoán tích hợp trước khi được nạp vào trong bộ phận nạp. Khay chặn đoán tích hợp được thể hiện với khe hở được tạo ra ở giữa thẻ lưu thể học và nắp đậy được cấu hình để căn thẳng với dấu hiệu dẫn hướng trên đường ray trên cùng, như được thể hiện trên các FIG. 20 và 21.

FIG. 22B là hình chiếu từ trên của khay chặn đoán tích hợp trong khi nạp vào trong bộ phận nạp. Dấu hiệu dẫn hướng ở đường ray trên cùng được thể hiện xen vào giữa khe hở được tạo ra ở giữa thẻ lưu thể học và nắp đậy.

FIG. 23A là hình chiếu từ dưới của khay chặn đoán tích hợp trước khi được nạp vào trong bộ phận nạp. Khay chặn đoán tích hợp được thể hiện với khe hở được tạo ra ở giữa thẻ lưu thể học và nắp đậy được cấu hình để căn thẳng với dấu hiệu dẫn hướng ở đường ray ở đáy, như được thể hiện trên các FIG. 20 và 21.

FIG. 23B là hình chiếu từ dưới của khay chặn đoán tích hợp trong khi nạp vào trong bộ phận nạp. Dấu hiệu dẫn hướng trên đường ray ở đáy được thể hiện xen vào giữa khe hở được tạo ra ở giữa thẻ lưu thể học và nắp đậy.

FIG. 24 là hình chiếu phối cảnh mặt sau của cụm then và chốt của phân hệ kẹp giữ. Khay chặn đoán tích hợp được đưa vào giữa cụm giá đỡ cố định và cụm giá đỡ di chuyển của phân hệ kẹp giữ như được thể hiện trên các FIG. 10 và 11.

FIG. 25A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của cụm then và chốt trên FIG. 24. Khay chặn đoán tích hợp được quan sát thấy được đưa vào và được cài then. Then từ

cụm then và chốt được thể hiện đã bố trí bên trong rãnh khác của khay chặn đoán tích hợp để ngăn chặn khay chặn đoán tích hợp bị tống ra.

FIG. 25B là hình chiếu phóng to của cụm then và chốt trên FIG. 24.

FIG. 25C là hình chiếu bổ sung của cụm then và chốt với chốt được định vị bên trong phần hẹp của cần nhả then. Then từ cụm then và chốt được thể hiện đã rơi vào trong rãnh khác của khay chặn đoán tích hợp để ngăn chặn khay chặn đoán tích hợp bị tống ra.

FIG. 25D là minh họa về cụm then và chốt sau khi khay chặn đoán tích hợp được cài then để ngăn chặn khay chặn đoán tích hợp bị tống ra. Khay chặn đoán tích hợp được quan sát ở vị trí nhả kẹp và được nhìn từ mặt trước của thiết bị chặn đoán thể hiện trên FIG. 4A.

FIG. 26A là minh họa về cụm then và chốt sau khi khay chặn đoán tích hợp được cài then và được kẹp. Khay chặn đoán tích hợp được quan sát ở vị trí kẹp giữ và được nhìn từ mặt trước của thiết bị chặn đoán được thể hiện trên FIG. 4A.

FIG. 26B là hình chiếu từ trên của cụm then và chốt từ FIG. 26A. Chốt được thể hiện ở phần rộng của khe cánh then khi khay chặn đoán tích hợp ở vị trí kẹp giữ.

FIG. 27 là minh họa về cụm then và chốt khi khay chặn đoán tích hợp được tống ra. Đầu mút của cần nhả then được thể hiện tiếp xúc với đầu mút của chốt để nâng then và được nhìn từ mặt trước của thiết bị chặn đoán được thể hiện trên FIG. 4A.

FIG. 28 là minh họa về cụm then và chốt sau khi khay chặn đoán tích hợp được tống ra. Đầu mút của cần nhả then được thể hiện không tiếp xúc với tiếp xúc với đầu mút của chốt và được nhìn từ mặt trước của thiết bị chặn đoán được thể hiện trên FIG. 4A.

FIG. 29 là hình chiếu phối cảnh của bộ phận dẫn động van ăn khớp với van quay trên khay chặn đoán tích hợp. Khay chặn đoán tích hợp được thể hiện được đưa vào trong bộ phận nạp và ở vị trí được nạp, như được minh họa trên các FIG. 18A và 19A.

FIG. 30 là hình chiếu phóng to của bộ phận dẫn động van từ FIG. 29. Ổ van và các chốt ổ van ăn khớp với van quay trên khay chặn đoán tích hợp.

FIG. 31 là hình chiếu đẳng cự của khối vít kín để vỡ từ cụm giá đỡ di chuyển được thể hiện trên FIG. 14, 15A, và 15B, theo một phương án.

FIG. 32 là hình chiếu đẳng cự của hốc được tạo thành bên trong khung giá đỡ cố định của cụm giá đỡ cố định. Hốc được cấu hình để tiếp nhận các phần của khối bít kín dễ vỡ.

FIG. 33 là hình chiếu mặt trước của cụm giá đỡ di chuyển, theo phương án thay thế. Chốt bít kín dễ vỡ thứ nhất trên khối bít kín dễ vỡ được thể hiện dài hơn phần còn lại của nhiều chốt bít kín dễ vỡ.

FIG. 34 là hình chiếu phối cảnh riêng biệt của khối bít kín dễ vỡ, được thể hiện trên FIG. 31, ăn khớp với vòng bít kín dễ vỡ trên khay chẩn đoán tích hợp. Khay chẩn đoán tích hợp được thể hiện được đưa vào trong bộ phận nạp và ở vị trí được nạp, tương tự được thể hiện trên các FIG. 18A-18B, 19A-19C, và 29.

FIG. 35 là hình chiếu phối cảnh của giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán ăn khớp với giao diện khớp nối khí nén của khay chẩn đoán tích hợp. Khay chẩn đoán tích hợp được thể hiện được đưa vào trong bộ phận nạp và ở vị trí được nạp, tương tự được thể hiện trên các FIG. 18A-18B, 19A-19C, 29, và FIG. 34.

FIG. 36A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán, theo một phương án. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện có bề mặt pittông phẳng.

FIG. 36B là hình chiếu cắt ngang của FIG. 35. Giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán với bề mặt pittông phẳng được bắt khớp với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén của khay chẩn đoán tích hợp. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện với cơ cấu khớp vận năng hoạt động.

FIG. 36C là hình chiếu cắt ngang của giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán với bề mặt pittông phẳng được co lại từ bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén của khay chẩn đoán tích hợp trong khi nhả kẹp. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện với cơ cấu khớp vận năng được khóa.

FIG. 37A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán, theo phương án khác. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện có bề mặt pittông tạo góc.

FIG. 37B là hình chiếu cắt ngang bổ sung của FIG. 35. Giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chẩn đoán với bề mặt pittông tạo góc được bắt khớp với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén của khay chẩn đoán tích hợp. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện với cơ cấu khớp vận năng hoạt động.

FIG. 37C là hình chiếu cắt ngang của giao diện khớp nối khí nén của thiết bị chặn đoán với bề mặt pittông tạo góc được co lại từ bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén của khay chặn đoán tích hợp trong khi nhả kẹp. Giao diện khớp nối khí nén được thể hiện với cơ cấu khớp vạn năng được khóa.

FIG. 38 là hình chiếu nhìn từ trên xuống của bộ phận kẹp giữ nhiệt ở vị trí kẹp giữ 0.

FIG. 39 là hình chiếu nhìn từ trên xuống của bộ phận kẹp giữ nhiệt ở vị trí kẹp giữ thứ nhất.

FIG. 40 là hình chiếu nhìn từ trên xuống của bộ phận kẹp giữ nhiệt ở vị trí kẹp giữ thứ hai.

FIG. 41 là hình chiếu nhìn từ trên xuống của bộ phận kẹp giữ nhiệt ở vị trí kẹp giữ thứ tư.

FIG. 42 là hình chiếu phối cảnh của bộ phận kẹp giữ nhiệt từ các FIG. 38 đến 41, được ăn khớp với vùng phản ứng của khay chặn đoán tích hợp. Khối quang học của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng được thể hiện bao quanh bộ phận kẹp giữ nhiệt và vùng phản ứng.

FIG. 43 là hình chiếu phối cảnh phóng to của phân hệ kẹp giữ và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của phân hệ quang học của thiết bị chặn đoán. Bộ phận kẹp giữ nhiệt từ các FIG. 38 đến 42 được thể hiện được bố trí bên trong bộ phận ghi hình ảnh phản ứng. Phân hệ kẹp giữ được nhìn ở dạng phối cảnh tương tự như trên các FIG. 8 và 9.

FIG. 44 là hình chiếu phối cảnh mở rộng của FIG. 43. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của bộ phận quang học của thiết bị chặn đoán được thể hiện được gắn lên khung giá đỡ cố định của phân hệ kẹp giữ. Phân hệ kẹp giữ kẹp giữ khay chặn đoán tích hợp, như được thể hiện trên các FIG. 8 đến 13, 16A đến 16E, 26A, và 38 đến 41. Ngoài ra, khối bít kín dễ vỡ được thể hiện được chứa bên trong khối kẹp giữ của cụm giá đỡ di chuyển.

FIG. 45 là hình chiếu đẳng cự của phân hệ quang học của thiết bị chặn đoán bao gồm bộ phận ghi hình ảnh nhẵn và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng. Khay chặn đoán tích hợp ở vị trí nạp, như được thể hiện trên FIG. 17A và 17B. Vùng phản ứng của khay chặn đoán tích hợp là ở bên ngoài khối quang học từ bộ phận ghi hình ảnh phản ứng ở vị trí nạp.

FIG. 46 là hình chiếu đẳng cự bổ sung của phân hệ quang học của thiết bị chẩn đoán trên FIG. 45. Khay chẩn đoán tích hợp ở vị trí được nạp, như được thể hiện bởi các FIG. 18A đến 18B, 19A đến 19C, 29, 34, và 35. Vùng phản ứng của khay chẩn đoán tích hợp được bố trí ở dưới khối quang học từ bộ phận ghi hình ảnh phản ứng ở vị trí được nạp.

FIG. 47A là hình chiếu thể hiện phần khuất của bộ phận trộn từ tính của phân hệ kẹp giữ.

FIG. 47B là hình chiếu phối cảnh của hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động của bộ phận trộn từ tính.

FIG. 48 là hình chiếu phối cảnh của thiết bị chẩn đoán phân hệ khí nén được thể hiện trên các FIG. 6 và 7.

FIG. 49 là hình chiếu phối cảnh bên trong phóng to của các FIG. 6 và 7. Việc bố trí phân hệ kẹp giữ, phân hệ quang học, và phân hệ khí nén rất rõ ràng trên hình chiếu này. Bộ phận dẫn động van được lấy ra khỏi cụm giá đỡ di chuyển để thể hiện giao diện khớp nối khí nén, được thể hiện trên các FIG. 35 đến 37C, được kết nối với phân hệ khí nén, thể hiện trên FIG. 48, thông qua đường ống.

FIG. 50 là hình chiếu phối cảnh mặt trước của vùng gia nhiệt khay của vùng bộ gia nhiệt khay và vùng giếng phản ứng của phân hệ nhiệt của thiết bị chẩn đoán.

FIG. 51 là hình chiếu phóng to đẳng cự của FIG. 50 thể hiện vùng giếng phản ứng bao gồm các đường rãnh để tạo thành hình dạng hốc gia công.

FIG. 52 là hình chiếu phối cảnh mặt sau của bộ phận gia nhiệt khay của phân hệ nhiệt của thiết bị chẩn đoán.

FIG. 53 là hình chiếu thể hiện phần khuất của FIG. 52. Bộ phận gia nhiệt khay được thể hiện bao gồm bộ gia nhiệt hóa học, bộ phận cách nhiệt, các lỗ và nhiều phần cắt.

FIG. 54 là hình chiếu cắt ngang của bộ phận gia nhiệt hóa học của phân hệ nhiệt của thiết bị chẩn đoán.

FIG. 55 là hình chiếu thể hiện phần khuấy mặt sau của FIG. 54. Bộ phận gia nhiệt hóa học của phân hệ nhiệt của thiết bị chẩn đoán được thể hiện bao gồm bộ gia nhiệt hóa học, tấm gia nhiệt hóa học, quạt gia nhiệt hóa học, khoang chứa quạt, cánh quạt lưu lượng, khung dẫn hướng dòng, và khoang chứa bộ gia nhiệt.

FIG. 56 là hình chiếu phối cảnh của bộ phận hàn nhiệt của phân hệ nhiệt của thiết bị chẩn đoán.

FIG. 57A là hình chiếu đẳng cự của cụm thanh hàn nhiệt bên trong bộ phận hàn nhiệt của FIG. 56.

FIG. 57B là hình chiếu cắt ngang của FIG. 57A thể hiện cụm thanh hàn nhiệt bên trong bộ phận hàn nhiệt.

FIG. 58 là hình chiếu phối cảnh mặt sau của FIG. 49. Khay chẩn đoán tích hợp được kẹp giữ, như được thể hiện trên các FIG. 8 đến 11, và ở vị trí được nạp, được mô tả liên quan đến các FIG. 18A đến B và 19A đến C. Ăng ten di động được thể hiện được lắp với bản tiếp đất ăng ten, trong đó bản tiếp đất được gắn với khung giá đỡ cố định của cụm giá đỡ cố định.

FIG. 59 là hình chiếu phóng to của ăng ten di động và bộ phận ghi hình ảnh nhãn của FIG. 58. Bộ phận ghi hình ảnh nhãn của thiết bị chẩn đoán được thể hiện cố định vào bản tiếp đất ăng ten. Vùng nhãn bệnh nhân của nhãn khay và môđun nạp được bố trí bên trong trường nhìn của camera của bộ phận ghi hình ảnh nhãn.

FIG. 60 là hình chiếu phối cảnh của bộ phận ghi hình ảnh nhãn từ FIG. 59. Trường nhìn của bộ phận ghi hình ảnh nhãn bao gồm vùng nhãn bệnh nhân của nhãn khay và môđun nạp của khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 61 là hình chiếu cắt ngang của bộ phận ghi hình ảnh nhãn từ các FIG. 59 và 60.

FIG. 62 là hình chiếu cắt ngang nhìn từ trên xuống của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của phân hệ quang học của thiết bị chẩn đoán. Các bước sóng kích thích được thể hiện tiếp xúc với mặt phẳng hình ảnh của vùng phản ứng của khay chẩn đoán tích hợp. Các đường phát xạ được thể hiện phát ra từ mặt phẳng hình ảnh của vùng phản ứng của khay chẩn đoán tích hợp tới camera phản ứng.

FIG. 63 là hình chiếu cắt ngang của ô thấu kính kích thích của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng từ FIG. 62.

FIG. 64 là hình chiếu cắt ngang phóng to bổ sung của đáy của ô thấu kính kích thích.

FIG. 65 là hình chiếu cắt ngang phóng to nhìn từ trên xuống của FIG. 62. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của phân hệ quang học của thiết bị chẩn đoán được thể hiện

với các bước sóng phát xạ phản xạ từ gương gấp, qua bộ tách chùm tia lưỡng sắc và vào trong camera phản ứng.

FIG. 66 là hình chiếu đẳng cự của phân hệ quang học của thiết bị chẩn đoán, như được thể hiện bởi các FIG. 45 và 46. Bộ phận ghi hình ảnh nhãn và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của phân hệ quang học được gắn vào khung giá đỡ cố định. Khay chẩn đoán tích hợp được đưa vào trong bộ phận nạp và ở vị trí được nạp, như được mô tả đối với các FIG. 18A-18B và 19A-19C.

FIG. 67A là giản đồ của hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị minh họa

FIG. 67B là giản đồ của phân hệ nhãn khay quang học của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67C là giản đồ của phân hệ phản ứng quang học hoặc giếng phân tích của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67D là giản đồ của phân hệ nhiệt của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67E là giản đồ của phân hệ dẫn động phân giải của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67F là giản đồ của phân hệ nạp khay của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67G là giản đồ của phân hệ khí nén của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67H là giản đồ của phân hệ dẫn động van của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 67I là giản đồ của phân hệ trộn bù nước của hệ thống điều khiển bằng máy tính minh họa của FIG. 67A.

FIG. 68 là sơ đồ bố trí của khay chẩn đoán tích hợp theo phương án được mô tả ở đây.

FIG. 69A là hình minh họa của khay chẩn đoán tích hợp, theo phương án được mô tả ở đây, được nhìn từ phía đặc trưng.

FIG. 69B là minh họa về nhãn khay minh họa để cung cấp cho người dùng và thiết bị chẩn đoán thông tin liên quan với xét nghiệm chẩn đoán xác định để sử dụng cùng với khay của FIG. 69A.

FIG. 70A là minh họa của khay chặn đoán tích hợp, theo phương án được mô tả ở đây, được nhìn từ phía lưu thể học.

FIG. 70B là hình chiếu phóng to của bộ phận thu gom chất thải 1470 của FIG. 70A.

FIG. 70C là hình chiếu phóng to của phần gần phía trên và phần gần phía dưới của khay của FIG. 70A.

FIG. 70D là buồng minh họa với đường tham chiếu buồng được sử dụng để chỉ phần buồng trên và phần buồng dưới.

FIG. 70E là buồng minh họa của FIG. 70E với đường tham chiếu buồng có cửa nạp ở vị trí trên nhất ở phần buồng trên và cửa xả ở phần buồng dưới ở vị trí thấp nhất.

FIG. 70F là buồng minh họa của FIG. 70D với đường tham chiếu buồng chỉ ra vùng trên cùng để định vị cửa nạp ở phần buồng trên và vùng đáy để định vị cửa xả.

FIG. 71 là hình chiếu đẳng cự của môđun nạp theo một phương án được thể hiện trên các FIG. 69A và 70. Buồng nạp đầy, buồng định lượng, và buồng xả tràn được thể hiện nổi thông lưu thể học.

FIG. 72 là hình chiếu của khay chặn đoán tích hợp và vùng gia nhiệt khay được cung cấp bởi phân hệ nhiệt của thiết bị chặn đoán.

FIG. 73 là hình chiếu từ trên của cụm lọc trên khay chặn đoán tích hợp, như được mô tả ở đây.

FIG. 74 là hình chiếu cắt ngang của cụm lọc được thể hiện trên FIG. 73.

FIG. 75A là hình chiếu cắt ngang của giao diện khớp nối khí nén của khay chặn đoán tích hợp và cụm lọc được minh họa trên các FIG. 73 và 74.

FIG. 75B là hình chiếu cắt ngang phóng to của một phần của bộ lọc trên FIG. 75A khi chịu áp lực.

FIG. 76A là hình chiếu phối cảnh cắt ngang của van quay minh họa giao diện khớp nối giữa rôto và stato, theo phương án của sáng chế.

Các FIG. 76B và 76C là đáy của hình chiếu của các vòng đệm minh họa để sử dụng với rôto như trên FIG. 76A.

FIG. 77 là hình vẽ phối cảnh của rôto bao gồm nhiều kênh dòng chảy. Hình chiếu phóng đại của buồng đỡ rắn đơn lẻ bên trong một trong số kênh dòng chảy được thể hiện.

Các FIG. 78 và 79 là hình chiếu cắt ngang phối cảnh của van quay với rôto có ren theo cấu hình vận chuyển.

FIG. 80 và 81 là hình chiếu cắt ngang phối cảnh của van quay của các FIG. 78 và 79 với rôto có ren theo cấu hình hoạt động với vòng đệm tạo thành vòng bít kín chất lỏng với stato.

FIG. 82 là minh họa cắt ngang ba chiều của buồng bù nước, theo một phương án.

FIG. 83A là hình chiếu cắt ngang của buồng phân tích được lấy qua cửa nạp và cửa xả.

FIG. 83B là hình chiếu cắt ngang của buồng phân tích được lấy qua điểm giữa của buồng phân tích.

FIG. 84 là hình minh họa nhìn từ trên xuống của vùng phản ứng với nhiều buồng phân tích của các FIG. 83A và 83B thể hiện tín hiệu chỉ ra sự có mặt của các axit nucleic đích từ tác nhân gây bệnh đích được quan sát qua nút trong suốt.

FIG. 85 là hình minh họa cắt ngang của nền nhô bên trong mỗi một trong số các kênh nạp được sử dụng để tạo thành một phần của vùng hàn nhiệt. FIG. 85 thể hiện thêm minh họa về vùng phản ứng với kênh nạp chính được cấu hình với phần uốn hình chữ u.

FIG. 86 là minh họa cắt ngang của nền nhô bên trong kênh nạp chính được sử dụng để tạo thành một phần của vùng hàn nhiệt.

FIG. 87 là minh họa cắt ngang của buồng phân tích được lấy qua cửa nạp và kênh nạp với nền nhô của các FIG. 85 và 86 bên trong.

FIG. 88 là minh họa về bộ phận thu gom chất thải của khay chẩn đoán tích hợp. Kênh để đổ đầy buồng chất thải và kênh thông khí được thể hiện ở gần các kênh nạp tạo thành phần hàn nhiệt chung của khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 89 là hình chiếu thể hiện phần khuất của khay, theo phương án minh họa được mô tả ở đây đối với các FIG. 69A và 70, bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun khuếch đại.

FIG. 90 là minh họa về nhãn khay minh họa để cung cấp cho người dùng và thiết bị chẩn đoán thông tin liên quan với xét nghiệm chẩn đoán xác định.

FIG. 91 là minh họa về nhãn khay với một hoặc nhiều vùng đục lỗ được cấu hình để vỡ ra khi thiết bị chẩn đoán tiếp xúc với khay chẩn đoán tích hợp.

FIG. 92 là minh họa về khay thay thế, theo một phương án, bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế.

FIG. 93 minh họa tình trạng của khay chẩn đoán tích hợp sau khi mẫu sinh học được nạp vào trong bộ phận công lấy mẫu, trước khi đưa vào trong thiết bị chẩn đoán và/hoặc trước khi khởi động bất kỳ đặc điểm nào của khay bởi thiết bị chẩn đoán.

FIG. 94 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi các bước chuẩn bị khay được hoàn thành và vòng bít kín dễ vỡ bị vỡ ra. Toàn bộ chất lỏng giữ nguyên ở vị trí ban đầu của chúng, vì không có lực chuyển động nào được áp dụng lên các đặc điểm của khay.

FIG. 95 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi bước phân giải được tiến hành.

FIG. 96 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau các bước lọc và liên kết – buồng phân giải trống rỗng, và chất lỏng đã chuyển qua bộ phận thu gom chất thải.

FIG. 97 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi hoàn thành bước rửa.

FIG. 98 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi hoàn thành bước làm khô bằng không khí.

FIG. 99 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau bước rửa giải và định lượng.

FIG. 100 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi nạp các buồng phân tích.

FIG. 101 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi hàn nhiệt.

FIG. 102 minh họa tình trạng của các đặc điểm của khay chẩn đoán tích hợp sau khi giải phóng áp suất và trong bước phân tích.

FIG. 103 đến 105 mô tả bảng các số tham chiếu được sử dụng ở đây.

FIG. 106A-106E mô tả trình tự thao tác vận hành minh họa được thực hiện bởi thiết bị chẩn đoán để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử trên khay chẩn đoán tích hợp, như được mô tả trong các FIG. 93 đến 102.

FIG. 107 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 108 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm tối thiểu xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 109 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm máu xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 110 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm viêm âm đạo xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 111 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm đờm xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 112 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm phân xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

FIG. 113 mô tả lưu đồ dòng công việc của phương pháp thử nghiệm mô rắn xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích.

Mô tả chi tiết sáng chế

Được mô tả ở đây là hệ thống chẩn đoán để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử nhanh tại điểm chăm sóc. Hệ thống chẩn đoán bao gồm thiết bị chẩn đoán và khay chẩn đoán tích hợp như được mô tả chi tiết hơn sau đây. Các FIG. 1 đến 5 mô tả lưu đồ dòng công việc minh họa việc sử dụng khay chẩn đoán tích hợp kết hợp cùng với thiết bị chẩn đoán để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử tại điểm chăm sóc. FIG. 1 minh họa thiết bị minh họa được cấu hình để được sử dụng với hệ thống chẩn đoán này. Như được quan sát thấy trên các FIG. 2A và 2B, bước thứ nhất của dòng công việc được mô tả. Người dùng được thể hiện đang nạp khay chẩn đoán tích hợp bằng bộ nạp mẫu, như bầu chứa, bơm tiêm hoặc ống nhỏ giọt 1060. FIG. 2C minh họa khay chẩn đoán tích hợp sau khi hoàn thành việc nạp mẫu và người dùng đẩy kín khay bằng cách đóng nắp đẩy.

FIG. 3 minh họa bước đưa khay chẩn đoán 1000 vào lỗ cửa, tức là, khe mặt trước 2072, của mặt trước 2073 của thiết bị 2000. Thiết bị bao gồm các đặc điểm để bảo đảm rằng, khay được nạp vào trong thiết bị duy nhất theo hướng được ưu tiên. Việc mô tả thêm về trình tự nạp được nêu chi tiết dưới đây có tham chiếu đến các FIG. 17A đến 23B.

Một khi khay được nạp chính xác và được kiểm tra bởi thiết bị, khay giữ nguyên bên trong khe của thiết bị như được thể hiện trên các FIG. 4A và 4B. Liên quan đến FIG. 4A, là một phần quy trình kiểm tra khay, màn hiển thị 2820 cung cấp thông tin liên quan đến thông tin về bệnh nhân từ nhãn khay và kiểu xét nghiệm cần được tiến hành bởi

thiết bị. Ngoài ra, màn hiển thị 2820 có thể được cấu hình để cung cấp các tương tác màn hình cảm ứng/GUI với hệ điều hành máy tính của thiết bị. Trong khi vận hành xét nghiệm chẩn đoán, màn hiển thị của thiết bị có thể cung cấp thêm thông tin về thời gian còn lại cho xét nghiệm chẩn đoán. Khi mà trình tự xét nghiệm tự động được hoàn thành, khay được tổng ra khỏi thiết bị như được thể hiện trên FIG. 5. Các chi tiết thêm và dòng công việc minh họa để sử dụng các phương án về thiết bị và khay mô tả ở đây có thể được hiểu rõ bằng việc tham khảo loạt đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 16/928,994, nộp ngày 14 tháng 07 năm 2020 với tên sáng chế là “Point-of-Care Diagnostic Instrument Workflow” (toàn bộ nội dung của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này với mọi mục đích).

Theo cách giới thiệu, hệ thống chẩn đoán sẽ được mô tả theo các phương án về thiết bị và các phương án về khay được trình bày ở đây. Thiết bị chẩn đoán 2000 sẽ được mô tả theo một số phân hệ và bộ phận được thể hiện trên các FIG. 6 đến 66. Các phân hệ và bộ phận khác nhau, như được mô tả ở đây, có thể vận hành dưới sự điều khiển của hệ thống máy tính được thể hiện trên các FIG. 67A đến 67I. Theo một khía cạnh, thiết bị 2000 được cấu hình để tiếp nhận khay chẩn đoán tích hợp có các cấu hình khác nhau. Nhiều cấu hình khay khác nhau được mô tả chi tiết dưới đây liên quan đến các FIG. 68 đến 92. Phương pháp minh họa sử dụng một phương án về khay chẩn đoán tích hợp 1000 được mô tả trên các FIG. 93 đến 102. Phương pháp minh họa mô tả cách có thể sử dụng khay để chuẩn bị mẫu sinh học để khuếch đại axit nucleic và phát hiện sự có mặt của tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong xét nghiệm chẩn đoán. Kết quả của việc thiết kế theo kiểu modun và có thể cấu hình cao của khay, rất nhiều loại mẫu có thể được phân tích bằng thiết bị như được mô tả liên quan đến các FIG. 107 đến 113.

Tổng quan về thiết bị

FIG. 1 là hình chiếu đẳng cự mặt trước của thiết bị chẩn đoán 2000 để được sử dụng với hệ thống chẩn đoán được mô tả ở đây. Các phương án khác nhau về thiết bị 2000 mô tả ở đây được làm thích ứng và được cấu hình để nhận và xử lý các mẫu sử dụng phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp xét nghiệm và các loại mẫu khác nhau. Thiết bị 2000 bao gồm phân hệ kẹp giữ, phân hệ khí nén, phân hệ nhiệt và phân hệ quang học. Mỗi quan hệ khác nhau giữa các phân hệ khác nhau có thể được hiểu rõ khi tham chiếu đến các hình chiếu đẳng cự bộc lộ phần khuất của thiết bị 2000 được đưa ra trong các FIG. 6 và 7. Phân hệ kẹp giữ được mô tả tham chiếu các FIG. 8 đến 47B.

Phân hệ khí nén được mô tả liên quan đến các FIG. 48 và 49. Phân hệ nhiệt được mô tả tham chiếu các FIG. 50 đến 57B. Ngoài ra, phân hệ quang học được mô tả liên quan đến các FIG. 58 đến 66.

Quay trở lại các FIG. 6 và 7, trong các hình chiếu này, các phân hệ được thể hiện ở bên ngoài vỏ thiết bị 2070 với phân hệ khí nén 2130 được thể hiện ở vị trí của nó bên trong vỏ thiết bị. Các bộ phận chính của cụm giá đỡ cố định 2010 và cụm giá đỡ di chuyển 2040 được thể hiện trong các hình chiếu này. Trên FIG. 6, các phân hệ và bộ phận của thiết bị chẩn đoán được thể hiện ở hình chiếu thể hiện phần khuất bên phải hoặc từ bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 của phân hệ quang học được quan sát ở dạng tách rời khỏi cụm giá đỡ cố định 2010 và bộ phận dẫn động van 2400 tương tự được tách rời khỏi cụm giá đỡ di chuyển 2040. Ngoài ra, bộ phận chia ngăn 2800, bộ phận này tạo ra sự nổi thông với và từ thiết bị, và bộ phận ghi hình ảnh nhấn 2770 dễ dàng thấy rõ ở hình chiếu này. Trên FIG. 7, các phân hệ và bộ phận của thiết bị chẩn đoán được thể hiện ở hình chiếu thể hiện phần khuất bên trái hoặc từ bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định. Cụm giá đỡ cố định 2010 thể hiện nhiều thành phần và các bộ phận được đỡ từ bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Ngoài ra, cụm giá đỡ di chuyển 2040 được nhìn từ bề mặt thứ nhất của khối kẹp giữ 2042 và giữ các bộ phận và các thành phần còn lại được cấu hình để giao tiếp với khay chẩn đoán tích hợp để tiến hành các bước xử lý khác nhau.

Trong toàn bộ phần bộc lộ tiếp theo, thuật ngữ vị trí “thẳng đứng” để chỉ mối quan hệ của khay xét nghiệm với hướng mặt phẳng thẳng đứng và mặt phẳng nằm ngang được cung cấp bởi các đặc điểm thiết kế của phương án về thiết bị cụ thể. Hướng mặt phẳng thẳng đứng là hướng cho phép sử dụng trọng lực đối với chuyển động của chất lỏng trong các bước gia công và xử lý được tiến hành trong các thao tác vận hành hệ thống. Do đó, các thuật ngữ về định hướng như cao hơn và thấp hơn, trên và dưới được hiểu trong ngữ cảnh về các dòng trọng lực của sự định hướng hệ thống thẳng đứng nói chung. Khi sử dụng, thiết bị có thể được đặt ở trên bàn hoặc trên giá dẫn tới sự lệch hoặc nghiêng thiết bị trong khi sử dụng. Mặc dù thiết bị và khay bị nghiêng trong khi sử dụng, song độ nghiêng tới và bao gồm ± 30 độ được xem là thẳng đứng như được sử dụng ở đây. Ngoài ra, độ nghiêng có thể nằm trong khoảng ± 15 độ và cũng được xem là thẳng đứng như được sử dụng ở đây. Độ nghiêng nằm trong các khoảng nêu trên vẫn giữ được

sự định hướng thẳng đứng đủ để duy trì dòng trọng lực và các đặc trưng mong muốn và kỳ vọng.

Khay xét nghiệm sinh học sử dụng đơn lẻ được tiếp nhận và duy trì bên trong vỏ thiết bị theo một hướng duy nhất. Sự định hướng này được xác định dễ dàng bằng sự định hướng của lỗ cửa của vỏ thiết bị và cùng với các mặt phẳng thẳng đứng và nằm ngang của thiết bị. Thiết bị được làm thích ứng và được cấu hình để vận hành cùng với các khay được cấu hình để vận hành theo sự định hướng như vậy. Do đó, thiết bị tiếp nhận khay thông qua lỗ cửa bên trong vỏ thiết bị khi khay được định hướng với sự căn chỉnh chính xác. Theo các phương án khác nhau, lỗ cửa bên trong vỏ thiết bị là lỗ, khe hở, khoang hở, khe, cửa sổ, ngăn kéo, hộp hoặc dạng lỗ khác bất kỳ để cho phép sự tiếp cận hạn chế vào bên trong của thiết bị. Theo một phương án, lỗ cửa bên trong vỏ thiết bị là khe. Theo phương án được ưu tiên, lỗ cửa bên trong vỏ thiết bị là khe định hướng thẳng đứng. Do đó, nghĩa của thuật ngữ thẳng đứng là sự định vị khay so với các thành phần của thiết bị trong khi duy trì sự định hướng của khay để vận hành khay theo các nguyên lý định hướng khay được thiết kế. Theo một phương án, thẳng đứng để chỉ sự định hướng của khay bên trong thiết bị để khay thẳng đứng bên trong thiết bị. Đây là sự định hướng được minh họa trong một số hình chiếu về thiết bị. Trên các hình chiếu của các FIG. 68 đến 72, và 89 đến 92, mũi tên 1900 để chỉ hướng thẳng đứng và chỉ lên phía trên. Tuy nhiên, sự vận hành và các cấu hình của thiết bị không bị giới hạn như vậy. Dựa vào những thay đổi về các đặc trưng về dòng chất lỏng của khay sử dụng đơn lẻ cụ thể, hướng của khay với các thành phần của thiết bị có thể được thay đổi trong khi vẫn cho phép các nguyên lý dòng chất lỏng thẳng đứng được thực hiện trong thiết kế khay cụ thể. Kết quả, trong các cấu hình khác, thẳng đứng có thể bao gồm hướng hơi nghiêng trong đó khay có thể được để nghiêng so với mặt phẳng thẳng đứng của thiết bị trong khi vẫn cung cấp các hoạt động lên và xuống riêng biệt cần thiết bên trong sơ đồ chất lỏng của khay.

Phân hệ kẹp giữ

Phân hệ kẹp giữ được bố trí bên trong thiết bị điều phối các tương tác vật lý khác nhau giữa thiết bị 2000 và khay 1000 để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử chạy trên khay. Hoạt động phối hợp của phân hệ kẹp giữ nằm dưới sự điều khiển của bộ điều khiển máy tính của thiết bị (xem các FIG. 67A đến 67I). Phân hệ kẹp giữ được cấu hình để tiếp nhận và căn chỉnh khay một khi được đưa vào trong thiết bị và giữ khay ở hướng

vận hành bên trong thiết bị cho tới khi hoàn thành quy trình xét nghiệm. Quy trình kẹp giữ được sử dụng để khởi phát lần lượt một hoặc nhiều giao diện khớp nối giữa thiết bị và các thành phần khay riêng biệt. Một khi việc xét nghiệm chẩn đoán mẫu trong khay được hoàn thành, phân hệ kẹp giữ nhả kẹp giữ khay và khay được tổng ra khỏi thiết bị. Theo một phương án, phân hệ kẹp giữ bao gồm cơ cấu để làm vỡ vòng bít kín để vỡ bên trong khay 1000, do đó cho phép sự lưu thông chất lỏng. Theo phương án khác, bộ phận trộn từ tính 2300 được ghép với phân hệ kẹp giữ để cung cấp khả năng trộn được tiến hành bởi khay. Theo một phương án thực hiện, bộ phận dẫn động van 2400 khởi động van quay 1400 trên khay để di chuyển chất lỏng và bao gồm các cảm biến khác nhau để giám sát các vị trí khóa van. Theo phương án thực hiện khác nữa, phân hệ kẹp giữ đỡ động cơ trộn từ tính bổ sung để hòa tan và bù nước cho các chất phản ứng bên trong khay để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán.

Tổng quan

Như sẽ được mô tả thêm ở đây, sự kết hợp của các bộ phận của thiết bị, các phân hệ, và hệ thống điều khiển bằng máy tính thích hợp có thể được sử dụng để tự động hóa nhiều bước trong quy trình xét nghiệm để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử nhanh tại điểm chăm sóc. Khi đưa khay vào, hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị có thể khiến cho thiết bị ăn khớp tự động với phân hệ kẹp giữ để giữ cố định khay bên trong vỏ thiết bị ở hướng vận hành để thực hiện trình tự xét nghiệm. Một khi được ăn khớp bởi phân hệ kẹp giữ, khay được giữ cố định bên trong thiết bị trong quá trình xét nghiệm. Thiết kế của phân hệ kẹp giữ có thể thay đổi dựa vào sự sắp xếp khay cụ thể. Do đó, thiết bị 2000 và phân hệ kẹp giữ có thể được cấu hình với các giao diện khớp nối thiết bị - khay tương ứng để tiếp nhận và kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp có các cấu hình thay đổi khác nhau. Cần hiểu rằng, các phương án và cấu hình sau chỉ nhằm mục đích hiểu rõ và có thể tiến hành thực hiện các thay đổi và cải biến mà không đi chệch khỏi nguyên lý hoặc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Theo các khía cạnh khác nhau của sáng chế, phân hệ kẹp giữ được cấu hình để kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp ở hướng vận hành để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán phân tử. Theo một phương án thực hiện, phân hệ kẹp giữ kẹp giữ khay ở hướng thẳng đứng. Sự định hướng như vậy có thể được hướng vào và được duy trì bởi phân hệ kẹp giữ bao gồm cụm giá đỡ cố định 2010 và cụm giá đỡ di chuyển 2040, chúng tạo ra bề nền mà từ đó tất cả các phân hệ và bộ phận khác được lắp lên đó. Các FIG. 8 và 9 là hai

hình chiếu mặt trước của phân hệ kẹp giữ theo hai góc với khay 1000 được đưa vào. Ngoài ra, các FIG. 10 và 11 là hai hình chiếu mặt sau của phân hệ kẹp giữ theo hai góc với khay 1000 được đưa vào. Bộ phận đỡ cửa 2280 được quan sát thấy ép lên bộ phận cổng lấy mẫu 1100 trên khay 1000. Bộ phát động tuyến tính 2014, với vít dẫn hướng 2016, liên hợp với đai ốc dẫn hướng 2044 của khối bít kín dễ vỡ bên trong cụm giá đỡ di chuyển 2040. Trên FIG. 9, bộ phận dẫn động van 2400 có thể nhìn thấy một cách dễ dàng. Ngoài ra, bộ phận nạp 2230 ở vị trí khay được nạp *trong khi* bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 ép vào đầu xa của khay. FIG. 10 và 11 minh họa phân hệ kẹp giữ, với khay 1000 được đưa vào, từ hai góc của bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Bộ phát động tuyến tính 2014, cụm then và chốt 2210, động cơ dẫn động 2330 của hệ nam châm dẫn động 2310, động cơ bù nước 2510 và phân hệ nhiệt được minh họa trong các hình chiếu này.

Hình chiếu thể hiện phần khuất của phân hệ kẹp giữ với khay 1000 được nhìn từ hai góc trên FIG. 12 và 13. Rãnh khác 2015 ở đáy của bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và cấu trượt tuyến tính 2043 trên cụm giá đỡ di chuyển 2040 xác định chiều mà khối kẹp giữ có thể di chuyển, sao cho cụm khối di chuyển được cấu hình để di chuyển về phía bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 theo chiều dương và ra xa từ bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định theo chiều âm. Theo một phương án, bộ phát động tuyến tính 2014 sử dụng vít dẫn hướng 2016 được ghép với đai ốc dẫn hướng 2044 để di chuyển cụm giá đỡ di chuyển 2040 để kẹp giữ và nhả kẹp giữ khay. Đai ốc dẫn hướng 2044 được bắt bulông vào khối bít kín dễ vỡ 2260 để dẫn động cụm giá đỡ di chuyển 2040 dọc theo cấu trượt tuyến tính 2043. Chi tiết hơn về các bộ phận và hoạt động của cụm giá đỡ cố định 2010 kết hợp với cụm giá đỡ di chuyển 2040 được mô tả trong các phần sau.

Cụm giá đỡ cố định

Cụm giá đỡ cố định 2010 là thành phần đứng yên của phân hệ kẹp giữ và bao gồm bộ phận nạp 2230, cụm chốt và then 2210, hệ nam châm dẫn động 2310, và động cơ bù nước 2510. Các hình chiếu khác nhau của cụm giá đỡ cố định được cung cấp trên các FIG. 9, 10, 11, 12 và 13. Theo một phương án, cụm giá đỡ cố định 2010 còn đỡ phân hệ nhiệt chịu trách nhiệm sinh ra các yêu cầu nhiệt để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán phân tử và phân hệ quang học để ghi hình ảnh các vùng đặc tính riêng biệt của khay. Phân hệ quang học bao gồm hai bộ phận: bộ phận ghi hình ảnh nhãn và bộ phận ghi hình

ảnh phản ứng. Bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 được gắn với đầu gần đáy của khung giá đỡ cố định, trong khi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 được cố định vào đầu xa của khung giá đỡ cố định. Hình chiếu mặt trước của khung giá đỡ cố định được nhìn từ bề mặt thứ nhất 2012 hoặc phía khay trên FIG. 12. Bộ phận nạp 2230, bộ phận này tiếp nhận và phát hiện khay được nạp bên trong thiết bị và tổng khay ra khi hoàn thành xét nghiệm chẩn đoán, được gắn với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định. Rãnh khắc 2015 ở đáy của bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định cung cấp vùng mà cấu trúc tuyến tính 2043 bên trong cụm giá đỡ di chuyển 2040 nằm ở trong đó. Theo một số phương án, cảm biến 2019 được lắp lên cụm giá đỡ cố định 2010 để phát hiện khi nào thì khay được kẹp giữ thành công giữa cụm giá đỡ cố định 2010 và cụm giá đỡ di chuyển 2040. Cảm biến 2019 có thể được quan sát trên các FIG. 12, 13, và 15A đến 15E.

Hình chiếu mặt sau hoặc hình chiếu từ bề mặt thứ hai 2013 của cụm giá đỡ cố định 2010 được mô tả trên các FIG. 10, 11 và 13. Cụm giá đỡ cố định 2010 còn bao gồm bộ phát động tuyến tính 2014 được gắn với bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Bộ phát động tuyến tính 2014 sử dụng đai ốc dẫn hướng 2016, được ghép với đai ốc dẫn hướng 2044 trên khối bít kín dễ vỡ 2260, để kéo cụm giá đỡ di chuyển về phía bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 trong khi kẹp giữ và đẩy khối bít kín dễ vỡ 2260 và khối kẹp giữ 2041 ra xa khỏi khung giá đỡ cố định trong khi nhả kẹp. Mô tả thêm về cơ chế kẹp giữ giữa cụm giá đỡ cố định 2010 và cụm giá đỡ di chuyển 2040 được thảo luận chi tiết hơn nữa liên quan đến khối kẹp giữ 2041 và khối bít kín dễ vỡ 2260. Bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013 còn dùng làm bề mặt chịu trách nhiệm mang hệ nam châm dẫn động 2310, động cơ bù nước 2510, và phân hệ nhiệt của thiết bị.

Cụm giá đỡ di chuyển

Hình chiếu phối cảnh mặt trước của cụm giá đỡ di chuyển 2040 được quan sát trên FIG. 14. Hình chiếu thể hiện phần khuất của cụm giá đỡ di chuyển 2040 từ hai góc khác nhau được quan sát trên FIG. 15A và 15B. Cụm giá đỡ di chuyển là thành phần động của phân hệ kẹp giữ và được cấu hình để di chuyển tuyến tính về phía khung giá đỡ cố định 2011 để kẹp giữ và tiếp xúc với khay ở nhiều vị trí. Khối kẹp giữ 2041 đỡ các hệ thống khác nhau giao diện với khay và được cấu hình để cho phép mỗi một hệ thống tiến hành các nhiệm vụ tương ứng khi vận hành xét nghiệm chẩn đoán. Theo một phương án, các bộ phận được đỡ bởi khối kẹp giữ 2041 bao gồm khối bít kín dễ vỡ 2260,

bộ phận đỡ cửa 2280, bộ phận dẫn động van 2400, giao diện khớp nối khí nén 2100, hệ nam châm được dẫn động 2350, và bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680. Như được mô tả chi tiết hơn nữa trong các phần sau, tốt hơn là tách riêng khối kẹp giữ 2041 và khối bít kín dễ vỡ 2260 để tách hoạt động kẹp giữ khỏi sự vận hành vòng đệm kín dễ vỡ. Theo một phương án thực hiện, khối bít kín dễ vỡ 2260 được cấu hình để ban đầu di chuyển với cụm giá đỡ di chuyển 2040 và có khả năng di chuyển độc lập khỏi kẹp giữ 2041. Ngoài ra, bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được cấu hình để di chuyển độc lập với khối kẹp giữ 2041. Bộ phận đỡ cửa 2280, bộ phận dẫn động van 2400, giao diện khớp nối khí nén 2100, và hệ nam châm được dẫn động 2350 được lắp cố định lên khối kẹp giữ 2041, sao cho sự di chuyển của các bộ phận này hoàn toàn phụ thuộc vào vị trí của khối kẹp giữ 2041. Khối kẹp giữ 2041 còn bao gồm bề mặt thứ nhất 2042 mà tất cả các đặc điểm phân giới khay kéo dài ra từ bề mặt đó. Bề mặt thứ nhất của khối kẹp giữ 2042 được quan sát trên các FIG. 14 và 15A.

Khối kẹp giữ nằm dọc theo cấu trượt tuyến tính 2043 mà nó tương ứng với rãnh khác 2015 trên đáy của bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 để kết nối cụm giá đỡ cố định 2010 với cụm giá đỡ di chuyển 2040. Như được mô tả ở trên, bộ phát động tuyến tính 2014 được ghép với đai ốc dẫn hướng 2044 trên khối bít kín dễ vỡ 2260. Bộ phát động tuyến tính 2014 quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng thứ nhất bên trong đai ốc dẫn hướng 2044 của khối bít kín dễ vỡ 2260 để kéo cụm giá đỡ di chuyển về phía bề mặt thứ nhất của cụm giá đỡ cố định 2010 trong khi kẹp giữ. Lực kẹp giữ tác động lên khay bởi cụm giá đỡ di chuyển không phải là kết quả của khối kẹp giữ tiếp xúc với giá đỡ cố định. Theo một phương án thực hiện, lò xo kéo 2045, quan sát trên FIG. 18A và 24, tạo ra lực cần thiết để kẹp giữ tất cả các bộ phận được đỡ bởi khối kẹp giữ giao diện với khay. Trong khi nhả kẹp, cụm giá đỡ di chuyển được dẫn động ra xa khỏi khung giá đỡ cố định vì vít dẫn hướng 2016 của bộ phát động tuyến tính 2014 được quay theo hướng thứ hai, đối diện với hướng quay thứ nhất.

Khối kẹp giữ được cấu hình để di chuyển lớn nhất, theo chiều dương về phía giá đỡ cố định, được kiểm chế bởi bộ hãm cứng 2211 ở đầu trên của khối kẹp giữ. Cấu hình này tách riêng hoạt động kẹp giữ với hoạt động bít kín dễ vỡ, cho phép khối kẹp giữ kẹp giữ và giao diện với khay mà không kích hoạt vòng bít kín dễ vỡ và cho phép chất lỏng lưu thông.

Cụm giá đỡ di chuyển bao gồm bộ phận đỡ cửa 2280 bao gồm giá đỡ cửa 2281 và lò xo 2282. Trong khi kẹp giữ, lò xo 2282 tiếp xúc đẩy giá đỡ cửa 2281 tì vào phía trên của nắp đậy 1181 trên khay. Giá đỡ cửa 2281 đảm bảo cho nắp đậy giữ nguyên đậy kín và bí kín trong quá trình điều áp của khay 1000.

Khối bí kín dễ vỡ (khối kẹp giữ)

Vòng bí kín dễ vỡ giữ cho chất lỏng chứa bên trong khay 1000 và các thành phần lỏng tách biệt khi khay không sử dụng, như trong quá trình vận chuyển và trong điều kiện bảo quản. Do đó, thiết bị chẩn đoán bao gồm cơ cấu đục lỗ để kích hoạt vòng bí kín dễ vỡ và cho phép chất lỏng bên trong khay lưu thông. Khối bí kín dễ vỡ 2260 hoạt động để phá vỡ vòng bí kín dễ vỡ của khay và được bố trí bên trong khối kẹp giữ 2041 như một phần của cụm giá đỡ di chuyển 2040. Khối bí kín dễ vỡ là thành phần tách biệt với khối kẹp giữ 2041, trong đó khối bí kín dễ vỡ và khối kẹp giữ được ghép bằng cấu trượt tuyến tính 2264 để cho phép khối bí kín dễ vỡ 2260 di chuyển độc lập với khối kẹp giữ 2041 trong khi kẹp giữ. FIG. 34 minh họa khối bí kín dễ vỡ 2260 tách biệt với cụm giá đỡ di chuyển còn lại 2040. Cấu hình này làm ngắt hoạt động kẹp giữ với sự hoạt động của vòng bí kín dễ vỡ để cho phép khay được kẹp giữ nhưng không hoạt động về mặt lưu thể học cho tới khi có lệnh. Khối bí kín dễ vỡ 2260 có thể được quan sát trên các FIG. 14, 15A, 15B, 31, 33, 34 và 44. Kết cấu cơ bản của khối bí kín dễ vỡ bao gồm các chốt bí kín dễ vỡ 2261 và bộ hãm cứng 2263. Đai ốc dẫn hướng 2044 được bắt bulông vào mặt trước của khối bí kín dễ vỡ và được sử dụng để kéo khối bí kín dễ vỡ 2260 và cụm giá đỡ di chuyển 2040 về phía cụm giá đỡ cố định 2010 theo chiều dương trong khi kẹp giữ và dẫn động khối bí kín dễ vỡ 2260 và cụm giá đỡ di chuyển 2040 ra xa khỏi cụm giá đỡ cố định 2010 theo chiều âm trong khi nhả kẹp giữ. Đai ốc dẫn hướng 2044 được ghép với vít dẫn hướng 2016 của bộ phát động tuyến tính 2014 được lắp trên bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất để kéo khối bí kín dễ vỡ theo chiều dương về phía cụm giá đỡ cố định 2010. Lò xo kéo 2045 nằm ở bên trong phần trên cùng của cụm giá đỡ di chuyển 2040 cung cấp lực kéo để kéo khối kẹp giữ 2041 tì vào khối bí kín dễ vỡ 2260 để di chuyển khối bí kín dễ vỡ và khối kẹp giữ cùng nhau dọc theo cấu trượt tuyến tính 2043 trong khi di chuyển kẹp giữ theo chiều dương. Theo một phương án thực hiện, lò xo kéo 2045 được gắn vào các chốt 2018 được cố định vào các phần của khung giá đỡ cố định 2011 và khối kẹp giữ 2041.

Cụm giá đỡ di chuyển 2040 được cấu hình sao cho khối vít kín dễ vỡ 2260 và khối kẹp giữ 2041 ban đầu di chuyển cùng nhau nhờ bởi lò xo kéo 2045 cho tới khi bộ hãm cứng 2211 trên khối kẹp giữ 2041 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012. Bộ hãm cứng 2211 ngăn chặn khối kẹp giữ 2041 không bị dịch chuyển một khoảng cách thêm theo chiều dương về phía cụm giá đỡ cố định 2010. Tuy nhiên, sự tách riêng giữa khối vít kín dễ vỡ 2260 và khối kẹp giữ 2041 cho phép khối vít kín dễ vỡ được di chuyển thêm theo chiều dương dọc theo cấu trượt tuyến tính 2264 về phía khung giá đỡ cố định để khởi động vòng vít kín dễ vỡ và khiến cho khay hoạt động về mặt lưu trữ học. Để khởi động vòng vít kín dễ vỡ 1201-1207 trên khay, bộ phát động tuyến tính 2014 tiếp tục quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất sau khi khay được kẹp giữ. Trong khi khối kẹp giữ 2041, giữ đứng yên nhờ bởi sự tiếp xúc giữa bộ hãm cứng 2211 và bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012, khối vít kín dễ vỡ 2260 được kéo dọc theo cấu trượt tuyến tính 2264, xem trên FIG. 31. Các chốt vít kín dễ vỡ 2261 trên khối vít kín dễ vỡ 2260 ấn tì vào các vòng vít kín dễ vỡ 1201-1207 và vào hốc 2262, được thể hiện trên FIG. 32, được tạo thành ở bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 để khởi động các vòng vít kín. Sự di chuyển của khối vít kín dễ vỡ 2260 được cấu hình để di chuyển theo chiều dương cho tới khi bộ hãm cứng 2263 tiếp xúc với đường ray trên 2231a của bộ phận nạp 2230. Bộ hãm cứng 2263 ngăn chặn các chốt vít kín dễ vỡ không chọc thủng qua các vòng vít kín dễ vỡ, điều này có thể dẫn đến sự phá vỡ một hoặc nhiều màng lót trên khay và tạo ra sự rò rỉ. Ngoài ra, bộ hãm cứng 2263 ngăn chặn tránh làm hư hỏng các chốt.

Theo một phương án thực hiện, các chốt vít kín dễ vỡ 2261 có dạng hình trụ. Các hình dạng chốt khác có thể được bao gồm dạng đầu làm tròn hoặc các hình dạng khác thích hợp để tạo ra miệng mong muốn ở vòng đệm kín dễ vỡ hoặc để có hình dạng bù với mẫu hoặc thiết kế rãnh vòng vít kín được ưu tiên.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các chốt vít kín dễ vỡ 2261 có độ dài cơ bản bằng nhau. Khi vòng vít kín dễ vỡ có độ dài cơ bản bằng nhau, các chốt vít kín dễ vỡ trên khối vít kín dễ vỡ 2260 sẽ khởi động tất cả các vòng vít kín dễ vỡ trên khay 1000 bằng một chuyển động tuyến tính theo chiều dương. Ngoài ra, khi khối vít kín dễ vỡ 2260 được di chuyển theo chiều âm, tất cả các chốt vít kín dễ vỡ được co rút lại từ hốc 2262 ở bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 để giải phóng khay trong khi nhả kẹp và tổng ra. Theo phương án thay thế, một hoặc nhiều chốt vít kín dễ vỡ 2261 có thể

có độ dài thay đổi, sao cho các vòng bút kín dễ vỡ khác nhau trên khay có thể được khởi động tại các thời điểm khác nhau. Theo cấu hình này, khối bút kín dễ vỡ có thể khởi động vòng bút kín dễ vỡ theo một trình tự để chuyển đổi một hoặc nhiều vòng bút kín dễ vỡ sang hoạt động về mặt lưu trữ học trong khi một hoặc nhiều vòng bút kín dễ vỡ giữ nguyên không hoạt động về mặt lưu trữ học. Sự kích hoạt lần lượt một hoặc nhiều vòng bút kín dễ vỡ phụ thuộc vào vị trí của khối bút kín dễ vỡ 2260, sao cho ở vị trí kích hoạt thứ nhất, các chốt bút kín dễ vỡ 2261 có độ dài dài hơn sẽ khởi động các vòng bút kín dễ vỡ trước các chốt bút kín dễ vỡ có độ dài ngắn hơn. Sau đó, khối bút kín dễ vỡ cần phải được di chuyển theo chiều dương tới vị trí kích hoạt thứ hai để khởi động các vòng bút kín dễ vỡ có các chốt bút kín dễ vỡ nhỏ hơn để khiến cho các vòng bút kín tương ứng hoạt động về mặt lưu trữ học. Như được mô tả trong các phần trước, khối kẹp giữ 2041 tiếp tục duy trì đứng yên, kẹp giữ khay, nhờ bộ hãm cứng 2211 khi các chốt bút kín dễ vỡ được khởi động toàn bộ một lần hoặc theo trình tự. Phương án thay thế này được minh họa trên FIG. 33 với chốt bút kín dễ vỡ thứ nhất 2261a được thể hiện dài hơn các chốt còn lại 2261b-g.

Khi xét nghiệm chẩn đoán hoàn thành và khay sẵn sàng để được nhả kẹp giữ và được tổng ra, bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ hai. Việc quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ hai ban đầu đẩy khối bút kín dễ vỡ theo chiều âm dọc theo cấu trượt tuyến tính 2264 ra xa khỏi các vòng bút kín dễ vỡ 1201 đến 1207. Là một phần tích hợp của cụm giá đỡ di chuyển 2040, khối bút kín dễ vỡ tiếp tục di chuyển theo chiều âm dọc theo cấu trượt tuyến tính 2264 cho tới khi khối bút kín dễ vỡ tiếp xúc với phần gờ 2046 của khối kẹp giữ 2041. Khối bút kín dễ vỡ ép vào phần gờ 2046 để sau đó di chuyển toàn bộ cụm giá đỡ di chuyển 2040 theo chiều âm ra xa khỏi cụm giá đỡ cố định 2010 để nhả kẹp giữ khay.

Trình tự kẹp giữ

Như được mô tả ở đây, phân hệ kẹp giữ có thể kẹp giữ khay 1000 sử dụng một trình tự các vị trí kẹp giữ để bắt khớp các giao diện khớp nối khác nhau của cụm giá đỡ di chuyển 2040 với khay một cách đồng thời hoặc liên tục. Trình tự kẹp giữ đại diện sẽ được mô tả có tham chiếu đến các FIG. 16A đến 16E để kẹp giữ khay chẩn đoán tích hợp ở hướng thẳng đứng được ưu tiên. Ở hướng ưu tiên, thiết bị được cấu hình để duy trì khay ở hướng thẳng đứng trong khoảng thời gian trình tự xét nghiệm để xác định sự có mặt của tác nhân gây bệnh đích. Trình tự kẹp giữ minh họa bắt đầu ở FIG. 16A với

cụm giá đỡ di chuyển 2040 được mô tả ở trên ở vị trí kẹp giữ 0. Một cách cụ thể, bộ hãm cứng 2211 nằm ở đầu trên của khối kẹp giữ 2041 không tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và cụm giá đỡ di chuyển 2040 được đặt cách xa cụm giá đỡ cố định 2010 để cho phép khay 1000 được đưa vào trong thiết bị 2000. Việc ăn khớp giữa mỗi một giao diện khớp nối, ví dụ, khối bít kín để vỡ 2260, bộ phận đỡ cửa 2280, bộ phận dẫn động van 2400, giao diện khớp nối khí nén 2100, hệ nam châm được dẫn động 2350, và bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680, trên cụm giá đỡ di chuyển 2040 và khay còn chưa được thiết lập.

FIG. 16B thể hiện cụm giá đỡ di chuyển 2040 sau khi nó được di chuyển theo chiều dương từ vị trí kẹp giữ 0 tới vị trí kẹp giữ thứ nhất khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất. Ở vị trí thứ nhất, bộ phận dẫn động van 2400, được lắp bên trong khối kẹp giữ 2041, được bắt khớp với van quay 1400 trên khay. Bộ hãm cứng 2211 vẫn chưa tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của giá đỡ cố định 2012 và cảm biến 2019 không được kích hoạt. Ngoài ra, bộ phận kẹp giữ nhiệt tiếp xúc với đầu xa của khay nhưng chưa được ăn khớp để làm kín vùng phản ứng 1600. Vị trí này cho phép thiết bị thực hiện nhiều thử nghiệm kiểm tra van quay trên van quay 1400 của khay, được mô tả trong các phần dưới đây, trước khi thực hiện phần còn lại của trình tự kẹp giữ. Các thử nghiệm kiểm tra van quay đảm bảo cho van quay 1400 của khay ở cấu hình vận chuyển để đảm bảo khay đưa vào chưa được sử dụng và có thể tiến hành xét nghiệm chẩn đoán.

FIG. 16C thể hiện cụm giá đỡ di chuyển 2040 sau khi nó được di chuyển theo chiều dương từ vị trí kẹp giữ thứ nhất tới vị trí kẹp giữ thứ hai khi bộ phát động tuyến tính 2014 lại làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất. Ở vị trí thứ hai, bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và cảm biến 2019, hiện được ẩn không nhìn thấy, được khởi phát. Bộ phận đỡ cửa 2280, giao diện khớp nối khí nén 2100, bộ phận dẫn động van 2400, và bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được ăn khớp theo cách hoạt động với mỗi một vị trí tương ứng trên khay. Trong hình chiếu này, khay được kẹp giữ, nhưng không hoạt động về mặt lưu trữ học. Ngoài ra, vị trí này là khoảng cách lớn nhất mà khối kẹp giữ 2041 và tất cả các bộ phận được gắn cố định với khối kẹp giữ (tức là, bộ phận đỡ cửa 2280, bộ phận dẫn động van 2400, giao diện khớp nối khí nén 2100, bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680, và hệ nam châm được dẫn động 2350) được cho phép di chuyển theo chiều của khung giá đỡ cố định 2011.

FIG. 16D thể hiện khối vít kín dễ vỡ 2260 sau khi nó di chuyển theo chiều dương từ vị trí kẹp giữ thứ hai tới vị trí kẹp giữ thứ ba. Ở vị trí thứ ba, khối kẹp giữ 2041 vẫn giữ nguyên ở vị trí kẹp giữ thứ hai và được ngăn chặn không di chuyển khi bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012. Tất cả các bộ phận cố định vào khối kẹp giữ 2041 bao gồm bộ phận đỡ cửa 2280, giao diện khớp nối khí nén 2100, bộ phận dẫn động van 2400, và hệ nam châm được dẫn động 2350 giữ nguyên ở vị trí kẹp giữ thứ hai. Lưu ý, trong khi bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được cấu hình để di chuyển độc lập với khối kẹp giữ 2041, bộ phận kẹp giữ nhiệt cũng giữ nguyên ở vị trí kẹp giữ thứ hai do tiếp xúc vít kín với đầu xa của khay. Như được mô tả ở đây, khối vít kín dễ vỡ 2260 được cấu hình để di chuyển độc lập với khối kẹp giữ 2041 dọc theo cấu trúc tuyến tính 2264. Khối vít kín dễ vỡ 2260 di chuyển tới vị trí kẹp giữ thứ ba theo chiều dương khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất, do đó kích hoạt các vòng vít kín dễ vỡ trên khay. Sự di chuyển độc lập này được quan sát qua khe hở 2265 giữa khối vít kín dễ vỡ 2260 và khối kẹp giữ 2041. Sự tách biệt giữa khối kẹp giữ 2041 và khối vít kín dễ vỡ 2260 tách riêng hoạt động kẹp giữ của khay với sự kích hoạt vòng vít kín dễ vỡ trên khay. Ở vị trí kẹp giữ thứ ba, khay được kẹp giữ, hoạt động về mặt lưu thể học, và sẵn sàng vận hành xét nghiệm chẩn đoán ở vị trí thứ ba.

FIG. 16E thể hiện cụm giá đỡ di chuyển 2040 khi nó được di chuyển theo chiều âm ra xa khỏi cụm giá đỡ cố định 2010 tới vị trí kẹp giữ thứ tư khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ hai. Ở vị trí thứ tư, cụm giá đỡ di chuyển 2040 định vị ở một khoảng cách âm được đo từ vị trí kẹp giữ 0 để nhả kẹp giữ khay khi xét nghiệm chẩn đoán được hoàn thành. Trong khi nhả kẹp giữ, khối vít kín dễ vỡ 2260 trước tiên được dẫn động ra xa khỏi khung giá đỡ cố định cho tới khi khối vít kín dễ vỡ tiếp xúc với phần gờ 2046 của khối kẹp giữ 2041, do đó loại bỏ khe hở 2265 được quan sát thấy trên FIG. 16D. Vì khối vít kín dễ vỡ 2260 tiếp tục di chuyển theo chiều âm, khối vít kín dễ vỡ đẩy vào phần gờ 2046 để dẫn động toàn bộ cụm giá đỡ di chuyển 2040 ra xa khỏi khay 1000 và cụm giá đỡ cố định 2010.

Bộ phận nạp (khung giá đỡ cố định)

Nạp

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến bộ phận nạp 2230 được cấu hình để tiếp nhận khay được đưa vào trong thiết bị 2000 và tổng khay ra khi hoàn thành xét

nghiệm chẩn đoán. Các FIG. 17A đến 17C, 18A đến 18B và 19A đến 19C minh họa các hình chiếu khác nhau về hoạt động của bộ phận nạp 2230 bên trong thiết bị 2000. Các FIG. 17A đến 17B minh họa bộ phận nạp 2230 ở vị trí nạp. FIG. 18A đến 18B minh họa bộ phận nạp 2230 ở vị trí được nạp. Các FIG. 19A đến 19C minh họa khay được đưa vào trong bộ phận nạp 2230 ở vị trí được nạp. Bộ phận nạp bao gồm các đường ray 2231, đường răng cưa 2232, bánh răng 2233, goòng đẩy 2234, lò xo 2235 và cảm biến vị trí nạp 2236.

Khay đã đưa vào trong bộ phận nạp 2230 được quan sát ở vị trí nạp trên FIG. 17A. Khay được đưa vào dọc theo các đường ray trên và dưới 2231 cho tới khi đầu xa của khay tiếp xúc với goòng đẩy 2234. Ở vị trí nạp, goòng đẩy 2234 nằm ở vị trí phía trước nhất về phía khe mặt trước 2072 của thiết bị sao cho cảm biến vị trí nạp 2236 không được khởi phát bởi bộ chỉ báo 2237 nằm trên goòng đẩy. Mô tả thêm về cảm biến vị trí nạp 2236 và bộ chỉ báo 2237 được thảo luận có tham chiếu tới khay ở vị trí được nạp. Hình chiếu phóng to của goòng đẩy 2234, đường răng cưa 2232, và bánh răng 2233 được quan sát trên FIG. 17B khi khay ở vị trí nạp phía trước nhất. FIG. 17C thể hiện hình chiếu phóng to của lò xo 2235 được cố định ở giữa cột trụ 2239 và goòng đẩy 2234, sao cho khi khay và bộ phận nạp ở vị trí nạp phía trước nhất, lò xo 2235 ở vị trí cân bằng nghỉ.

Các FIG. 18A đến 18B minh họa bộ phận nạp 2230 ở vị trí được nạp không có khay. Ở vị trí được nạp, goòng đẩy 2234 ở vị trí phía sau nhất ra xa khỏi khe mặt trước 2071 của thiết bị. Như được quan sát trên FIG. 18B và 19B, cảm biến vị trí nạp 2236 được khởi phát bởi bộ chỉ báo 2237 trên goòng đẩy. FIG. 19A và 19C là các hình chiếu phối cảnh của khay được đưa vào trong bộ phận nạp 2230 trong khi ở vị trí được nạp. Khay chuyển tiếp từ vị trí nạp, được quan sát thấy trên FIG. 17A, tới vị trí được nạp khi khay tiếp tục di chuyển dọc theo các đường ray 2231, với đầu xa của khay đẩy tì vào goòng đẩy. Khay được cho phép di chuyển dọc theo các đường ray 2231 cho tới khi bánh răng 2233 đạt tới đầu mút của đường răng cưa 2232 và bộ chỉ báo 2237 khởi phát cảm biến vị trí nạp 2236, do đó khẳng định khay được đưa vào trong thiết bị. Cụm then và chốt 2210, được mô tả ở phần tiếp theo, cản trở khay trong khi ở vị trí được nạp để ngăn chặn việc khay bị tống ra bởi lò xo 2235 trước khi khay được kẹp giữ bởi cụm giá đỡ di chuyển 2040. Khay giữ nguyên ở vị trí được nạp trong khoảng thời gian xét nghiệm

chẩn đoán cho tới khi khay được tổng ra khi hoàn thành xét nghiệm. Hình chiếu của khay ở vị trí được nạp từ bên ngoài thiết bị được quan sát trên các FIG. 4A và 4B.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bộ phận nạp 2230 cho phép khay 1000 đã đưa vào chạy dọc theo hai đường ray 2231 cho tới khi đầu xa của khay tiếp xúc với goòng đẩy 2234. Sự tương tác giữa khay và các đường ray trên và dưới được thể hiện trong các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 20 đến 23B. Sự định hướng đưa khay vào chính xác được bảo đảm thông qua việc sử dụng các đặc điểm bổ sung trên cả khay và các đường ray. FIG. 20 và 21 minh họa đường ray trên 2231a và đường ray dưới 2231b, của bộ phận nạp 2230, cả hai bao gồm các dấu hiệu dẫn hướng 2240. Khay căn chỉnh chính xác được cấu hình để căn chỉnh bằng các dấu hiệu dẫn hướng 2240 để duy trì hướng thẳng đứng chính xác như được mô tả ở đây. Theo một phương án, chiều rộng của khe hở đường ray tương ứng với chiều rộng hoặc độ dày mép của thẻ lưu trữ học. Cần hiểu rằng, các dấu hiệu sử dụng để đảm bảo sự định hướng khay chính xác có thể được sử dụng để can thiệp vào một hoặc cả thẻ lưu trữ học, nắp đẩy hoặc khe hở thiết kế bất kỳ hoặc khoảng cách được tạo ra hoặc một phần được tạo ra giữa thẻ lưu trữ học và nắp đẩy. Theo một số phương án, các dấu hiệu can thiệp có thể được bao gồm ở một hoặc cả thành phần khay hoặc đường ray trên hoặc đường ray dưới để đảm bảo sự định hướng đưa khay vào chính xác.

Khay đã đưa vào với sự căn chỉnh chính xác được thể hiện ở hình chiếu nhìn từ trên xuống trên FIG. 22A đến B và được thể hiện ở hình chiếu nhìn từ dưới lên trên các FIG. 23A đến B. FIG. 22A minh họa đầu xa của khay trước khi được đưa vào trong bộ phận nạp 2230 và trước khi tương tác với dấu hiệu dẫn hướng trên 2240. FIG. 22B thể hiện khay trong khi nạp với dấu hiệu dẫn hướng trên 2240 căn thẳng với khe hở khay hoặc khoảng cách được tạo ra hoặc một phần được tạo ra giữa thẻ lưu trữ học và nắp đẩy. Khe hở hoặc khoảng cách được tạo ra giữa thẻ lưu trữ học và nắp đẩy được cấu hình để giao diện với dấu hiệu dẫn hướng trên 2240 để hướng khay dọc theo đường ray trên 2231a. Ngoài ra, rãnh khắc 1021, được sử dụng để ngăn chặn khay bị tổng ra, được quan sát thêm trên FIG. 22A và 22B. Theo một phương án thực hiện, dấu hiệu can thiệp 1022 được tạo ra bên trong nắp đẩy khay, như được thể hiện trên các FIG. 23A và 23B. FIG. 23A minh họa đầu xa của khay, ở hình chiếu nhìn từ dưới lên, trước khi được đưa vào trong bộ phận nạp 2230 và trước khi dấu hiệu dẫn hướng dưới 2240 tương tác với dấu hiệu can thiệp 1022. FIG. 23B thể hiện khay trong khi nạp với dấu hiệu dẫn hướng

dưới 2240 căn thẳng với dấu hiệu can thiệp 1022. Sự căn thẳng giữa dấu hiệu dẫn hướng dưới 2240 và dấu hiệu can thiệp 1022 ngăn cản người dùng đưa khay vào với hướng không chính xác.

Sự tổng ra

Khi xét nghiệm chẩn đoán hoàn thành, khay được nhả kẹp giữ bởi cụm giá đỡ di chuyển 2240 và nhả cài chốt bởi cụm then và chốt 2210. Bộ phận nạp 2230 sử dụng lò xo 2235, như được thể hiện trên FIG. 17C, dọc theo đường ray đáy 2231 để tạo ra lực để tổng khay ra khi hoàn thành xét nghiệm chẩn đoán. Lò xo 2235 được cố định giữa cột trụ 2239 và goòng đẩy 2234 sao cho khi khay ở vị trí được nạp phía sau nhất (tức là, cảm biến vị trí nạp được khởi phát), lò xo 2235 được kéo căng khỏi trạng thái cân bằng. Trong khi tổng ra, lò xo 2235 trở lại vị trí cân bằng nghỉ của nó và đẩy goòng đẩy và khay trở lại vị trí phía trước nhất về phía khe mặt trước 2072. Khay trở lại vị trí nạp, như được quan sát thấy trên FIG. 17A, để tổng khay ra. Khay đã tổng ra được nhìn từ bên ngoài thiết bị trên FIG. 5.

Cụm then và chốt (khung giá đỡ cố định)

Theo một phương án, thiết bị theo sáng chế bao gồm cụm then và chốt 2210 để ngăn chặn khay bị tổng ra bởi lò xo 2235. Cụm then và chốt 2210 giữ khay đứng yên ở vị trí được nạp trong khi cụm giá đỡ di chuyển 2240 di chuyển theo chiều dương về phía bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2011 để kẹp giữ khay. Cụ thể, cụm then và chốt 2210 được cố định vào bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013 và bao gồm then 2212, lò xo 2213, cần then 2214, khe then 2215, và chốt 2216. Cụm then và chốt 2210 minh họa trên FIG. 24 được thảo luận chi tiết hơn nữa liên quan đến các FIG. 25A đến 28.

FIG. 25A là hình chiếu phối cảnh mặt trước của cụm then và chốt 2210 với khay 1000 được đưa vào hoàn toàn. Theo một số phương án, cần nhả then 2214 được gắn với cụm giá đỡ di chuyển 2010 và kéo dài tới bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013 để tương tác với chốt 2216, được mô tả chi tiết hơn nữa liên quan đến FIG. 27. Then 2212 được quan sát bên trong rãnh khắc 1021 ở phía trên của khay để ngăn chặn khay bị tổng ra bởi bộ phận nạp 2230. Cần hiểu rằng, các dấu hiệu được sử dụng để ngăn chặn khay bị tổng ra có thể được tạo ra hoặc được tạo ra một phần trong thể lưu thể học, như được mô tả trên FIG. 25A, và tùy ý kéo dài qua nắp đây. FIG. 25B và 25C là hình chiếu bổ sung minh họa cụm chốt và then 2210 theo hai góc với lò xo 2213 được cấu hình để

tạo ra lực hướng xuống để thả then 2212 vào trong rãnh khác 1021 khi khay được đưa vào trong bộ phận nạp 2230 của thiết bị. Trên các FIG. 25A đến 25C, chốt 2216 nằm ở bên trong phần hẹp của khe 2215 được tạo thành bên trong cần nhả then 2214.

Như được mô tả ở đây, khay di chuyển dọc theo các đường ray trên và dưới 2231 của bộ phận nạp 2230 khi người dùng đưa khay vào với sự căn chỉnh và hướng chính xác vào trong thiết bị. Khi được thực hiện, đầu xa làm tròn của khay nâng then 2212 lên và lò xo 2213 thả then 2212 vào trong rãnh khác 2210. Khi then được bẫy giữ bên trong rãnh khác, khay được ngăn cản và giữ nguyên ở vị trí được nạp (tức là, với cảm biến vị trí nạp 2236 được khởi phát). FIG. 25D thể hiện cụm then và chốt 2210 ở hình chiếu bên với khay 1000 ở vị trí được nạp và được cài chốt bởi cụm then và chốt. Tuy nhiên, khay giữ nguyên được nhả kẹp giữ. Các bộ hãm cứng 2211 của cụm giá đỡ di chuyển 2040 không tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và bộ hãm cứng 2263 của khối bít kín dễ vỡ 2260 vẫn chưa tiếp xúc với đường ray trên 2231 của bộ phận nạp 2230. Chốt 2216 bị ràng buộc ở giữa phần hẹp của khe 2215 được tạo thành bên trong cần nhả then và cần nhả then 2214 không tiếp xúc với đáy của chốt 2216.

FIG. 26A minh họa khi khay ở vị trí được nạp và vị trí được cài chốt. Ngoài ra, khay được kẹp giữ và được làm cho hoạt động về mặt lưu trữ học như được biểu hiện bởi các bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và bộ hãm cứng 2263 tiếp xúc với đường ray trên 2231. Như được thể hiện trên FIG. 26B, chốt 2216 nằm ở phần mở rộng của khe 2215 được tạo thành bên trong cần nhả then 2214 khi khay được kẹp giữ bởi cụm giá đỡ di chuyển 2040. Theo một số phương án, cụm then và chốt 2210 sử dụng khe cần nhả then 2215 để kiểm chế sự di chuyển của chốt 2216 bên trong miệng khe. Vị trí của chốt, liên quan với khe 2215, không tạo khớp vạm năng trong khi kẹp giữ khay do bởi sự mở rộng miệng khe tại điểm uốn thẳng đứng của cần nhả then. Đặc điểm này giải quyết được những dung sai biến đổi nhẹ được phát sinh từ sự tương tác giữa khay và đặc điểm phân giới khác nhau của cụm giá đỡ di chuyển 2240 khi khay được kẹp giữ và đảo bảo then 2212 móc vào rãnh khác 1021 để ngăn chặn khay bị tống ra.

Khi khay sẵn sàng để được tống ra, cụm giá đỡ di chuyển 2240 di chuyển theo chiều âm ra xa khỏi bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012, do đó khiến cho cần nhả then, được gắn cố định với cụm giá đỡ di chuyển, di chuyển đồng thời theo chiều âm. Chuyển động nhả kẹp giữ của cụm giá đỡ di chuyển khiến cho vấu 2217 trên

cần nhả then tiếp xúc với đáy của chốt 2216 và đẩy then 2212 về phía trên, được thể hiện trên FIG. 27. Theo cấu hình này, khay không còn bị ngăn cản bởi then 2212 nữa và khay 1000 được tổng ra dễ dàng bởi bộ phận nạp 2230. FIG. 28 minh họa cụm then và chốt 2210 khi khay sử dụng được lấy ra khỏi thiết bị. Then 2212 quay trở lại vị trí nghỉ của nó và cụm giá đỡ di chuyển 2040 được tách khỏi bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012.

Bộ phận dẫn động van (khối kẹp giữ)

Như được mô tả ở đây, cụm giá đỡ di chuyển 2040 bao gồm bộ phận dẫn động van 2400 để tạo thuận lợi cho sự phân phối và đổi hướng của mẫu và bất kỳ chất phản ứng cần thiết nào qua van quay 1400 trên khay 1000. Các FIG. 29 và 30 cung cấp hình chiếu phóng to và hình chiếu phối cảnh của các chi tiết và sự hoạt động của bộ phận dẫn động van. Bộ phận dẫn động van được cấu hình để chỉ rõ van quay 1400 ở các vị trí khóa van khác nhau theo trình tự các bước để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán. Bộ phận dẫn động van bao gồm ổ van 2401, trục dẫn động van 2408, động cơ 2403, bánh đai truyền 2406, và các cảm biến khác nhau để phát hiện vị trí ổ van. Như được quan sát thấy trên FIG. 29, ổ van 2401 được kết nối với trục dẫn động van 2408 trong đó đầu mút của trục dẫn động van 2408 được ghép với bánh đai truyền 2406. Động cơ 2430 cung cấp lực chuyển động để quay ổ van để chỉ rõ van quay ở các vị trí khóa van khác nhau. Động cơ được ghép theo kiểu cơ học với ổ van sử dụng trục dẫn động van 2408 và bánh đai truyền 2406. Cụ thể, khi động cơ làm quay, đai truyền 2407 chuyển đổi chuyển động quay sang bánh đai truyền, bằng cách đó khiến cho trục dẫn động van 2408 quay ổ van. Theo một số phương án, bộ phận dẫn động van có thể kết hợp việc sử dụng các cảm biến khác nhau để tiến hành nhiều thao tác kiểm tra xác nhận trên van quay để bảo đảm khay đưa vào là thích hợp để vận hành xét nghiệm chẩn đoán (tức là, khay chưa sử dụng và không bị chèn). Theo một phương án thực hiện, bộ phận dẫn động van 2400 sử dụng cảm biến nhiễu 2404 để theo dõi sự dịch chuyển tuyến tính của bộ phận dẫn động van. Theo phương án thực hiện khác, bộ phận dẫn động van 2400 bao gồm cảm biến hành trình 2409 để giám sát vị trí quay của ổ van 2401.

Ổ van 2401 xác định sự kết hợp vận hành giữa bộ phận dẫn động van và van quay 1400 trên khay. Theo một số phương án thực hiện, ổ van có thể bao gồm thêm nhiều, ví dụ, hai, ba, bốn hoặc nhiều chốt ổ van 4202, được thể hiện trên FIG.30, các chốt này kéo dài từ thành chu vi ngoài cùng nhất hoặc mép của van quay. Các chốt ổ van 2402

có liên quan đến các miệng ăn khớp trên van quay để phân giới giữa bộ phận dẫn động van và van quay 1400 khi chỉ báo. Theo các phương án khác nhau, cấu hình được đảo ngược và ổ van có thể bao gồm nhiều hốc chứa để tiếp nhận các phần nhô. Theo một số phương án, phần rôto tạo thành bánh răng khóa liên động với thành phần đẩy, hoặc một phần của nó và sự tương tác bánh răng dẫn động sự chỉ báo của rôto. Một cách điển hình, các chốt ổ van được sắp xếp theo kiểu đồng tâm xung quanh trục quay của van quay. Theo một phương án, các chốt ổ van có thể có hình trụ. Theo phương án khác, các chốt ổ van bao gồm mép lượn để dẫn hướng các chốt ổ van vào trong các miệng ăn khớp khi ổ van ăn khớp với van quay.

Bộ phận dẫn động van 2400 được cấu hình để di chuyển tuyến tính theo các chiều dương và chiều âm, tùy thuộc vào vị trí cụm giá đỡ di chuyển trong khi kẹp giữ và nhả kẹp giữ. Theo cách này, ổ van 2401, trục dẫn động van 2408, bánh đai truyền 2406, và đai truyền 2407 có khả năng vừa chuyển động tuyến tính và vừa chuyển động quay. Cảm biến nhiễu 2404 theo dõi vị trí tuyến tính của ổ van liên quan đến khay trong khi cảm biến hành trình 2405 giám sát vị trí quay của trục dẫn động van. Cả hai cảm biến được sử dụng để xác định thông tin về van quay 1400 và cho phép thiết bị tiến hành hàng loạt kiểm tra xác nhận để đảm bảo van quay đáp ứng thỏa mãn cho vận hành xét nghiệm chẩn đoán.

Khay 1000 được cấu hình để lưu giữ lâu dài và bao gồm van quay 1400 được cấu hình cho cấu hình vận chuyển và cấu hình hoạt động khi được khởi động theo mệnh lệnh. Do đó, bộ phận dẫn động van được cấu hình để tiến hành hàng loạt xét nghiệm kiểm tra trên van quay 1400 để xác nhận khay 1000 có thể hỗ trợ xét nghiệm chẩn đoán và sau đó khởi động van quay vào cấu hình hoạt động để phân phối và điều khiển chất lỏng. Theo một phương án thực hiện, cấu hình vận chuyển của van quay được xác định sử dụng cảm biến nhiễu 2404. Khi cụm giá đỡ di chuyển được di chuyển tới vị trí thứ nhất, bộ phận dẫn động van là giao diện khớp nối thứ nhất tiếp xúc với khay. Ở vị trí này, các chốt ổ van 2404 được luồn vào trong miệng ăn khớp của van quay. Sự ăn khớp giữa ổ van và van quay khiến cho trục dẫn động van được định vị ở khoảng cách tuyến tính cách xa khay. Cảm biến nhiễu sử dụng đầu mút của trục dẫn động van để xác định tình trạng của van quay. Ví dụ, khi ổ van 2401 ăn khớp chính xác với van quay 1400, cảm biến nhiễu 2404 được khởi phát bởi đầu mút của trục dẫn động van 2405, do đó khẳng định van quay đang ở cấu hình vận chuyển. Theo cách khác, van quay 1400 có

thể được phát hiện và không được phát hiện ở cấu hình vận chuyển. Trong trường hợp này, ổ van cần phải di chuyển một khoảng cách lớn hơn theo chiều dương để liên kết các chốt ổ van 2404, xem trên FIG. 30, với van quay. Điều này dẫn đến đầu mút của trục dẫn động van được định vị ở khoảng cách tuyến tính khác nhau từ khay. Cảm biến nhiều không được khởi phát bởi cảm biến nhiều và thông báo với thiết bị rằng, van quay không ở cấu hình vận chuyển và không thích hợp để vận hành xét nghiệm chẩn đoán. Khi khẳng định thành công van quay 1400 ở cấu hình vận chuyển, bộ phận dẫn động van làm quay để chuyển tiếp van quay từ cấu hình vận chuyển và vào cấu hình hoạt động, như được mô tả ở đây chi tiết hơn nữa liên quan đến khay.

Theo phương án khác, bộ phận dẫn động van 2400 được cấu hình để tiến hành kiểm tra xác nhận van quay thứ hai trước khi cụm giá đỡ di chuyển 2010 di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ hai. Việc kiểm tra xác nhận van quay thứ hai khẳng định việc đặt van vào cấu hình hoạt động là thành công. Theo cách tương tự như kiểm tra xác nhận van quay thứ nhất, bộ phận dẫn động van sử dụng cảm biến nhiều 2404 và đầu của trục dẫn động van 2405 để xác nhận cấu hình hoạt động. Theo một phương án thực hiện, trục dẫn động van sẽ không khởi phát cảm biến nhiều, cho biết sự thả van quay thành công và tiến hành điều khiển cụm giá đỡ di chuyển tới vị trí kẹp giữ thứ hai. Khi cảm biến nhiều được khởi phát, bộ phận dẫn động van 2400 phát hiện sự thả van thất bại và tổng khay ra do van quay không thể sử dụng được. Sau khi thả van thành công vào cấu hình hoạt động, thiết bị tiến hành kẹp giữ khay tới vị trí kẹp giữ thứ hai. Khi tất cả mọi sự kiểm tra xác nhận sau đó được tiến hành và khay được làm cho hoạt động về mặt lưu thể học, bộ phận dẫn động van có thể bắt đầu trình tự lắp van để hướng mẫu và các chất phản ứng trong toàn bộ khay tới các môđun xử lý khác nhau. Theo một phương án, bộ phận dẫn động van 2400 sử dụng cảm biến (tức là, cảm biến hành trình 2405) để giám sát vị trí quay ổ van trong quá trình quay.

Giao diện khớp nối khí nén (khởi kẹp giữ)

Mô tả chung

Theo một phương án của sáng chế, lưu chất (tức là, mẫu, các chất phản ứng, không khí) được đẩy qua khay sử dụng nguồn khí nén. Giao diện khớp nối khí nén 2100 được bao gồm bên trong cụm giá đỡ di chuyển 2040 và được thấy rõ liên quan đến các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 14, 15A đến B, 33, và 35 đến 37C. Giao diện khớp nối khí nén được cấu hình để cung cấp khí nén từ phân hệ khí nén 2130 tới khay để thúc

đẩy chất lỏng qua các vị trí khác nhau của khay cho các bước xử lý mẫu. Được thể hiện trên FIG. 14, 15A, và 15B, giao diện khớp nối khí nén được cố định vào khối kẹp giữ 2041 sao cho sự di chuyển của giao diện khớp nối khí nén được gây ra bởi sự di chuyển của cụm giá đỡ di chuyển 2040. Giao diện khớp nối khí nén 2100 ăn khớp với khay để tạo thành đệm kín khí khi cụm giá đỡ di chuyển được di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ hai. Pittông 2104 phá vỡ các lỗ trên giao diện khớp nối khí nén trên nhãn khay và bề mặt pittông ôm lấy bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén. Lò xo 2102 đẩy pittông 2104 vào trong bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén bằng cách đẩy từ vào miếng chêm 2105 và vỏ 2106. FIG. 35 minh họa giao diện khớp nối khí nén 2100 được ăn khớp với giao diện khớp nối khí nén của khay.

Tham chiếu tới các FIG. 36A và 37A, thiết kế cơ bản sử dụng lò xo 2102 pittông tải 2101, với bề mặt pittông 2104, miếng chêm 2105, và vỏ 2106. Theo một phương án thực hiện, vỏ 2106 được cố định vào khối kẹp giữ và bao gồm pittông 2101 được cấu hình thêm để có thể di chuyển được bên trong bề mặt bên trong của vỏ 2108. Theo một phương án, vỏ 2108 có lỗ cửa trung tâm trong đó lỗ cửa trung tâm có phần nhỏ hơn của lỗ cửa trung tâm và phần rộng hơn của lỗ cửa trung tâm. Pittông 2101 có hình trụ dài và bao gồm đầu gần với bề mặt pittông 2104, phần trung tâm được chứa bên trong phần nhỏ hơn của lỗ cửa trung tâm, và đầu xa được chứa bên trong phần rộng hơn của lỗ cửa trung tâm. Ngoài ra, pittông còn bao gồm bề mặt pittông bên ngoài 2107. Thân của pittông có thể được tạo ra từ vật liệu bất kỳ có độ cứng phù hợp như chất dẻo hoặc kim loại, nhưng tốt hơn được làm từ thép. Phần trung tâm của pittông có đường kính cơ bản tương đương với đường kính của đầu gần của pittông, sao cho phần trung tâm và đầu gần của pittông cả hai đều có đường kính nhỏ hơn đường kính của đầu xa của pittông. Dấu hiệu nâng bậc 2109 liên kết phần trung tâm với đầu xa của pittông. Phần trung tâm của pittông được bố trí ở phần nhỏ hơn của lỗ cửa trung tâm của vỏ. Ngoài ra, đầu xa của pittông được bố trí bên trong phần rộng hơn của lỗ cửa trung tâm của vỏ tạo thành khe hở giữa bề mặt bên ngoài của pittông 2107 và bề mặt bên trong của vỏ 2108. Khoảng được tạo ra giữa bề mặt bên ngoài của pittông và bề mặt bên trong của vỏ ràng buộc sự di chuyển của pittông để bắt khớp chính xác giao diện khớp nối khí nén 2100 với phần ăn khớp của giao diện khớp nối khí nén 1172 trên khay. Đầu gần của pittông thép bao gồm bề mặt pittông 2104 chịu trách nhiệm ôm chặt phần ăn khớp của giao diện khớp nối khí nén để tạo thành đệm kín khí. Theo một phương án, hình dạng của bề mặt pittông

2104 được thiết kế với bề mặt tạo góc, được thể hiện trên FIG. 37A, để tối thiểu hóa sự rò rỉ khí tiềm ẩn. Theo một phương án thay thế được thể hiện trên FIG. 36A, bề mặt pittông là phẳng. Sự ăn khớp với giao diện khớp nối bảo vệ khí nén 1172 trên khay được thể hiện trên các FIG. 36B, 36C, 37B và 37C và được thảo luận thêm chi tiết hơn nữa liên quan đến cơ cấu khớp vạn năng được mô tả dưới đây.

Theo một phương án, giao diện khớp nối khí nén bao gồm cơ cấu khớp vạn năng để giải quyết các vấn đề song hành tiềm ẩn bất kỳ xuất hiện trong quá trình ăn khớp giữa cụm giá đỡ di chuyển 2040 và khay 1000. FIG. 36B và 36C mô tả cơ cấu khớp vạn năng của giao diện khớp nối khí nén với bề mặt pittông phẳng được quan sát trên FIG. 36A. FIG. 36B minh họa giao diện khớp nối khí nén với cơ cấu khớp vạn năng hoạt động khi giao diện khớp nối khí nén ăn khớp với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Vỏ 2106 được cố định vào khối kẹp giữ 2041, sao cho khi pittông 2101 tiếp xúc với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén, vỏ 2106 tiếp tục duy trì đứng yên trong khi pittông 2101 được đẩy trở lại vào trong lỗ cửa trung tâm của vỏ để khiến cho lò xo 2102 ép giữa miếng chêm 2105 và vỏ 2106. Vị trí của pittông bên trong lỗ cửa trung tâm của vỏ tạo thành khe hở giữa dấu hiệu nâng bậc pittông 2109 và bề mặt bên trong của vỏ 2108. Theo cấu hình này, pittông được cho phép xoay bên trong lỗ cửa trung tâm của vỏ để đảm bảo đệm kín khí an toàn được thiết lập khi bề mặt pittông 2104 tiếp xúc với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Độ xoay được kiểm chế bởi bề mặt bên trong của vỏ 2106, trong đó phần trung tâm của pittông, dấu hiệu nâng bậc, và đầu xa của pittông có thể xoay cho tới khi một phần bất kỳ của pittông tiếp xúc với bề mặt bên trong của vỏ.

FIG. 36C thể hiện giao diện khớp nối khí nén với bề mặt pittông phẳng 2104 và cơ cấu khớp vạn năng được khóa khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 di chuyển để nhả kẹp giữ khay. Khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 di chuyển theo chiều âm ra xa khỏi bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172, vỏ 2106 làm co pittông 2101 từ bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Phần rộng hơn của lỗ cửa trung tâm tiếp xúc với góc của đầu xa của pittông, liền kề với dấu hiệu nâng bậc 2109, để kéo pittông trở lại khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 được di chuyển theo chiều âm. Sự tiếp xúc giữa bề mặt bên trong của vỏ 2108 và góc của đầu xa của pittông loại trừ được khe hở quan sát thấy trên FIG. 36B khi cơ cấu khớp vạn năng hoạt động. Theo cấu hình này, pittông được ngăn chặn không để xoay trong khi phần rộng hơn của lỗ cửa trung tâm vẫn tiếp xúc với

góc của đầu xa của pittông. FIG. 37B minh họa cơ cấu khớp vận năng của giao diện khớp nối khí nén hoạt động khi giao diện khớp nối khí nén 2100 tiếp xúc với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172 với bề mặt pittông tạo góc 2104. FIG. 37C minh họa giao diện khớp nối khí nén với bề mặt tạo góc khi cơ cấu khớp vận năng được khóa lại.

Bộ phận kẹp giữ nhiệt (khối kẹp giữ)

Bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 là thành phần của cụm giá đỡ di chuyển 2040 và được kết nối với khối kẹp giữ 2041 (xem ở các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 38 đến 43). Theo một số phương án, bộ phận kẹp giữ nhiệt được cấu hình để di chuyển độc lập với khối kẹp giữ 2041 và không được gắn cố định với khối kẹp giữ 2040, sao cho vị trí của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 không phụ thuộc duy nhất vào vị trí của khối kẹp giữ 2041. Bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 bao gồm tám kẹp 2681, khung nhẹ 2686, và nhiều trụ kẹp 2682, trong đó mỗi một trụ kẹp 2682 bao gồm thêm vít vai 2684, lò xo 2683, và bạc lót 2685. Bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được cấu hình để ép tì vào khay 1000 để đảm bảo khay giữ nguyên bằng phẳng tựa vào khung giá đỡ cố định 2011 trong quá trình hàn nhiệt, như được mô tả ở đây, và ngoài ra, còn tạo ra vòng bít kín ánh sáng xung quanh vùng phản ứng 1600 của khay trong quá trình ghi hình ảnh và phát hiện bởi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700. Theo các phương án thực hiện trong đó bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được cấu hình để di chuyển độc lập với khối kẹp giữ, bộ phận kẹp giữ nhiệt được kết nối với khối kẹp giữ sử dụng bạc lót 2685 cho mỗi một trong số nhiều trụ kẹp 2682, trong đó mỗi một bạc lót được ghép theo kiểu hoạt động được với vít vai 2684 do đó cho phép sự di chuyển độc lập của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 dọc theo các vít vai 2684. Theo một phương án, mỗi một trong số nhiều trụ kẹp, 2682 bao gồm một hoặc nhiều lò xo 2683 *dọc theo vít vai 2684* để hạn chế sự di chuyển tối đa của khối kẹp giữ 2041, đối với bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680, theo chiều dương và chiều âm trong khi kẹp giữ và nhả kẹp giữ. Cấu hình như vậy cho phép khối kẹp giữ 2041 di chuyển theo chiều dương về phía cụm giá đỡ cố định cho tới khi được tiếp xúc bởi lò xo 2683a và cho phép khối kẹp giữ 2041 di chuyển theo chiều âm cho tới khi được tiếp xúc bởi lò xo 2683b. Theo một phương án thực hiện, tám kẹp 2681 được cố định vào nhiều trụ kẹp 2682. Ngoài ra, như được thể hiện trên FIG. 38, khung nhẹ 2686 được đặt bên trong tám kẹp 2681, trong đó khung nhẹ 2686 được cấu hình để tiếp xúc với đầu xa của khay trong trình tự kẹp giữ, như được mô tả dưới đây. Khung nhẹ 2686 được tạo hình để tương ứng với chu vi xung

quanh các buồng phân tích bên trong cấu hình mô đun phản ứng cụ thể của phương án về khay chẩn đoán.

Bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được bố trí ở giữa khối quang học 2710 và khay như được quan sát thấy trên FIG. 42, trong đó khối quang học được thể hiện bằng các đường nét đứt. Như được minh họa trên các FIG. 38 đến 41, tấm kẹp 2681 nằm ở trong khoảng trống giữa cụm khối di chuyển 2040 và khay ở vị trí được nạp xác định bởi bộ phận nạp 2230. Theo một phương án thực hiện được minh họa trong các hình chiếu này, khung nhẹ 2686 được bố trí bên trong hốc 2710 được tạo thành bên trong khối quang học 2710. Các hình chiếu bổ sung của khối quang học được thể hiện thêm trên các FIG. 45, 46, 62 và 66. Vị trí của khung nhẹ bên trong khối quang học cho phép bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 tạo thành đệm kín ánh sáng xung quanh vùng phản ứng 1600 của khay, quan sát trên FIG. 45. Đệm kín ánh sáng xung quanh vùng phản ứng, được tạo ra bởi khung nhẹ 2686, giúp đảm bảo đạt được nền tối nhất có thể cho camera phản ứng 2701 của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 để chụp ảnh huỳnh quang các buồng phân tích bên trong vùng phản ứng. Khi khay ở vị trí được nạp, sự di chuyển của tấm kẹp 2681 được hạn chế ở giữa đầu xa của khay và khối quang học 2710, sao cho việc kẹp giữ nhiệt được cho phép từ sự di chuyển theo chiều âm cho tới khi khối kẹp giữ 2041 tiếp xúc với lò xo 2685b và khung nhẹ 2686 tiếp xúc với mép của hốc 2710 bên trong khối quang học. Theo cách ví dụ, việc mô tả thêm về sự di chuyển của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được mô tả trong hình chiếu nhìn từ trên xuống của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 và khối quang học 2710 theo trình tự kẹp giữ trên các FIG. 38 đến 41.

FIG. 38 minh họa bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 ở vị trí kẹp giữ 0. Khay 1000 ở vị trí được nạp xác định bởi bộ phận nạp 2230 và được cài chốt bởi cụm then và chốt 2210. Lưu ý, khung nhẹ 2686 không tiếp xúc với khay 1000.

Cụm giá đỡ di chuyển 2040 được di chuyển theo chiều dương từ vị trí kẹp giữ 0 tới vị trí kẹp giữ thứ nhất khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất. Khối kẹp giữ 2041 trượt dọc theo vít vai 2684 và khiến cho khung nhẹ 2686 tiếp xúc với khay. Tuy nhiên, sự bít kín giữa khung nhẹ 2686 và vùng phản ứng 1600 không được thiết lập ở vị trí thứ nhất. Như được mô tả ở đây, vị trí kẹp giữ thứ nhất chỉ thiết lập sự liên kết có thể hoạt động ở giữa bộ phận dẫn động van 2400 và van quay khay 1400. FIG. 39 minh họa bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 sau khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 ở vị trí kẹp giữ thứ nhất với khung nhẹ 2686 tiếp xúc nhẹ với đầu xa

của khay. Ở vị trí kẹp giữ thứ nhất, sự di chuyển của cụm giá đỡ di chuyển 2040 và bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 khiến cho khung nhẹ 2686 di chuyển theo chiều dương về phía khay và ra xa khỏi hốc 2711 của khối quang học 2710.

Sau khi sự kiểm tra xác nhận van quay được tiến hành trên van quay ở vị trí kẹp giữ thứ nhất, cụm giá đỡ di chuyển 2040 được di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ hai khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất. Khối kẹp giữ 2041 trượt dọc theo các vít vai 2684 cho tới khi khối kẹp giữ 2041 ép lò xo 2683a để tác động một lực lên tấm kẹp 2681. Do đó, tấm kẹp 2681 đẩy khung nhẹ 2686 vào trong khay và thiết lập đệm kín ánh sáng xung quanh vùng ghi hình ảnh của khay 1600. FIG. 40 minh họa bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 sau khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 ở vị trí kẹp giữ thứ hai để kẹp giữ khay. Ở vị trí thứ hai, bộ phận kẹp giữ nhiệt được ngăn chặn không di chuyển thêm bất kỳ theo chiều dương, sao cho khi khối vít kín dễ vỡ 2260 được di chuyển tới vị trí kẹp giữ thứ ba để khởi động vòng vít kín dễ vỡ, vị trí của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 giữ nguyên không thay đổi do khung nhẹ 2686 tiếp xúc với khay và khối kẹp giữ 2041 tiếp xúc với lò xo 2683a. Bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 sẽ giữ nguyên ở vị trí kẹp giữ thứ hai cho tới khi vận hành xét nghiệm chẩn đoán được hoàn thành trên khay.

Cụm giá đỡ di chuyển 2040 được di chuyển theo chiều âm tới vị trí kẹp giữ thứ tư khi bộ phát động tuyến tính 2014 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ hai để nhả kẹp giữ khay. Khối kẹp giữ 2041 được dẫn động ra xa khỏi khay bằng sự liên kết giữa vít dẫn hướng 2016 và khối vít kín dễ vỡ 2260 tiếp xúc với phần gờ 2046 của khối kẹp giữ, như được mô tả ở đây. Hoạt động này khiến cho khối kẹp giữ 2041 trượt dọc theo các vít vai 2684 cho tới khi khối kẹp giữ 2041 tiếp xúc với lò xo 2683b. Hốc 2711 tạo thành bên trong khối quang học 2710 của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 cho phép khung nhẹ 2686 của bộ phận kẹp giữ nhiệt co rút ra xa khỏi khay để thiết lập độ hở giữa tấm kẹp 2681 và khay để tổng ra. FIG. 41 minh họa bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 sau khi cụm giá đỡ di chuyển 2040 ở vị trí kẹp giữ thứ tư.

Trộn từ tính (Khung giá đỡ cố định và khối kẹp giữ)

Bộ phận trộn từ tính

Phân hệ kẹp giữ đỡ hai hệ thống trộn từ tính giao diện với các thành phần bên trong khay để tiến hành thực hiện các chức năng tương ứng. Hệ thống trộn từ tính thứ nhất của thiết bị 2000 là bộ phận trộn từ tính 2300, được minh họa trên hình chiếu thể

hiện phần khuất trên FIG. 47A và hình chiếu lắp ráp phối cảnh trên FIG. 47B. Các hình chiếu khác nhau minh họa sự bố trí, khoảng cách, sự định hướng và hoạt động của bộ phận trộn từ tính để sử dụng với các phương án về khay chẩn đoán định hướng thẳng đứng và phương án về thiết bị khác nhau được mô tả ở đây. Bộ phận trộn từ tính 2300 cung cấp phương tiện để trộn mẫu trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng sử dụng thanh khuấy duy nhất hoặc kết hợp với các chất phân giải khác, trong khi giảm thiểu đến mức thấp nhất lượng tiếp xúc của thanh khuấy với các thành của buồng phân giải thẳng đứng nêu trên. Hệ nam châm dẫn động 2310 và hệ nam châm được dẫn động 2350, như được thấy trên các FIG. 47A, 47B, được sắp xếp để thực hiện ghép từ tính giữa một hoặc nhiều nam châm dẫn động và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động. Cụ thể, mỗi một nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động được sắp xếp đối với nhau sao cho sự cân bằng của trục từ tính nam châm dẫn động và sự cân bằng của trục từ tính nam châm được dẫn động thực hiện ghép từ tính giữa nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động. Ngoài ra, việc bố trí và vận hành của bộ phận trộn từ tính được làm thích ứng để quay thanh khuấy bên trong từ trường được tạo ra giữa nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động. Theo các phương án xác định, để thực hiện ghép từ tính giữa nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động, trục từ tính nam châm được dẫn động ở trạng thái song song với trục từ tính nam châm dẫn động. Ngoài ra, các phương án ưu tiên, trục từ tính nam châm được dẫn động cơ bản cộng tuyến với trục từ tính nam châm dẫn động tương ứng. Như được sử dụng ở đây, "cơ bản cộng tuyến" bao gồm các độ lệch so với tính cộng tuyến tuyệt đối tới 10° và/hoặc 3 mm tại mặt phẳng chia đôi khe hở giữa hệ nam châm dẫn động và được dẫn động.

Sự ghép từ tính giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động bao gồm sự ghép từ tính hấp dẫn. Theo các phương án này, một hoặc nhiều nam châm dẫn động và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động được sắp xếp đối với nhau sao cho sự cân chỉnh của mỗi một trục từ tính nam châm dẫn động và sự cân chỉnh của mỗi một trục từ tính nam châm được dẫn động thực hiện ghép từ tính hấp dẫn giữa một hoặc nhiều nam châm dẫn động và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động. Nói chung, để thực hiện ghép từ tính hấp dẫn ở giữa nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động, trục từ tính nam châm dẫn động và trục từ tính nam châm được dẫn động được cân bằng sao cho các cực đối của trục từ tính nam châm dẫn động và trục từ tính nam châm được dẫn động nằm ở gần với nhau.

Theo các phương án xác định, cường độ của sự ghép từ tính giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động được dựa vào khoảng cách của khe hở nằm ở giữa một hoặc nhiều nam châm dẫn động và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động tương ứng. Ngoài ra, sự ghép từ tính được dựa vào lực nam châm của một hoặc nhiều nam châm dẫn động, cũng như lực nam châm của một hoặc nhiều nam châm được dẫn động. Theo một số phương án, khe hở tách riêng hệ nam châm dẫn động với hệ nam châm được dẫn động nằm trong khoảng từ 10mm đến khoảng 30mm. Ngoài ra, theo phương án được ưu tiên, cường độ từ tính của một hoặc nhiều nam châm dẫn động là tương tự như cường độ của một hoặc nhiều nam châm được dẫn động.

FIG. 47A là minh họa về hình chiếu thể hiện phần khuất của bộ phận trộn từ tính 2300 của thiết bị 2000, theo một phương án. Bộ phận trộn minh họa thể hiện hệ nam châm dẫn động 2310 bao gồm nam châm dẫn động thứ nhất 2311 và nam châm dẫn động thứ hai 2316 được cách nhau một khoảng cách, và hệ nam châm được dẫn động 2350 bao gồm nam châm được dẫn động thứ nhất 2353 và nam châm được dẫn động thứ hai 2356 được cách nhau một khoảng cách. Như được thể hiện trên cả hai FIG. 47A, 47B, động cơ dẫn động được ghép vận hành được/theo kiểu cơ học với đai truyền dẫn động 2332, trong đó đai truyền dẫn động được ghép vận hành được/theo kiểu cơ học với thanh nam châm dẫn động 2361, và ngoài ra, trong đó thanh được ghép theo kiểu hoạt động được với giá giữ nam châm dẫn động 2325. Theo một số phương án, giá giữ nam châm dẫn động được cấu hình để chứa một hoặc nhiều nam châm dẫn động. Phương án minh họa thể hiện giá giữ nam châm dẫn động chứa nam châm dẫn động thứ nhất 2311 và nam châm dẫn động thứ hai 2316. Theo phương án được ưu tiên, giá giữ nam châm dẫn động 2325 được định vị ở gần và được căn thẳng với mặt thứ nhất, ví dụ, phía lưu thể học 1006, của khay chứa buồng phân giải định hướng thẳng đứng 1371.

Tương tự như hệ nam châm dẫn động là hệ nam châm được dẫn động 2350. Theo một số phương án, hệ nam châm được dẫn động bao gồm ít nhất một nam châm được dẫn động, giá giữ nam châm được dẫn động, và thanh nam châm được dẫn động. Theo một số phương án, giá giữ nam châm được dẫn động được cấu hình để chứa một hoặc nhiều nam châm được dẫn động. FIG. 47A và 47B thể hiện phương án trong đó giá giữ nam châm được dẫn động 2365 chứa nam châm được dẫn động thứ nhất 2351 và nam châm được dẫn động thứ hai 2356, ngoài ra, trong đó giá giữ nam châm được dẫn động được ghép theo kiểu hoạt động được với thanh nam châm được dẫn động 2361. Theo

phương án được ưu tiên, giá giữ nam châm được dẫn động 2365 tương tự được định vị ở gần và được căn thẳng với mặt thứ hai, ví dụ, phía tính năng 1007, của khay chứa buồng phân giải định hướng thẳng đứng 1371. Các FIG. 12 và 13 minh họa cách bố trí bổ sung của hệ nam châm dẫn động 2310 và hệ nam châm được dẫn động 2350 liên quan đến khay định hướng thẳng đứng chứa vị trí buồng phân giải định hướng thẳng đứng giữa chúng.

Như được mô tả chi tiết hơn trong các phần dưới đây, theo các phương án trong đó thanh khuấy từ tính được bố trí bên trong buồng phân giải, sự hoạt động của bộ phận trộn từ tính cảm ứng từ trường để quay thanh khuấy cơ bản bên trong mặt phẳng thẳng đứng của khay chẩn đoán, tức là, quay bên trong mặt phẳng cộng tuyến với trục chiều rộng khay 1025, khi được kẹp giữ theo hướng vận hành bên trong thiết bị. Ngoài ra, theo các phương án thực hiện xác định, bộ điều chỉnh trường nam châm dẫn động thứ nhất 2312 có thể được ghép với nam châm dẫn động thứ nhất 2311 và/hoặc bộ điều chỉnh trường nam châm được dẫn động thứ nhất 2352 có thể được ghép với nam châm được dẫn động thứ nhất 2351 để tập trung từ trường sinh ra về phía tâm của buồng phân giải định hướng thẳng đứng.

Theo các phương án xác định, bộ phận trộn từ tính có thể bao gồm thêm cơ chế âm thanh để phát hiện sự khur ghép từ tính của thanh khuấy 1390 từ một hoặc nhiều hệ nam châm dẫn động 2310 và hệ nam châm được dẫn động 2350. Theo các phương án này, cơ chế âm thanh được cấu hình để phát hiện sự thay đổi về một hoặc nhiều trong số biên độ và tần số rung được tạo ra bởi thanh khuấy trong quá trình quay hệ nam châm dẫn động, sự thay đổi chỉ ra sự khur ghép từ tính của thanh khuấy. Theo một số phương án, sự thay đổi bao gồm sự giảm đột ngột về một hoặc nhiều trong số biên độ và tần số rung được tạo ra bởi thanh khuấy. Theo một số phương án, cơ chế âm thanh bao gồm bộ vi âm 2380 (xem trên FIG. 11).

Sự bù nước

Hệ thống trộn từ tính thứ hai được đỡ bởi phân hệ kẹp giữ là cơ cấu để bù nước các chất phản ứng khô được chứa bên trong khay. Theo một phương án thực hiện, động cơ 2500 chứa nam châm để hồi chuyển thành phần từ tính được chứa bên trong khoang chứa khay. Động cơ được lắp lên khung giá đỡ cố định và được nhìn thấy rõ nhất trên các hình chiếu của các FIG. 10 và 11. Theo một phương án, khoang chứa khay chứa

thành phần từ tính giữ các chất phản ứng khô, sao cho sự hồi chuyển của thành phần từ tính tạo thuận lợi cho quá trình bù nước và trộn các chất phản ứng khô với các chất lỏng.

Phân hệ khí nén

Tổng quan

Theo một phương án, thiết bị bao gồm phân hệ khí nén được cấu hình để tạo ra áp suất khí nén để đẩy chất lỏng tới các vị trí khác nhau bên trong khay mà khay này chịu trách nhiệm chuẩn bị mẫu, khuếch đại và phát hiện axit nucleic. Các FIG. 48 và 49 minh họa phân hệ khí nén 2130 lần lượt khi tách rời và ở vị trí bên trong vỏ thiết bị. Phân hệ khí nén bao gồm ít nhất bơm 2131, bộ điều chỉnh áp suất 2132, van phân phối tỷ lệ 2133, bình điện 2135, và cảm biến áp suất 2134. Theo một số phương án thực hiện, phân hệ khí nén bao gồm van lựa chọn đầu ra 2136. Bơm khí nén nén không khí để vận chuyển chất lỏng qua khay, trong đó bơm 2131 được kết nối với bộ điều chỉnh áp suất 2132 để điều chỉnh giảm áp suất tới giá trị mong muốn. Bình điện 2135, cùng với van phân phối tỷ lệ 2133, hoạt động như là bộ phận lưu giữ áp suất cho tới khi áp suất cần thiết theo yêu cầu.

Theo một khía cạnh, phân hệ khí nén bao gồm cảm biến môi trường và phản ứng bổ sung được chứa bên trong thiết bị để giám sát các phép đo thiết bị khác nhau bao gồm nhiệt độ bên trong, áp suất không khí, và độ ẩm của thiết bị. Như được mô tả ở đây, phần sụn (vi chương trình) của phân hệ khí nén cho phép thiết bị kiểm soát thời gian để tăng hoặc giảm các điểm hiệu chỉnh áp suất và kiểm soát áp suất trạng thái ổn định với các trở kháng dòng khác nhau từ khay. Theo một số phương án, phân hệ khí nén bao gồm cảm biến dòng để giám sát tốc độ dòng của các chất lỏng khác nhau bên trong khay để chuẩn bị và khuếch đại mẫu. Theo phương án được ưu tiên, phân hệ khí nén không chứa cảm biến dòng để giám sát tốc độ dòng của các chất lỏng trong khay. Theo phương án ưu tiên khác, các phép đo gián tiếp được sử dụng để xác định khi nào thì phân hệ khí nén hoàn thành hoạt động đẩy chất lỏng hoặc chất qua buồng hỗ trợ chất rắn xốp trước khi di chuyển tới bước xử lý tiếp theo. Hệ thống điều khiển hồi tiếp sử dụng cảm biến hồi tiếp áp suất 2134 và van phân phối tỷ lệ 2133 để đẩy các lượng dịch lỏng xác định qua giá đỡ chất rắn xốp của khay và chỉ ra khi nào thì toàn bộ dịch lỏng đã thoát ra khỏi kênh. Hệ thống hồi tiếp, như được mô tả ở đây, thay thế cảm biến dòng bằng cách sử dụng tín hiệu vận hành để chỉ ra khi nào thì hệ thống sẵn sàng cho trình tự chất lỏng tiếp theo.

Theo một phương án, phân hệ khí nén cung cấp không khí nén cho khay thông qua giao diện khớp nối khí nén 2100 được thể hiện trên FIG. 35, 36A đến 36C và 37A đến 37C. Giao diện khớp nối khí nén 2100 chọc qua vùng đục lỗ 1052 trên nhãn khay để tiếp cận giao diện khớp nối khí nén của khay 1170 nằm ở trên khay. Như được mô tả ở đây, lò xo 2102 thiết lập sự kết nối giữa giao diện khớp nối khí nén của khay và giao diện khớp nối khí nén 2100 để phân phối không khí nén. Theo khía cạnh khác nữa của sáng chế như được mô tả ở đây, cơ cấu khớp vạn năng được sử dụng vì mức độ lệch nhỏ giữa khay và thiết bị. FIG. 49 là hình chiếu phối cảnh của phân hệ kẹp giữ và hệ thống quang học được ăn khớp với khay ở vị trí được nạp với bộ phận dẫn động van 2400 tách ra từ cụm khối di chuyển 2040 để minh họa cho sự kết nối giữa phân hệ khí nén 2130 và giao diện khớp nối khí nén 2100. Trên hình chiếu này, giao diện khớp nối khí nén của thiết bị 2100 được thể hiện kết nối với phân hệ khí nén thông qua đường ống 2190. Ngoài ra, FIG. 49 minh họa mối quan hệ của vị trí phân hệ khí nén liên quan với phân hệ kẹp giữ và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng và bộ phận ghi hình ảnh nhãn của phân hệ quang học của thiết bị. Theo một phương án thực hiện, phân hệ khí nén được cố định vào đáy của thiết bị, khác với tất cả các phân hệ và các bộ phận khác mà chúng được cố định vào cụm giá đỡ cố định 2010 hoặc cụm giá đỡ di chuyển 2040. Do đó, phân hệ khí nén tiếp tục duy trì đứng yên trong trình tự kẹp giữ và nhả kẹp giữ theo cách tương tự như cụm giá đỡ cố định.

Theo một phương án thực hiện, mỗi một thành phần điều chỉnh áp suất khí nén hoặc các khía cạnh của nó, như bơm 2131, bộ điều chỉnh áp suất 2132, van phân phối tỷ lệ 2133, bình điện 2135, van lựa chọn đầu ra 2136, và các cảm biến khác nhau được lắp trên khối phân phối 2137. Theo phương án thực hiện khác, bảng điều khiển 2138 chứa van phân phối tỷ lệ 2133, cảm biến áp suất 2134, và các cảm biến môi trường khác nhau, trong đó bảng điều khiển 2138 được lắp bên trong khối phân phối 2137, như được thể hiện trên FIG. 48. Khối phân phối có thể, theo các khía cạnh khác nhau, được làm từ một hoặc nhiều vật liệu cứng, như vật liệu polyme, như chất dẻo. Theo một số phương án thực hiện, khối phân phối được làm từ acrylic. Theo phương án khác, khối phân phối acrylic được đánh bóng bằng hơi. Theo một khía cạnh, kênh định tuyến khí nén và các cổng lắp ráp được tạo ra trong khối phân phối cho tất cả các thành phần của phân hệ khí nén. Ngoài ra, do nhiệt động học của sự nén không khí trong bơm, độ ẩm trong không khí có thể được ngưng tụ. Theo một phương án, thiết bị quản lý sự kiểm soát ngưng tụ

bởi hình dạng đầu vào ống góp của bộ điều chỉnh. Theo cách thuận lợi, hình dạng thực hiện làm thoát hơi ẩm/phần ngưng bên trong vỏ thiết bị thông qua việc sử dụng một hoặc nhiều lỗ trích xả 2191 sao cho nó không đi vào cửa vào bộ điều chỉnh.

Căn cứ vào sự điều áp của phân hệ khí nén, theo một phương án thực hiện, các bộ lọc được lắp trên cửa hút, cửa nạp, và cửa xả của bơm để loại trừ xác suất các hạt bên ngoài không tới được bộ phân phối hoặc khay để kiểm soát nguy cơ nhiễm bẩn bên trong thiết bị. Theo phương án thực hiện minh họa, phân hệ khí nén được thể hiện trên FIG. 48 bao gồm bộ lọc bơm 2160 và bộ lọc cửa xả 2162.

Theo một số phương án, phân hệ khí nén tùy ý bao gồm nhiều thành phần để giảm thiểu đến mức thấp nhất tiếng ồn do rung. Theo một phương án thực hiện, việc lắp ráp sử dụng các giá cách ly bơm. Theo phương án thực hiện khác, việc lắp ráp bao gồm các đệm giảm chấn bằng bột silicon làm giảm tiếng ồn của các thành phần máy bơm rung tì vào bộ ống góp phân phối. Theo phương án thực hiện khác, việc lắp ráp sử dụng các vòng đệm cách ly 2194 để làm giảm độ rung của phân hệ khí nén đối với vỏ thiết bị. Theo phương án được ưu tiên, phân hệ khí nén sử dụng các giá cách ly bơm, đệm giảm chấn bằng bột silicon, và các vòng đệm cách ly để làm giảm ồn.

Phân hệ nhiệt

Theo một khía cạnh, khay được cấu hình để tiến hành chuẩn bị mẫu hoặc cả chuẩn bị và khuếch đại mẫu đòi hỏi việc sử dụng một hoặc nhiều bộ gia nhiệt được đỡ bởi thiết bị 2000. Theo một phương án thực hiện, phân hệ nhiệt được cấu hình để cung cấp nhiệt độ trạng thái ổn định có kiểm soát tới các vùng của khay được sử dụng để thực hiện việc chuẩn bị mẫu và cho phép việc gia nhiệt có kiểm soát và việc làm lạnh các buồng phân tích để cho phép khuếch đại đẳng nhiệt và việc phát hiện các axit nucleic đích trong quá trình xét nghiệm chẩn đoán. Theo các phương án thực hiện trong đó việc khuếch đại được tiến hành, việc tránh lây nhiễm chéo giữa các buồng phân tích cũng như tách phản ứng ra khỏi môi trường bên ngoài là bắt buộc để ngăn ngừa sự lây nhiễm amplicon (đơn vị khuếch đại ADN). Việc chứa các axit nucleic khuếch đại bảo đảm các kết quả dương tính giả không thu được trên tất cả các lượt chạy khay được tiến hành trên thiết bị sau đó. Thiết bị chẩn đoán bao gồm một hoặc nhiều cơ cấu để cung cấp lượng chứa mong muốn bằng cách tách tạm thời hoặc lâu dài giữa một hoặc nhiều thành phần, mô đun hoặc buồng bên trong khay. Tách tạm thời để chỉ phương thức tách có mặt trong khay với điều kiện khay được kẹp giữ bên trong thiết bị. Khi được nhả kẹp giữ và

được tổng ra khỏi thiết bị, việc tách không được duy trì. Ví dụ về tách tạm thời bao gồm việc sử dụng áp suất khí nén, hoặc hệ cơ học như một hoặc nhiều van chèn hoặc mối hàn không gia nhiệt để làm bít tắc một hoặc nhiều đoạn dẫn hoặc kênh của khay. Trái lại, tách lâu dài để chỉ phương thức tách mà một khi được tạo ra là có mặt trong khay thậm chí sau khi khay được tổng ra khỏi thiết bị. Tách lâu dài bao gồm dạng cải biến thích hợp bất kỳ để tạo ra sự co thắt hoặc sự bít tắc kín dịch thích hợp, vùng biến dạng chất dẻo, hoặc sự bít kín giữa một hoặc nhiều thành phần, môđun hoặc buồng bên trong khay.

Theo một phương án thực hiện cụ thể, phân hệ nhiệt còn bao gồm bộ phận hàn nhiệt 2640 sử dụng làm cơ cấu tách để tách lâu dài bằng cách bít kín một phần của khay chứa các axit nucleic khuếch đại. Ngoài ra, phân hệ nhiệt bao gồm bộ phận gia nhiệt khay 2550 và bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 để cung cấp các yêu cầu nhiệt của việc chuẩn bị và khuếch đại mẫu khi tiến hành xét nghiệm chẩn đoán. Hình chiếu khác nhau của các thành phần của phân hệ nhiệt được cung cấp trên các FIG. 50 đến 58. Các thành phần khác nhau của phân hệ nhiệt hoạt động dưới sự kiểm soát của hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị như được mô tả trên các FIG. 67A đến 67I. Phân hệ nhiệt, như được mô tả ở đây, bao gồm các phương án khác nhau được sử dụng để kiểm soát chính xác nhiệt độ của các vùng cụ thể của khay để chuẩn bị mẫu và nếu muốn, khuếch đại và phát hiện các axit nucleic đích và ngăn ngừa amplicon không thoát ra khỏi khay.

Tổng quan

Phân hệ nhiệt của sáng chế bao gồm bộ phận gia nhiệt hóa học 2600, bộ phận gia nhiệt khay 2550, và bộ phận hàn nhiệt 2640, trong đó bộ phận hàn nhiệt còn bao gồm cụm thanh hàn nhiệt 2641. Tất cả các bộ phận và thành phần của phân hệ nhiệt được đỡ bởi cụm giá đỡ cố định 2010. Theo một phương án thực hiện, nhiều hơn một bộ gia nhiệt ví dụ, hai hoặc nhiều bộ gia nhiệt được sử dụng để cung cấp nhiều nhiệt độ được điều chỉnh tới các vùng khác nhau của khay chịu trách nhiệm tiến hành thực hiện chuẩn bị và khuếch đại mẫu. Theo một phương án, bộ phận gia nhiệt khay 2550 được cấu hình để duy trì nhiệt độ hoạt động bên trong vùng gia nhiệt khay 2552, vùng này bao gồm các phần của khay tích hợp chứa ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475, ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500, buồng bù nước 1520, và buồng phân giải 1371. Theo phương án khác, bộ gia nhiệt hóa học 2601 được cấu hình để duy trì nhiệt độ phản ứng ở vùng phản ứng 1600 của khay để cho phép khuếch đại các axit nucleic đích bên trong các

buồng phân tích. Theo phương án khác nữa, bộ gia nhiệt thứ ba được sử dụng để làm kín khay theo phương án được mô tả ở đây.

Bộ phận gia nhiệt hóa học

Theo một phương án, bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 được cấu hình để cung cấp nhiệt độ phản ứng để khuếch đại các axit nucleic chứa bên trong nhiều buồng phân tích trong khay. Hình chiếu cắt ngang của bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 được minh họa trên FIG. 54 và hình chiếu thể hiện phần khuất của bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 được quan sát trên FIG. 55. Theo một phương án, bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 bao gồm bộ gia nhiệt hóa học 2601, khung dẫn hướng dòng 2606, tấm gia nhiệt hóa học 2602, quạt gia nhiệt hóa học 2603, khoang chứa bộ gia nhiệt 2607, và khoang chứa quạt 2604 với cánh quạt lưu lượng 2605. Bộ gia nhiệt hóa học 2601 có thể có thiết kế thích hợp bất kỳ nhưng tốt nhất là bộ gia nhiệt điện trở (ví dụ, bộ gia nhiệt Kapton). Theo các khía cạnh nhất định của sáng chế, bộ phận gia nhiệt hóa học còn bao gồm điện trở nhiệt được tích hợp với bộ gia nhiệt hóa học 2601.

Theo một phương án, được thể hiện trên các FIG. 54 và 55, bộ gia nhiệt hóa học 2601 tiếp xúc nhiệt và được liên kết với bề mặt thứ hai 2622 của tấm gia nhiệt hóa học 2602 sử dụng chất dính nhạy áp hoặc chất dính khác phù hợp với khoảng nhiệt độ hoạt động. Khi được lắp ráp, có vùng giếng phản ứng 2620 được tạo thành ở bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học 2621, trong đó bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học tiếp xúc nhiệt với phía màng của khay. Vùng gia nhiệt hóa học 2620 được nhìn từ bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học 2621 trên các FIG. 50 và 51. Tấm gia nhiệt khay 2602 dễ bị các tác động nhiệt từ môi trường xung quanh. Do vậy, theo một phương án, bộ phận gia nhiệt hóa học giải quyết các tác động nhiệt theo gradient nhiệt của tấm gia nhiệt hóa học bằng cách liên kết tấm gia nhiệt hóa học 2602 với khung dẫn hướng dòng 2606. Theo phương án khác, khung dẫn hướng dòng 2606 ngang bằng với bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Theo phương án thực hiện khác, tấm gia nhiệt hóa học 2602 được liên kết với khung dẫn hướng dòng 2606 để đảm bảo sự tiếp xúc nhiệt thích hợp được duy trì giữa bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học 2621 và phía màng của khay bất luận dung sai cơ học như thế nào.

Theo một số phương án thực hiện, quạt gia nhiệt hóa học 2603 được ghép về mặt lưu thể học với khoang chứa quạt 2604 với cánh quạt lưu lượng 2605 và khoang chứa bộ gia nhiệt 2607 để hướng không khí lạnh qua phần cắt được bố trí bên trong khung

dẫn hướng dòng 2606 và trực tiếp lên bộ gia nhiệt hóa học 2601. Như được thể hiện trên FIG. 54, các mũi tên minh họa đường đi của dòng khí từ quạt gia nhiệt hóa học 2603 và qua lỗ cửa được tạo ra bên trong khung dẫn hướng dòng 2606 và khoang chứa bộ gia nhiệt 2607. Cấu hình này có lợi thế khi làm dao động nhiệt tùy ý bộ gia nhiệt hóa học giữa hai hoặc nhiều nhiệt độ nhanh trước khi hiệu chỉnh bộ gia nhiệt hóa học tới nhiệt độ phản ứng. Như được mô tả theo phương án ở đây, dao động nhiệt bộ gia nhiệt hóa học sinh ra sự đối lưu của các chất lưu bên trong các buồng phân tích. Cụ thể, sự đối lưu sinh ra bên trong nhiều buồng phân tích tạo thuận lợi cho sự trộn mẫu với các chất phản ứng khô bên trong các buồng phân tích trước khi bắt đầu khuếch đại. Quạt gia nhiệt hóa học 2603, khoang chứa quạt 2604, cánh quạt lưu lượng 2605, và khoang chứa bộ gia nhiệt 2607 được ghép về mặt lưu thể học để tạo thuận lợi cho tốc độ làm mát nhanh hơn của bộ gia nhiệt hóa học 2601 xuống nhiệt độ thấp trong trình tự dao động nhiệt. Theo một phương án thực hiện, quạt gia nhiệt hóa học 2603 có thể được tắt sau trình tự dao động nhiệt và giữ nguyên trạng thái tắt cho phần thời gian còn lại của xét nghiệm chẩn đoán trong khi bộ gia nhiệt hóa học được hiệu chỉnh tới nhiệt độ phản ứng.

Theo các khía cạnh khác nhau, khung dẫn hướng dòng 2606 cấu thành, ví dụ, hoàn toàn cấu thành, từ một hoặc nhiều vật liệu polyme (ví dụ, các vật liệu có một hoặc nhiều polyme bao gồm, ví dụ, chất dẻo). Khung dẫn hướng dòng 2606 có thể được cấu thành từ bất kỳ trong số các vật liệu đàn hồi được đề cập ở đây. Các vật liệu mong muốn của khung dẫn hướng dòng bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các vật liệu polyme, ví dụ, chất dẻo. Theo phương án được ưu tiên, khung dẫn hướng dòng là polyete ete keton (PEEK).

Các điều kiện ranh giới nhiệt ảnh hưởng đến gradient nhiệt độ của tấm gia nhiệt hóa học 2601 khi tiếp xúc với phía màng của khay và có thể dẫn đến sự thay đổi nhiệt độ không mong muốn giữa các buồng phân tích. Tính đồng đều giữa các buồng phân tích là có tính quyết định đối với sự khuếch đại các axit nucleic để phát hiện chính xác. Theo các phương án khác nhau, bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 bao gồm tấm gia nhiệt hóa học 2602 bao gồm hình dạng hốc máy để làm giảm gradient nhiệt.

Quay trở lại các FIG. 50 và 51, tấm gia nhiệt hóa học 2601 được nhìn từ bề mặt thứ nhất 2621. Theo một phương án, vùng giếng phản ứng bao gồm hình dạng hốc gia công 2623 bao gồm các khe 2624. Hình dạng hốc gia công 2623 là một dãy khe được sắp xếp theo mô hình để làm giảm dòng nhiệt chạy qua tâm của vùng giếng phản ứng

2620 để bù cho sự thất thoát nhiệt ở mép do môi trường. Cấu hình, như được mô tả ở đây, cung cấp sự kiểm soát đẳng nhiệt chính xác của vùng giếng phản ứng 2620 của tấm gia nhiệt hóa học 2602 để cung cấp nhiệt độ đồng đều cho nhiều buồng phân tích dẫn đến việc khuếch đại.

Thuật ngữ “các khe,” được sử dụng ở đây, đề cập đến lỗ, phần cắt, miệng, lỗ, khe hở, hoặc khoảng trống bất kỳ được gia công trong tấm gia nhiệt hóa học 2602 để làm giảm sự thay đổi dòng nhiệt giữa bộ gia nhiệt hóa học 2601 và tấm gia nhiệt hóa học 2602 để cung cấp nhiệt độ ổn định cho vùng giếng phản ứng để khuếch đại. Theo một số phương án, các khe hoàn toàn kéo dài qua tấm gia nhiệt hóa học từ bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học 2621 tới bề mặt thứ hai 2622. Theo các phương án thực hiện khác, các khe kéo dài một phần ở độ sâu được đo từ bề mặt thứ nhất của tấm gia nhiệt hóa học. Ví dụ về hình dạng của phần cắt bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, hình tròn, hình chữ nhật, hình chữ nhật tròn góc, hình bầu dục, hình elip, hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa các hình dạng này.

Bộ gia nhiệt khay

Theo một phương án, bộ phận gia nhiệt khay 2550 cung cấp việc gia nhiệt có kiểm soát cho các vùng chuẩn bị mẫu của khay, tức là, vùng gia nhiệt khay. FIG. 50 cung cấp hình chiếu phối cảnh của vùng gia nhiệt khay 2552 từ bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012, trong đó bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định tiếp xúc với phía màng của khay. Theo một phương án, vùng gia nhiệt khay 2552 tiếp xúc nhiệt với ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475, ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500, buồng bù nước 1520, và buồng phân giải 1371 nằm ở bên trong khay chẩn đoán tích hợp để cung cấp nhiệt độ trạng thái ổn định có kiểm soát cho các vùng của khay tiến hành thực hiện việc chuẩn bị mẫu. Theo một khía cạnh, bộ phận gia nhiệt khay bao gồm bộ gia nhiệt khay 2551 và bộ phận cách nhiệt 2553. FIG. 52 minh họa bộ phận gia nhiệt khay và FIG. 53 minh họa bộ phận gia nhiệt khay trên hình chiếu thể hiện phần khuất. Bộ gia nhiệt khay 2551 có thể có thiết kế thích hợp bất kỳ nhưng tốt nhất là bộ gia nhiệt điện trở (ví dụ, bộ gia nhiệt Kapton). Theo một phương án, bộ gia nhiệt khay 2551 tiếp xúc nhiệt và được liên kết với bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013 bằng chất dính nhạy áp. Sự tiếp xúc nhiệt giữa bộ gia nhiệt khay 2551 và bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định tạo thành vùng gia nhiệt khay 2552 ở bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 được quan sát trên FIG. 50. Theo phương án khác, bộ phận cách nhiệt 2553

tiếp xúc nhiệt với bộ gia nhiệt khay 2551 để ngăn ngừa năng lượng nhiệt không thoát ra môi trường xung quanh.

Các điều kiện ranh giới nhiệt ảnh hưởng đến tính đồng đều của sự truyền nhiệt giữa vùng gia nhiệt khay 2552 và các vùng của khay nằm trong ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475, ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500, buồng bù nước 1520, và buồng phân giải 1371. Theo một phương án thực hiện, như được thể hiện trên FIG. 50, bộ phận gia nhiệt khay 2550 còn bao gồm một loạt phần cắt 2554 xung quanh chu vi của vùng gia nhiệt khay 2552 để làm giảm gradient nhiệt để kiểm soát sự thất thoát nhiệt.

Thuật ngữ “các phần cắt,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến lỗ, rãnh, miệng, lỗ cửa, khe hở, hoặc khoảng trống bất kỳ được gia công vào trong khung giá đỡ cố định 2011 để làm giảm sự thay đổi dòng nhiệt giữa bộ gia nhiệt khay 2551 và vùng gia nhiệt khay 2552 để cung cấp nhiệt độ ổn định cho các vùng của khay chịu trách nhiệm chuẩn bị mẫu. Theo một số phương án thực hiện, các phần cắt có thể kéo dài suốt từ bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 tới bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định 2013. Theo các phương án thực hiện khác, các phần cắt có thể kéo dài một phần độ sâu được đo từ bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012. Ví dụ về hình dạng của phần cắt bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, hình tròn, hình chữ nhật, hình chữ nhật tròn góc, hình bầu dục, hình elip, hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa các hình dạng này.

Theo phương án khác, vùng gia nhiệt khay có thể bao gồm nhiều lỗ thủng 2377. Theo các phương án về bộ phận trộn từ tính của thiết bị, hệ nam châm dẫn động 2310 và hệ nam châm được dẫn động 2350 quay theo mô hình đường tròn. Do đó, các dòng xoáy được cảm ứng ở khung giá đỡ cố định 2012 tỏa tròn từ tâm của mô hình đường tròn. Để hạn chế sự cảm ứng của các dòng xoáy trong khung giá đỡ cố định, nhiều lỗ thủng có thể được bố trí theo mô hình đồng tâm xung quanh tâm của mô hình đường tròn của bộ phận trộn từ tính 2300, như được mô tả ở đây. Sự bố trí đồng tâm này của nhiều lỗ thủng khiến cho các dòng xoáy được cảm ứng trong khung giá đỡ cố định để đi theo con đường xoắn dọc theo các đường cảm ứng tỏa tròn của chúng. Con đường xoắn này hạn chế sự hình thành các dòng xoáy trong khung giá đỡ cố định.

Bộ phận hàn nhiệt

Độ nhạy cao của phương pháp khuếch đại axit nucleic, cụ thể là phương pháp khuếch đại đẳng nhiệt, đặt ra mối đe dọa về sự lây nhiễm amplicon (đơn vị khuếch đại ADN). Khay không có khả năng chứa thành công các axit nucleic khuếch đại có thể gây

ra sự lây nhiễm chéo giữa các buồng phân tích hoặc trong trường hợp rò rỉ có thể gây nhiễm thiết bị. Sự lây nhiễm chéo giữa các buồng phân tích tạo ra các kết quả sai sót ở khay trong khi sự rò rỉ khay bên trong thiết bị sẽ dẫn đến các kết quả dương tính giả sau đó trên toàn bộ các lần vận hành khay sau đó. Phân hệ nhiệt của thiết bị cung cấp bộ phận hàn nhiệt 2640 như được hiểu với việc tham chiếu các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 51, 52, 55, 56, 57A, 57B và 58. Sự hoạt động của bộ phận hàn nhiệt tạo ra sự hàn nhiệt qua nhiều kênh chất lưu riêng biệt trên khay chẩn đoán tích hợp để làm kín các kênh với nhau và ngăn ngừa sự lây nhiễm mẫu. Theo cách thuận lợi, sự hàn nhiệt được tiến hành dưới áp suất đủ qua kênh nạp chính dẫn đến các buồng phân tích để ngăn ngừa các axit nucleic khuếch đại không thoát ra khỏi khay và giảm bớt nguy cơ lây nhiễm amplicon (đơn vị khuếch đại ADN). Ngoài ra, bộ phận hàn nhiệt được cấu hình để hàn nhiệt kênh dẫn đến và ra khỏi bộ phận thu gom chất thải để ngăn chặn các chất lỏng không thoát ra khỏi buồng chất thải khi khay được lấy ra khỏi thiết bị. Theo phương án được ưu tiên, khay chẩn đoán tích hợp có một phần kênh chất lưu được sắp xếp với các phần bằng phẳng được dự định để hỗ trợ cho hoạt động hàn nhiệt tích hợp này. Ngoài ra, các đường dẫn chất lỏng của khay chẩn đoán tích hợp được sắp xếp sao cho chúng liền kề trong khoảng cách mà cho phép việc sử dụng thành phần hàn nhiệt tuyến tính duy nhất.

Thuật ngữ “sự hàn nhiệt,” như được sử dụng ở đây, để chỉ kỹ thuật tách lâu dài minh họa để tiến hành quá trình làm nóng chảy và làm lạnh nhanh chóng một phần của khay để tạo thành đệm bít kín và ngăn ngừa các chất lỏng không thoát ra khỏi khay. Theo các phương án thực hiện trong đó khay bao gồm một hoặc nhiều màng polyme, bộ phận hàn nhiệt 2640 cung cấp phương tiện để làm nóng chảy và dung hợp chồng các màng polyme được gắn với phía lưu thể học của khay, trong đó việc làm nóng chảy một hoặc nhiều màng vào trong khay tạo ra rào chắn ngang qua các kênh chất lưu lựa chọn để giữ dịch lỏng bên trong. Thuật ngữ “sự hàn nhiệt” có thể cũng đề cập đến sự bít kín hoặc rào chắn được tạo ra là kết quả của quá trình hàn nhiệt. Theo phương án được mô tả ở đây, một hoặc nhiều màng dẻo nhiệt có thể được đặt trên thể lưu thể học hoặc được sử dụng làm một phần của khay như là phần của thiết kế tương thích hàn nhiệt. Theo một phương án cụ thể, có hai màng dẻo nhiệt được sử dụng, mỗi một màng có nhiệt độ nóng chảy khác nhau trong đó màng thứ nhất có nhiệt độ nóng chảy cơ bản tương tự như khay và màng thứ hai có nhiệt độ nóng chảy cao hơn màng thứ nhất, sao cho chỉ

màng thứ hai sẽ nóng chảy trong quá trình hoạt động hàn nhiệt để tạo thành rào chắn. Hai màng dẻo nhiệt được mô tả ở đây có lợi ích bổ sung là bảo vệ các thành phần khác hoặc sự toàn vẹn của thẻ lưu trữ học hoặc khay trong quá trình hàn nhiệt.

Như được mô tả trước ở đây, cụm giá đỡ cố định 2010 được cấu hình để đỡ phân hệ nhiệt chịu trách nhiệm sinh ra các yêu cầu nhiệt để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán phân tử. Theo một phương án, phân hệ nhiệt bao gồm bộ phận hàn nhiệt 2640 để cung cấp một phương tiện làm kín lâu dài mỗi một trong số các buồng phân tích khay. Theo phương án thực hiện này, khung giá đỡ cố định 2011 có thể chứa kênh 2020 được tạo ra nguyên khối trong đó để chứa bộ phận hàn nhiệt này. Kênh 2020 cho phép cụm thanh hàn nhiệt tiếp xúc trực tiếp với khay để tiến hành hoạt động bít kín và được quan sát rõ ràng nhất trên FIG. 51. Trên FIG. 56 mô tả bộ phận hàn nhiệt 2640 bao gồm động cơ truyền động tuyến tính 2642, lò xo 2643, cụm thanh hàn nhiệt 2641, quạt của bộ phận hàn nhiệt 2644, và cảm biến tuyến tính cảm ứng 2645. Theo một phương án, lò xo 2643 cung cấp lực cần thiết để tiến hành hàn nhiệt. Như được sử dụng ở đây, động cơ truyền động tuyến tính được cấu hình để di chuyển cụm thanh hàn nhiệt 2641 để tiếp xúc với phía màng của khay. Tuy nhiên, động cơ truyền động tuyến tính không cung cấp sự kiểm soát lực hoặc độ sâu cần thiết để hàn nhiệt. Động cơ truyền động tuyến tính 2642 giải phóng lò xo 2643, nó cung cấp lực cần thiết để hàn nhiệt, để đẩy cụm thanh hàn nhiệt 2641 về phía màng của khay. Theo một phương án thực hiện, cảm biến tuyến tính cảm ứng 2645 cho phép đo sự dịch chuyển tuyến tính bộ phận hàn nhiệt 2640 và cung cấp phương tiện để phát hiện lỗi hàn nhiệt.

Các FIG. 57A và 57B cung cấp các hình chiếu phối cảnh và hình chiếu cắt ngang của cụm thanh hàn nhiệt 2641. Như được thể hiện trên các FIG. 57A và 57B, cụm thanh hàn nhiệt 2641 bao gồm bộ gia nhiệt 2661, lưỡi hàn nhiệt 2660, và cỡ chặn độ sâu 2662. Bộ gia nhiệt có thể có thiết kế thích hợp bất kỳ nhưng tốt nhất là bộ gia nhiệt điện trở (ví dụ, bộ gia nhiệt dây) và tiếp xúc nhiệt với lưỡi hàn nhiệt 2660. Theo một phương án thực hiện, lưỡi hàn nhiệt 2660 có góc kéo để tạo ra sự hàn nhiệt khi lưỡi tiếp xúc với màng polyme của khay mà không bị rách. Theo phương án thực hiện khác, góc kéo của lưỡi hàn nhiệt được bao quanh bởi cỡ chặn độ sâu 2662 để kiểm soát độ sâu hàn nhiệt tới khoảng dịch chuyển mong muốn. Động cơ truyền động tuyến tính 2642 di chuyển cụm thanh hàn nhiệt 2641 tới khay và sau đó giải phóng lò xo 2643 để áp dụng lực cần thiết để ép lưỡi hàn nhiệt đã gia nhiệt 2660 về phía màng của khay. Lưỡi hàn nhiệt được

cho phép nóng chảy vào trong khay cho tới khi cỡ chặn độ sâu 2662 tiếp xúc với khay, do đó ngăn chặn lưỡi hàn nhiệt không di chuyển thêm.

Theo các khía cạnh khác nhau, cỡ chặn độ sâu cấu thành, ví dụ, hoàn toàn cấu thành từ một hoặc nhiều vật liệu polyme (ví dụ, các vật liệu có một hoặc nhiều polyme bao gồm, ví dụ, chất dẻo). Cỡ chặn độ sâu polyme có thể được cấu thành từ vật liệu bất kỳ trong số các vật liệu đàn hồi được đề cập ở đây. Các vật liệu mong muốn bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, vật liệu polyme, ví dụ, chất dẻo. Theo phương án được ưu tiên, cỡ chặn độ sâu là polyete ete keton (PEEK) thích hợp với khoảng nhiệt độ hoạt động của cụm hàn nhiệt.

Theo các phương án, lưỡi hàn nhiệt có thể được cấu thành từ nhiều vật liệu và có thể được cấu thành từ các vật liệu giống nhau hoặc khác nhau. Các vật liệu mà lưỡi hàn nhiệt mô tả ở đây có thể được cấu thành từ chúng bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các kim loại, như nhôm. Theo phương án được ưu tiên, lưỡi hàn nhiệt là nhôm.

Phân hệ quang học

Thiết bị 2000 bao gồm phân hệ quang học bao gồm hai bộ phận mà chúng tương tác riêng biệt với khay 1000. Các FIG. 58, 59, 60 và 61 cung cấp các hình chiếu khác nhau của bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770. Phân hệ ghi hình ảnh nhãn chiếu sáng và chụp ảnh vùng nhãn trên khay. Bộ phận ghi hình ảnh nhãn có thể được cấu hình thêm để chiếu sáng và chụp hàng loạt ảnh của môđun nạp để trợ giúp trong việc giám sát và kiểm tra xem mẫu thích hợp có được nạp vào trong khay trước khi chạy xét nghiệm chẩn đoán. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 được minh họa ở các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 62 đến 66. Theo các phương án thực hiện trong đó một hoặc nhiều buồng phân tích được cấu hình để tạo ra tín hiệu huỳnh quang chỉ ra sự có mặt của tác nhân gây bệnh đích, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 cung cấp sự chiếu sáng với bước sóng kích thích cho vùng phản ứng của khay 1600 và chụp các ảnh huỳnh quang xuất phát từ quá trình khuếch đại các axit nucleic đích. Cả hai bộ phận quang học được đỡ bởi khung giá đỡ cố định và giữ ở trạng thái đứng yên trong quá trình kẹp giữ và nhả kẹp giữ của khay.

Bộ phận ghi hình ảnh nhãn

Bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 được cấu hình để chiếu sáng và chụp ảnh nhãn bệnh nhân và môđun nạp. Như được thể hiện trên các FIG. 58 và 59, bộ phận ghi hình ảnh nhãn được lắp lên bản tiếp đất ăng ten 2810 và bao gồm camera 2771, đèn LED

2772, lỗ cửa 2773 và bộ khuếch tán 2774. Bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 sẽ bao gồm ít nhất một, nhưng tốt hơn nhiều hơn một (ví dụ, hai hoặc ba) LED 2772 để chiếu sáng vùng nhãn bệnh nhân 1040 và mô đun nạp trong khi giảm thiểu bóng đổ ở vùng nhãn bệnh nhân. Lỗ cửa 2773 xác định cửa để truyền và phục hồi hình dạng chiếu sáng bởi các đèn LED để làm giảm ánh sáng lệch trục và ánh sáng đi lạc từ việc tác động lên chất lượng hình ảnh nhãn bệnh nhân. Một khi sự chiếu sáng từ các đèn LED đi qua mỗi một lỗ cửa riêng biệt 2773, ánh sáng đi qua bộ khuếch tán 2774 mà nó sinh ra cường độ chiếu sáng đồng đều hơn trên nhãn bệnh nhân và mô đun nạp. Theo một phương án thực hiện, xem trên FIG. 60 và 61, đèn LED có thể được sắp xếp theo cấu hình nghiêng để chiếu sáng nhãn bệnh nhân. Sự bố trí này có thể thuận lợi để gia tăng độ tương phản hình ảnh và cải thiện chất lượng hình ảnh tổng thể của khay.

Theo phương án thực hiện được ưu tiên, bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 được cấu hình thêm để ghi hình ảnh bộ phận cổng lấy mẫu 1100 để kiểm tra mẫu thích hợp được nạp vào trong khay trước khi chạy xét nghiệm chẩn đoán. Xét thấy nồng độ thấp của các tác nhân gây bệnh đích ở một số mẫu, tốt hơn xác định thể tích mẫu đầy đủ có mặt trong mô đun nạp. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, bộ phận ghi hình ảnh nhãn được cấu hình để chụp ảnh bộ phận cổng lấy mẫu 1100 và phát hiện cơ chế (ví dụ, bóng được bố trí bên trong mô đun nạp) để xác định thể tích mẫu. Theo cách khác, bộ phận ghi hình ảnh nhãn có thể phát hiện mặt khum của chất lỏng mẫu. Ngoài ra, bộ phận ghi hình ảnh nhãn có thể được cấu hình để đọc thể tích mẫu qua cửa sổ mẫu 1050 được tạo ra bởi phần cắt ở nhãn khay.

Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng

Theo một số phương án thực hiện của sáng chế, tín hiệu nhìn thấy, ví dụ, tín hiệu huỳnh quang, được sử dụng để chỉ ra sự có mặt của các axit nucleic của tác nhân gây bệnh đích bên trong mẫu. Cụ thể, nhiều axit nucleic đích có thể được phát hiện sử dụng một hoặc nhiều bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ riêng biệt. Rất nhiều chất phát huỳnh quang, với phổ phát xạ thay đổi, là đã biết trong lĩnh vực và một người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng lựa chọn chất phát huỳnh quang thích hợp cho đặc tính thử nghiệm xác định. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2100 cho phép thiết bị 2000 phát hiện đồng thời các axit nucleic từ một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2100 có thể được cấu hình để cung cấp các bước sóng kích thích để kích thích một hoặc nhiều chất phát huỳnh quang. Ngoài ra, các bộ

phận khác nhau để lọc và chụp các bước sóng phát xạ được mô tả ở đây để xác định sự có mặt hoặc không có mặt của các axit nucleic đích. Việc bố trí và vận hành của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng được thể hiện trên các FIG. 62 đến 66.

Theo phương án thực hiện được ưu tiên, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 được thể hiện trên FIG. 62 được thiết kế với sự bố trí phát huỳnh quang, sao cho sự chiếu sáng và bước sóng phát ra đi qua cùng thấu kính của vật kính. Khác với sự chiếu sáng nghiêng, sự bố trí huỳnh quang chiếu sáng đồng đều bên trong các cấu trúc nút, được mô tả ở đây liên quan đến môđun khuếch đại khay, của các buồng phân tích để tối thiểu hóa hoặc ngăn ngừa các bóng mờ. Bóng mờ đổ trên các buồng phân tích làm cản trở khả năng phát hiện mẫu dương tính của bệnh nhiễm trùng. Theo một phương án thực hiện, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 bao gồm camera 2701, bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702, ô thấu kính kích thích 2730, ô thấu kính phát 2750, thấu kính của vật kính 2706, và gương gấp 2704. Theo phương án được ưu tiên, tất cả các thành phần của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng được chứa bên trong hoặc được gắn cố định với khối quang học 2710 hoặc khối tách chùm tia 2707. Theo một phương án, khối quang học và khối tách chùm tia được kết hợp để tạo thành bộ phận ghi hình ảnh phản ứng. Khối quang học 2710 có thể được cấu hình với hốc 2711 là lỗ cửa trong đó để cho phép sự truyền các bước sóng kích thích từ ô thấu kính kích thích tới mặt phẳng ghi hình ảnh khay 2760 và các bước sóng phát xạ từ nhiều buồng phân tích tới camera phản ứng. Ngoài ra, hốc 2711 bao quanh vùng phản ứng của khay 1600 có thể ngăn ngừa bất kỳ ánh sáng đi lạc tiềm ẩn nào bên trong vỏ thiết bị không gây nhiều việc phát hiện phổ phát xạ huỳnh quang bởi việc sinh ra nền tham chiếu tối nhất khi chụp ảnh vùng phản ứng. Theo phương án ưu tiên khác, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng được cố định vào mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012 và do đó tiếp tục duy trì trạng thái đứng yên trong quá trình kẹp giữ và nhả kẹp giữ của khay.

Theo các phương án khác nhau, camera phản ứng 2701 chụp ảnh các buồng phân tích bên trong vùng phản ứng của khay 1600 để xử lý hình ảnh trên thiết bị để xác định sự có mặt của các axit nucleic đích và tạo ra kết quả xét nghiệm chẩn đoán. Theo một số phương án thực hiện, camera phản ứng 2701 là đơn sắc. Theo các phương án thực hiện này, camera phản ứng có thể được ghép theo phương thức quang học với cấu hình khay tương ứng được làm thích ứng để tiến hành với camera phản ứng đơn sắc này. Ví dụ, khay có thể bao gồm nhiều buồng phân tích, trong đó mỗi một buồng phân tích chứa

bộ môi và đầu dò huỳnh quang riêng biệt. Khi camera phản ứng chụp ảnh vùng phản ứng của khay chứa nhiều buồng phân tích, việc xử lý hình ảnh bên trong hệ thống máy tính của thiết bị có thể xác định sự có mặt của các axit nucleic đích dựa vào tín hiệu nhìn thấy và vị trí buồng tương ứng để xác định kết quả chẩn đoán. Theo phương án khác, camera phản ứng 2701 là camera đa màu. Theo các phương án thực hiện này, khay được cấu hình để tiến hành với camera phản ứng đa màu này có thể bao gồm các buồng phân tích trong đó nhiều bộ môi và đầu dò được sử dụng. Ví dụ, camera phản ứng đa màu có thể chụp ảnh vùng phản ứng của khay với các buồng phân tích bao gồm nhiều bộ môi/dò bên trong buồng phân tích đơn. Ngoài ra, camera phản ứng đa màu có thể chụp ảnh vùng phản ứng của khay với các buồng phân tích bao gồm nhiều bộ môi/dò bên trong nhiều buồng phân tích. Các bộ phận quang học thích hợp, ví dụ, LEDS, bộ lọc, thấu kính, và cảm biến, có thể được lựa chọn, sao cho việc xử lý ghi hình ảnh bên trong hệ thống máy tính của thiết bị có thể xác định sự có mặt của các axit nucleic đích dựa vào nhiều bước sóng phát xạ.

Theo phương án khác, còn được bao gồm trong bộ phận ghi hình ảnh phản ứng là bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702, bộ phận này tách ánh sáng kích thích ra khỏi ánh sáng phát ra bằng cách phản chiếu các bước sóng ngắn hơn của ánh sáng từ ô thấu kính kích thích 2703 và chuyển các bước sóng dài hơn được phát ra từ chất phát huỳnh quang. Theo phương án khác, gương gấp 2704 hướng các bước sóng kích thích tới mặt phẳng hình ảnh giềng phản ứng 2760 và đổi hướng các bước sóng phát ra từ mặt phẳng hình ảnh giềng phản ứng tới camera phản ứng 2701.

Theo một phương án, ô thấu kính kích thích sinh ra các bước sóng kích thích của chất phát huỳnh quang để hấp thụ và bao gồm ít nhất một hoặc nhiều LED kích thích 2731, thấu kính phẳng - lồi 2733, thấu kính phi cầu 2734, lỗ cửa 2732, và bộ lọc thông dải 2735. Ô thấu kính kích thích được thể hiện trên FIG. 63 và 64 ở dạng hình chiếu cạnh. Theo một phương án, ít nhất một hoặc nhiều LED kích thích 2731 chiếu sáng nhiều buồng phân tích. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực có thể lựa chọn số lượng thích hợp và kiểu đèn LED sao cho phổ phát xạ tương ứng với các bước sóng kích thích của chất phát huỳnh quang lựa chọn. Quang lộ của ánh sáng kích thích đi qua thấu kính phi cầu 2734 để hiệu chỉnh quang sai cầu, hiệu ứng quang học thông thường được quan sát bằng thấu kính phẳng - lồi, trong đó các tia ánh sáng tới tập trung ở các điểm khác nhau dẫn tới hình ảnh mờ. Thấu kính phi cầu 2734 tập trung ánh sáng tới từ LED

kích thích 2731 vào điểm nhỏ, do đó cải thiện được chất lượng hình ảnh. Theo một phương án thực hiện, lỗ cửa được sử dụng để phục hồi hình dạng chiếu sáng kích thích. Ánh sáng kích thích điều tiêu được truyền qua thấu kính phi cầu 2734 và đi vào lỗ cửa 2732 sao cho, lỗ cửa 2732 làm thay đổi hình dạng chiếu sáng từ LED kích thích để tối thiểu hóa ánh sáng lệch trục và ánh sáng đi lạc không làm cản trở sự ghi hình ảnh huỳnh quang. Theo một phương án, một hoặc nhiều bộ lọc thông dải có thể được sử dụng bên trong ô thấu kính kích thích để truyền một cách chọn lọc ánh sáng có bước sóng đặc trưng. Ánh sáng kích thích đi qua bộ lọc thông dải 2735 để lọc các bước sóng bên ngoài dải thông kích thích phát huỳnh quang và truyền các bước sóng bên trong dải thông kích thích. Ngoài ra, bộ lọc thông dải kích thích cơ bản ngăn chặn ánh sáng trong dải phát huỳnh quang không đi vào mặt phẳng ghi hình ảnh giếng phản ứng nhờ sự bố trí huỳnh quang bề mặt. Ánh sáng kích thích được lọc đi qua thấu kính phẳng - lồi 2733 để tán xạ ánh sáng trước khi đạt tới bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702. Ánh sáng kích thích được lọc đập vào bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702 và phản chiếu các bước sóng kích thích ngắn hơn tới thấu kính của vật kính 2706 *trong khi* các bước sóng dài hơn được truyền qua bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702. Theo một phương án thực hiện, các bước sóng dài hơn truyền từ bộ tách chùm tia lưỡng sắc được hướng tới bẫy ánh sáng 2703. Khi tiến hành bẫy ánh sáng, bẫy ánh sáng ngăn chặn ánh sáng kích thích không đi vào camera bằng cách phản chiếu ánh sáng của nhiều bề mặt tạo góc cơ bản ra xa khỏi camera. Các bước sóng kích thích phản chiếu bởi bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702 được truyền qua thấu kính của vật kính 2706 trong đó gương gấp 2704 làm đổi hướng ánh sáng tới mặt phẳng hình ảnh 2760 của vùng giếng phản ứng 1600 của khay.

Bước sóng và cường độ đỉnh LED kích thích có thể thay đổi theo nhiệt độ, do đó đòi hỏi cần phải kiểm soát nhiệt chính xác của nhiệt độ LED. Ô thấu kính kích thích còn bao gồm các thành phần khác nhau để đảm bảo ô kích thích 2730 hoạt động một cách thích hợp. Như được thể hiện trên FIG. 64, cảm biến nhiệt độ 2738 cung cấp việc kiểm soát hồi tiếp nhiệt độ trong khi đi-ốt quang 2739 giám sát đầu ra LED để đảm bảo LED đang bật. Đệm cách nhiệt 2737 tách hệ kích thích với sự chuyển tiếp nhiệt xung quanh ngăn và bộ tản nhiệt 2736 cung cấp sự làm lạnh.

Theo phương án khác, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 bao gồm ô thấu kính phát 2750, được thể hiện trên FIG. 65, bao gồm thấu kính ảnh 2751, bộ lọc bước sóng dài 2752, và thấu kính của vật kính 2706. Chất phát huỳnh quang hấp thụ ánh sáng kích

thích từ ô thấu kính kích thích 2730 và gần như ngay lập tức phát ra các bước sóng phát xạ tới gương gấp 2704. Ánh sáng phát uốn cong đi qua thấu kính của vật kính 2706 trong đó các bước sóng phát dài hơn sau đó được truyền qua bộ tách chùm tia lưỡng sắc 2702. Theo một phương án thực hiện, ô thấu kính phát 2750 bao gồm một hoặc nhiều bộ lọc bước sóng dài để truyền bước sóng phát ra từ chất phát huỳnh quang. Bộ lọc bước sóng dài 2752 đảm bảo ánh sáng trong dải phát xạ đi vào camera phản ứng 2701 và *cơ bản loại trừ* các bước sóng gây nhiễu, bên ngoài dải phát xạ, từ LED kích thích.

Các FIG. 45, 46 và 66 minh họa mối quan hệ giữa bộ phận ghi hình ảnh nhẵn 2700 và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 của phân hệ quang học của thiết bị. Liên quan đến FIG. 66, bộ phận ghi hình ảnh nhẵn được thể hiện cố định vào bản tiếp đất ăng ten 2810 ở đầu gần của thiết bị gần khe mặt trước 2072, trong khi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng được cố định vào đầu xa của thiết bị sát gần với bộ phận nạp 2230. Theo cấu hình như vậy, bộ phận ghi hình ảnh nhẵn 2770 tốt hơn tách biệt với bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700. Theo cách này, hệ ghi hình ảnh nhẵn 2770 có thể được sử dụng ban đầu để phát hiện lỗi thể tích mẫu không đủ và tổng khay ra trước khi thực hiện các bước chuẩn bị mẫu cho phân tích để được ghi hình ảnh bởi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700.

Liên quan đến FIG. 45 và 46, khay 1000 được thể hiện liên quan đến bộ phận ghi hình ảnh nhẵn 2770 và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 ở vị trí nạp và vị trí được nạp, như được mô tả ở đây. FIG. 45 mô tả khay ở vị trí nạp phía trước nhất bên trong bộ phận nạp 2230. Vùng nhẵn bệnh nhân 1040 không ở bên trong trường nhìn của bộ phận ghi hình ảnh nhẵn 2770, như được quan sát trên các FIG. 59, 60, và 61. Ngoài ra, ở vị trí nạp phía trước nhất, vùng phản ứng 1600 của khay chứa nhiều buồng phân tích 1621 ở liền kề với bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 và bên ngoài hốc 2711 bên trong khối quang học 2710. Lưu ý, vị trí nạp của bộ phận nạp 2230 trên FIG. 45 lặp lại vị trí nạp được thể hiện trên các FIG. 17A và 17B. Khay được thể hiện ở vị trí được nạp trên FIG. 46. Vùng nhẵn bệnh nhân 1040 bây giờ được che khuất bởi bộ phận ghi hình ảnh nhẵn 2770 và ở bên trong trường nhìn như được thể hiện trên các FIG. 59, 60, và 61. Ngoài ra, vùng phản ứng của khay 1600 được bố trí bên trong hốc 2711 của khối quang học và bị che khuất tầm nhìn. Vị trí được nạp của bộ phận nạp 2230 tương tự phản chiếu vị trí được nạp trên các FIG. 18A, 18B, 19A, 19B, và 19C. Chi tiết thêm về việc định vị khay và chuyển động của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 liên quan đến hệ thống ghi hình ảnh

phản ứng 2700 có thể được hiểu rõ khi tham chiếu các FIG. 38 đến 42. Vị trí của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng so với các thành phần khác của thiết bị, (ví dụ, cụm giá đỡ di chuyển 2040) có thể được hiểu rõ khi tham chiếu các hình chiếu khác nhau trên các FIG. 43 và 44.

Hệ thống máy tính minh họa

Các FIG 67A đến 67I thể hiện các hình chiếu khác nhau của hệ thống điều khiển bằng máy tính đại diện để sử dụng cùng với thiết bị chẩn đoán được mô tả ở đây. Nói chung, hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị bao gồm các lệnh bằng mã có thể đọc được trên máy tính sử dụng để điều phối tính năng đồng bộ của một hoặc nhiều hoạt động được mô tả ở đây liên quan đến việc tiếp nhận, điều khiển, xử lý và phân tích mẫu nghi ngờ trong khay. Chi tiết thêm về các bước khác nhau được tiến hành liên quan đến tiếp nhận, điều khiển, xử lý và phân tích mẫu nghi ngờ trong khay được cung cấp liên quan đến các FIG. 93 đến 102 và 106A đến 113. Hệ thống máy tính có thể bao gồm hệ thống máy tính khách và máy chủ minh họa. Hệ thống máy tính bao gồm nhiều kênh giao tiếp hoặc các buýt (đường truyền) tín hiệu điều khiển giao tiếp, thông tin cảm biến, hoặc thông tin khác từ thành phần hoặc hệ thống bên trong thiết bị tới bộ xử lý. Các con đường giao tiếp khác nhau này được chỉ dẫn bởi các đường kết nối mỗi một trong số các thành phần, hệ thống và các phân hệ khác nhau. Bộ xử lý chủ 2900 được sử dụng để xử lý thông tin và sinh ra các tín hiệu theo một hoặc nhiều trình tự điều khiển được lập trình. Bộ xử lý 2900 có thể là bộ điều khiển máy tính thích hợp bất kỳ, bộ xử lý với bộ đồng xử lý, bộ vi xử lý hoặc sự kết hợp thích hợp của các bộ điều khiển này.

Ngoài ra hoặc theo cách tùy ý, hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị có thể bao gồm một hoặc nhiều bộ nhớ truy cập ngẫu nhiên (RAM), hoặc thiết bị lưu trữ động khác (được gọi là bộ nhớ chính) được ghép với buýt lưu trữ thông tin và các lệnh để được thực thi bởi bộ xử lý. Bộ nhớ chính cũng có thể được sử dụng để lưu giữ các biến tạm thời hoặc thông tin trung gian khác trong quá trình thực thi các lệnh bởi bộ xử lý.

Hệ thống máy tính của thiết bị cũng bao gồm bộ nhớ chỉ đọc (ROM) và/hoặc thiết bị lưu trữ tĩnh khác được ghép với buýt lưu trữ thông tin tĩnh và các lệnh của bộ xử lý, và thiết bị lưu trữ dữ liệu, như đĩa từ hoặc đĩa quang và ổ đĩa tương ứng của nó. Thiết bị lưu trữ dữ liệu được ghép với buýt lưu trữ thông tin và các lệnh.

Tham chiếu trên FIG. 67A, bộ xử lý chủ 2900 giao tiếp với môđun giao tiếp 2905 bao gồm ăng ten chia ngăn 2800 nằm ở bảng điều khiển mặt trước 2073 của thiết bị 2000 cùng với phần sụn và phần mềm liên quan. Ngoài ra, bộ xử lý chủ 2900 giao tiếp với USB và cổng Ethernet 2903 cũng như cổng giao tiếp bên ngoài khác bất kỳ. Việc truy nhập vào lưu trữ dữ liệu bao gồm dữ liệu được mã hóa 2901 cùng với dữ liệu hiệu chuẩn, dữ liệu cập nhật phần sụn và dữ liệu kết quả xét nghiệm. Cũng được đề cập là kho lưu trữ thích hợp của dữ liệu về kết quả của bệnh nhân đã được khử nhận dạng. Bộ xử lý chủ 2900 cũng giao tiếp với giao diện người dùng màn hình hoặc người dùng đồ họa 2902 như giao diện trên bảng điều khiển mặt trước của thiết bị 2073. Bộ xử lý chủ 2900 cũng giao tiếp với phần mềm ứng dụng thiết bị khác nhau 2904. Phần mềm và phần sụn này, theo cách ví dụ, tương ứng với các thủ tục xét nghiệm cụ thể cần được thực hiện bởi thiết bị chẩn đoán 2000 dựa vào loại mẫu/khay chẩn đoán tích hợp 1000 được nạp vào và được phát hiện bởi thiết bị 2000. Ngoài ra, phần mềm và phần sụn của thiết bị 2904 bao gồm các lệnh có thể đọc được trên máy tính của hệ thống vận hành thiết bị cùng với các trình điều khiển máy tính thích hợp khác nhau của các bộ phận của thiết bị. Bộ xử lý chủ 2900 cũng được cấu hình để truy cập và thực thi phần sụn vận hành và ghi hình ảnh của camera 2915 chịu trách nhiệm thực thi các thủ tục ghi hình ảnh đặc trưng được tiến hành bởi camera ghi hình ảnh nhãn 2771 và hóa học phản ứng hoặc camera buồng phân tích 2701.

FIG. 67A cũng minh họa các buýt giao tiếp tới mỗi một trong số các phân hệ máy tính khác nhau được sử dụng trong thiết bị. Mỗi một phân hệ bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp thích hợp được làm thích ứng và được cấu hình theo các yêu cầu về chức năng và hoạt động của phân hệ cụ thể của thiết bị. Do đó, mỗi một phân hệ của thiết bị được cung cấp các kênh giao tiếp thích hợp để truyền và tiếp nhận các lệnh có thể đọc được trên máy tính từ một hoặc nhiều bộ xử lý, bộ đồng xử lý hoặc (các) bộ vi xử lý thích hợp. Ngoài ra, nhiều phân hệ cấu hình đặc trưng của hệ thống điều khiển thiết bị được cấu hình để phân phối, tiếp nhận hoặc giám sát các tín hiệu từ một hoặc nhiều bộ khởi động, bộ phận, bộ chuyển mạch hoặc cảm biến bây giờ sẽ được mô tả.

Theo cách thuận lợi, hệ thống máy tính của thiết bị có thể bao gồm bộ xử lý chủ và bộ đồng xử lý 2900 theo vận hành phối hợp. Trong một cấu hình, bộ xử lý chủ 2900 bao gồm hệ thống vận hành thiết bị và trình điều khiển thiết bị, phần mềm ứng dụng thiết bị đặc trưng và phần sụn 2915 cho sự hoạt động của camera nhãn 2771 và camera

giếng phản ứng 2701. Bộ xử lý thứ hai có thể được cấu hình ở dạng bộ xử lý thụ động để xử lý các lệnh khác như sự hoạt động của các động cơ khác nhau và bộ khởi động trong thiết bị chẩn đoán 2000. Ngoài ra, bộ đồng xử lý sẽ chịu trách nhiệm về việc dành ưu tiên và thực thi các tín hiệu điều khiển khác nhau trong toàn bộ các phân hệ khác nhau của thiết bị. Bộ nhớ hệ thống máy tính của thiết bị hoặc bộ lưu trữ có thể đọc được trên máy tính có thể bao gồm các bản ghi máy tính lưu giữ hoặc có thể truy cập của các phương pháp xét nghiệm khác nhau, tập lệnh, các tham số, bộ lưu trữ các bản ghi hoàn thành, các chỉ số hiệu chuẩn thiết bị và các kết quả dựa vào các hoạt động đặc trưng được tiến hành bởi thiết bị 2000 cho xét nghiệm chẩn đoán trên khay hoặc loại mẫu cụ thể.

Nói chung, hệ thống máy tính của thiết bị bao gồm các phân hệ chức năng sau được làm thích ứng và được cấu hình để tương ứng với các bước được tiến hành trong một phạm vi nhiều chức năng tương ứng với trình tự xét nghiệm được lập trình mong muốn. Như được thể hiện trên FIG. 67A, các phân hệ chức năng là phân hệ nhãn khay quang học 2910, phân hệ giếng phản ứng quang học 2990, phân hệ nhiệt 2970, phân hệ dẫn động phân giải 2950, phân hệ nạp khay 2920, phân hệ phá vỡ niêm phong khay 2930, phân hệ khớp nối khí nén 2960, phân hệ dẫn động van 2940 và phân hệ trộn bù nước 2980. Theo một khía cạnh, các nhóm chức năng này có thể được phân nhóm theo chức năng một cách thông thường hơn thành phân hệ quang học, phân hệ nhiệt và phân hệ kẹp giữ. Một hoặc nhiều trong số các nhóm chức năng này có thể được ấn định cho bộ đồng xử lý.

Phân hệ quang học bao gồm phân hệ nhãn khay quang học 2910 (FIG. 67B) và phân hệ giếng phản ứng quang học 2990 (FIG. 67C).

Như được thể hiện trên FIG. 67B, phân hệ nhãn khay quang học 2910 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với camera ghi hình nhãn khay 2771, LED chiếu sáng nhãn 2792 và LED chiếu sáng mẫu 2775. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ nhãn khay quang học 2910 tương tác với vùng nhãn bệnh nhân 1040 và bộ phận công lấy mẫu 1100 của khay 1000 đang trải qua việc xử lý bên trong thiết bị 2000.

Như được thể hiện trên FIG. 67C, phân hệ giếng phản ứng quang học hoặc ghi hình phân tích 2990 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp 2980 được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với camera phản ứng 2701. Ngoài ra, phân

hệ giếng phản ứng quang học 2990 kiểm soát LED trường sáng 2753, bộ gia nhiệt LED kích thích 2741, LED kích thích 2791, cảm biến cường độ kích thích LED 2740, camera phản ứng giếng phân tích 2701, và cảm biến nhiệt độ kích thích LED 2738. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ giếng phản ứng quang học 2990 tương tác với buồng phân tích 1621 ở vùng phản ứng 1600 của khay 1000 đang trải qua việc xử lý bên trong thiết bị 2000.

Như được thể hiện trên FIG. 67D, phân hệ nhiệt 2970 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp 2960 được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với quạt làm mát hàn nhiệt 2644, bộ gia nhiệt hóa học 2601, cảm biến bộ gia nhiệt hóa học 2608, bộ gia nhiệt bộ phận hàn nhiệt 2661, cảm biến nhiệt độ bộ gia nhiệt khay 2555, động cơ của bộ phận hàn nhiệt 2642, bộ gia nhiệt khay 2551, cảm biến nhiệt độ hàn nhiệt 2646, cảm biến dịch chuyển tuyến tính bộ hàn nhiệt 2645, và quạt làm mát bộ gia nhiệt hóa học 2603. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ nhiệt 2970 tương tác với phần khay trung tâm, các phần giếng phân tích và phần vùng hàn nhiệt của khay đang trải qua việc xử lý bên trong thiết bị.

Như được thể hiện trên FIG. 67E, phân hệ dẫn động phân giải 2950 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với động cơ dẫn động phân giải 2330 và cảm biến âm thanh/bộ vi âm 2380. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ dẫn động phân giải 2950 tương tác với thanh khuấy hoặc các tác nhân phân giải khác bên trong buồng phân giải - phân giải 1371 của khay trong khi được giám sát về sự tách từ tính thông qua cảm biến âm thanh 2380.

Như được thể hiện trên FIG. 67F, phân hệ nạp khay 2920 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình để hoạt động phối hợp bộ phát động tuyến tính 2014, cảm biến kẹp giữ bộ hãm cứng 2019, bộ phận đỡ cửa khay 2280, cảm biến kẹp giữ hành trình 2017, cảm biến nạp khay 2236, và bộ ly hợp đệm kín dễ vỡ 2266. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ nạp khay 2920 cung cấp các tương tác phối hợp với khay để đảm bảo thao tác nạp, định vị và kẹp giữ chính xác của khay liên quan đến phía trong của thiết bị.

Như được thể hiện trên FIG. 67G, phân hệ khí nén 2960 bao gồm phần mềm, phần sụn điều khiển khí nén và bộ phận giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình

để sử dụng với bơm khí nén 2131, van phân phối tỷ lệ 2133, van lựa chọn đầu ra 2136, cảm biến độ cao 2140, bộ điều chỉnh áp suất 2132, và cảm biến độ ẩm 2142. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ khí nén 2960 tương tác với giao diện khớp nối khí nén 2100 trên khay để phân phối các tín hiệu dẫn động khí nén tới khay đang trải qua việc xử lý bên trong thiết bị.

Như được thể hiện trên FIG. 67H, phân hệ dẫn động van 2940 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với động cơ dẫn động van 2403, cảm biến nhiễu 2404 và cảm biến hành trình dẫn động van 2409. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, phân hệ dẫn động van 2940 tương tác với van quay trên khay để chỉ ra van quay để căn chỉnh kênh dòng chảy mong muốn trên khay đang trải qua việc xử lý bên trong thiết bị.

Như được thể hiện trên FIG. 67I, phân hệ trộn bù nước 2980 bao gồm các bộ phận phần mềm, phần sụn và giao tiếp được làm thích ứng và được cấu hình để sử dụng với động cơ bù nước 2510 và cảm biến quay động cơ bù nước 2530. Dưới sự kiểm soát của các lệnh từ một hoặc nhiều bộ xử lý 2900, động cơ bù nước 2510 tương tác với bóng khuấy hoặc thành phần khác bên trong buồng trộn bù nước chính của khay trong khi được giám sát về sự quay sử dụng cảm biến quay động cơ 2530.

Các môi trường tính toán thay thế bổ sung và các cải biến đối với cả kinh nghiệm người dùng và tương tác người dùng đều khả thi và nằm trong phạm vi các phương án khác nhau được mô tả ở đây, hệ thống điều khiển bằng máy tính của thiết bị có thể được ghép thêm với thiết bị hiển thị, như màn hình tinh thể lỏng (LCD) bao gồm cả màn hình cảm ứng hoặc chức năng khác bằng sự kết nối trực tiếp hoặc không dây. Màn hiển thị cũng được ghép với nút hiển thị thông tin cho người dùng thiết bị. Thiết bị nhập số, bao gồm bàn phím số và các phím khác, có thể cũng được cung cấp thông qua màn hình cảm ứng hoặc được ghép với nút giao tiếp thông tin và các lựa chọn lệnh cho bộ xử lý. Thiết bị nhập người dùng bổ sung là điều khiển con trỏ, như chuột, bi xoay, bàn di chuột, bút trỏ, hoặc phím hướng con trỏ, bộ điều khiển giọng nói hoặc cảm ứng được ghép với nút giao tiếp thông tin hướng và các lựa chọn lệnh cho bộ xử lý, và/hoặc để điều khiển sự chuyển động con trỏ trên màn hiển thị.

Thiết bị khác mà có thể được ghép với nút đó là thiết bị sao chép cứng, thiết bị này có thể được sử dụng để đánh dấu thông tin trên môi trường như giấy, màng, hoặc kiểu môi trường tương tự. Ngoài ra, hệ thống máy tính có thể bao gồm các khả năng

giao tiếp có dây và không dây tùy thuộc vào cấu hình. Giao tiếp từ xa sử dụng mô đun giao tiếp được mô tả ở trên với hệ thống máy tính của thiết bị có thể được sử dụng để truyền thông tin, sự hiệu chỉnh, dịch vụ, bảo trì hoặc thông tin về hệ thống hoặc thông tin về bệnh nhân khác được thu thập hoặc được tạo ra bởi hệ thống máy tính của thiết bị.

Lưu ý rằng, bất kỳ hoặc tất cả các thành phần của hệ thống và phần cứng liên quan có thể được sử dụng trong sáng chế này. Tuy nhiên, có thể hiểu rằng, các cấu hình khác về hệ thống máy tính của thiết bị có thể bao gồm một số hoặc tất cả các thiết bị. Các phương án nhất định về hệ thống có thể bao gồm các thiết bị ngoại vi hoặc thành phần không được minh họa trên các hình vẽ minh họa khác nhau này. Các thành phần bổ sung này có thể được bao gồm và được cấu hình để tiếp nhận các kiểu dữ liệu nhập người dùng khác nhau, như dữ liệu nhập âm thanh, hoặc cảm biến cảm ứng như màn hình cảm ứng.

Các phương án xác định có thể được thực hiện ở dạng sản phẩm chương trình máy tính mà có thể bao gồm các lệnh được lưu trên môi trường đọc được trên máy. Các lệnh này có thể được sử dụng để lập trình cho bộ xử lý mục đích chung hoặc mục đích riêng biệt để tiến hành các hoạt động đã mô tả. Môi trường đọc được trên máy bao gồm cơ cấu bất kỳ để lưu giữ hoặc truyền thông tin ở dạng (ví dụ, phần mềm, ứng dụng xử lý) có thể đọc được bằng máy (ví dụ, máy tính). Môi trường đọc được trên máy có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, môi trường bộ nhớ từ tính (ví dụ, đĩa mềm); môi trường lưu trữ quang (ví dụ, CD-ROM); môi trường lưu trữ từ - quang; bộ nhớ chỉ đọc (ROM); bộ nhớ truy cập ngẫu nhiên (RAM); bộ nhớ có thể lập trình xóa được (ví dụ, EPROM và EEPROM); bộ nhớ cực nhanh; dạng điện, quang, âm thanh, hoặc dạng khác của tín hiệu lan truyền (ví dụ, sóng mang, tín hiệu hồng ngoại, tín hiệu số, v.v.); hoặc kiểu môi trường khác thích hợp để lưu giữ các lệnh điện tử. Phần sụn của camera ghi hình nhãn hoặc phân hệ nhãn khay quang học có thể được làm thích ứng và được cấu hình để nhận dạng các dấu hiệu đọc được trên máy như một phần của giao thức xác nhận khay cũng như để trợ giúp trong việc nhận diện một loại mẫu cụ thể và/hoặc thủ tục xét nghiệm chẩn đoán cần được tiến hành với mẫu/khay đó.

Ngoài ra, một số phương án có thể được thực hành trong các môi trường tính toán được phân phối trong đó môi trường đọc được trên máy được lưu giữ trên và/hoặc được thực thi bằng nhiều hơn một hệ thống máy tính. Ngoài ra, thông tin được truyền giữa

các hệ thống máy tính có thể được kéo hoặc đẩy qua môi trường giao tiếp kết nối các hệ thống máy tính.

(Các) thiết bị xử lý số mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều thiết bị xử lý mục đích chung như bộ vi xử lý hoặc bộ xử lý trung tâm, bộ điều khiển, hoặc tương tự. Theo cách khác, thiết bị xử lý số có thể bao gồm một hoặc nhiều thiết bị xử lý mục đích riêng biệt như bộ xử lý tín hiệu số (DSP), mạch tích hợp đặc trưng ứng dụng (ASIC), mảng cổng lập trình được dạng trường (FPGA), hoặc tương tự. Theo phương án thay thế, ví dụ, thiết bị xử lý số có thể là bộ xử lý mạng có các bộ đa xử lý bao gồm đơn vị lõi và nhiều vi cơ cấu. Ngoài ra, thiết bị xử lý số có thể bao gồm sự kết hợp bất kỳ giữa (các) thiết bị xử lý mục đích chung và (các) thiết bị xử lý mục đích riêng biệt.

Khay chẩn đoán tích hợp

Các phương án mô tả ở đây đề cập đến thiết bị sử dụng một lần (“khay”) sử dụng trong xét nghiệm chẩn đoán phân tử. Khay có thể chứa nhiều môđun để tiến hành nhiều chức năng nhằm để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun khuếch đại. Môđun nạp được cấu hình để tiếp nhận mẫu, tối thiểu hóa sự tràn đổ mẫu, và chuẩn bị mẫu để phân giải. Môđun phân giải được cấu hình để phá vỡ vách tế bào và màng tế bào nhằm để giải phóng các vật liệu gian bào như axit nucleic (DNA, RNA), protein hoặc vi cơ quan từ tế bào, và trong một số trường hợp, làm sạch các mảnh vỡ từ dịch phân giải. Môđun tinh chế được cấu hình để tách và/hoặc làm giàu axit nucleic từ mẫu được phân giải. Môđun khuếch đại được cấu hình để tạo ra và phát hiện tín hiệu từ amplicon đích, chỉ ra sự có mặt của tác nhân gây bệnh đích trong mẫu.

Nói chung, kích thước khay được xác định bằng chiều dài, chiều rộng và chiều cao của khay. Do đó, mỗi một kích thước có trực liên quan tương ứng, ví dụ, trực chiều dài khay, trực chiều rộng khay, và trực chiều cao khay. Các FIG. 68-70, 89, và 92 là các phương án minh họa của khay chẩn đoán tích hợp 1000. Trên các FIG. 68 đến 70 và 92, các kích thước của khay chẩn đoán tích hợp được sắp xếp sao cho trực chiều dài khay 1035 và trực chiều rộng khay 1025 nằm bên trong mặt phẳng của trang. Ngoài ra, trực chiều cao khay, tức là, trực xác định độ dày của khay, được biểu thị bằng hình tròn 1030 ở trạng thái bình thường với mặt phẳng của trang. Ngoài ra, các FIG. 68 đến 72 và 89 đến 92 mô tả mũi tên 1900 liên kết với các phương án khay minh họa. Mũi tên 1900 tương ứng với một phương án ưu tiên về sự định hướng khay hoạt động được giữ bên

trong thiết bị trong quá trình tiến hành xét nghiệm chẩn đoán. Như được mô tả ở đây và được mô tả chi tiết hơn dưới đây, sự định hướng ưu tiên là sự định hướng khay thẳng đứng.

Các FIG. 3 đến 5, 8, 11 đến 13, và 16A đến 16E mô tả các hình chiếu khác nhau của khay được định vị ở giữa phân hệ kẹp giữ theo hướng thẳng đứng từ bên ngoài và bên trong vỏ thiết bị. Do đó, mũi tên 1900, mũi tên này chỉ ra sự định hướng khay ưu tiên, là đồng tuyến với trục chiều rộng khay 1025 và khe 2072 sao cho trục chiều rộng khay 1025 cơ bản trực giao với bề của thiết bị và trục chiều dài khay 1035 cơ bản trực giao với thành sau của thiết bị khi được đưa vào và được kẹp giữ bởi thiết bị. Theo nhiều phương án, một hoặc nhiều phần của khay và/hoặc thiết bị có thể bao gồm các dấu hiệu căn chỉnh, ví dụ, các đường ray, phần nhô, phần thụt vào, hoặc phần mòng, để đưa khay vào trong thiết bị theo hướng chấp nhận được. Các phương án về khay sau mô tả các môđun khác nhau để tiến hành và bố trí xét nghiệm chẩn đoán phân tử sẽ được mô tả theo hướng này. Việc thảo luận về một số lợi ích của khay thẳng đứng sẽ được làm rõ ràng một cách dễ dàng thông qua phần bộc lộ còn lại. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực có thể thiết kế khay dựa vào các hướng thay thế trong khi vẫn đạt được cùng mục đích mong muốn là phát hiện các axit nucleic.

FIG. 68 là hình chiếu cạnh của một sơ đồ giao diện khay của khay chẩn đoán tích hợp 1000. Theo phương án minh họa này, khay tích hợp 1000 bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun khuếch đại. Theo các phương án thay thế, khay chẩn đoán tùy ý và/hoặc ngoài ra, có thể bao gồm môđun khuếch đại sơ bộ, môđun phát hiện riêng biệt, môđun bất kỳ trong số nhiều môđun nêu trên, ví dụ, môđun tinh chế thứ hai, hoặc môđun khác bất kỳ được thiết kế để tiến hành thực hiện thử nghiệm phân tử, theo phương án được thể hiện trên FIG. 68, vùng giao diện ấn định cho môđun nạp là ở đầu gần của khay 1920 liền kề với vùng nhãn bệnh nhân 1040. Ngoài ra, vùng giao diện của môđun khuếch đại, chứa vùng phản ứng 1600, là ở đầu xa của khay 1915. Theo các khía cạnh thiết kế kết hợp và theo kiểu môđun của các phương án về khay khác nhau, phần kẽ của khay giữa các giao diện riêng biệt của môđun nạp và môđun khuếch đại có thể được chiếm bởi các giao diện môđun còn lại. Như được thể hiện trên FIG. 68, các vùng giao diện của môđun phân giải và môđun tinh chế được sắp xếp giữa các môđun gần và xa được chỉ định... Do đó, các vùng giao diện bổ sung của các môđun phân giải và tinh chế được chiếm bởi vùng đệm kín để vỡ 1200, van quay 1400, buồng

bù nước 1520, giao diện khớp nối khí nén của khay 1170 và buồng phân giải 1371. Việc bố trí các giao diện này và giao diện khác được mô tả ở đây, là theo cách bố trí thuận lợi không chỉ ở dạng môđun nạp và môđun khuếch đại mà còn để tận dụng hướng thẳng đứng bên trong thiết bị để xử lý mẫu.

Thiết kế môđun theo sáng chế của các phương án về khay được mô tả ở đây tạo ra khả năng cải biến dễ dàng các cấu hình khay, môđun, và/hoặc các giao diện tương ứng của chúng để xử lý mẫu và phát hiện các tác nhân gây bệnh đích đặc trưng bằng phân tích chẩn đoán mong muốn. Một hoặc nhiều môđun riêng biệt có thể được thay đổi, thiết kế lại, hoặc thay thế một cách đơn giản toàn bộ, mà không ảnh hưởng đáng kể tới các môđun khay còn lại, để thay đổi phân tích chẩn đoán được tiến hành bởi thiết bị. Những cải biến như vậy có thể cho phép xử lý loại mẫu khác nhau, phân giải các tác nhân gây bệnh đích khác nhau, tinh chế các chất phân tích mong muốn khác nhau, và/hoặc khuếch đại và phát hiện một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh. Do đó, thiết kế môđun của các phương án về khay trình bày ở đây tốt hơn cho phép sự thay thế đơn giản các thành phần riêng biệt bên trong các môđun tương ứng. Trong một ví dụ cụ thể, được mô tả chi tiết hơn nữa dưới đây, các buồng phân tích để khuếch đại và phát hiện chất phân tích tinh khiết có thể được cải biến bằng các nút chất phản ứng bao gồm các chất phản ứng khô. Các chất phản ứng làm khô có thể bao gồm một hoặc nhiều bộ môi và mẫu dò để phát hiện đặc hiệu tác nhân gây bệnh đích, sao cho người ta có thể thay thế một hoặc nhiều nút chất phản ứng trong môđun khuếch đại để phát hiện tác nhân gây bệnh khác nhau. Cụ thể, những sự thay đổi về khay khởi đầu bằng cách thay đổi loại mẫu cần xử lý và tác nhân gây bệnh đích có thể được tiến hành mà không ảnh hưởng tới thiết kế và chức năng của các phân hệ tương tự của thiết bị. Tuy nhiên, trong bất kỳ trường hợp nào, tốt nhất và được ưu tiên là thay đổi cấu hình khay, môđun, và/hoặc các giao diện bên trong một hoặc nhiều tham số cố định của các giao diện khớp nối thiết bị - khay được thiết lập để tối thiểu hóa việc thiết kế lại thiết bị chẩn đoán. Ngoài ra hoặc theo cách tùy ý, các nút có thể được cải biến về hình dạng, kích thước hoặc cách bố trí để cung cấp nhiều thể tích buồng phân tích như được mô tả ở đây.

Theo nhiều phương án, thiết bị được cấu hình để nhận dạng và tương tác với các giao diện khay để tiến hành phân tích chẩn đoán. Do đó, các giao diện thiết bị mà tương tác với khay có thể là một hoặc nhiều trong số các giao diện mà được ghép theo kiểu vật lý hoặc được ghép không theo kiểu vật lý. Cấu hình khay nêu trên của FIG. 68 minh họa

sự kết hợp các giao diện được ghép theo kiểu vật lý và không theo kiểu vật lý. Các giao diện ghép theo kiểu vật lý có thể bao gồm các thành phần mà tiếp xúc trực tiếp với khay, như các giao diện mà tiếp xúc nhiệt hoặc tiếp xúc vật lý trực tiếp. Ví dụ, bộ phận đỡ cửa 2280 ép lên nắp cổng nạp 1181, bộ phận dẫn động van 2400 đưa ổ van vào trong các miệng ăn khớp trong van quay 1400, và giao diện khớp nối khí nén của thiết bị 2100 ép vào giao diện khớp nối khí nén của khay 1170. Theo cách khác, các giao diện ghép không theo kiểu vật lý có thể bao gồm các thành phần mà vẫn tương tác với khay, nhưng theo cách khác không tiếp xúc vật lý với khay. Các giao diện không vật lý như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, từ tính, quang học, âm thanh, siêu âm, và điện từ. Ví dụ, bộ phận trộn từ tính 2300 tác động lên các lượng chứa của buồng phân giải 1371 và nam châm liên quan đến động cơ bù nước 2510 tác động lên bóng từ 1524 với buồng bù nước 1520. Phương án minh họa được cấu hình thêm để tương tác với camera 2771 bên trong bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 để chụp ảnh vùng nhãn bệnh nhân 1040. Ngoài ra, camera phản ứng 2701 của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 có thể chụp và ghi hình ảnh vùng phản ứng 1600 của khay.

Theo các phương án thực hiện xác định, khay bao gồm thẻ lưu thể học, nó bao gồm hầu hết các cấu trúc chức năng của khay, và nắp đậy 1004, nắp này bảo vệ các vùng hoạt động của khay. Fig. 69A minh họa khay từ phía tính năng 1007 của thẻ lưu thể học 1001. Nắp đậy cơ bản được lấy ra để cho phép quan sát các đặc tính lưu thể học bị che dấu phía sau nắp đậy. Tương tự, Fig. 70A minh họa khay từ phía lưu thể học 1006, nó cung cấp mạng lưu thể học để vận chuyển mẫu và các chất khác nhau tới các mô đun khác nhau của khay. Một cách điển hình, phía lưu thể học bao gồm nhiều kênh, ống, và đường dẫn chất lưu được tạo ra bên trong bề mặt của khay. Theo nhiều phương án, kênh, ống và đường dẫn được làm kín bằng màng phủ lên phía lưu thể học của khay. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, kênh, ống và đường dẫn là các đặc điểm vi lưu thể học có kích thước nhỏ nhất là 750 μm hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án thực hiện khác, kích thước nhỏ nhất có thể là 600 μm hoặc nhỏ hơn, 500 μm hoặc nhỏ hơn, 400 μm hoặc nhỏ hơn, 200 μm hoặc nhỏ hơn, hoặc 100 μm hoặc nhỏ hơn. Theo khía cạnh khác, phía lưu thể học 1006 có thể bao gồm nhiều đường, ví dụ, miệng, đoạn dẫn hoặc cổng được cấu hình để đưa các chất lỏng qua đó từ một phía của thẻ lưu thể học tới phía kia, ví dụ, từ phía lưu thể học 1006 tới cấu trúc trên phía tính năng 1007. Theo khía cạnh khác, phía lưu thể học 1006 có thể bao gồm nhiều đường, ví dụ, các miệng được cấu

hình để đưa các chất lỏng qua đó từ một phía của thẻ lưu thể học tới phần khác, ví dụ, từ phía lưu thể học 1006 tới cấu trúc trên phía tính năng 1007. Đường có thể có kích thước bất kỳ, như đường kính mặt cắt ngang của kênh bất kỳ được cung cấp ở đây. Theo phương án khác, phía tính năng 1007 của thẻ lưu thể học 1001 xác định các cấu trúc khác nhau để cho phép nạp, phân giải, tinh chế, và khuếch đại mẫu.

Theo các phương án thực hiện xác định, khay bao gồm thẻ lưu thể học, nó bao gồm hầu hết các cấu trúc chức năng của khay, và nắp đậy 1004, nắp này bảo vệ các vùng hoạt động của khay. Fig. 69A minh họa khay từ phía tính năng 1007 của thẻ lưu thể học 1001. Nắp đậy cơ bản được lấy ra để cho phép quan sát các đặc tính lưu thể học bị che dấu phía sau nắp đậy. Tương tự, Fig. 70A minh họa khay từ phía lưu thể học 1006, nó cung cấp mạng chất lỏng để vận chuyển mẫu và các chất khác nhau tới các môđun khác nhau của khay. Một cách điển hình, phía lưu thể học bao gồm nhiều kênh, ống, và đường dẫn chất lưu được tạo ra bên trong bề mặt của khay. Theo nhiều phương án, kênh, ống và đường dẫn được làm kín bằng màng phủ lên phía lưu thể học của khay. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, kênh, ống và đường dẫn là các đặc điểm vi lưu thể học có kích thước nhỏ nhất là 750 μm hoặc nhỏ hơn. Theo các phương án thực hiện khác, kích thước nhỏ nhất có thể là 600 μm hoặc nhỏ hơn, 500 μm hoặc nhỏ hơn, 400 μm hoặc nhỏ hơn, 200 μm hoặc nhỏ hơn, hoặc 100 μm hoặc nhỏ hơn. Theo khía cạnh khác, phía lưu thể học 1006 có thể bao gồm nhiều đường, ví dụ, miệng, đoạn dẫn hoặc cổng được cấu hình để đưa các chất lỏng qua đó từ một phía của thẻ lưu thể học tới phía kia, ví dụ, từ phía lưu thể học 1006 tới cấu trúc trên phía tính năng 1007. Theo khía cạnh khác, phía lưu thể học 1006 có thể bao gồm nhiều đường, ví dụ, các miệng được cấu hình để đưa các chất lỏng qua đó từ một phía của thẻ lưu thể học tới phần khác, ví dụ, từ phía lưu thể học 1006 tới cấu trúc trên phía tính năng 1007. Đường có thể có kích thước bất kỳ, như đường kính mặt cắt ngang của kênh bất kỳ được cung cấp ở đây. Theo phương án khác, phía tính năng 1007 của thẻ lưu thể học 1001 xác định các cấu trúc khác nhau để cho phép nạp, phân giải, tinh chế, và khuếch đại mẫu.

Cụ thể, theo một số phương án thực hiện, một hoặc nhiều kênh chất lưu có thể là các kênh khí nén, trong đó chỉ khí nén hoặc khí được cho phép lưu thông. Đường kính của các kênh khí nén có thể có kích thước tương tự như kênh chất lưu được mô tả ở đây. Các kênh khí nén như vậy có thể được cấu hình để thông khí và định tuyến lại không khí hoặc khí bên trong khay khi mẫu được nạp.

Thuật ngữ “nối thông lưu thể học” như được sử dụng ở đây, để chỉ ống, kênh, đường ống, ống dẫn, hoặc đường dẫn bất kỳ mà qua đó, chất như chất lỏng, khí, hoặc chất rắn có thể đi qua cơ bản không bị hạn chế khi đường dẫn mở ra. Khi đường dẫn đóng lại, chất cơ bản bị hạn chế đi qua.

Lưu ý rằng, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đầu vào” để chỉ các đường hoặc kênh của khay trong đó sự điều áp tích cực được áp dụng để thúc đẩy chất lỏng (tức là, mẫu hoặc chất phản ứng) hoặc khí (tức là, không khí) nằm bên trong kênh. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đầu ra” để chỉ phía trước của chất lỏng hoặc khí được thúc đẩy nêu trên mà chúng được dịch chuyển do kết quả của sự điều áp tích cực và kết thúc ở đường hoặc kênh thông khí. Theo một khía cạnh, đầu vào và/hoặc đầu ra có thể bao gồm một hoặc nhiều nút lọc để lọc chất lỏng. Theo một phương án, nút lọc được cấu hình để bẫy giữ chất ô nhiễm và các hạt từ khí nén. Theo phương án khác, nút lọc được cấu hình ở dạng kệ nước để thông khí các khí trong khi giữ lại chất lỏng.

Như được mô tả ở trên, các chất lỏng được thúc đẩy qua toàn bộ mạng lưu thể học của khay sử dụng khí nén. Do vậy, khay được cấu hình để tiếp nhận khí nén thông qua một hoặc nhiều đường khí nén. Trong khay được minh họa trên Fig. 69A, đường khí nén chính 1193 có mặt ở phía tính năng của khay. Mỗi một đường khí nén nối thông lưu thể học với kênh khí nén, sao cho kênh khí nén cho phép lực chuyển động vận chuyển mẫu và chất lỏng qua các môđun khác nhau bên trong khay.

Xét theo sự điều áp của thiết bị, như sẽ trở nên rõ ràng ở các phần tiếp sau, theo một số phương án, một cách tùy ý, khay bao gồm bẫy chất lỏng được cấu hình để bẫy giữ chất lỏng để ngăn ngừa sự lây nhiễm của các cấu trúc khác nhau của khay. Bẫy chất lỏng tốt hơn được tạo ra bằng cách mở rộng ra hoặc làm lõm xuống trong kênh khí nén, trong đó các giọt chất lỏng nhỏ rơi xuống đáy của chỗ lõm, do đó được bẫy giữ bên ngoài dòng khí nén chính bên trong khay. Theo cách khác, bẫy chất lỏng có thể là cấu trúc vật lý, như nút thông khí nung kết đặt ở bên trong kênh khí nén.

Theo một số phương án, nắp khay có thể bao gồm thêm nhãn khay để cung cấp cho người dùng và thiết bị thông tin liên quan đến xét nghiệm chẩn đoán xác định. Các FIG. 69B và 90 minh họa các nhãn khay minh họa 1005. Theo một số phương án, nhãn khay bao gồm phần cắt để cung cấp truy cập trực quan vào cửa sổ mẫu 1050 được tạo ra bên trong buồng định lượng 1110, cho phép người dùng và/hoặc hệ thống, như thiết bị 2000 như được mô tả ở đây, quan sát và phát hiện thể tích mẫu được nạp vào thiết bị.

Ngoài ra, một phần cắt bên trong nhãn khay có thể được cấu hình để loại trừ vùng phản ứng 1600 cho phép khuếch đại và phát hiện các axit nucleic đích từ nút trong suốt quang học, như được mô tả ở đây. Một phần nhãn khay, tức là, vùng nhãn bệnh nhân 1040, theo một số phương án, được cấu hình để có thể được viết lên đó để cho phép người dùng cung cấp thông tin về bệnh nhân liên quan đến xét nghiệm chẩn đoán. Thông tin như vậy có thể bao gồm, ví dụ, tên bệnh nhân, ngày sinh của bệnh nhân, và loại mẫu tập hợp từ bệnh nhân. Theo một số phương án, nhãn khay có thể bao gồm thông tin có thể đọc được bằng máy tính. Theo một số phương án, nhãn khay cung cấp mã nhìn có thể đọc được trên máy tính 1053 để lưu thông tin có thể đọc được bằng máy tính. Thông tin như vậy có thể bao gồm, ví dụ, kiểu xét nghiệm mà khay được cấu hình để chạy và thông tin sản xuất tổng quan, ví dụ, số lô, ngày hết hạn, và/hoặc thu hồi liên quan đến khay. Theo một số phương án thực hiện, thông tin có thể đọc được bằng máy tính được cấu hình để được mã hóa. Thông tin có thể đọc được bằng máy tính có thể được cấu hình để được đọc bởi hệ thống hoặc thiết bị, như thiết bị 2000, như được mô tả ở đây. Theo phương án thực hiện khác, được minh họa trên FIG. 91, nhãn khay 1005 có thể bao gồm một hoặc nhiều vùng đục lỗ bên trong nhãn khay nêu trên được cấu hình để bị vỡ ra khi được tiếp xúc. Theo một phương án thực hiện, vùng đục lỗ 1051 nằm ở xung quanh vùng đệm kín dễ vỡ. Theo phương án thực hiện khác, vùng đục lỗ 1052 được định vị ở xung quanh giao diện khớp nối khí nén của khay để cho phép giao diện khớp nối khí nén, ví dụ như giao diện khớp nối khí nén 2100 của thiết bị 2000 làm vỡ vùng đục lỗ để tiếp xúc với thiết bị.

Quay trở lại các FIG. 69A và 69B, đề cập đến tham khảo về hướng khay. Trong các hình chiếu này, các khay ở hướng thẳng đứng như được chỉ ra bằng mũi tên tương ứng với hướng trong quá trình sử dụng khi xử lý mẫu trong khi ở bên trong thiết bị 2000. Xử lý van quay khi bắt đầu, có một đường nét đứt kéo dài dọc theo trục dọc của khay và đường khác kéo dài dọc theo trục thẳng đứng của khay. Do đó, phương án khay bất kỳ có thể được mô tả bằng cách tham chiếu tới đầu xa của khay 1915, đầu gần của khay 1920, phần trên của khay 1905 và phần dưới của khay 1910. Do vậy, bằng việc sử dụng các đường nét đứt và quy ước này, khay có thể được mô tả theo phần gần phía trên 1914, phần xa phía trên 1907, phần gần phía dưới 1917 và phần xa phía dưới 1912. Theo cách ví dụ minh họa, FIG. 69A là hình chiếu nhìn từ trên xuống của phương án về khay khác. Theo phương án này, có vùng phản ứng 1600 ở vùng xa phía trên của khay 1907, bộ

phận thu gom chất thải 1470 ở vùng xa phía dưới của khay 1912, nắp của bộ phận công lấy mẫu 1181 nằm ở vùng gần phía trên của khay 1914 và các mã vạch sản xuất minh họa nằm ở vùng gần phía dưới của khay 1917, nhưng có thể được cung cấp ở các vị trí khác tùy thuộc vào các cấu hình khác nhau.

Ngoài ra, theo khía cạnh mà trợ giúp trong việc làm giảm hoặc loại trừ sự hình thành bọt khí trong quá trình xử lý, nhiều buồng khác nhau trong khay tích hợp đã được thiết kế sao cho, theo phương thức chung, một khi khay ở hướng thẳng đứng, các chất lỏng sẽ chảy từ phần trên cùng của buồng vỏ thiết bị tới đáy của buồng hoặc vỏ thiết bị. Thậm chí nếu buồng hoặc vỏ thiết bị sử dụng các dòng thuận nghịch để trộn hoặc cho các mục đích khác, có thể vẫn có lợi đối với hướng dẫn thiết kế chung này trong việc bố trí cửa nạp phía trên và cửa xả phía dưới. FIG. 70A đưa ra nhiều ví dụ về hướng dẫn thiết kế này. Buồng nạp/mẫu 1101 có cửa nạp khí nén 1176 ở phần trên và cửa xả buồng nạp đầy 1102 ở phần dưới. Ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 có cửa nạp dịch rửa 1476 ở phần trên và cửa xả dịch rửa 1477 ở phần dưới. Buồng phân giải 1371 có cửa nạp buồng phân giải 1371 nằm ở phần trên của buồng phân giải trong khi cửa xả dịch phân giải/các kênh lọc hạt 1387 được cung cấp ở phần dưới của buồng phân giải.

Cũng được thể hiện trên FIG. 70A là các đường nét đứt của các hình chiếu phóng to của FIG. 70B và FIG. 70C. FIG. 70B là hình chiếu phóng to của bộ phận thu gom chất thải 1470 của FIG. 70A. Đường tham chiếu buồng 1310 đã được bổ sung vào bộ phận thu gom chất thải để chia nó thành phần trên và phần dưới. Bộ phận thu gom chất thải cung cấp một ngoại lệ cho nguyên tắc thiết kế chung là vào từ đỉnh và ra từ đáy được mô tả ở trên. Do việc xử lý đặc biệt các sản phẩm phế thải khác nhau được sinh ra bởi sự hoạt động của khay cũng như để thông khí, bộ phận thu gom chất thải bao gồm cửa nạp 1471 và như được minh họa, nhiều cửa xả chất thải 1471. Cả cửa nạp 1471 và nhiều cửa xả 1474 đều ở phần buồng trên – tức là ở trên đường tham chiếu buồng 1310.

FIG. 70C là hình chiếu phóng to của phần gần phía trên 1914 và phần gần phía dưới 1917 của khay của FIG. 70A. Theo hình chiếu này, đường tham chiếu buồng 1310 đã được bổ sung vào mỗi một trong số buồng nạp/mẫu 1101, ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 và buồng định lượng 1120. Rõ ràng từ đường tham chiếu buồng ở điểm thẳng đứng gần giữa trong buồng nạp/mẫu 1101, rõ ràng là, cửa nạp khí nén 1176 ở phần buồng trên nằm ở phía trên đường tham chiếu buồng. Ngoài ra, cửa xả buồng nạp đầy 1102 nằm ở dưới đường tham chiếu buồng 1310 và do đó ở phần buồng dưới. Tương

tự, đường tham chiếu buồng 1310 đặt ở ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 làm rõ rằng, cửa nạp dịch rửa 1476 nằm ở phần buồng trên phía trên đường tham chiếu buồng. Cửa xả dịch rửa 1477 nằm ở dưới đường tham chiếu buồng và ở phần buồng dưới. Kết quả tương tự được tìm thấy khi xem xét đường tham chiếu buồng 1310 liên quan đến buồng định lượng 1120. Cửa nạp 1111 là ở phía trên đường tham chiếu 1310 và do đó, ở phần buồng trên. Cửa xả 1115 là ở phía dưới đường tham chiếu buồng 1310 và do đó, được xem là ở phần buồng dưới.

Hướng dẫn thiết kế chung này được tóm tắt trong các hình chiếu buồng ví dụ trên các FIG. 70D, 70E và 70F. FIG. 70D là hình chiếu mặt trước của buồng minh họa khi được định vị theo hướng xử lý thẳng đứng trên FIG. 69A và 70A. FIG. 70D là buồng minh họa với đường tham chiếu buồng 1310 sử dụng để chỉ ra phần buồng trên và phần buồng dưới. Đối với trường hợp chung trên FIG. 70D, FIG. 70E minh họa buồng minh họa của FIG. 70D có cửa nạp ở phần giữa trên cùng hoặc phần trên cùng nhất của phần trên. Dọc theo cùng các đường, cửa xả được thể hiện ở phần đáy ở giữa hoặc phần đáy nhất của phần đáy buồng. FIG. 70F minh họa rằng, cửa nạp và cửa xả có thể được cung cấp theo phương thức tổng quan hơn nhưng vẫn bên trong phần buồng trên và phần buồng dưới và vẫn bên trong hướng dẫn thiết kế kiểu vào từ trên và ra từ đáy. Theo cách ví dụ minh họa, nếu người ta cần phải áp dụng mặt đồng hồ cho buồng minh họa, thì (i) đường tham chiếu buồng 1310 sẽ chạy từ vị trí 9 giờ tới vị trí 3 giờ (FIG. 70D); (ii) các vị trí trên cùng nhất và dưới đáy nhất sẽ lần lượt được định vị ở vị trí 12 giờ và vị trí 6 giờ (FIG. 70E); và vùng trên cùng và vùng đáy sẽ lần lượt được định vị ở vị trí từ 10 giờ đến 2 giờ và ở vị trí từ 4 giờ đến 8 giờ.

Hướng dẫn thiết kế có lợi khác của một số phương án về khay chẩn đoán tích hợp cũng được thể hiện tham chiếu các FIG. 69A và 69B. Mỗi một phương án về khay bao gồm chu vi khay 1011 bên trong đó được sắp xếp các thành phần khác nhau của phương án cụ thể về khay. Ngoài ra, có chu vi khu vực phản ứng 1601 được thể hiện so với vùng phản ứng 1600. Vùng phản ứng bao gồm các nút 1770 (FIG. 69A) và các buồng phân tích 1621 (FIG. 70A). Như được mô tả ở đây, tham chiếu các FIG. 69A và 70A, mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621 nối thông với buồng khí 1631 (các FIG. 69A và 70A). Theo một phương án, mỗi một buồng khí 1631 ở gần hơn với chu vi khay 1601 so với nút 1770 ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621. Theo khía cạnh khác, mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621 nối thông

với buồng khí 1631. Ngoài ra, mỗi một nút 1770 ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621 là ở bên trong chu vi khu vực phản ứng 1601 và mỗi một buồng khí 1631 là ở bên ngoài chu vi khu vực phản ứng 1601. Theo khía cạnh khác, có khay chứa đoán tích hợp có chu vi 1011 và chu vi khu vực phản ứng 1601. Mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621 của khay nối thông với buồng khí 1631. Ngoài ra, mỗi một buồng khí 1631 ở gần với chu vi khay 1011 hơn so với nút 1770 ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621. Mỗi một buồng khí 1631 nằm ở bên ngoài của chu vi khu vực phản ứng 1601 và mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt 1621 (và nút 1770) là ở bên trong chu vi khu vực phản ứng 1601.

Môđun nạp

Theo một phương án, khay theo sáng chế bao gồm môđun nạp được cấu hình để, ví dụ, tiếp nhận mẫu, ngăn ngừa mẫu chảy tràn chất lỏng ra ngoài khay, và tùy ý, chuẩn bị mẫu để phân giải. Môđun nạp xác định thể tích mẫu được sử dụng để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán. Theo một số phương án thực hiện, môđun nạp bao gồm buồng định lượng và buồng xả tràn để tạo ra thể tích mẫu được định lượng. Môđun nạp có thể bao gồm thêm cơ cấu để phát hiện thể tích mẫu đầy đủ có mặt trong thiết bị. Cửa sổ có thể được bao gồm để cho phép người dùng hoặc thiết bị phát hiện cơ cấu chỉ ra thể tích mẫu đầy đủ. Theo phương án thực hiện khác, mẫu đã nạp được rút vào trong khay sử dụng kênh hội tụ.

Theo một số phương án, môđun nạp bao gồm bộ phận công lấy mẫu 1100 được bố trí bên trong khay. Một cách tùy ý, bộ phận công lấy mẫu 1100 được cấu hình để tạo ra mẫu được định lượng có thể tích xác định trước. Cụ thể, như được thảo luận chi tiết hơn nữa dưới đây liên quan đến FIG. 71, bộ phận công lấy mẫu bao gồm cổng nhập 1140, buồng nạp đầy 1101, buồng định lượng 1110, kênh định lượng 1113, buồng xả tràn 1120, kênh chảy tràn 1122, cửa thông khí 1165, và đường dẫn khí 1150. Cổng nhập 1140 của cụm xác định lỗ cửa của buồng nạp đầy để tiếp nhận mẫu, trong đó buồng nạp đầy 1101 nối thông lưu thể học với buồng định lượng 1110. Bộ nạp mẫu, như bầu chứa, bơm tiêm hoặc ống nhỏ giọt 1060, có thể hữu dụng để nạp mẫu vào trong khay.

Buồng nạp đầy có các kích thước bao gồm thể tích, thể tích này nằm trong khoảng từ 100 μ l đến 15 ml, từ 200 μ l đến 7,5 ml, từ 0,5 ml đến 5 ml, từ 0,5 ml đến 3 ml, từ 5 ml đến 10 ml, từ 1 ml đến 3 ml, từ 0,5 đến 1,5 ml. Trong khi buồng nạp đầy được minh họa trên các FIG. 69 đến 71 được cấu hình để chứa tới 2,4 ml chất lỏng, các khay theo

sáng chế có thể chứa thể tích mẫu lớn hơn bằng cách gia tăng độ sâu của buồng nạp đầy. Việc gia tăng độ sâu của buồng nạp đầy dẫn đến gia tăng độ dày tổng thể của khay làm chức năng độ sâu của buồng nạp đầy. Theo cách thuận lợi, việc gia tăng độ dày của khay có thể cho phép gia tăng thể tích của buồng chứa các chất phản ứng lỏng và buồng chất thải như được thảo luận chi tiết hơn nữa dưới đây. Các khay dày hơn có thể được làm thích ứng bởi thiết bị đơn giản bằng cách thay đổi vị trí kẹp giữ của cụm giá đỡ di chuyển 2040 như được mô tả ở đây.

Khi được thực hiện, buồng định lượng 1110 nối thông lưu thể học với buồng nạp đầy 1101 thông qua kênh định lượng 1113. Theo một số phương án, buồng định lượng bao gồm cơ cấu để phát hiện thể tích mẫu có mặt bên trong buồng định lượng, ví dụ, bóng nổi 1114. Bóng có thể được phát hiện qua cửa sổ mẫu 1050 bởi người dùng hoặc thiết bị 2000 để chỉ thể tích mẫu thích hợp ở trong buồng định lượng 1110 trước khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. Theo cách khác, mặt khum của mẫu dịch lỏng có thể được phát hiện qua cửa sổ mẫu bởi người dùng hoặc thiết bị. Tham chiếu đến FIG. 68, hệ ghi hình ảnh nhãn 2770, hệ này chụp ảnh vùng nhãn bệnh nhân, có thể cũng chụp ảnh mặt khum hoặc bóng nổi 1114 qua cửa sổ mẫu 1050. Buồng định lượng có các kích thước bao gồm thể tích, thể tích này nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 ml, từ 0,5 đến 5 ml, từ hoặc 1 đến 3 ml.

Khi lắp ráp buồng định lượng, khay điển hình còn bao gồm buồng xả tràn 1120 được cấu hình để bẫy giữ mẫu dư đã được nạp vào trong buồng nạp đầy 1101 và không thể chứa được bởi buồng định lượng hoàn toàn đầy. Buồng xả tràn nối thông lưu thể học với buồng định lượng 1110 qua kênh chảy tràn 1122, sao cho mẫu dư chảy qua kênh chảy tràn và được giữ trong buồng xả tràn. Tận dụng hướng thẳng đứng của khay với thiết bị, mẫu chảy từ buồng nạp đầy 1101 qua kênh định lượng 1113 vào phần trên cùng của buồng định lượng 1110. Khi mà buồng định lượng 1110 đã đầy, chất lỏng dư bất kỳ còn lại trong buồng nạp đầy chuyển từ kênh định lượng 1113 tới kênh chảy tràn 1122 và sau đó, tới buồng xả tràn 1120 mà cơ bản không đi vào buồng định lượng. Dạng hình học này có thể có lợi đối với các tình huống trong đó buồng định lượng bao gồm tác nhân hóa học hoặc enzyme để xử lý sơ bộ mẫu trước khi đưa mẫu tới môđun phân giải. Sau khi định lượng, chất lỏng định lượng bên trong kênh định lượng có thể được rút ra từ buồng định lượng qua kênh ở đáy của buồng định lượng. Theo phương án được ưu

tiên, ranh giới dưới của buồng định lượng được tạo góc về phía đầu ra sao cho trọng lực sẽ trợ giúp trong việc làm rỗng buồng.

Bộ phận công lấy mẫu 1100 còn bao gồm cấu trúc để tách mẫu ra khỏi môi trường bên ngoài, ví dụ, nắp 1181 được cấu hình để được mở ra để cho phép việc bổ sung mẫu và sau đó, đây kín lại trước khi mẫu được nạp lên thiết bị. Xét vì sự điều áp là sẵn có đối với các thiết bị được mô tả ở đây, nên việc đây kín, tức là, nắp đây, tốt hơn là kín khí. Cấu hình, như được mô tả ở đây, tạo ra nút không khí bên trong môđun nạp để ngăn ngừa mẫu bên trong buồng nạp đây 1001 đi sang buồng định lượng 1110 cho tới khi được khởi động bằng sự điều áp. Nút không khí này ngăn chặn thêm chất lỏng lọt vào buồng định lượng khi thiết bị bị nghiêng theo chiều thẳng đứng.

Theo một số phương án, môđun nạp được cấu hình để được làm rỗng sử dụng lực khí nén. Cụ thể, mẫu được chuyển từ buồng nạp đây 1001 sang buồng định lượng 1114 khi đường khí nén 1171 tới buồng nạp đây được điều áp. Theo một phương án thực hiện, cổng được điều áp sử dụng áp suất không đổi. Theo phương án thực hiện khác, cổng được điều áp sử dụng một loạt xung áp dụng mỗi một xung được tiếp theo bởi một khoảng thời gian áp suất áp dụng bằng 0. Trong trường hợp trong đó thể tích mẫu dư có mặt, mẫu dư lọt vào kênh chảy tràn 1121 và được giữ trong buồng xả tràn 1120.

Theo khía cạnh cụ thể bổ sung được thực hiện để giảm bớt hoặc loại bỏ sự hình thành bọt khí trong quá trình xử lý mẫu, các phương án về khay chứa đoán tích hợp có thể kết hợp chất chống tạo bọt mà được trộn với mẫu trong quá trình xử lý mẫu. Việc sử dụng chất chống tạo bọt có thể có lợi để for reducing sự tạo bọt của các hỗn hợp giàu protein và/hoặc giàu chất hoạt diện, ví dụ, mẫu kết hợp với các chất phản ứng phân giải, theo các phương án thực hiện trong đó áp suất khí nén dẫn động sự chuyển động của chất lỏng. Các hỗn hợp giàu chất hoạt diện và protein có thể dễ dàng sinh ra bọt khí và/hoặc trở thành dạng bọt. Bọt khí tạo ra làm tăng khó khăn trong việc hướng các chất lỏng bằng trọng lực trong khay định hướng thẳng đứng và có thể gây cản trở cho việc hiển thị quang học hạ lưu của các phản ứng bên trong các buồng phân tích. Theo một phương án, chất chống tạo bọt được bao gồm bên trong môđun nạp. Chất chống tạo bọt có thể ở dạng lỏng hoặc dạng khô. Tùy thuộc vào các đặc tính của chất chống tạo bọt lựa chọn, chất chống tạo bọt có thể được sử dụng ở độ dài đầy đủ hoặc ở nồng độ thích hợp bất kỳ dựa vào các đặc tính của chất chống tạo bọt, loại mẫu, thiết kế khay cụ thể,

thể tích khay và các yếu tố khác. Theo một phương án, chất chống tạo bọt có thể được pha loãng bằng cách kết hợp với chất lỏng khác như chất lỏng thiết kế hoặc dung môi. Theo một phương án minh họa, chất chống tạo bọt là hợp chất chống tạo bọt lỏng silicon có sẵn trên thị trường từ công ty hóa chất Dow dưới tên thương mại XIAMETER™ ACP-0001. Theo một phương án minh họa, chất chống tạo bọt được pha loãng với dung môi lỏng thiết kế có sẵn dưới tên thương mại Novec™ 7000 có sẵn trên thị trường từ Sigma Aldrich, Inc. Theo một phương án thực hiện cụ thể, 2 microlit chất chống tạo bọt được kết hợp với 100 microlit dung môi lỏng thiết kế và được làm khô để tạo ra chất chống tạo bọt khô. Trong quá trình sản xuất khay, chất chống tạo bọt khô được bao gồm trong buồng nạp mẫu. Kết quả, đối với các phương án về khay tích hợp mà bao gồm chất chống tạo bọt khô, khi người dùng đưa mẫu vào trong buồng nạp đầy như một phần của quá trình nạp mẫu (xem các FIG. 2A đến 2C), mẫu được kết hợp với chất chống tạo bọt khô. Sau đó, khay được tiếp nhận như được giải thích liên quan đến các FIG. 3, 4A và 4B và sẽ tiến hành xử lý mẫu kết hợp với chất chống tạo bọt.

Theo một phương án thay thế được thể hiện trên FIG. 72, môđun nạp có thể bao gồm cổng nhập nối thông lưu thể học với khoang chứa chứa kênh hội tụ và một hoặc nhiều kênh phân kỳ. Cấu hình như vậy cho phép mẫu đã nạp được kéo tới đầu xa của kênh hội tụ, trong đó mẫu xả vào kênh hội tụ và làm đầy một hoặc nhiều kênh phân kỳ. Mô tả thêm về cổng mẫu được cấu hình để hút thấm mẫu có thể được tìm thấy trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ có tiêu đề “Vented Converging Capillary Sample Port and Reservoir,” nộp 13 tháng 09 năm 2018, và loạt đơn chuyển nhượng số 16/130,927, nội dung của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Môđun phân giải

Khay còn bao gồm môđun phân giải được cấu hình để phá vỡ vách tế bào và/hoặc màng tế bào để giải phóng các vật liệu gian bào như các axit nucleic (DNA, RNA), protein hoặc vi cơ quan từ tế bào. Theo một phương án thực hiện, môđun phân giải bao gồm buồng phân giải 1371 và thanh khuấy 1390. Theo một khía cạnh, môđun phân giải có thể bao gồm thêm cụm lọc để loại bỏ mẫu mảnh vụn tế bào sau khi phân giải để tối thiểu hóa tiềm ẩn gây tắc nghẽn các tính năng hạ lưu ở khay.

Theo phương án thực hiện được ưu tiên, môđun phân giải bao gồm bộ phận trộn để kết hợp mẫu với một hoặc nhiều chất phân giải. Theo một phương án, được minh họa trên FIG. 70A, khay bao gồm bộ phận trộn bao gồm buồng phân giải 1371 và thanh

khuấy 1390. Buồng phân giải 1371 được cấu hình để tiếp nhận mẫu từ kênh chuyển mẫu 1386 qua cửa nạp 1373 mà tốt hơn nằm ở hoặc gần phần trên cùng của buồng phân giải 1371. Theo một số phương án thực hiện, khay bao gồm chất phản ứng phân giải hóa học trước khi nạp mẫu. Khi chất phản ứng phân giải hóa học là chất lỏng, chất phản ứng tốt hơn được giữ kín trong buồng phân giải trước khi sử dụng khay. Theo một phương án như vậy, kênh dẫn đến buồng phân giải 1386 và kênh để tháo xả buồng phân giải 1388 cả hai được làm kín bằng vòng đệm kín dễ vỡ trước khi sử dụng. Khi khay được đưa vào trong thiết bị và sẵn sàng để sử dụng, vòng bít kín dễ vỡ được phá vỡ, do đó cho phép khí nén chuyển mẫu vào trong buồng phân giải để phân giải. Bộ phận trộn từ tính, như được mô tả ở đây liên quan đến thiết bị 2000, được kích hoạt để quay thanh khuấy 1390 và bằng cách đó trộn mẫu với một hoặc nhiều chất phản ứng phân giải.

Khi được sử dụng với bộ phận trộn từ tính cân bằng 2300 được mô tả ở trên, thanh khuấy 1390 không cần phải là nam châm vĩnh cửu. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, thanh khuấy được cấu thành từ vật liệu sắt từ, vật liệu này không bị từ hóa khi không có mặt từ trường bên ngoài. Theo một số phương án, vật liệu sắt từ của thanh khuấy là thép ferit không gỉ hoặc thép không gỉ kép. Theo các phương án bổ sung, độ thấm từ tương đối của thanh khuấy có thể nằm trong khoảng từ 500 đến 1000000. Thanh khuấy có thể có thể bao gồm hình dạng và/hoặc thể tích bất kỳ. Ví dụ, hình dạng của thanh khuấy có thể được lựa chọn từ nhóm gồm hình trụ, hình cầu, và hình tam giác - lăng kính. Mô tả thêm về thanh khuấy, buồng phân giải và bộ phận trộn từ tính cân bằng có thể được tìm thấy trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2019/0160443 A1, tên sáng chế là “Magnetic Mixing Apparatus,” được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Theo các phương án trong đó một trong số một hoặc nhiều chất phản ứng phân giải là tác nhân hóa học, vật liệu sắt từ tốt hơn được phủ bằng vật liệu trơ để bảo vệ thanh khuấy tránh mài mòn và để ngăn cản sự giải phóng sắt, chất ức chế khuếch đại nghi ngờ, giải phóng vào dịch phân giải. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có khả năng lựa chọn vật liệu không thấm thích hợp mà nó không cản trở dòng từ tính đi qua thanh khuấy. Các vật liệu minh họa bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi PTFE, parylen C, parylen D, perfloropolyete được chức hóa (PFPE), FEP, Xylan flopolyme, epoxy, và uretan. Tương tự, vật liệu không thấm có thể được phủ lên thanh khuấy bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, như phương pháp phủ trộn. Theo một phương

án thực hiện, vật liệu sắt từ của thanh khuấy được thụ động hóa trước khi phủ. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, thanh khuấy được phủ trộn bằng lớp phủ parylen C có độ dày nằm trong khoảng từ 20 μm đến 200 μm .

Bằng cách đặt thanh khuấy sắt từ bên trong buồng phân giải 1371 nằm ở khe hở giữa hệ nam châm dẫn động 2310 và hệ nam châm được dẫn động 2350 của thiết bị 2000, hai cực từ có thể được cảm ứng qua và bên trong thanh khuấy. Hai cực này của thanh khuấy thực hiện sự ghép từ tính giữa thanh khuấy 1390, một hoặc nhiều nam châm dẫn động của hệ nam châm dẫn động 2310, và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động của hệ nam châm được dẫn động 2350. Cụ thể, việc đưa thanh khuấy 1390 vào từ trường khiến cho thanh khuấy bị hút bởi một hoặc nhiều nam châm dẫn động và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động. Theo các phương án ưu tiên trong đó cường độ từ của nam châm dẫn động tương ứng bằng cường độ từ của nam châm được dẫn động, và trực từ tính nam châm dẫn động cơ bản là cộng tuyến với trục từ tính nam châm được dẫn động, sự hút thanh khuấy bởi nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động khiến cho thanh khuấy được định vị gần như cách đều với nam châm dẫn động và nam châm được dẫn động. Theo phương án thậm chí được ưu tiên hơn nữa trong đó tâm của buồng phân giải 1371 được định vị cách hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động một khoảng bằng nhau, là kết quả của các lực hút giữa thanh khuấy và một hoặc nhiều nam châm dẫn động và thanh khuấy và một hoặc nhiều nam châm được dẫn động, thanh khuấy có thể được đặt ở giữa bên trong buồng phân giải, nhờ đó tối thiểu hóa lượng tiếp xúc giữa thanh khuấy và bề mặt ranh giới.

Theo một số phương án, buồng phân giải 1371 còn bao gồm các hạt. Theo các phương án này, việc trộn mẫu dịch lỏng với các hạt thúc đẩy nhanh sự phân giải của một hoặc nhiều tế bào. Tốt hơn, mẫu và các hạt, tùy ý cộng thêm một hoặc nhiều chất phản ứng phân giải bổ sung, được khuấy ít nhất 500 vòng/phút, ít nhất 1000 vòng/phút, ít nhất 2000 vòng/phút hoặc ít nhất 3000 vòng/phút trong ít nhất 15 giây, 30 giây, 60 giây hoặc 2 phút để tạo ra mẫu được phân giải, hoặc dịch phân giải. Sau khi trộn mẫu dịch lỏng với các hạt, dịch phân giải được lấy ra khỏi buồng phân giải. Theo phương án được ưu tiên, các hạt được tách riêng ra khỏi mẫu dịch lỏng kết hợp với mẫu được loại ra khỏi buồng phân giải. Để tách riêng các hạt ra khỏi mẫu dịch lỏng, theo một số phương án, các kênh lọc hạt 1387 được gắn vào buồng phân giải. Các kênh lọc hạt được định vị dọc theo mép của buồng phân giải và được cấu hình để giữ các hạt trong buồng phân giải

trong khi cho phép mẫu dịch lỏng chảy ra. Tốt hơn các kênh lọc hạt được định vị ở đáy của buồng phân giải để tận dụng lực hấp dẫn để di chuyển dịch phân giải từ buồng phân giải mà không sinh ra bọt khí hoặc bọt trong dịch phân giải. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, vùng tiết diện ngang của mỗi một kênh lọc hạt bao gồm kích thước thứ nhất sao cho các hạt là quá lớn để có thể lọt vào các kênh lọc hạt, và kích thước thứ hai sao cho các hạt không thể ngăn chặn dòng chất lỏng. Theo cách này, việc sử dụng các kênh lọc hạt cho phép chất lỏng được kéo từ buồng phân giải mà không chứa các hạt.

Theo một số phương án thực hiện, mô đun phân giải còn bao gồm đối chứng xử lý. Đối chứng xử lý thiết lập hệ số tin cậy về kết quả xét nghiệm khi thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. Các đối chứng được xử lý và xét nghiệm song song với tác nhân gây bệnh đích và được sử dụng để tạo ra kết quả kỳ vọng xác định trước. Khi kết quả kỳ vọng được thông báo, một hoặc nhiều khía cạnh của xét nghiệm chẩn đoán được khẳng định đang vận hành như dự định, cho phép người dùng xác nhận xét nghiệm chẩn đoán là hợp lệ. Tuy nhiên, khi kết quả xác định trước không thu được, một hoặc nhiều khía cạnh của xét nghiệm không đáp ứng chất lượng kỳ vọng và sẽ làm mất hiệu lực các kết quả xét nghiệm thu được từ khay. Theo một phương án, khay có thể bao gồm buồng đối chứng xử lý 1130 bao gồm cửa nạp 1131, cửa xả 1132, và nút đối chứng 1133 để pha mẫu với đối chứng xử lý. Theo một khía cạnh, mẫu bên trong buồng định lượng được chảy qua buồng đối chứng xử lý để pha mẫu với đối chứng xử lý. Theo phương án khác, đối chứng xử lý là đối chứng dương. Trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu. Theo phương án thực hiện như vậy, một trong số các buồng phân tích sẽ bao gồm bộ môi đặc hiệu với trình tự axit nucleic được phát hiện trong đối chứng xử lý. Đối chứng xử lý được minh họa trên FIG. 69-71.

Tốt hơn, đối chứng xử lý có thể hoạt động ở dạng đối chứng dương để phân giải, tinh chế và khuếch đại bên trong khay được mô tả ở đây. Một đối chứng xử lý minh họa đó là bào tử vi khuẩn, như bào tử của loài *Bacillus*. Các bào tử vi khuẩn điển hình khó phân giải hơn so với bất kỳ tế bào đích khác nào và do đó, có thể dùng làm đối chứng phổ dụng trong phân giải tế bào. Các bào tử thích hợp có thể bao gồm loài bất kỳ trong số *Bacillus*, bao gồm, ví dụ, *Bacillus globgii*, *Bacillus atrophaeus*, *Bacillus subtilis*, và *Bacillus stearothermophilus*. Theo cách khác, đối chứng xử lý có thể được bổ sung vào mẫu được phân giải trước khi đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xếp. Đối

chứng xử lý này sẽ hoạt động ở dạng đối chứng dương trong tinh chế và khuếch đại, nhưng không phân giải.

Theo một số phương án thực hiện, khay còn bao gồm một hoặc nhiều cụm lọc 1330 để loại bỏ vật liệu và mảnh vụn tế bào không mong muốn ra khỏi mẫu bằng cách đưa mẫu qua cụm lọc 1330. Cụm lọc bao gồm ít nhất bộ lọc, cửa nạp, và cửa xả. Theo một phương án thực hiện, môđun phân giải bao gồm cụm lọc được định vị ở trước buồng phân giải để lọc mẫu trước khi phân giải. Theo phương án khác, môđun phân giải bao gồm cụm lọc được đặt ở sau buồng phân giải để lọc mẫu đã phân giải. Cụ thể, môđun phân giải có thể bao gồm một hoặc nhiều cụm lọc được định vị ở hạ lưu của buồng phân giải.

Các FIG. 73 đến 75B minh họa cụm lọc theo một phương án được mô tả ở đây. Các FIG. 74 và 75A cung cấp các hình chiếu mặt cắt qua khay mô tả cụm lọc 1330. FIG. 75B minh họa hình chiếu phóng to về cụm lọc minh họa trong quá trình hoạt động khi được điều áp. Theo một phương án, cụm lọc 1330 bao gồm bộ lọc 1331, đường nạp 1332, đường xả 1333, bộ định hướng dòng 1334, nút lọc 1336, và bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Bộ lọc 1331 có thể được cấu hình để bắt giữ một chất, ví dụ, các tế bào lớn hơn, một cách hiệu quả hơn, ví dụ, cơ bản hiệu quả hơn, so với chất khác, ví dụ, chất lỏng, như mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích, khi các chất được tiếp xúc với bộ lọc và ít nhất một trong số chúng được di chuyển cơ bản qua đó. Ví dụ, bộ lọc 1331 có thể cho phép các thành phần rắn, ví dụ như, tế bào, mảnh vụn hoặc chất ô nhiễm, được tách ra khỏi các thành phần lỏng của dung dịch. Theo cách khác, bộ lọc có thể cho phép các thành phần rắn lớn hơn, ví dụ như, chất kết tụ protein, mảnh vụn tế bào kết tụ, hoặc tế bào lớn hơn, được tách ra khỏi các thành phần nhỏ hơn, ví dụ, virus, tế bào vi khuẩn hoặc axit nucleic, từ dung dịch. Theo các khía cạnh của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách các thành phần chứa trong dung dịch có thể, ví dụ, là bộ lọc loại trừ kích thước, bộ lọc huyết tương, bộ lọc loại trừ ion, bộ lọc từ tính, hoặc bộ lọc ái lực. Theo các khía cạnh khác của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ là, ví dụ, 0,1 μm , 0,2 μm , 0,5 μm , 1,0 μm , 2,0 μm , 5,0 μm , 10,0 μm , 20,0 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 60 μm , 70 μm , 80 μm , 90 μm , 100 μm , hoặc lớn hơn. Theo các khía cạnh khác nữa của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, ít nhất 0,2 μm , ít nhất 0,5 μm , ít nhất 1,0 μm , ít nhất 2,0 μm , ít nhất 5,0 μm , ít nhất

10,0 μm , ít nhất 20,0 μm , ít nhất 30,0 μm , ít nhất 40,0 μm , ít nhất 50,0 μm , ít nhất 60,0 μm , ít nhất 70,0 μm , ít nhất 80,0 μm , ít nhất 90,0 μm , hoặc ít nhất 100,0 μm . Theo các khía cạnh khác nữa của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, lớn nhất 0,1 μm , lớn nhất 0,2 μm , lớn nhất 0,5 μm , lớn nhất 1,0 μm , lớn nhất 2,0 μm , lớn nhất 5,0 μm , lớn nhất 10,0 μm , lớn nhất 20,0 μm , lớn nhất 30,0 μm , lớn nhất 40,0 μm , lớn nhất 50,0 μm , lớn nhất 60,0 μm , lớn nhất 70,0 μm , lớn nhất 80,0 μm , lớn nhất 90,0 μm , hoặc lớn nhất 100,0 μm . Theo các khía cạnh khác của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 0,5 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 1,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 1,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến

khoảng 40,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 90,0 μm , hoặc từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 100,0 μm . Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể lựa chọn bộ lọc thích hợp dựa vào các xem xét đánh giá như loại mẫu và tác nhân gây bệnh đích quan tâm.

Theo các phương án thực hiện xác định, bộ lọc có thể là bộ lọc sâu. Các bộ lọc sâu gồm có nền được định hướng ngẫu nhiên, các sợi liên kết để bẫy giữ các hạt bên trong bề sâu của bộ lọc, đối lập với trên bề mặt. Các sợi trong bộ lọc sâu có thể được cấu thành từ thủy tinh, bông hoặc bất kỳ trong số nhiều loại polyme. Vật liệu bộ lọc sâu minh họa có thể bao gồm, loại GF/F, GF/C và GMF150 (sợi thủy tinh, Whatman), Metrigard® (sợi thủy tinh, Pall-Gelman), APIS (sợi thủy tinh, Millipore), cũng như nhiều loại bộ lọc xenluloza, polyester, polypropylen hoặc bộ lọc sợi hoặc hạt khác, miễn là môi trường lọc có thể giữ chất ô nhiễm đủ để cho phép việc xử lý thêm mẫu.

Theo các phương án thực hiện khác, bộ lọc loại trừ kích thước có thể là bộ lọc màng, hoặc bộ lọc lưới. Các bộ lọc màng điển hình tiến hành các thao tác tách bằng cách giữ lại các hạt lớn hơn kích thước lỗ của nó trên bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc. Các hạt có đường kính nhỏ hơn kích thước lỗ danh định có thể đi qua màng hoặc được bẫy giữ bằng các cơ chế khác bên trong cấu trúc màng. Các bộ lọc màng có thể hỗ trợ các kích thước lỗ nhỏ hơn, bao gồm cả kích thước đủ nhỏ để loại trừ các tế bào vi khuẩn. Các bộ lọc màng có thể được sử dụng để cô dung dịch, ví dụ, huyền phù tế bào vi khuẩn, bằng cách lọc thể tích lớn thứ nhất qua bộ lọc màng, bằng cách đó giữ các tế bào vi khuẩn ở bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc màng (hoặc lơ lửng trong dịch lỏng còn lại được giữ lại ở phía thượng lưu của bộ lọc). Các tế bào vi khuẩn sau đó có thể tái tạo huyền phù trong thể tích dịch lỏng nhỏ thứ hai bằng cách đưa dịch huyền phù theo chiều ngược lại để làm nổi các tế bào vi khuẩn lên khỏi bề mặt màng hoặc bằng cách rửa dịch huyền phù khắp bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc để rửa các tế bào vi khuẩn ra khỏi

bộ lọc. Các màng minh họa có thể bao gồm, các màng polyetesulfon (PES) (ví dụ, Supor® 200, Supor® 450, Supor® MachV (Pall-Gelman, Port Washington, N.Y.), Millipore Express PLUS® (Millipore)). Các vật liệu bộ lọc có thể khác có thể bao gồm, HT Tuffryn® (polysulfone), GN Metricel® (mixed xenluloza ester), Nylaflo® (Nylon), FP Verticel (PVDF), tất cả đều có từ nhà cung cấp Pall-Gelman (Port Washington, N.Y.), và Nuclepore (polycarbonat) từ nhà cung cấp Whatman (Kent, UK).

Theo các phương án khác nhau, bộ lọc có thể được bao kín bằng khung, buồng, hoặc kiểu vỏ chứa khác để chứa vật liệu bộ lọc. Theo một số phương án, khung giữ bộ lọc có thể được tích hợp vào trong cấu trúc khay khác liền kề với cụm lọc. Theo một phương án thực hiện, cụm lọc bao gồm bộ lọc được gắn cố định, ví dụ, hàn laser, vào phía tính năng 1007 của thẻ lưu thể học 1001, như được thể hiện trên các FIG. 74, 75A, và 75B. Ngoài ra, phương án minh họa mô tả khung bao kín bộ lọc 1331 được cung cấp bởi bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Sự bố trí như vậy tạo ra khoang biến dạng 1335 mà khoang này được tạo ra giữa bộ lọc 1331 và bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172. Khoang biến dạng dễ nhận thấy nhất trên FIG. 75A, trong đó bộ lọc 1331 xói vào thẻ lưu thể học 1001 trước khi điều áp khay trong quá trình hoạt động. Theo phương án thực hiện khác, khung bộ lọc, tức là, bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172, được cấu hình với nhiều bộ định hướng dòng 1334 được tạo ra nguyên khối bên trong thân của bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén để hướng dịch lỏng đã lọc tới đường xả.

Theo nhiều phương án thực hiện, cụm lọc được cấu hình để lọc chất lỏng, ví dụ, mẫu hoặc dịch phân giải, khi được điều áp bằng phân hệ khí nén của thiết bị. FIG. 73 thể hiện hình chiếu từ trên của cụm lọc minh họa 1330 được mô tả ở đây. Đường nạp 1332 cung cấp lỗ cửa để dịch đi vào cụm lọc. Như được thể hiện rõ nhất ở hình chiếu cắt ngang trên FIG. 74, cửa nạp 1332 cho phép chất lỏng đi từ phía lưu thể học 1006 tới phía tính năng 1007. Theo phương án minh họa trong đó bộ lọc được gắn cố định với thẻ lưu thể học, áp suất chất lỏng được sinh ra là kết quả của chất lỏng đi vào cụm lọc 1330 và khiến cho bộ lọc 1331 giãn rộng, tức là, lệch ra xa từ phía tính năng của thẻ lưu thể học 1101. FIG. 75B là hình chiếu mặt cắt phóng to của cụm lọc được thể hiện trên FIG. 75A khi được điều áp trong quá trình hoạt động của khay. Sự giãn rộng của bộ lọc được làm thích hợp bằng khoang biến dạng 1335 (FIG. 75A), sao cho bộ lọc 1331 được cho phép giãn rộng cho tới khi được tiếp xúc bởi bộ định hướng dòng 1334. Sự tiếp xúc

với của bộ lọc 1331 với bộ định hướng dòng 1334 làm biến dạng khoang biến dạng 1335 thành nhiều kênh xác định, trong đó ba bề mặt được tạo ra bởi bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172 (cụ thể, hai bề mặt được tạo ra bởi các bộ định hướng dòng 1334), và một bề mặt của mỗi một kênh được tạo ra bằng bộ lọc xốp 1331. Do đó, sự điều áp chủ động đẩy chất lỏng qua bộ lọc. Các chất, ví dụ, mẫu, như mẫu được phân giải, được truyền qua bộ lọc trong khi các chất khác, ví dụ, các hạt, như các tế bào lớn hơn hoặc mảnh vụn tế bào, được ngăn chặn không cho chảy qua đó để tạo ra mẫu đã lọc. Dịch lỏng đã lọc thu được được tập hợp trong nhiều kênh được tạo ra bởi các bộ định hướng dòng 1134 và được hướng về phía cửa xả 1333 được thể hiện ở đáy của cụm lọc trên FIG. 73. Ngoài ra, bộ lọc 1331 bao gồm phần cắt xung quanh đường xả 1333 để cho phép mẫu đã lọc đi vào đường xả và di chuyển từ phía tính năng 1007 tới phía lưu thể học 1006 của thẻ lưu thể học 1001.

Theo các khía cạnh, bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén có thể là cấu trúc tiếp nhận khí nén từ giao diện khớp nối khí nén của thiết bị 2100. Theo các phương án khác nhau, bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén được cấu hình để chứa nút lọc 1336 để lọc khí nén đầu vào. Như được minh họa trên FIG. 75A, khí nén đi vào đường nhập vào 1195 của giao diện khớp nối khí nén của khay 1170 và được lọc bằng nút lọc 1336 trước khi xả vào đường khí nén chính 1193 và đường khí nén 1194, sao cho đường khí nén chính 1193 được ghép về mặt lưu thể học với đường khí nén chính 1171 và đường khí nén 1194 được ghép về mặt lưu thể học với đường khí nén 1178.

Môđun tinh chế

Các khay theo sáng chế còn bao gồm môđun tinh chế để bẫy giữ các axit nucleic từ mẫu được phân giải. Theo một khía cạnh, môđun tinh chế được cấu hình để tinh chế mẫu được phân giải sử dụng van quay, trong đó van quay bao gồm giá đỡ chất rắn xốp. Giá đỡ chất rắn xốp bẫy giữ axit nucleic trong khi cho phép phần còn lại của mẫu và chất lỏng phế thải được hướng tới bộ phận thu gom chất thải. Theo phương án như vậy, thiết bị còn bao gồm các bể chứa chất phản ứng để lưu giữ các chất phản ứng trên máy cần thiết để tinh chế mẫu.

Theo một khía cạnh, môđun tinh chế bao gồm một hoặc nhiều van quay bao gồm kênh dòng chảy tích hợp chứa giá đỡ chất rắn xốp để lọc, liên kết và/hoặc tinh chế các chất phân tích bên trong dòng chất lỏng. Theo một phương án thực hiện, van quay bao gồm stato 1450 bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn 1454, mỗi một đoạn dẫn bao gồm

cửa 1453 ở mặt stato; rôto 1410 được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng chảy có cửa nạp 1441 và cửa xả 1442 ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy bao gồm giá đỡ chất rắn xốp 1445; và chi tiết giữ 1490 cùng nghiệm về stato và rôto ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bịt kín chất lỏng.

Rôto khả dụng trong các thiết bị và phương pháp được mô tả ở đây điển hình bao gồm mặt thứ nhất, ví dụ, mặt lắp van 1412, và mặt thứ hai, ví dụ, mặt bên ngoài 1413 (không được thể hiện), đối diện mặt thứ nhất. Mỗi một mặt lắp van và/hoặc mặt bên ngoài có thể là mặt phẳng hoặc có một phần phẳng. Trong các tình huống như vậy, trục quay của rôto vuông góc hoặc cơ bản vuông góc với mặt lắp van và/hoặc mặt bên ngoài. Tương tự, trong rôto hình trụ, trục quay có thể được xác định bằng và/hoặc là một phần của rôto nằm cách đều hoặc cơ bản cách đều từ tất cả các điểm trên mép hướng tâm ngoài cùng của rôto hoặc trên mép hướng tâm ngoài cùng của rôto và/hoặc mặt bên ngoài. Mặt van rôto 1412 tùy ý bao gồm miếng đệm 80. Mặt lắp van điển hình cũng sẽ bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng, như cửa nạp và/hoặc cửa xả vào kênh dòng chảy, bộ nối chất lỏng hoặc bộ chọn chất lỏng. Theo một số phương án, tốt hơn có thể sử dụng các dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng, ví dụ, bộ nối hoặc bộ chọn được mô tả thêm ở đây, được tạo ra nguyên khối bên trong mặt lắp van của rôto hoặc miếng đệm để phân phối các thể tích chất lỏng chính xác tới các phần lựa chọn của khay. Theo một phương án minh họa, khi hoạt động, rôto có thể được chỉ tới vị trí cho phép nối thông lưu thể học giữa một cổng stato và bộ nối chất lỏng chứa thể tích bộ nối đã biết. Chất lỏng có thể được đưa vào trong bộ nối chất lỏng bên trong mặt lắp van của rôto, qua cổng stato, do đó, làm đầy thể tích bộ nối chất lỏng bằng chất lỏng đối với bộ hãm cứng. Sau đó, rôto có thể được chỉ tới vị trí thứ hai để chuyển thể tích chất lỏng bên trong bộ nối tới vị trí khay mong muốn khi việc nối thông lưu thể học được thiết lập giữa cổng stato cửa nạp và cửa xả. Phương án như vậy là có lợi trong các phương pháp trong đó việc phân phối các thể tích chất lỏng chính xác là mong muốn, ví dụ, phân ước và tiến hành thực hiện pha loãng.

Theo một số khía cạnh, van quay bao gồm miếng đệm ở giữa mặt stato và mặt lắp van của rôto. Miếng đệm là đệm kín cơ học làm đầy khoang giữa hai hoặc nhiều bề mặt ăn khớp của đối tượng, thông thường để ngăn ngừa sự rò rỉ từ hoặc vào trong các đối tượng ghép nối trong khi miếng đệm đang bị nén. Theo các khía cạnh khác nhau,

miếng đệm cầu thành, ví dụ, hoàn toàn cầu thành từ vật liệu đàn hồi và/hoặc vật liệu chịu nén. Theo một số phương án, rôto bao gồm miếng đệm và theo các phương án khác, stato bao gồm miếng đệm. Theo các phương án trong đó rôto bao gồm miếng đệm, ví dụ, được cố định bằng cách dính, gắn với rôto và tạo ra giao diện trượt dọc theo stato. Tương tự, theo các phương án trong đó stato bao gồm miếng đệm, ví dụ, miếng đệm được cố định bằng cách dính, gắn với stato và tạo ra giao diện trượt dọc theo rôto.

Một phương án của vòng đệm van quay được thể hiện trên FIG. 76B và 76C. Cụ thể, các FIG. 76B và 76C minh họa miếng đệm 1480 được cấu hình để ăn khớp theo cách trượt với stato. Miếng đệm 1480 cũng bao gồm cửa nạp thứ nhất 1484 được căn thẳng với cửa nạp 1441 của kênh dòng chảy của rôto, và cửa xả 1485 được căn thẳng với cửa xả 1442.

Như được sử dụng ở đây, dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng là cấu trúc vật lý trong rôto hoặc miếng đệm mà, khi được căn thẳng với hai cổng stato, kết nối về mặt lưu thể học hai cổng và các đoạn dẫn kết hợp để tạo thành đường chất lỏng liên tục. Theo một số phương án, dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng là bộ nối chất lỏng 1486. Bộ nối chất lỏng được cấu hình để kết nối về mặt lưu thể học cổng stato thứ nhất với cổng stato thứ hai. Theo các phương án thực hiện, như được minh họa trên FIG. 76B và 76C, bộ nối chất lỏng là rãnh kéo dài trong rôto hoặc miếng đệm với kích thước dài nhất dọc theo đường tỏa ra từ tâm của rôto. Bộ nối chất lỏng căn thẳng theo hướng tỏa tròn như vậy có khả năng kết nối liên tiếp nhiều cặp cổng stato, trong đó mỗi một trong số nhiều cặp có một cổng gần và một cổng xa, trong đó tất cả các cổng gần cách trục quay một khoảng và tất cả các cổng xa cách trục quay một khoảng thứ hai lớn hơn. Theo cách khác, bộ nối chất lỏng có thể được cấu hình để kết nối về mặt lưu thể học cổng stato thứ nhất với cổng stato thứ hai dọc theo cùng hình cung, tức là, các cổng stato dọc theo các điểm khác nhau xung quanh trục quay với khoảng cách tỏa tròn bằng nhau. Theo một số phương án, dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng là kênh dòng chảy, trong đó khi cửa nạp kênh dòng chảy được căn thẳng với một cổng stato và cửa xả kênh dòng chảy được căn thẳng với cổng stato thứ hai, thì toàn bộ thể tích của kênh dòng chảy kết nối về mặt lưu thể học hai cổng stato. Do đó, kênh dòng chảy có thể hoạt động như là bộ nối chất lỏng. Theo một số phương án, dấu hiệu điều chỉnh chất lỏng là bộ chọn chất lỏng 77 có phần thứ nhất là hình cung với tất cả các điểm dọc theo phần thứ nhất được cách đều từ trục quay, và phần thứ hai kéo dài tỏa tròn về phía hoặc ra xa khỏi tâm của rôto.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến van quay có rôto trong đó mặt lắp van của rôto bao gồm bộ nối chất lỏng thứ nhất, trong đó ở vị trí rôto thứ nhất, cổng thứ nhất của stato kết nối lưu thể học với cổng thứ hai của stato thông qua bộ nối thứ nhất. Ở vị trí rôto thứ hai, cổng thứ ba kết nối lưu thể học với cổng thứ tư thông qua bộ nối chất lỏng thứ nhất. Một cách tùy ý, ở vị trí rôto thứ ba, cổng thứ năm kết nối lưu thể học với cổng thứ sáu thông qua bộ nối chất lỏng thứ nhất. Theo một phương án thực hiện, bộ nối chất lỏng là một rãnh dài. Theo phương án thực hiện khác, bộ nối chất lỏng là kênh dòng chảy trong rôto.

Theo các khía cạnh khác nhau, miếng đệm cơ bản có dạng hình trụ và/hoặc hình đĩa trong đó khoảng cách giữa trục quay và chu vi bên ngoài của miếng đệm là lớn hơn khoảng cách giữa trục quay tới cổng xa nhất trên stato. Theo một số phương án, như được minh họa trên FIG. 76B và 76C, miếng đệm là hình khuyên có chu vi bên ngoài vượt quá cổng stato xa nhất như được mô tả ở trên và trong đó khoảng cách giữa trục quay và chu vi bên trong của hình khuyên là nhỏ hơn khoảng cách giữa trục và cổng stato gần nhất. Miếng đệm có thể có đường kính mặt cắt ngang bên ngoài như đường kính bất kỳ trong số các đường kính rôto được đề cập ở đây. Miếng đệm có thể có đường kính mặt cắt ngang phía ngoài, ví dụ, là 100 mm hoặc nhỏ hơn, như 45 mm hoặc nhỏ hơn, như 50 mm hoặc nhỏ hơn, như 40 mm hoặc nhỏ hơn, như 20 mm hoặc nhỏ hơn, như 10 mm hoặc nhỏ hơn. Các đường kính miếng đệm bên trong và bên ngoài có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 1 mm đến 100 mm, 3 mm đến 50 mm, 3 mm đến 25 mm hoặc 5 mm đến 35 mm. Miếng đệm có thể cũng có độ dày như độ dày bất kỳ của các thành phần thiết bị được đề cập ở đây, như 10 mm hoặc nhỏ hơn, như 5 mm hoặc nhỏ hơn, như 1 mm hoặc nhỏ hơn hoặc 1 mm hoặc lớn hơn, 5 mm hoặc lớn hơn, hoặc 10 mm hoặc lớn hơn.

Theo các khía cạnh khác nhau, miếng đệm được cấu thành, ví dụ, hoàn toàn được cấu thành từ một hoặc nhiều vật liệu polyme (ví dụ, các vật liệu có một hoặc nhiều polyme bao gồm, ví dụ, chất dẻo và/hoặc cao su và/hoặc bột xốp). Miếng đệm có thể cũng được cấu thành từ vật liệu silicon. Miếng đệm có thể được cấu thành từ vật liệu bất kỳ trong số các vật liệu đàn hồi được đề cập ở đây. Các vật liệu miếng đệm mong muốn bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi: vật liệu polyme, ví dụ, chất dẻo và/hoặc cao su, như polytetrafloeten hoặc polytetrafloetylen (PTFE), bao gồm polytetrafloetylen trương nở (e-PTFE), polyeste (Dacron™), nylon, polypropylen, polyetylen, ,

polyuretan, v.v., hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa chúng. Theo một số phương án, miếng đệm bao gồm Neoprene (polyclopren), polysiloxan, polydimetylsiloxan, chất đàn hồi flopolyme (ví dụ, VITON™), polyuretan, cao su lưu hóa dẻo nhiệt (TPV, như Santoprene™), butyl, hoặc copolyme khối styren (TES/SEBS).

Theo một số phương án, miếng đệm bao gồm một hoặc nhiều lỗ cửa hoàn toàn xuyên qua độ dày của miếng đệm. Theo các phương án thực hiện này, trong đó miếng đệm được gắn vào stato, miếng đệm bao gồm lỗ cửa tương ứng với và được căn thẳng với mỗi một cổng stato, để cho phép chất lỏng chảy qua đó. Theo các phương án thực hiện trong đó miếng đệm được gắn vào rôto, miếng đệm bao gồm lỗ cửa tương ứng với và được căn thẳng với mỗi một trong số cửa nạp và cửa xả kênh dòng chảy, nếu có mặt, để cho phép chảy ngang qua giao diện khớp nối rôto-stato. Theo các phương án thay thế, miếng đệm có thể bao gồm một hoặc nhiều lỗ cửa, kết cấu, hoặc hình dạng một phần được tạo ra trên đó. Các phương án này có thể hữu dụng để phân phối các thể tích chất lỏng nhỏ chính xác tới các vị trí khác nhau bên trong khay. Các FIG. 12, 17A, 19A, 19C, và 29 minh họa phương án minh họa về van quay 1400 ở vị trí hoạt động bên trong khay chẩn đoán định hướng thẳng đứng. Nhằm mục đích để hiểu rõ, hình chiếu cắt ngang của FIG. 76A minh họa hướng của rôto và stato không ở vị trí hoạt động. Tuy nhiên, trục khay liên quan được mô tả dọc theo tiết diện ngang rôto để minh họa hướng hoạt động và được mô tả thêm dưới đây. Rôto có thể được chỉ theo kiểu quay, đối với stato, ví dụ, thể lưu thể học, sao cho đường dẫn chất lỏng được thiết lập qua nhiều dấu hiệu được tạo ra bên trong stato, rôto và tùy ý, miếng đệm. Kết quả, kênh dòng chảy 1440 bên trong thân rôto 1411 cung cấp sự nối thông lưu thể học với giá đỡ chất rắn xốp 1445 bên trong buồng hỗ trợ chất rắn 1446 để tinh chế mẫu được phân giải và tạo ra axit nucleic được làm giàu khi được đưa vào trong buồng hỗ trợ chất rắn. Theo nhiều phương án, sự nối thông lưu thể học với kênh dòng chảy 1440 được tiếp cận khi các cổng stato bên trong mặt stato căn thẳng với các ống dẫn chất lỏng được tạo ra nguyên khối bên trong rôto. Theo phương án khác, miếng đệm, có thể đặt xen giữa rôto và stato ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thuận lợi cho sự bít kín kín dịch.

Cụ thể, đường dẫn chất lỏng minh họa trên FIG. 76A bắt đầu tại stato 1450. Mẫu được phân giải trước tiên đi vào ở đoạn dẫn chất lỏng stato thứ nhất 1454a và cổng stato 1453a và đi qua miếng đệm 1480 thông qua đầu vào miếng đệm 1484. Chất lỏng đi vào thân rôto 1411 thông qua cửa nạp 1441 và đi qua ống dẫn chất lỏng thứ nhất 1443. Cửa

xả của ống dẫn thứ nhất 1443 dẫn tới đường dẫn chất lỏng được xác định bằng khoảng cách giữa bề mặt phía trên của rôto và bề mặt đáy của nắp đáy 1430. Bề mặt phía trên của thân rôto ở vùng này được tạo hình để bao gồm kênh ngăn để cung cấp một phần của đường dẫn chất lỏng mong muốn giữa ống dẫn chất lỏng thứ nhất 1443 và buồng hỗ trợ chất rắn 1446. Đường dẫn chất lỏng một phần được hoàn thành khi nắp đáy 1430 được bắt chặt vào bề mặt phía trên của rôto, do đó cho phép mẫu đã lọc xả vào ống dẫn chất lỏng thứ nhất để di chuyển theo hướng dọc theo trục chiều rộng khay 1025 (xem trên các FIG. 68-72) khi được định hướng ở vị trí hoạt động như được thể hiện trên FIG. 29. Tiếp theo, chất lỏng đi vào buồng hỗ trợ chất rắn 1446 chứa giá đỡ chất rắn xốp 1445. Chất lỏng đi qua giá đỡ chất rắn xốp 1445 để tạo ra axit nucleic tinh chế hoặc được làm giàu và được hướng tới đáy của buồng hỗ trợ chất rắn tới ống dẫn thứ hai 1444 và xả ra thông qua cửa xả rôto 1442. Chất lỏng thoát ra khỏi rôto, đi qua miếng đệm 1480 thông qua cửa xả 1485 và đi vào stato, tức là, thể lưu thể học 1001, qua miệng stato 1453b và đoạn dẫn chất lỏng 1454b.

Van quay để sử dụng trong các khay theo sáng chế được mô tả chi tiết hơn nữa trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ với tiêu đề là “Rotary Valve,” nộp ngày 15 tháng 02 năm 2018, và loạt đơn chuyển nhượng số 15/898,064, và trong đó yêu cầu cấp patent quốc tế, cũng với tiêu đề “Rotary Valve,” nộp ngày 15 tháng 02 năm 2019 và loạt đơn chuyển nhượng số PCT/US2019/018351, mỗi một tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Đối với phần liên khối của rôto, kênh dòng chảy được cấu hình cho chuyển động quay, quay với các phần khác của rôto đối với các khía cạnh van khác, như stato. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, kênh dòng chảy là không đồng tâm với trục quay của rôto. Như được minh họa trên FIG. 76A, kênh dòng chảy có thể bao gồm một hoặc nhiều cửa nạp 1441 và một hoặc nhiều cửa xả 1442 và tạo ra sự nối thông lưu thể học giữa cửa nạp và cửa xả. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, mỗi một kênh dòng chảy sẽ bao gồm cửa nạp đơn và cửa xả đơn. Cửa nạp và cửa xả điển hình, nhưng không nhất thiết, sẽ chấp nhận dạng giống như tiết diện ngang của kênh dòng chảy ngay liền kề với cửa nạp hoặc cửa xả đó. Cửa nạp và/hoặc cửa xả có thể là hình tròn, hình chữ nhật hoặc hình dạng thích hợp khác bất kỳ thích hợp với việc tạo ra các phần nối lưu thể kín chất lỏng bên trong giao diện van.

Rôto có thể được cấu hình để giữ một hoặc nhiều giá đỡ chất rắn xốp. Như được thể hiện trên FIG. 77, mỗi một buồng hỗ trợ 1446a-1446d có thể thay đổi về hình dạng, kích cỡ, kích thước, thể tích hoặc bởi lượng chất rắn được chứa trong buồng hỗ trợ cụ thể 1446.

Một cách tùy ý, kênh dòng chảy cũng bao gồm miếng chêm kênh dòng chảy 1449 để phân khoảng cách giá đỡ chất rắn xốp từ bề mặt, ví dụ, bề mặt đáy, của buồng hỗ trợ chất rắn xốp 1446. Theo các phương án khác nhau, miếng chêm kênh dòng chảy có thể có dạng hình liềm và kéo dài theo cách uốn cung dọc theo chiều dài của nó. Miếng chêm kênh dòng chảy có thể tạo thuận lợi cho dòng chất lỏng qua cửa xả bằng ngăn chặn giá đỡ chất rắn xốp, ví dụ, các hạt hoặc các sợi, không làm nghẽn vật lý cửa ra từ buồng hỗ trợ chất rắn. Các phương án về miếng chêm kênh dòng chảy minh họa bao gồm: (a) miếng chêm kênh dòng chảy có thể có kết cấu phân đoạn hơn là kết cấu liên tục; (b) miếng chêm kênh dòng chảy có thể bao gồm nhiều hơn một kết cấu dọc theo bề mặt của buồng hỗ trợ chất rắn như thành bên hoặc đáy; (c) miếng chêm kênh dòng chảy có thể được đặt cách cửa ra của buồng hoặc kết thúc ở mép của cửa ra; và (d) miếng chêm kênh dòng chảy có thể được nâng lên ở trên bề mặt bên trong của buồng như đáy hoặc thành bên, được tạo hốc vào trong bề mặt bên trong buồng như đáy hoặc thành bên.

Giá đỡ chất rắn xốp có thể được cấu hình để bẫy giữ và bằng cách đó cô đặc chất phân tích, ví dụ, cô đặc chất phân tích từ nồng độ thứ nhất tới nồng độ thứ hai, từ mẫu chảy qua đó với lượng nồng độ chất phân tích, như 1000 X hoặc cao hơn với lượng thời gian bất kỳ được mô tả ở đây, như trong 30 phút hoặc ít hơn, như 1 giờ hoặc ít hơn. Theo các phương án khác nhau, giá đỡ chất rắn xốp được giới hạn, như được giới hạn ở mặt phía trên và/hoặc mặt phía dưới bởi thủy tinh frit.

Theo một số khía cạnh, giá đỡ chất rắn xốp có thể là màng chọn lọc hoặc nền chọn lọc. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “màng chọn lọc” hoặc “nền chọn lọc” như đề cập ở đây là màng hoặc nền mà nó giữ một chất, ví dụ, chất phân tích, một cách hiệu quả hơn, ví dụ, cơ bản hiệu quả hơn, so với chất khác, ví dụ, chất lỏng, như các phần của mẫu không phải chất phân tích và/hoặc nước và/hoặc chất đệm, khi chất được tiếp xúc với giá đỡ chất rắn xốp và ít nhất một trong số chúng được di chuyển ít nhất một phần qua đó. Ví dụ, giá đỡ chất rắn xốp, như nền chọn lọc, có mẫu sinh học chảy qua đó có thể giữ chất phân tích, ví dụ, các axit nucleic, trong khi phần còn lại của mẫu đi qua giá đỡ chất rắn xốp.

Ví dụ về giá đỡ chất rắn xốp bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi: nhôm oxit, silic oxit, xelit, gốm, kim loại oxit, thủy tinh xốp, thủy tinh xốp được điều chỉnh, polyme hydrat cacbon, polysacarit, agarosa, Sepharose™, Sephadex™, dextran, xenluloza, tinh bột, chitin, zeolit, polyme tổng hợp, polyvinyl ete, polyetylen, polypropylen, polystyren, nylon, polyacrylat, polymetacrylat, polyacrylamit, anhydrit polymaleic, màng, sợi rỗng và sợi, hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa chúng. Việc chọn vật liệu nền được dựa vào các xem xét cân nhắc như bản chất hóa học của cặp phối tử ái lực, việc nền có thể được làm thích ứng dễ dàng như thế nào trong liên kết đặc hiệu mong muốn.

Theo một số phương án, giá đỡ chất rắn xốp là giá đỡ chất rắn polyme và bao gồm polyme được lựa chọn từ polyvinylete, rượu polyvinyl, polymetacrylat, polyacrylat, polystyren, polyacrylamit, polymetacrylamit, polycarbonat, hoặc sự kết hợp bất kỳ giữa chúng. Theo một phương án, giá đỡ chất rắn là giá đỡ chất rắn dựa vào sợi thủy tinh và bao gồm các sợi thủy tinh mà tùy ý có thể được chức năng hóa. Theo một số phương án, giá đỡ chất rắn là gel và/hoặc nền. Theo một số phương án, giá đỡ chất rắn là ở dạng bi, hạt hoặc hạt nano.

Nhiều nhóm chức có thể được sử dụng với các phương án để tạo thuận lợi cho sự gắn của chất phân tích mẫu hoặc phối tử với giá đỡ chất rắn xốp. Ví dụ không giới hạn về các nhóm chức như vậy mà có thể ở trên giá đỡ chất rắn xốp bao gồm: amin, thiol, furan, maleimit, epoxy, aldehyt, alken, alkyn, azit, azlacton, cacboxyl, các este hoạt hóa, triazin, và sulfonyl clorua. Theo một phương án, nhóm amin được sử dụng làm nhóm chức. Giá đỡ chất rắn xốp có thể cũng được cải biến và/hoặc được hoạt hóa để bao gồm một hoặc nhiều nhóm chức với điều kiện tạo thuận lợi cho sự cố định của phối tử hoặc các phối tử thích hợp vào giá đỡ.

Theo một số phương án, giá đỡ chất rắn xốp có bề mặt bao gồm nhóm hóa học phản ứng mà có khả năng phản ứng với chất cải biến bề mặt mà nó gắn phần bề mặt, như phần bề mặt của chất phân tích hoặc phối tử của mẫu, với giá đỡ chất rắn. Chất cải biến bề mặt có thể được áp dụng để gắn phần bề mặt với giá đỡ chất rắn. Chất cải biến bề mặt bất kỳ mà có thể gắn phần bề mặt mong muốn với giá đỡ chất rắn có thể được sử dụng trong thực hành sáng chế. Thảo luận về phản ứng của chất cải biến bề mặt với giá đỡ chất rắn được cung cấp trong tài liệu: "An Introduction to Modern Liquid Chromatography," L. R. Snyder and Kirkland, J. J., Chapter 7, John Wiley and Sons, New York, N.Y. (1979), bộc lộ đầy đủ của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo ở

đây nhằm mọi mục đích. Phản ứng của chất cải biến bề mặt với giá đỡ chất rắn xốp được mô tả trong “Porous Silica,” K. K. Unger, page 108, Elsevier Scientific Publishing Co., New York, N.Y. (1979), bộc lộ đầy đủ của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo ở đây nhằm mọi mục đích. Mô tả về phản ứng của chất cải biến bề mặt với nhiều loại vật liệu giá đỡ chất rắn được cung cấp trong “Chemistry and Technology of Silicones,” W. Noll, Academic Press, New York, N.Y. (1968), bộc lộ đầy đủ của tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo ở đây nhằm mọi mục đích.

Như được mô tả ở trên, theo một số phương án về van quay, van bao gồm miếng đệm ở giữa mặt stato và mặt lắp van của rôto, và cấu trúc để duy trì van trong cấu hình lưu giữ trong đó rôto và stato được đặt cách nhau sao cho miếng đệm không bị ép nén ở giao diện khớp nối rôto-stato. Các miếng đệm, điển hình được tạo ra từ vật liệu đàn hồi, dễ bị nén và dính vào các bề mặt liền kề nếu như được bảo quản trong điều kiện nén trong thời gian dài. Do đó, được mô tả ở đây là phương án thực hiện ưu tiên về van quay bao gồm rôto có ren và vòng giữ có ren để duy trì khe hở giữa miếng đệm và ít nhất một trong số rôto và stato, nhờ đó ngăn chặn miếng đệm không bị kín ít nhất một trong số rôto và stato, trong đó khi rôto có ren được quay, miếng đệm bị kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Theo phương án được ưu tiên, cơ cấu để bị kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng là không đảo ngược.

Như được quan sát rõ nhất trên FIG. 78 và 79, vòng giữ 1491 bao gồm phần có ren 1492. Theo phương án minh họa, phần có ren 1492 bao gồm các ren. Rôto bao gồm thành ngoài có phần có ren 1411. Theo phương án minh họa, phần có ren bao gồm các khe 1411 tương ứng với các ren 1492 của vòng giữ. Trong cấu hình vận chuyển được thể hiện trên các FIG. 78 và 79, chi tiết làm lệch 1496 duy trì sự ăn khớp giữa các ren 1492 và các khe 1411 hỗ trợ trong việc duy trì khe hở mong muốn giữa bề mặt bị kín rôto (miếng đệm 1480) và mặt lắp van stato 1452. Như được quan sát rõ nhất trên FIG. 79, phần trên của nắp rôto 1430 cơ bản phẳng với bề mặt phía trên của vòng giữ 1491 duy trì yếu tố thiết kế van quay profin thấp. Sự quay của rôto so với vòng giữ 1491 di chuyển rôto về phía stato và vào cấu hình hoạt động được thể hiện trên các FIG. 80 và 81. Sự chuyển tiếp ra khỏi cấu hình lưu giữ là rõ ràng trên hình chiếu này, khi nắp đẩy rôto được tạo hốc bên dưới bề mặt phía trên của vòng giữ 1491 và miếng đệm 1480 tạo ra sự bị kín chặt lỏng giữa rôto và stato. Cũng được nhìn thấy trên FIG. 81, rôto được

tách ra khỏi phần có ren 1492 của vòng giữ 1491. Sự dịch chuyển của rôto có ren vào vị trí này đảm bảo rằng, rôto tự do được chỉ dấu so với stato như được mô tả ở đây.

Xem xét trên các FIG. 79 đến 81, sáng chế đề cập đến van quay bao gồm rôto 1410 có trục quay, mặt lắp van của rôto, mặt bên ngoài đối diện mặt lắp van của rôto. Ngoài ra, có stato 1450 có mặt lắp van stato được định vị đối diện mặt lắp van của rôto. Van quay cũng bao gồm chi tiết giữ 1490 làm nghiêng rôto và stato về phía nhau bao gồm vòng giữ 1491 và chi tiết làm lệch 1496. Van quay được duy trì theo cấu hình vận chuyển trong khi phần có ren của vòng giữ được bắt khớp với phần có ren của rôto. Trong một cấu hình, chuyển động tương đối giữa rôto và stato tạo ra cách bố trí kín lỏng giữa bề mặt lắp van của rôto và bề mặt lắp van của stato hoặc chuyển động tương đối giữa rôto và stato là chuyển động quay rôto để di chuyển rôto dọc theo phần có ren của vòng giữ cho tới khi được giải phóng để bịt kín stato. Do vậy, van quay có rôto có ren sử dụng để ăn khớp theo cấu hình vận chuyển có thể được cấu hình để chuyển tiếp để cung cấp vòng bịt kín chất lỏng bên trong van quay với việc quay ít hơn một vòng quay, nửa vòng, một phần tư vòng hoặc một phần tám vòng của rôto có ren. Ngoài ra, cần hiểu rằng, trong khi các thành phần có ren của van quay rôto có ren được ăn khớp, miếng đệm bố trí giữa mặt lắp van của rôto và mặt lắp van stato không tạo thành vòng bịt kín chất lỏng với bề mặt lắp van của stato.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều vòng đệm có thể dịch chuyển được có thể được cấu hình để ngăn chặn miếng đệm không bịt kín đối với ít nhất một trong số rôto và stato. Khi các vòng đệm được dịch chuyển, ví dụ, dịch chuyển từ cấu hình kích hoạt trước sang cấu hình kích hoạt, miếng đệm bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng. Theo các phương án, vòng đệm có thể dịch chuyển được có thể là một phần và/hoặc liền khối với stato hoặc rôto.

Theo một phương án thực hiện, trong cấu hình lưu giữ, vòng đệm có thể dịch chuyển được bao gồm nhiều mấu tiếp xúc với gờ trên rôto để giữ rôto cách xa stato. Mỗi một trong số nhiều mấu là có thể dịch chuyển được để nhả ăn khớp từ gờ trong cấu hình hoạt động. Theo một phương án, vòng đệm có thể dịch chuyển được bao gồm nhiều mấu có thể dịch chuyển được từ cấu hình mấu thứ nhất, tức là, cấu hình lưu giữ, tới cấu hình mấu thứ hai, tức là, cấu hình hoạt động. Theo phương án khác, stato bao gồm nhiều mấu. Đệm có thể dịch chuyển, như các mấu, có thể được tạo hình cơ bản ở dạng hộp hoặc hình chữ nhật ba chiều để tiếp xúc với gờ của rôto trong cấu hình lưu giữ. Để tạo thuận

lợi cho sự dịch chuyển của vòng đệm khi chuyển tiếp từ cấu hình lưu giữ sang cấu hình hoạt động, rôto có thể bao gồm một hoặc nhiều phần dốc liền kề với gờ trên rôto để tương tác với mỗi một trong số các vòng đệm. Cụ thể, các phần dốc tác dụng lực theo hướng ra phía ngoài hoặc cơ bản ra phía ngoài, như hướng ra xa khỏi trục quay của rôto, trên vòng đệm có thể dịch chuyển được, do đó cho phép chi tiết giữ làm nghiêng rôto và stato để tạo thành đệm kín lỏng trong cấu hình hoạt động.

Theo một khía cạnh của sáng chế, môđun tinh chế lưu giữ các chất phản ứng lỏng trên môđun trong bể chứa chất phản ứng để phân phối dễ dàng các chất phản ứng được sử dụng ở đây để chuẩn bị mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Bể chứa chất phản ứng như vậy có thể có cấu trúc kỳ được tạo thành trong thẻ lưu thể học 1001 được cấu hình để chứa chất lỏng trong đó, sao cho thẻ lưu thể học tạo ra bề mặt ranh giới thứ nhất. Theo một phương án, bể chứa chất phản ứng có thể bao gồm bề mặt ranh giới thứ hai được cung cấp bởi một hoặc nhiều màng bít kín được gắn cố định, ví dụ, được hàn, vào phía lưu thể học 1006 của thẻ lưu thể học (ví dụ, xem trên FIG. 89, được thảo luận chi tiết hơn nữa dưới đây). Theo một phương án thực hiện, bể chứa chất phản ứng được đậy kín bằng vòng bít kín dễ vỡ để xác định khoang chứa để lưu giữ lâu dài các chất phản ứng lỏng được chứa trong đó. Bể chứa chất phản ứng được hoạt động về mặt lưu thể học khi được khởi động để làm vỡ vòng đệm kín dễ vỡ cho phép chất lỏng được đẩy hết ra khỏi bể chứa chất phản ứng và được làm đổi hướng trong toàn bộ khay. Theo một phương án thực hiện, bể chứa chất phản ứng là nối thông lưu thể học trực tiếp với đường khí nén chính 1171 để phân phối khí nén tới cửa nạp bể chứa chất phản ứng để xả hết các lượng chứa của bể chứa chất phản ứng. Ngoài ra, bể chứa chất phản ứng còn bao gồm cửa xả bể chứa chất phản ứng để chuyển các lượng chứa của bể chứa chất phản ứng từ khoang chứa giữ của nó tới các vị trí xử lý mẫu thích hợp trên khay.

Theo một phương án thực hiện, thiết bị bao gồm một hoặc nhiều vòng bít kín dễ vỡ được cấu hình để làm kín thiết bị và cho phép các chất lỏng trên thiết bị được lưu giữ trong đó. Theo một số phương án thực hiện, việc phá vỡ một hoặc nhiều vòng bít kín dễ vỡ khiến cho thiết bị hoạt động về mặt lưu thể học để cho phép các chất lỏng chứa trong đó, ví dụ, dung dịch đệm phân giải hoặc dung dịch đệm rửa, để được hướng qua mạng lưu thể học của các kênh. Nhiều cấu hình của vòng bít kín dễ vỡ để đóng kín các kênh vì lưu thể học là đã biết trong lĩnh vực, bất kỳ trong số đó có thể được sử dụng kết hợp với các khay được bộc lộ ở đây. Ví dụ, mô tả về vòng bít kín dễ vỡ có thể được tìm thấy

trong patent Mỹ số 10,183,293, patent Mỹ số 10,173,215, patent Mỹ số 9,309,879, patent Mỹ số 9,108,192, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2017/0157611, và đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 3406340 A1, toàn bộ các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này.

Theo một phương án thực hiện, bể chứa chất phản ứng được cấu hình để lưu giữ dung dịch đệm rửa để tạo thành ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 (ví dụ, xem trên FIG. 70A). Dung dịch đệm rửa loại bỏ chất gây nhiễm không liên kết hoặc liên kết lỏng lẻo ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp trong khi chất phân tích đích, ví dụ, các axit nucleic, giữ nguyên được liên kết với giá đỡ chất rắn xốp. Theo một phương án, ngăn chứa dung dịch đệm rửa là nối thông lưu thể học trực tiếp với đường khí nén chính 1171 sao cho khí nén có thể được đẩy sang ngăn chứa dung dịch đệm rửa qua cửa nạp ngăn chứa dịch rửa 1476 để làm rộng ngăn chứa dung dịch đệm rửa. Dung dịch đệm rửa thoát ra khỏi ngăn chứa dung dịch đệm rửa qua cửa xả dịch rửa 1477 và được chuyển tới buồng hỗ trợ chất rắn xốp bên trong van quay, do đó rửa giá đỡ chất rắn xốp của chất gây nhiễm. Dung dịch đệm rửa thoát ra khỏi buồng hỗ trợ chất rắn xốp, và dung dịch đệm rửa chứa mảnh vụn tế bào sau đó được chuyển sang bộ phận thu gom chất thải 1470.

Theo một phương án thực hiện khác, bể chứa chất phản ứng được cấu hình để lưu giữ dung dịch đệm rửa giải để tạo thành ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500 (ví dụ, xem trên FIG. 70A). Dung dịch đệm rửa giải cho phép giải phóng các axit nucleic đích liên kết với giá đỡ chất rắn xốp trong mẫu để tạo thành mẫu tinh khiết. Ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải còn bao gồm cửa nạp ngăn chứa dung dịch rửa giải 1501 mà từ cửa này, khí nén có thể đi vào ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải để làm rộng các lượng chứa. Cửa nạp của ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải có thể nối thông lưu thể học trực tiếp với đường khí nén chính 1171 để phân phối khí nén. Dung dịch đệm rửa giải được tổng hết ra khỏi ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải qua cửa xả ngăn chứa dung dịch rửa giải 1502 và chảy qua giá đỡ chất rắn xốp trong van quay để giải phóng axit nucleic đích để tạo ra nước giải hấp, hoặc axit nucleic được giải hấp. Theo phương án khác, nước giải hấp sau đó có thể được hướng tới buồng bù nước, được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Bộ phận thu gom chất thải

Bộ phận thu gom chất thải 1470 được cấu hình để tiếp nhận và lưu giữ chất lỏng phế thải theo cách an toàn. Theo một số phương án, bộ phận thu gom chất thải 1470 bao gồm cửa nạp chất thải 1471, kênh thông khí 1472, cửa thông khí 1473, ít nhất một cửa

xả chất thải 1474, và nút lọc cửa xả 1478. Do đó, chất lỏng phế thải được hướng tới bộ phận thu gom chất thải từ kênh 1362 qua cửa nạp chất thải 1472. Bộ phận thu gom chất thải sẽ bao gồm ít nhất một, nhưng tốt hơn là nhiều hơn một cửa xả chất thải nối thông lưu thể học với kênh thông khí 1472. Nhiều cửa xả chất thải được ghép với kênh thông khí cho phép thông khí liên tục trong trường hợp một hoặc nhiều cửa xả chất thải trở nên bị tắc hoặc nghẽn bởi chất lỏng. Theo một phương án, kênh thông khí kết thúc ở cửa thông khí 1473. Cửa thông khí 1473, một cách tùy ý, có thể bao gồm nút lọc cửa xả 1478 được cấu hình để bẫy giữ các hạt chất lỏng được sol khí hóa mà có thể đi qua bộ phận thu gom chất thải nếu sự điều áp được áp dụng lên thiết bị.

Theo một khía cạnh của sáng chế, khay sử dụng lực trọng lực để giữ các chất lỏng bên trong bộ phận thu gom chất thải trong quá trình xét nghiệm chẩn đoán. Sự điều áp tích cực áp dụng khay thúc đẩy chất lỏng, ví dụ, mẫu, các chất phản ứng, và không khí, qua mạng lưu thể học của khay. Cụ thể, chất lỏng phế thải được hướng qua các kênh và đi vào bộ phận thu gom chất thải qua kênh 1362. Hướng thẳng đứng của khay bên trong thiết bị 2000 cho phép bộ phận thu gom chất thải được cấu hình ở dạng bẫy chất lỏng cho tới khi tất cả các kênh đến và đi nối thông lưu thể học với bộ phận thu gom chất thải được tách tạm thời hoặc lâu dài ra khỏi các phần khác của khay. Theo một phương án thực hiện về tách lâu dài, tất cả các kênh đến và đi nối thông lưu thể học với bộ phận chất thải được đóng kín. Theo một phương án thực hiện cụ thể, các kênh được hàn nhiệt riêng biệt hoặc đồng thời như một phần tách riêng một hoặc nhiều buồng phân tích. Việc đóng kín các kênh tới và từ bộ phận thu gom chất thải tạo thành hệ thống kín để ngăn ngừa chất lỏng phế thải chứa trong đó không thoát ra khỏi bộ phận thu gom chất thải bất luận hướng của khay như thế nào.

Như đã nêu ở trên, việc đóng kín các kênh dẫn đến và đi ra từ bộ phận thu gom chất thải để giữ các chất lỏng trong đó, bất luận hướng của khay như thế nào, có thể đạt được bằng cách hàn nhiệt chọn lọc một phần của thiết bị. Theo một phương án, khay ngăn cản chất lỏng phế thải không thoát ra từ bộ phận thu gom chất thải để giảm bớt sự kiểm soát lây nhiễm bằng việc hàn nhiệt kênh 1362 dẫn đến bộ phận thu gom chất thải và kênh thông khí 1472 trong quy trình được mô tả ở đây. Việc hàn nhiệt kênh 1362 và kênh 1472 làm kín tất cả các kênh truy nhập dẫn đến bộ phận thu gom chất thải. Theo một số phương án, một phần của khay có thể được cấu hình để bao gồm nền nhô 1605 để tạo thuận lợi cho sự hàn nhiệt. Mô tả thêm về nền nhô trong ngữ cảnh để làm kín

khay bằng hàn nhiệt được thảo luận trong các phần sau. Theo phương án thực hiện khác, bộ phận thu gom chất thải có thể chứa đệm hút nước để hút chất lỏng phế thải được bẫy giữ bởi bộ phận thu gom chất thải.

Môđun khuếch đại

Theo một phương án bổ sung, thiết bị bao gồm môđun khuếch đại được cấu hình để cung cấp chất phản ứng khuếch đại cần thiết để tiến hành thử nghiệm, khuếch đại axit nucleic từ mẫu tinh chế và phát hiện tín hiệu chỉ ra sự có mặt của tác nhân gây bệnh đích. Môđun khuếch đại có vùng phản ứng bao gồm nhiều buồng phân tích có thể tích xác định, mỗi một buồng được cấu hình để tiếp nhận các axit nucleic, trong đó các axit nucleic nêu trên được khuếch đại để tạo ra số lượng bản sao trình tự axit nucleic lớn hơn để phát hiện. Một hoặc nhiều đích axit nucleic có thể được đọc trên cơ sở từng buồng để cho phép khuếch đại và phát hiện đa kênh. Số lượng lớn các amplicon sinh ra trong khuếch đại axit nucleic đặt ra mối đe dọa về sự lây nhiễm lên các bề mặt làm việc của phòng thí nghiệm. Theo một số phương án thực hiện, môđun khuếch đại bao gồm cơ cấu để chứa amplicon.

Theo các khía cạnh khác nhau, môđun khuếch đại bao gồm một hoặc nhiều buồng bù nước để bù nước các chất phản ứng khô bằng chất, ví dụ, chất lỏng, như mẫu tinh khiết. Như được minh họa trên FIG 70A, khay có thể bao gồm buồng bù nước 1520, buồng này tiếp nhận dung dịch axit nucleic được giải hấp từ giá đỡ chất rắn xộp của van quay. Tham chiếu đến FIG. 82, một buồng bù nước minh họa bao gồm buồng dạng côn kép lần lượt bao gồm cửa nạp hình nêm 1521, cửa xả hình nêm 1522, hai đường biên cong 1525, và nút chất phản ứng 1523. Theo một số phương án thực hiện, bề mặt ranh giới thứ nhất được tạo ra bởi thẻ lưu thể học 1001, và bề mặt ranh giới thứ hai được tạo ra bởi nút. Nút bao gồm thân và nắp đậy. Thân của nút nhô vào trong thẻ lưu thể học 1001 của buồng bù nước 1520 để tạo thành bề mặt ranh giới thứ hai của buồng bù nước. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều màng tạo ra bề mặt ranh giới thứ ba của buồng bù nước sao cho bề mặt ranh giới thứ nhất, bề mặt ranh giới thứ hai, và bề mặt ranh giới thứ ba cùng nhau bao quanh thể tích buồng bù nước. Theo một số phương án, nắp đậy nút bao gồm khoang bên trong 1774 được cấu hình để chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại khô để sử dụng trong thử nghiệm diễn ra trong các buồng phân tích, được mô tả chi tiết hơn nữa trong phần sau. Ngoài ra, bộ phận trộn từ tính có thể

nằm trong buồng bù nước để tạo thuận lợi cho việc khởi động phân tích trong buồng phân tích. Theo một phương án thực hiện, bộ phận trộn từ tính là bóng từ 1524.

Theo các phương án khác nhau, mô đun khuếch đại của khay bao gồm một hoặc nhiều buồng phân tích 1621 được cấu hình để phát hiện tín hiệu chỉ ra amplicon đích được sinh ra từ axit nucleic. Tham chiếu đến FIG. 70A, các buồng phân tích được định vị bên trong vùng phản ứng 1600 và có thể nhìn thấy trên camera phản ứng 2701 của bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700.

Theo một phương án thực hiện, các buồng phân tích 1621 bao gồm buồng dạng côn kép mà lần lượt buồng này bao gồm cửa nạp hình nêm 1641, cửa xả hình nêm 1642, hai đường biên cong, và nút chất phản ứng 1770. Theo các phương án xác định, buồng phân tích bao gồm bề mặt ranh giới thứ nhất được tạo thành trong đế nguyên khối (tức là, thể lưu thể học 1001), và bề mặt ranh giới thứ hai được tạo ra bởi nút. Nút bao gồm thân và bề mặt chất phản ứng. Thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu mà tại độ sâu này, thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích. Cụ thể, bề mặt chất phản ứng của nút tạo thành bề mặt ranh giới thứ hai của buồng phân tích. Theo các phương án khác, màng có thể tạo ra bề mặt ranh giới thứ ba của buồng phân tích sao cho bề mặt ranh giới thứ nhất, bề mặt ranh giới thứ hai, và bề mặt ranh giới thứ ba cùng nhau bao quanh thể tích buồng phân tích. Theo một số phương án, nút bề mặt chất phản ứng bao gồm khoang bên trong 1774 được cấu hình để chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô để sử dụng trong phân tích để xét nghiệm chẩn đoán diễn ra trong buồng phân tích.

Theo một phương án thực hiện, buồng phân tích của khay chẩn đoán tích hợp có thể bao gồm nút 1770 có một hoặc nhiều hoặc tổ hợp các dấu hiệu sau. Bề mặt đáy của thân nút có thể bao gồm khoang ở bề mặt đáy với chất phản ứng khô bên trong khoang. Nút có thể có độ dày nút giữa đáy mở trung tâm và đáy ở thân nút, và ngoài ra, trong đó độ sâu của khoang là nhỏ hơn 90% của độ dày nút, là nhỏ hơn 70% của độ dày nút hoặc là nhỏ hơn 50% của độ dày nút. Nút có thể có lớp hoàn thiện bóng hoặc trơn nhẵn tạo thuận lợi cho việc truyền bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ. Nút có thể có chất phản ứng khô mà có thể được lựa chọn từ nhóm gồm các chất phản ứng tổng hợp axit nucleic, axit nucleic, nucleotit, nucleobazơ, nucleosit, monome, chất phản ứng phát hiện, chất xúc tác hoặc sự kết hợp giữa chúng. Chất phản ứng khô có thể là màng liên tục dính

vào bề mặt đáy của nút. Chất phản ứng khô có thể là chất phản ứng đông khô. Thân của nút có thể nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu tại đó, thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích. Theo một số phương án, trong bước kết hợp axit nucleic được làm giàu ở mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích, axit nucleic được làm giàu có thể kết hợp với chất phản ứng khô được chứa ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút ở mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích. Chất phản ứng khô có thể nằm trên bề mặt của nút được tạo ra từ vật liệu có thể truyền ở các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ trong ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục được sử dụng trong bước tiến hành. Theo một khía cạnh, bề mặt của nút có chất phản ứng khô cũng được sử dụng trong bước tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt. Các hình ảnh được thu thập qua bề mặt nút mà chứa chất phản ứng khô được xử lý là một phần phát hiện của sản phẩm khuếch đại bên trong buồng phân tích.

Liên quan đến FIG. 83A và 83B, theo một số phương án, nút còn bao gồm mặt bích 1773 mà có thể được hàn và/hoặc kết dính vào bề mặt của buồng phân tích để làm ổn định vị trí của thân nút bên trong lỗ cửa của thẻ lưu thể học của buồng phân tích. Thân nút còn bao gồm lỗ cửa trung tâm 1777 với thành bên 1778 và bề mặt đáy 1776. Nút nhô vào trong đế nguyên khối ở độ sâu sao cho thành phần của nút mà nhìn thấy được ở phía ngoài của buồng phân tích là các bề mặt của lỗ cửa trung tâm của nút. Theo các phương án trong đó nắp đáy nút bao gồm mặt bích, mặt bích cũng nhìn thấy được ở phía ngoài của buồng phân tích như được thể hiện trên FIG. 83A và 83B. FIG. 83A là hình chiếu cắt ngang của buồng phân tích được cắt qua cửa nạp hình nêm 1622 và cửa xả hình nêm 1632 thể hiện mặt bích nút 1753 được đỡ bởi vành nhô 1797 được tạo ra nguyên khối bên trong thẻ lưu thể học 1001. FIG. 83B là hình chiếu cắt ngang của buồng phân tích được cắt qua điểm giữa của buồng phân tích thể hiện mặt bích đỡ nút và các thành bên dạng côn kép về phía cửa nạp.

Theo một số phương án, như các phương án trong đó buồng phân tích được sử dụng để chứa phân tích, nút là trong suốt sao cho phân tích bên trong buồng phân tích có thể phát hiện được theo phương thức quang học từ bên ngoài của buồng phân tích. FIG. 84 thể hiện tín hiệu chỉ ra sự có mặt của các axit nucleic đích từ tác nhân gây bệnh đích được quan sát qua nút trong suốt như được mô tả ở đây. Theo phương án được ưu

tiên, tín hiệu nhìn thấy được qua nút trong suốt là tín hiệu huỳnh quang. Theo cách khác, tín hiệu nhìn thấy được qua nút trong suốt là tín hiệu đo màu (tức là, sự thay đổi màu).

Một hoặc nhiều chất phản ứng khô, sử dụng kết hợp với nhiều buồng phân tích, sinh ra dung dịch khuếch đại và cho phép dò kênh để xét nghiệm mẫu về sự có mặt của nhiều hơn một axit nucleic đích. Khay được minh họa ở đây có thể đạt được sự dò kênh thông qua nhiều phương pháp. Trước tiên, khay có thể bao gồm nhiều buồng phân tích, với mỗi một buồng bao gồm các đoạn mồi và đoạn dò đặc hiệu với tác nhân gây bệnh đích hoặc đối chứng xử lý khác nhau. Ngoài ra, buồng phân tích đơn có thể bao gồm nhiều bộ mồi/dò, mỗi một bộ đặc hiệu với tác nhân gây bệnh đích hoặc đối chứng xử lý khác nhau. Theo cách khác, buồng phân tích đơn có thể bao gồm nhiều bộ mồi với cùng bộ dò, trong đó mỗi một bộ là đặc hiệu với cùng tác nhân gây bệnh đích hoặc đối chứng xử lý. Bộ dò của mỗi một đích khác nhau có thể được phân biệt bằng tín hiệu được sinh ra bởi bộ dò. Ví dụ, buồng phân tích đơn có thể chứa bộ mồi/dò thứ nhất trong đó bộ dò bao gồm chất phát huỳnh quang Texas Red và bộ mồi/dò thứ hai trong đó bộ dò bao gồm chất phát huỳnh quang florescein (xanh). Nhiều loại chất phát huỳnh quang đã biết trong lĩnh vực, cũng như các cơ chế và bộ lọc có thể sử dụng để phân biệt các tín hiệu từ nhiều chất phát huỳnh quang trong cùng buồng phân tích. Theo một phương án thực hiện, nhiều buồng phân tích có thể phát hiện sự có mặt của 3 axit nucleic đích. Theo một phương án thực hiện, nhiều buồng phân tích có thể phát hiện sự có mặt của 5 axit nucleic đích. Tương tự, theo một số phương án, các buồng phân tích có thể tạo ra tín hiệu nhìn thấy, trong đó tín hiệu nhìn thấy có liên quan với sự có mặt của amplicon đích và/hoặc tác nhân gây bệnh đích.

Theo phương án khác, khay có thể bao gồm nhiều buồng phân tích với hai hoặc nhiều ngăn bao gồm các đoạn mồi và đoạn dò đặc hiệu với tác nhân gây bệnh đích đơn. Ví dụ, buồng phân tích đơn có thể chứa bộ mồi/dò thứ nhất để phát hiện tác nhân gây bệnh đích đặc hiệu và buồng phân tích thứ hai có thể chứa bộ mồi/dò thứ hai để phát hiện cùng tác nhân gây bệnh đích. Theo phương án khác nữa, nhiều buồng phân tích có thể bao gồm cùng bộ mồi/dò sao cho các dung dịch khuếch đại giống nhau được sinh ra bên trong ít nhất hai hoặc nhiều buồng phân tích.

Theo một số phương án thực hiện, tốt hơn có thể nạp đầy các buồng phân tích đồng thời bất luận thể tích chất lỏng buồng phân tích như thế nào. Theo phương án thực hiện này, một hoặc nhiều buồng khí 1631 được bao gồm trong khay để cân bằng tỷ lệ

thể tích của buồng phân tích trên thể tích của buồng khí để nạp đầy đồng thời (FIG. 70A). Ví dụ, buồng khí có thể được mô tả trong patent Mỹ số 10,046,322, tiêu đề sáng chế là “Reaction Well for Assay Device” và đơn chuyển nhượng số PCT/US19/23764, tất cả các tài liệu nêu trên được kết hợp tham khảo trong sáng chế này. Sáng chế dự định đề cập đến các khay có buồng phân tích mà chúng khác nhau về thể tích, ví dụ, xem trong các buồng phân tích 1621 được minh họa trên FIG. 70A. Theo các phương án này, mỗi một buồng phân tích sẽ được kết hợp với buồng khí riêng của nó. Để đạt được sự nạp đầy đồng thời mỗi một buồng phân tích mà khác nhau về thể tích, tỷ lệ của thể tích buồng phân tích trên thể tích lò xo khí kết hợp của nó sẽ gần giống nhau đối với mỗi một cặp buồng phân tích/lò xo khí trên khay.

Theo phương án khác, các dấu hiệu, đặc tính và chức năng mô tả ở trên của các phương án khác nhau về nút chất phản ứng 1523, nắp đẩy nút hoặc nút 1770 có thể được cung cấp bằng nút mà tương tự tạo thành một phần của buồng phân tích kết hợp mà không kéo dài vào trong khay chẩn đoán như trên các FIG. 82, 83A, 83B, 84, 88 và 89. Trái lại, các phương án về nút chất phản ứng thay thế có thể được định vị trên mặt phẳng hoặc phương án được nâng cao với buồng phân tích hoặc thành phần liên quan khác. Theo một phương án khác, chức năng nút được cung cấp bằng thiết kế dạng nang được nhô lên trên bề mặt của khay chẩn đoán. Ngoài ra hoặc theo cách tùy ý, nút kiểu nang có thể được lắp lên bề mặt của khay chẩn đoán với các chi tiết đỡ nhô lên hoặc tạo ngách có hình dạng thích hợp để trợ giúp trong việc lắp nút dạng nang dễ dàng vào vị trí. Việc lắp nút dạng nang có thể cung cấp các dấu hiệu lắp nhô lên hoặc tạo ngách có kích thước và hình dạng thích hợp tương tự như mặt bích của nắp đẩy nút 1773. Các mặt bích nút dạng nang hoặc dấu hiệu lắp ráp thích hợp có thể được kết hợp đảm bảo việc đặt nang đối với buồng phân tích hoặc buồng khác trong khi đảm bảo sự nối thông lưu thể học thích hợp đối với cửa nạp, cửa xả hoặc các ống dẫn khác kết hợp với buồng.

Do đó, nói chung, theo một phương án, khay chẩn đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun phản ứng bao gồm bộ phận bảo quản chất phản ứng bao gồm bao có khả năng chứa mẫu lỏng hoặc rắn. Theo một phương án, bao bao gồm lỗ cửa, đầu đóng kín và thành kéo dài từ đầu đóng kín tới lỗ cửa. Bao có dạng hình bầu dục và thành được làm tròn, và đầu đóng kín và thành xác định một thể tích bên trong có bề mặt cơ bản là tròn.

Theo phương án về nút dạng nang khác, khay chứa đoán tích hợp bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun phản ứng. Môđun phản ứng bao gồm bao có khả năng giữ mẫu lỏng hoặc rắn. Bao bao gồm bề mặt bên trong kéo dài từ đáy của bao này tới miệng hình bầu dục ở đầu trên của bao, trong đó bề mặt bên trong này cơ bản là trơn và bao gồm một hình lõm kéo dài từ đáy của nang, và lớp phẳng được gắn xung quanh miệng hình bầu dục của bao này và được định hướng ở cùng mặt phẳng như miệng hình bầu dục của bao nêu trên. Lớp phẳng bao gồm bề mặt phía trên và bề mặt đáy. Bề mặt phía trên được căn thẳng với bề mặt bên trong của bao này ở miệng hình bầu dục nêu trên để cung cấp bề mặt liên tục.

Các phương án về kiểu bao này và kiểu bao khác có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các các dấu hiệu sau. Bao có thể có khả năng chứa thể tích từ khoảng 50 μL đến khoảng 200 μL . Các phương án khác nữa đề cập đến miệng hình bầu dục được chứa bên trong một diện tích 9 mm x 9 mm. Ngoài ra, bao có thể bao gồm chất phản ứng khô như được mô tả ở phần khác trong bản mô tả này. Các chi tiết bổ sung về các phương án này và các phương án bổ sung được cung cấp trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Quốc tế số WO 2018/111728 với tiêu đề “Capsule Containment of Dried Reagents” có số đơn Quốc tế là PCT/US2017/065444 nộp ngày 8 tháng 12 năm 2017, được kết hợp tham khảo trong sáng chế này. Cụ thể, các chi tiết của phương án về cấu hình nút dạng nang được minh họa và mô tả liên quan đến FIG. 6 cũng như các nội dung của các đoạn [0149-0152] được kết hợp cụ thể trong sáng chế này.

Khay theo sáng chế có thể được cấu hình để tạo ra sự tách riêng giữa các thành phần của khay một cách tạm thời hoặc lâu dài. Theo một phương án thực hiện cụ thể về dạng tách lâu dài, một hoặc nhiều vùng hàn nhiệt được sử dụng để làm kín và duy trì mẫu bên trong mỗi một buồng phân tích. Theo một phương án thực hiện, cấu hình của kênh nạp chính 1671 có thể bao gồm đoạn uốn hình chữ U 1607 (FIG. 85). Bằng cách làm kín phần nối giữa kênh chính 1671 và kênh nạp bất kỳ 1672, kênh nạp, buồng phân tích 1621 và buồng khí 1631 tạo thành hệ thống hoàn toàn đóng kín mà từ đó, vật liệu không thể di chuyển vào hoặc ra, và do đó, nội áp suất bên trong buồng phân tích, kênh nạp, và buồng khí giữ nguyên không đổi, trừ khi môi trường cơ bản được thay đổi, ví dụ, bằng cách gia nhiệt khay. Một phương pháp chấp nhận được để tách các kênh nạp 1672 đó là hàn nhiệt bằng bộ phận được gia nhiệt sao cho các kênh nạp được đóng kín với kênh chính. Theo một phương án thực hiện của phương pháp, bộ phận được gia

nhệt là bộ phận hàn nhệt 2640 của thiết bị 2000. Lưu ý rằng, áp suất cung cấp của mẫu chất lỏng được duy trì trong quá trình hàn nhệt.

Theo một số phương án, như được mô tả ở đây, màng thứ nhất được kết dính vào phía lưu thể học 1006 của thẻ lưu thể học 1001, sao cho màng thứ nhất tạo ra một thành của kênh chính và các kênh nạp. Theo một phương án thực hiện, màng thứ nhất có điểm nóng chảy tương tự như nền của thiết bị. Theo các phương án khác, màng thứ hai được kết dính vào màng thứ nhất. Theo các phương án này, màng thứ hai có điểm nóng chảy cao hơn màng thứ nhất và bề mặt của thiết bị sao cho khi nhệt được áp dụng lên thiết bị thông qua bộ phận hàn nhệt 2640 để hàn nhệt kênh nạp, màng thứ nhất và bề mặt của thiết bị nóng chảy trước màng thứ hai. Điểm nóng chảy cao hơn của màng thứ hai này ngăn chặn mẫu điều áp không thoát ra khỏi các kênh nạp, do đó làm rỗng các buồng phân tích, khi màng thứ nhất và bề mặt của thiết bị được làm nóng chảy lại. Kết quả của quá trình hàn nhệt này là màng thứ nhất nóng chảy, nó tạo ra sự hàn nhệt 1603 được quan sát thấy trên FIG. 101 và 102.

Theo một số phương án, thẻ lưu thể học 1001 có thể bao gồm thêm nền nhô 1605 bên trong mỗi một trong số các kênh nạp 1672 sao cho, dấu hiệu nhô được định vị ở giữa cửa nạp vào buồng phân tích và kênh chính. Vùng hàn nhệt có thể được tạo ra sử dụng một phần của nền nhô, như được mô tả trên các FIG 85, 86, và 87. Theo các phương án thực hiện khác nhau, nền nhô có thể kéo dài thêm qua thẻ lưu thể học 1001 để bao gồm một hoặc nhiều kênh từ các môđun khác nhau. Ví dụ, nền nhô có thể kéo dài để bao gồm kênh 1362 dẫn đến bộ phận thu gom chất thải và kênh thông khí 1472 thoát ra từ bộ phận thu gom chất thải như được thấy trên FIG. 88. Theo cấu hình như vậy, bộ phận hàn nhệt 2640 tiếp xúc với kênh chính 1671, mỗi một trong số nhiều kênh nạp 1672, đoạn uốn hình chữ U 1607, kênh 1362, và kênh thông khí 1472 để làm nóng chảy chọn lọc các vùng này của khay để tạo ra các hệ thống kín.

Khay minh họa

4 môđun khay - chuẩn bị mẫu + Amp

FIG. 89 là hình chiếu thể hiện phần khuất của khay minh họa được minh họa trên các FIG. 69A và 70A, được cấu hình để sử dụng xét nghiệm chẩn đoán một lần. Khay, theo phương án minh họa, bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun khuếch đại. Khay 1000 bao gồm thẻ lưu thể học 1001, trong đó thẻ lưu thể học còn bao gồm phía lưu thể học 1006 và phía tính năng 1007, màng thứ nhất 1002, màng

thứ hai 1003, và nắp khay 1004. Môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế, và môđun khuếch đại được tạo ra liền khối, ví dụ, được hàn, bên trong thẻ lưu thể học 1001 để cung cấp các cấu trúc cần thiết để tiến hành mỗi một bước xử lý mẫu trong xét nghiệm chẩn đoán. Theo một số phương án, khay có chiều dài từ 150 đến 200 mm, chiều rộng từ 75 mm đến 100 mm và chiều cao từ 10 đến 30 mm. Khay có thể có chiều dài từ 175 đến 200 mm, chiều rộng từ 80 đến 90 mm và chiều cao từ 10 đến 20 mm. Theo phương án đặc biệt được ưu tiên, như được minh họa trên FIG. 70A, khay có chiều dài xấp xỉ 180 mm, chiều rộng khoảng 90 mm và chiều cao khoảng 12 mm.

Môđun nạp được cấu hình để tiếp nhận và đẩy kín mẫu. Như được mô tả ở đây, môđun nạp được cấu hình để xác định mẫu được định lượng và bao gồm cổng nhập 1140, buồng nạp đầy 1101, buồng định lượng 1110 và *buồng xả tràn* 1120. Cấu hình như vậy xác định thể tích của mẫu và có thể chứa mẫu dư được nạp vào trong buồng nạp đầy bằng cách hướng mẫu dư tới buồng xả tràn.

Môđun phân giải được cấu hình để phân giải mẫu được định lượng sinh ra bởi môđun nạp. Môđun phân giải tạo ra mẫu được phân giải khi trộn mẫu trong buồng phân giải 1371 với một hoặc nhiều chất phản ứng phân giải và sau đó, tạo ra dịch phân giải đã lọc sau khi để mẫu được phân giải chạy qua cụm lọc 1330. Buồng phân giải 1371 tạo ra bên trong thẻ lưu thể học 1001 được cấu hình để chứa thanh khuấy 1390 để trộn mẫu định lượng với chất được chứa trong đó, ví dụ, dung dịch đệm phân giải, để phá vỡ vách tế bào và/hoặc các màng bên ngoài của tế bào. Việc phân giải mẫu giải phóng ra các thành phần bên trong tế bào bao gồm các vi cơ quan khác nhau, protein, và các axit nucleic. Như được minh họa, môđun phân giải bao gồm cụm lọc 1330 mà mẫu được phân giải chảy qua cụm lọc này. Cụm lọc xuôi dòng về mặt lưu thể học từ buồng phân giải 1371 để lọc mẫu được phân giải. Đường nạp 1332 cho phép mẫu được phân giải đi vào cụm lọc trong đó bộ lọc 1331 được cấu hình để lọc mẫu được phân giải chứa mảnh vụn tế bào và các chất gây nhiễm khác. Các bộ định hướng dòng 1334 hướng mẫu đã lọc tới cửa xả, trong đó đường xả 1333 cho phép mẫu đã lọc đi ra từ cụm lọc và được hướng tới môđun khuếch đại.

Trong các khay được mô tả ở đây, môđun tinh chế được cấu hình để tinh chế mẫu đã lọc để bắt giữ các axit nucleic liên quan với tác nhân gây bệnh đích nghi ngờ. Như được minh họa, môđun tinh chế bao gồm van quay 1400 bao gồm giá đỡ chất rắn xóp 1445. Theo cấu hình như vậy, giá đỡ chất rắn xóp 1445 cho phép dịch phân giải đã lọc

chảy qua giá đỡ chất rắn xốp 1445 để bẫy giữ các axit nucleic trong khi đưa qua các proteins, lipid và các mảnh vụn tế bào khác. Môđun tinh chế bao gồm bộ phận thu gom chất thải 1470 mà chất lỏng phế thải từ môđun lọc và môđun tinh chế được vận chuyển qua đó. Theo phương án này, bộ phận thu gom chất thải 1470 bao gồm nút lọc đầu ra 1478 được cấu hình để bẫy giữ các hạt chất lỏng được sol khí hóa, do đó tránh được sự lây nhiễm cho thiết bị hoặc môi trường phòng thí nghiệm. Ngoài ra, bộ phận thu gom chất thải 1470 được cấu hình để được tách riêng sao cho không khiến cho các vùng khác bất kỳ của khay hoặc bên trong thiết bị 2000 bị ô nhiễm bởi các chất đã dùng trước đó, ví dụ, chất lỏng, như mẫu hoặc dung dịch đệm rửa. Dấu hiệu khác của môđun tinh chế, các bể chứa chất phản ứng, được tạo ra bên trong thẻ lưu trữ học 1001 để lưu giữ các chất lỏng trên thiết bị, bao gồm dung dịch đệm rửa và dung dịch đệm rửa giải. Trước khi vận hành khay, bể chứa chất phản ứng được bao kín bằng vòng bít kín để vỡ để tạo thành hệ thống kín để ngăn ngừa khay không kích hoạt về mặt lưu trữ học cho tới khi được kích hoạt tại thời điểm xét nghiệm chẩn đoán.

Trong khay minh họa, môđun khuếch đại cung cấp nhiều buồng phân tích 1621 sao cho môđun khuếch đại có thể tiến hành khuếch đại axit nucleic đẳng nhiệt trên mẫu được lắng tủa trong môđun nạp. Theo phương án này, mỗi một trong số các buồng phân tích là buồng dạng côn kép bao gồm cửa nạp hình nêm 1641, cửa xả hình nêm 1642, hai đường biên cong, và nút chất phản ứng 1770. Theo một số phương án, nắp đậy nút bao gồm khoang bên trong 1774 được cấu hình để chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô để sử dụng trong phân tích để xét nghiệm chẩn đoán diễn ra trong buồng phân tích. Theo các phương án này, một hoặc nhiều chất phản ứng khô được cấu hình để tạo ra tín hiệu nhìn thấy, ví dụ, tín hiệu huỳnh quang để chỉ ra sự có mặt của các axit nucleic từ tác nhân gây bệnh đích bên trong mẫu. Các nút chất phản ứng được cấu hình ở dạng trong suốt sao cho phân tích bên trong buồng phân tích 1621 có thể phát hiện được theo phương thức quang học từ bên ngoài buồng phân tích.

Như được minh họa, khay bao gồm buồng bù nước 1520 và một phần của khay được cấu hình để được hàn nhiệt, như được mô tả ở trên. Buồng bù nước bao gồm cửa nạp hình nêm 1521, cửa xả hình nêm 1522, hai đường biên cong, và nút chất phản ứng 1770. Nút chất phản ứng của buồng bù nước bao gồm khoang bên trong 1774 được cấu hình để chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô. Một phần của khay bao gồm dấu hiệu nền nhô 1605 để hàn nhiệt khay để duy trì mức mẫu trong nhiều buồng phân tích trong

đó mà không cần điều áp tích cực. Như được mô tả ở đây, việc hàn nhiệt làm kín các buồng phân tích 1621 và bộ phận thu gom chất thải 1470 với phần còn lại của các dấu hiệu của khay và với môi trường bên ngoài. Cụ thể, một phần của kênh chính 1671, các kênh nạp 1672, kênh dẫn đến bộ phận thu gom chất thải 1362, và kênh thông khí 1472 thoát ra từ bộ phận thu gom chất thải được cấu hình để bao gồm dấu hiệu nền nhô 1605 để làm nóng chảy hai màng được gắn với phía lưu thể học của thẻ lưu thể học để giữ chất lỏng trong đó.

3 Môđun khay - chuẩn bị mẫu

Cấu hình khác của khay được mô tả trên FIG. 92. Trong cấu hình thay thế này, thiết bị bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế được cấu hình để tiếp nhận mẫu, phân giải tế bào trong mẫu, và sau đó, tinh chế các axit nucleic từ mẫu. Cấu hình khay này dự định để được sử dụng ở dạng thiết bị chuẩn bị mẫu và không được cấu hình để tiến hành xét nghiệm khuếch đại axit nucleic, không để thông báo kết quả phân tích. Cấu hình chuẩn bị mẫu này có thể được xử lý sử dụng thiết bị phân tích như được mô tả ở đây, hoặc trên thiết bị chuẩn bị mẫu rút gọn mà thiết bị này không có bộ phận gia nhiệt hóa học và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng.

Theo các phương án chuẩn bị mẫu này, môđun nạp được cấu hình để tiếp nhận và niêm kín mẫu. Như được mô tả ở đây, môđun nạp được cấu hình để xác định mẫu được định lượng và bao gồm cổng nhập 1140, buồng nạp đầy 1101, buồng định lượng 1110 và buồng xả tràn 1120. Cấu hình này xác định thể tích mẫu và có thể chứa mẫu dư được nạp vào trong buồng nạp đầy bằng cách hướng mẫu dư tới buồng xả tràn 1120.

Môđun phân giải, theo một số phương án, được cấu hình để phân giải mẫu được định lượng sinh ra bởi môđun nạp. Môđun phân giải tạo ra mẫu được phân giải khi trộn mẫu với một hoặc nhiều chất phản ứng phân giải trong buồng phân giải 1371 bằng thanh khuấy 1390 như được mô tả ở trên. Trong khay chuẩn bị mẫu, môđun phân giải có thể bao gồm thêm cụm lọc 1330 để tạo ra dịch phân giải đã lọc sau khi để mẫu được phân giải chảy qua cụm lọc.

Môđun tinh chế của khay chuẩn bị mẫu, tương tự như khay phân tích chuẩn, được cấu hình để tinh chế dịch phân giải đã lọc để làm giàu các axit nucleic. Ví dụ, môđun tinh chế bao gồm van quay 1400 bao gồm giá đỡ chất rắn xốp 1445. Giá đỡ chất rắn xốp 1445 cho phép dịch phân giải đã lọc chảy qua giá đỡ chất rắn xốp 1445 để bắt giữ các axit nucleic trong khi đưa qua đó các protein, lipid và mảnh vụn tế bào khác. Môđun tinh

chế bao gồm bộ phận thu gom chất thải 1470 mà chất lỏng phế thải từ môđun tinh chế được vận chuyển qua đó. Khía cạnh khác của môđun tinh chế, bể chứa chất phản ứng, được tạo ra bên trong thẻ lưu thể học để lưu giữ các chất lỏng trên thiết bị, như dung dịch đệm rửa và dung dịch đệm rửa giải. khay chuẩn bị mẫu sẽ bao gồm một hoặc nhiều vòng bít kín để vỡ để làm kín bể chứa chất phản ứng, cho phép khay không hoạt động về mặt lưu thể học, cho tới khi được khởi động bởi hệ thống, như thiết bị 2000 được mô tả ở đây.

Phương án này của thiết bị, như được mô tả ở đây, còn bao gồm cổng thu hồi để thu hồi mẫu tinh chế từ thiết bị. Theo một số phương án thực hiện, cổng thu hồi bao gồm nắp đậy, tương tự như nắp đậy 1181 được cấu hình để che đậy cổng nhập 1140 của môđun nạp. Tốt hơn nắp đậy của cổng thu hồi được cấu hình để được mở ra để cho phép thu hồi mẫu tinh chế và sau đó niêm kín lại trước khi loại bỏ ra khỏi thiết bị. Theo cách khác, mẫu có thể được thu hồi thông qua vách ngăn thùng hoặc van một chiều lớn. Theo một số phương án thực hiện, cổng thu hồi được bao quanh bằng màng mà màng này được cắt, chọc thủng hoặc theo cách khác, làm rách để cho phép tiếp cận với axit nucleic tinh chế. Hệ thống chuẩn bị mẫu có thể bao gồm bộ nạp mẫu, như bầu chứa hoặc bơm tiêm, hữu dụng để thu hồi mẫu tinh chế từ thiết bị.

Vì khay chuẩn bị mẫu không đòi hỏi bất kỳ cấu trúc nào liên quan đến môđun khuếch đại, nên khay chuẩn bị mẫu có cùng kích thước như khay xét nghiệm và được thiết kế để chạy trên thiết bị phân tích có thể xử lý các thể tích lớn hơn khay xét nghiệm tương ứng. Như được minh họa trên FIG. 92, bộ phận thu gom chất thải có thể được giãn rộng để tiếp nhận các thể tích lớn hơn của mẫu, chất phản ứng phân giải, và/hoặc dung dịch đệm rửa. Như được mô tả ở trên, dung lượng của khay chuẩn bị mẫu có thể được gia tăng thêm bằng cách gia tăng độ dày của khay.

Các phương pháp sử dụng - khay

Khay, và khay bất kỳ trong số các khay được mô tả ở đây, có thể được cấu hình để sử dụng trong cơ sở xét nghiệm phi tập trung. Theo phương án khác, thiết bị có thể là thiết bị miễn trừ CLIA và/hoặc hoạt động theo các phương pháp được miễn trừ CLIA. Các FIG. 93 đến 102 mô tả một phương pháp minh họa mà có thể được sử dụng để chuẩn bị mẫu sinh học để khuếch đại axit nucleic và phát hiện sự có mặt của tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong xét nghiệm chẩn đoán sử dụng một phương án của khay 1000, như được mô tả ở đây. Các dấu hiệu của khay được sử dụng để tiến hành phương pháp

xét nghiệm chẩn đoán được mô tả trên FIG. 93. Kích thước tương đối của các dấu hiệu và sự định tuyến giữa các dấu hiệu là để minh họa về phương pháp và không phải chia tỷ lệ. Mỗi một bước được tóm tắt trong bảng 1 dưới đây. Các bước xử lý khác nhau và các phương án thay thế được thảo luận chi tiết hơn nữa dưới đây.

Bảng 1: Các bước của phương pháp xét nghiệm trên khay

Bước	FIG.	Phương pháp
0	93	Nạp mẫu
1	94	Chuẩn bị khay
2	95	Phân giải và trộn mẫu
3	96	Lọc và liên kết mẫu đã phân giải
4	97	Rửa mẫu liên kết
5	98	Sấy khô trong không khí
6	99	Rửa giải và đo mẫu tinh khiết
7	100	Nạp vào buồng phản ứng
8	101	Tách riêng (ví dụ, hàn nhiệt)
9	102	Phân tích

FIG. 93 minh họa trạng thái của khay sau khi mẫu sinh học được nạp vào trong bộ phận cổng lấy mẫu 1100, trước khi đưa vào thiết bị và/hoặc trước khi kích hoạt dấu hiệu khay bất kỳ bởi thiết bị. Vòng đệm kín để vỡ 1201 được cấu hình để duy trì mẫu bên trong bộ phận cổng lấy mẫu. Vòng bít kín để vỡ 1202 và 1205 được cấu hình để duy trì dung dịch chất phân giải bên trong buồng phân giải 1371. Vòng bít kín để vỡ 1203 và 1204 được cấu hình để duy trì dung dịch đệm rửa bên trong ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475. Vòng bít kín để vỡ 1206 và 1207 được cấu hình để duy trì dung dịch đệm rửa giải bên trong ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500. Trước khi đưa vào và kích hoạt bởi thiết bị, tất cả các vòng bít kín để vỡ 1201-1207 vẫn giữ nguyên vẹn. Van quay 1400 được định vị sao cho rôto và stato không tiếp xúc (được chỉ dẫn bằng đường phác họa nét đứt của dấu hiệu van quay trên FIG. 93). Trên các FIG. 93-102, các kênh mà chỉ dẫn không khí (áp suất khí nén) được chỉ dẫn bằng các đường nét đứt. Các kênh mà dẫn chất lỏng được chỉ dẫn bằng các đường liền nét. Khi kênh chất lưu hoạt động, tức là, chịu một lực chuyển động, như áp suất khí nén, các đường liền nét ‘đậm’ (được chỉ dẫn bằng các đường nét liền đậm hơn so với các kênh không hoạt động). Dịch lỏng bên trong các dấu hiệu của khay được chỉ ra bằng kiểu mô hình lượn sóng bên trong dấu hiệu thích hợp. Các chất phản ứng khô được mô tả bằng kiểu mô hình lốm đốm.

Khay được đưa vào trong thiết bị trong đó các xét nghiệm kiểm tra khay được tiến hành để đảm bảo khay là thích hợp để sử dụng và các bước chuẩn bị khay nhất định

được tiến hành. Van quay 1400 được di chuyển vào cấu hình hoạt động và khay được kẹp giữ bởi phân hệ kẹp giữ. Vòng bít kín dễ vỡ 1201-1207 được làm rách bằng các ghim trong thiết bị. Sau khi làm rách, các kênh chất lưu không còn bị cản trở về mặt vật lý nữa và các chất lỏng bên trong khay được tự do chảy khi tiếp xúc với lực chuyển động. Van quay 1400 được quay 360 độ và chỉ tới vị trí khóa van 0 để bắt đầu một loạt các bước xử lý mẫu. FIG. 94 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi các bước chuẩn bị khay này được hoàn thành. Toàn bộ chất lỏng giữ nguyên ở vị trí ban đầu của chúng, vì không có lực chuyển động nào được áp dụng lên các đặc điểm của khay.

Tiếp theo, mẫu được chuyển từ bộ phận công lấy mẫu tới buồng phân giải 1371 để tiến hành thực hiện phân giải các tế bào bất kỳ, bao gồm tác nhân gây bệnh nghi ngờ bất kỳ, được chứa trong mẫu. Áp suất khí nén được áp dụng lên đường khí nén chính 1193, cho phép không khí lưu thông qua bẫy chất lỏng 1145 được định vị trong đường khí nén chính 1171 và tới vòng bít kín dễ vỡ. Van quay 1400 giữ nguyên ở vị trí khóa van 0 để nạp đầy tận cuối buồng phân giải 1371 dưới áp lực. Thiết bị điều áp khay để vận chuyển mẫu qua cổng thoát 1180, vòng đệm kín dễ vỡ 1202, kênh chuyển mẫu 1386 và vào trong buồng phân giải 1371. Áp suất được áp lên khay trong khi bộ phận trộn từ tính 2300 trộn mẫu với dung dịch đệm phân giải bằng cách tiến hành thực hiện ghép từ tính giữa hệ nam châm dẫn động 2310, hệ nam châm được dẫn động 2350, và thanh khuấy 1390 được chứa trong buồng phân giải 1371 để tạo ra mẫu được phân giải. Áp suất được áp lên khay được ngắt sau khi mẫu được trộn trong thời gian thiết đặt. Nhờ sự định hướng thẳng đứng của khay, dịch phân giải lỏng lắng xuống đáy của buồng phân giải và không chảy trở lại về phía bộ phận nạp mẫu khi buồng phân giải không còn chịu áp lực nữa. FIG. 95 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi các bước phân giải được tiến hành.

Sau bước phân giải, van quay 1400 được chỉ tới vị trí khóa van thứ nhất, bằng cách đó kết nối về lưu thể học bộ phận nạp mẫu trống 1100, buồng phân giải 1371, cụm lọc 1330, đường dẫn 1370 nối thông lưu thể học với buồng hỗ trợ chất rắn của van quay, và bộ phận thu gom chất thải 1470. Sự cân bằng này của các dấu hiệu cho phép lọc mẫu được phân giải và liên kết chất phân tích đích, ví dụ, axit nucleic, với giá đỡ chất rắn xốp được đặt trong van quay. Áp suất áp dụng tại đường khí nén chính tạo ra lực chuyển động. Mẫu được phân giải xả ra từ buồng phân giải 1371 qua kênh thoát 1388 đi qua vòng đệm kín dễ vỡ 1205. Mẫu được phân giải đi sang đường nạp bộ lọc 1332 và chảy

qua bộ lọc 1330 để tạo ra mẫu đã lọc. Mẫu đã lọc thoát ra khỏi đường xả bộ lọc 1333 và vào trong kênh 1361 trước khi đi vào buồng hỗ trợ chất rắn của rôto sử dụng đường 1370. Cụm lọc bấy giờ và loại bỏ vật liệu và mảnh vụn tế bào không mong muốn mà có thể gây bít tắc giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra mẫu đã lọc. Vì mẫu đã lọc đi qua giá đỡ chất rắn xốp được chứa bên trong buồng hỗ trợ chất rắn, chất phân tích đích, ví dụ, axit nucleic, được liên kết với giá đỡ chất rắn xốp. Phần còn lại của mẫu đã lọc, ví dụ, protein, lipid, hoặc hydrat cacbon, thoát vào đường 1372 và chảy qua kênh 1362 tới bộ phận thu gom chất thải 1470. Một cách tùy ý, áp suất được áp dụng lên khay được ngắt khi phân hệ khí nén phát hiện việc đẩy mẫu đã lọc qua giá đỡ chất rắn xốp đã hoàn thành. FIG. 96 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau các bước lọc và liên kết – buồng phân giải 1371 đã xả hết, và chất lỏng đã đi sang bộ phận thu gom chất thải 1470.

Để loại bỏ chất gây nhiễm không liên kết hoặc liên kết lỏng lẻo ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp trong khi tiếp tục liên kết chất phân tích đích, ví dụ, các axit nucleic, dung dịch đệm rửa được đưa qua giá đỡ chất rắn xốp để loại bỏ chất gây nhiễm. Theo phương án minh họa, giá đỡ chất rắn xốp là nhựa silic oxit và dung dịch đệm rửa là dung dịch rượu nước. Van quay 1400 được chỉ tới vị trí khóa van thứ hai để cho dung dịch đệm rửa chảy từ ngăn chứa dung dịch đệm rửa qua nền. Áp suất khí nén được áp dụng lên đường khí nén chính 1193. Dung dịch đệm rửa chứa trong ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 được điều áp để đi qua vòng đệm kín để vỡ 1204, đường nạp dịch rửa 1460, và giá đỡ chất rắn xốp bằng cách đó loại bỏ chất gây nhiễm không mong muốn trong khi chất phân tích đích giữ nguyên được liên kết. Dung dịch đệm rửa mang chất gây nhiễm đi qua đường xả dịch rửa 1461 và kênh 1362 trong đó nó được hướng tới bộ phận thu gom chất thải 1470. FIG. 97 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi hoàn thành bước rửa.

Theo các phương án thực hiện sử dụng dung dịch đệm rửa chứa thành phần dễ bay hơi, như rượu, dung dịch đệm rửa dư chiếm thể tích chết của cột tốt hơn được loại bỏ trước khi giải phóng chất phân tích liên kết bằng cách hong khô gió giá đỡ chất rắn xốp. Để thực hiện bước như vậy, van quay 1400 được chỉ tới vị trí khóa van thứ ba cho phép khí nén lưu thông qua giá đỡ chất rắn xốp thông qua đường khí nén chính 1171. Áp suất khí nén được áp dụng lên đường khí nén chính 1193, đi qua đường khí nén 1177 tới đường nạp khí 1462 trên rôto, bằng cách đó làm khô giá đỡ chất rắn xốp loại bỏ các thành phần dễ bay hơi còn lại của dung dịch đệm rửa ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp. Không

khí thoát ra khỏi buồng hỗ trợ chất rắn qua đường xả khí 1463 và kênh 1362 trong đó nó được hướng tới bộ phận thu gom chất thải 1470 và sau cùng tới cửa thông khí 1473. Nhờ sự định hướng thẳng đứng của bộ phận thu gom chất thải, có cửa nạp và cửa xả dọc theo các ranh giới trên của bộ phận, việc đưa không khí qua bộ phận thu gom chất thải không làm rối loạn chất lỏng phế thải đã lưu trong bộ phận thu gom chất thải. Ngoài để tránh sự giải phóng bất ngờ chất ô nhiễm lỏng từ khay, cửa thông khí 1473, tùy ý bao gồm nút lọc cửa xả mà được cấu hình để bắt giữ các hạt chất lỏng được sol khí hóa có thể đi qua bộ phận thu gom chất thải. FIG. 98 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi hoàn thành bước làm khô bằng không khí.

Chất phân tích liên kết, ví dụ, axit nucleic, sau đó được giải phóng ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp. Để thực hiện việc giải phóng, van quay 1400 được chỉ tới vị trí khóa van thứ tư, nhờ đó kết nối về lưu thể học ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500 với giá đỡ chất rắn xốp và sau đó với buồng bù nước 1520. Dung dịch đệm rửa giải thoát ra khỏi ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1500 qua kênh 1551, vòng đệm kín để vỡ 1206, kênh 1552, đường nạp dung dịch giải hấp 1503 và sau đó qua giá đỡ chất rắn xốp để giải phóng chất phân tích đích, bằng cách đó tạo ra dung dịch chất phân tích tinh khiết, ví dụ, dung dịch axit nucleic được làm giàu. Dung dịch chất phân tích tinh khiết thoát khỏi đường xả nước giải hấp 1504 và được hướng tới buồng bù nước 1520 sử dụng kênh 1553. Vị trí khóa van thứ tư cho phép nạp đầy buồng bù nước bằng dung dịch chất phân tích tinh khiết. Như được mô tả ở trên trong bản mô tả này, theo phương án được ưu tiên, buồng bù nước chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô để tiến hành phân tích. Quá trình bù nước của một hoặc nhiều chất phản ứng khô bằng dung dịch chất phân tích tinh khiết do đó tạo ra dung dịch chất phân tích/chất phản ứng. Phương án minh họa về khay còn cho phép định lượng mẫu tinh chế để tạo ra thể tích mong muốn. Áp suất khí nén đẩy mẫu tinh chế để nạp đầy buồng bù nước và vào kênh 1554. Mẫu tinh chế đi qua hai đường, 1580 và 1581, trước khi chảy qua đường định lượng 1582 để nạp đầy kênh định lượng 1557 đối đầu với cửa thông khí định lượng 1560. Định lượng, trong khi tùy ý, là có lợi để tránh sự sinh ra dung dịch pha loãng quá mức khi các chất phản ứng khô được bù nước. Phương án thực hiện này đặc biệt có lợi trong các phân tích mà đòi hỏi các thể tích chính xác để việc khuếch đại và phát hiện được tiến hành trong các buồng phân tích, ví dụ, khi phát hiện tác nhân gây bệnh đích ở các nồng độ thấp. Khi sử dụng, trong khi áp lực giữ nguyên và mẫu tinh chế được điều áp đối lại cửa thông khí định lượng 1560,

thành phần từ tính, ví dụ, động cơ bù nước, bên trong thiết bị quay để khiến cho bóng từ bên trong buồng bù nước hồi chuyển, bằng cách đó hỗ trợ cho việc hòa tan và đồng hóa các chất phản ứng khô bằng dung dịch chất phân tích tinh khiết. Việc hoàn thành bước này tạo ra dung dịch chất phân tích/chất phản ứng. Áp suất được áp lên khay có thể sau khi bước định lượng được hoàn thành. FIG. 99 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau bước giải hấp và định lượng.

Dung dịch chất phân tích/chất phản ứng lúc này sẵn sàng để được chuyển qua các buồng phân tích. Van quay 1400 được chỉ tới vị trí khóa van thứ năm để nạp các buồng phân tích bên trong vùng phản ứng của khay 1600. Lưu ý rằng, trong khay minh họa được mô tả ở đây, việc chỉ tới vị trí khóa van thứ năm dẫn đến thể tích chết của dung dịch chất phân tích/chất phản ứng bị hao hụt. Thể tích dung dịch chất phân tích/chất phản ứng có mặt trong kênh định lượng 1577 giữ nguyên trong kênh này sau khi chỉ tới vị trí khóa van thứ năm, do đó dẫn đến thể tích định lượng chính xác tương ứng với tổng của nhiều thể tích buồng phân tích.

Không giống các bước nêu trên trong đó van quay được chỉ tới các vị trí cho phép sự điều áp qua đường khí nén chính 1171, vị trí khóa van thứ năm khóa đường dẫn 1193 (được thể hiện trên FIG. 75A) để ngăn ngừa sự điều áp của đường khí nén chính. Thay vào đó, vị trí khóa van thứ năm cho phép áp suất được áp lên đường khí nén 1194 (được thể hiện trên FIG. 75A), nhờ đó điều áp đường khí nén 1178. Không khí trước tiên được hướng qua đường 1192 và 1580. Khí nén sau đó đi qua kênh 1554 để đẩy dung dịch chất phân tích/chất phản ứng ra khỏi buồng bù nước 1520, qua kênh 1553 tới kênh chính 1671 và sau đó, các kênh nạp 1672 (không được thể hiện). Dung dịch chất phân tích/chất phản ứng được tách và phân bố tới nhiều buồng phân tích ở vùng phản ứng 1600. Như được mô tả ở trên trong bản mô tả này, nhiều buồng phân tích có thể được cấu hình để cung cấp một hoặc nhiều chất phản ứng khô, ví dụ, các đoạn môi và đoạn dò, nhằm vào tác nhân gây bệnh đích đặc hiệu hoặc đối chứng xử lý. Theo phương án thực hiện minh họa, nhiều buồng phân tích chứa một hoặc nhiều chất phản ứng khô trong đó, sao cho khi phân bố dung dịch chất phân tích/chất phản ứng vào trong nhiều buồng phân tích nêu trên, dung dịch khuếch đại được sinh ra bên trong mỗi một buồng phân tích. Các cấu hình khay khác nhau có thể được thiết kế để cung cấp các hỗn hợp khác nhau và nhiều chất phản ứng khô tới nhiều buồng phân tích. Ví dụ, dung dịch khuếch đại có thể được tạo ra sao cho thiết bị tiến hành nhiều phân tích giống nhau trong nhiều buồng

phân tích, tức là, phát hiện cùng tác nhân gây bệnh sử dụng nhiều buồng. Theo cách khác, dung dịch khuếch đại được tạo ra có thể bao gồm các chất phản ứng khô khác nhau, sao cho thiết bị tiến hành hai hoặc nhiều phân tích riêng biệt trong nhiều buồng phân tích, tức là, phát hiện hai hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích sử dụng nhiều buồng. Trong mọi trường hợp, khay giữ nguyên được điều áp sau khi tất cả các buồng phân tích được nạp thành công. FIG. 100 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi nạp các buồng phản ứng.

Mặc dù có thể để tiến hành phân tích trong khi duy trì dung dịch khuếch đại trong các buồng phân tích bằng kỹ thuật tách tạm thời như áp suất khí nén, tốt hơn là sử dụng dạng tách lâu dài để tách về mặt vật lý mỗi một buồng phân tích với các buồng khác để tránh sự lây nhiễm chéo cũng như để tách phản ứng với môi trường bên ngoài. Như vậy, tách lâu dài là đặc biệt có lợi khi tiến hành thực hiện các phản ứng khuếch đại axit nucleic, vì sự lây nhiễm amplicon (đơn vị khuếch đại ADN) là nguy cơ biết rõ của các phương pháp như vậy. Để tách các buồng phân tích sau khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích, van quay 1400 giữ nguyên ở vị trí khóa van thứ năm trong quá trình tách lâu dài và áp suất khí nén tiếp tục được áp dụng lên đường khí nén 1194. Khi sử dụng hàn nhiệt để tách, áp suất khí nén tiếp tục trong khi thiết bị hàn nhiệt khay trong điều kiện nén bằng cách làm nóng chảy vùng lựa chọn của khay qua các buồng phân tích, các kênh nạp, cũng như kênh 1362 dẫn đến bộ phận thu gom chất thải 1470, và kênh thông khí 1472 thoát ra từ bộ phận thu gom chất thải để tạo ra sự hàn nhiệt 1603. Sự hàn nhiệt được minh họa trên FIG. 101 bằng đường thẳng rất đậm qua các kênh. Sự hàn nhiệt 1603 làm kín mỗi một trong số các kênh thực thi và hoạt động để chứa các axit nucleic khuếch đại và để tối thiểu hóa mối đe dọa về sự lây nhiễm khi tiến hành thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. FIG. 101 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi hàn nhiệt.

Sau cùng, khay sẵn sàng để tiến hành xét nghiệm chẩn đoán. Vì dung dịch khuếch đại được chứa an toàn bên trong các buồng phân tích tách riêng, áp suất khí nén áp dụng lên khay không còn cần thiết nữa. Áp suất khí nén được giải phóng từ đường khí nén 1194. Van quay giữ nguyên chỉ tới vị trí khóa van thứ năm. FIG. 102 minh họa tình trạng của các dấu hiệu của khay sau khi giải phóng áp lực và trong bước phân tích. Khay 1000 có thể được cấu hình để tạo ra tín hiệu có thể phát hiện nhìn thấy được trong khoảng 30 phút, tốt hơn nữa trong khoảng 25 phút, và tốt nhất trong 20 phút hoặc ít hơn,

từ khi mẫu được tiếp nhận bởi môđun nạp. Vì các chất phân tích và chất thải phản ứng được chứa bởi kỹ thuật hàn nhiệt hoặc kỹ thuật xử lý lâu dài khác, khay có thể được bố trí mà không cần bất kỳ xử lý nào bằng thiết bị hoặc người dùng.

Các phương pháp sử dụng - thiết bị

Các FIG. 106A đến 106E minh họa lưu đồ xử lý chi tiết của phương pháp 100 chạy xét nghiệm chẩn đoán được thực hiện bởi các thiết bị, như được mô tả ở đây. Phương pháp bắt đầu tại 110 sau khi đưa khay vào trong thiết bị để thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. Cụm then và chốt 2210 thả then 2212 vào trong rãnh khác 1021 ở phía trên của khay để ngăn chặn khay bị tống ra bởi bộ phận nạp 2230. Thiết bị kiểm tra việc khay được đưa vào tại 110 sử dụng cảm biến vị trí nạp 2236 đặt ở bên trong bộ phận nạp 2230. Khay được kiểm tra ở vị trí được nạp bên trong thiết bị khi bộ chỉ báo 2237 được phát hiện bằng cảm biến vị trí nạp. Ở bước 112, thiết bị 2000 quét mã ID khay chỉ ra kiểu xét nghiệm cần được chạy trên khay. Hệ ghi hình ảnh nhãn 2770 chiếu sáng và chụp ảnh vùng nhãn bệnh nhân trong bước này. Tại 114, thiết bị hiển thị hình ảnh về nhãn bệnh nhân và kiểu xét nghiệm chẩn đoán sắp được chạy trên giao diện người dùng đồ họa (GUI). Ở bước 120, người dùng được cung cấp tùy chọn để hủy bỏ chạy xét nghiệm, ví dụ, nếu khay không thích hợp được nạp. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm chẩn đoán khi người dùng lựa chọn hủy bỏ xét nghiệm tại bước 122. Theo một phương án thực hiện, giao diện người dùng đồ họa yêu cầu dữ liệu nhập người dùng để bắt đầu chạy xét nghiệm chẩn đoán. Theo phương án thực hiện khác, phương pháp tiến hành khi không có mặt dữ liệu nhập người dùng trong khoảng thời gian thiết đặt, ví dụ, 10 giây.

Khi phương pháp tiến hành, thiết bị bắt đầu trình tự kẹp giữ để tiến hành hàng loạt kiểm tra xác nhận để khẳng định khay đưa vào chưa sử dụng và thích hợp để chạy xét nghiệm chẩn đoán. Thiết bị 2000 trước tiên thiết lập vị trí kẹp giữ 0 để hiệu chỉnh điểm tham chiếu mà tất cả các vị trí kẹp giữ khác được đo từ đó. Cụm giá đỡ di chuyển 2040 di chuyển theo chiều âm cho tới khi mẫu 2047 khởi động cảm biến 2017 được cố định ở đáy của khung giá đỡ cố định 2011. Khi cảm biến 2017 được khởi phát, cụm giá đỡ di chuyển sau đó di chuyển một khoảng cách đã hiệu chuẩn theo chiều dương hoặc âm để xác định vị trí kẹp giữ 0 tại 124. Thiết bị bật bộ phát động tuyến tính 2014 để quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ nhất, sao cho việc quay vít dẫn hướng kéo cụm giá đỡ di chuyển 2040 về phía cụm giá đỡ cố định 2010 theo chiều tuyến tính dương tới vị trí kẹp giữ thứ nhất, được thể hiện bởi 126. Ở vị trí kẹp giữ thứ nhất, bộ

phần dẫn động van 2400 tiếp xúc với van quay trên khay và khung nhẹ 2686 của bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 tiếp xúc với vùng phản ứng 1600. Xét nghiệm kiểm tra van quay thứ nhất trên van quay 1400 được tiến hành ở vị trí kẹp giữ thứ nhất. Ở bước 130, xét nghiệm kiểm tra thứ nhất kiểm tra xem van quay có đang ở cấu hình vận chuyển hay không. Như được mô tả ở đây, van quay với rôto dừng sớm đặt ra nguy cơ rò rỉ do sự biến dạng miếng đệm vì ép miếng đệm trong thời gian dài trước khi sử dụng ngay. Theo phương án này, van quay 1400 được cấu hình cho cấu hình vận chuyển để ngăn ngừa miếng đệm bị kín stato cho tới khi thời gian vận hành. Bộ phận dẫn động van 2400 kiểm tra cấu hình vận chuyển của van quay 1400 bằng cách sử dụng cảm biến nhiều 2404 và đầu mút của trục dẫn động van 2405. Trục dẫn động van sẽ không khởi phát cảm biến nhiều, chỉ ra van quay đang ở cấu hình vận chuyển, khi các chốt ổ van 2402 ăn khớp chính xác với các miếng ăn khớp 1417 trên van quay. Trong trường hợp này trong đó van được khẳng định ở cấu hình vận chuyển, thiết bị tiến hành bước tiếp theo của phương pháp 134 để làm dừng rôto. Lỗi được phát hiện khi đầu mút của trục dẫn động van 2405 khởi động cảm biến nhiều tại 132. Việc khởi phát cảm biến nhiều để chỉ ra van quay không ở cấu hình vận chuyển. Các điều kiện khởi phát lỗi bao gồm các chốt ổ van không được đưa vào đầy đủ trong các miếng ăn khớp hoặc hoàn toàn không được đưa vào. Điều kiện này khiến cho khay không thể sử dụng được. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 132, hiển thị lỗi cấu hình vận chuyển với GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra.

Sau khi van quay được khẳng định ở cấu hình vận chuyển, bộ phận dẫn động van làm quay để làm dừng rôto tại 134 để chuyển tiếp van từ cấu hình vận chuyển sang cấu hình hoạt động. Việc quay van quay làm rơi rôto, như được mô tả ở đây, ra khỏi vòng giữ có ren để làm kín miếng đệm giữa rôto và stato. Ở bước 140, thiết bị thực hiện xét nghiệm kiểm tra van quay thứ hai để xác định trạng thái thả rơi van. Bộ phận dẫn động van 2400 kiểm tra tình trạng van quay sử dụng cảm biến nhiều để khẳng định việc thả rơi rôto thành công. Trục dẫn động van sẽ không khởi phát cảm biến nhiều, chỉ ra sự thả rơi van thành công và tiếp tục bước 144 để di chuyển cụm giá đỡ di chuyển 2040 tới vị trí kẹp giữ thứ hai. Khi cảm biến nhiều được khởi phát, chỉ ra sự thả rơi van không thành công, thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 142, hiển thị lỗi thả van thất bại tại GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra.

Cụm giá đỡ di chuyển 2040 di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ hai 142 tại đó, các bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc bề mặt thứ nhất của cụm giá đỡ cố định 2010. Ở bước 150, thiết bị khăng định cảm biến 2019 được khởi phát bởi các bộ hãm cứng 2211. Vị trí kẹp giữ thứ hai là khoảng dịch chuyển lớn nhất theo chiều dương, khối kẹp giữ 2041 di chuyển trong phương pháp minh họa này. Ở vị trí kẹp giữ thứ hai, bộ phận đỡ cửa 2280 ép vào nắp đậy 1181, giao diện khớp nối khí nén 2100 tạo thành đệm kín khí với bộ tiếp hợp phủ giao diện khớp nối khí nén 1172, bộ phận kẹp giữ nhiệt 2680 được ăn khớp và khung nhẹ 2686 tạo thành đệm kín xung quanh vùng phản ứng 1600, và ổ van 2401 giữ nguyên được ăn khớp với van quay 1400. Lỗi được phát hiện khi cảm biến 2019 không được khởi phát bởi các bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định tại 152. Việc không khởi phát cảm biến bộ hãm cứng chỉ ra cụm giá đỡ di chuyển 2040 kẹp giữ khay không thành công. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 152, hiển thị lỗi bộ hãm cứng thất bại tại GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Hoàn thành tất cả các xét nghiệm kiểm tra van quay và kẹp giữ khay thành công, như được chỉ ra bằng cảm biến 2019, báo hiệu cho thiết bị có thể bắt đầu phân trình tự lưu thể học của phương pháp.

Ở các bước 154 và 156, bộ phận dẫn động van 2400 của thiết bị làm quay van 360 độ (bước 154) và sau đó chỉ dẫn van tới vị trí khóa van 0 (bước 156) sử dụng cảm biến hành trình 2409. Van quay được cấu hình để làm kín tất cả các đường nạp và đường xả trong thể lưu thể học ở vị trí khóa van 0, sao cho không có sự nối thông lưu thể học nào được cho phép. Cấu hình này cho phép thiết bị tiến hành xét nghiệm kiểm tra rò khí nén, bước 160. Thiết bị điều áp khay và bảo đảm không có dòng khí nén nào được phát hiện. Lỗi được phát hiện nếu phân hệ khí nén phát hiện dòng khí nén bất kỳ, do đó chỉ ra sự rò khí nén có mặt bên trong khay. Sự rò khí nén như vậy khiến cho khay không tin cậy và/hoặc không sử dụng được. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 162, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Nếu không có sự rò khí nén nào được phát hiện, thiết bị đã hoàn tất các xét nghiệm kiểm tra khay, chỉ ra rằng, khay đủ khả năng để tiến hành phân tích chẩn đoán.

Tại bước 164 của phương pháp (xem trên FIG. 106B), khối bít kín dễ vỡ 2260 di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ ba để phá vỡ tất cả các vòng bít kín dễ vỡ trên khay bằng các chốt bít kín dễ vỡ. Khối bít kín dễ vỡ được cho phép di chuyển theo chiều dương cho tới khi bộ hãm cứng 2263 tiếp xúc với đường ray trên 2231 của bộ

phận nạp 2230. Ở vị trí kẹp giữ thứ ba, khối kẹp giữ 2041 và tất cả các bộ phận (tức là, bộ phận đỡ cửa 2280, giao diện khớp nối khí nén 2100, ổ van 2400, và kẹp nhiệt 2680) giữ nguyên trạng thái đứng yên ở vị trí kẹp giữ thứ hai do các bộ hãm cứng 2211 tiếp xúc với bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định 2012. Như được mô tả ở đây, khối bít kín dễ vỡ 2260 và khối kẹp giữ 2041 là các thành phần riêng biệt được ghép theo kiểu cơ học bằng cấu trượt tuyến tính 2264. Cấu hình này tách riêng hoạt động kẹp giữ với sự hoạt động của vòng bít kín dễ vỡ cho phép thiết bị tiến hành các xét nghiệm kiểm tra van quay trước khi khiến cho khay hoạt động về mặt lưu thể học. Khi khối bít kín dễ vỡ 2260 được di chuyển theo chiều dương tới vị trí kẹp giữ thứ ba tại 164, toàn bộ các vòng bít kín dễ vỡ được chọc thủng. Theo phương án thay thế, các chốt bít kín dễ vỡ có thể thay đổi về độ dài để cho phép vòng bít kín dễ vỡ bị chọc thủng theo một trình tự khi khối bít kín dễ vỡ được di chuyển tới các vị trí khác nhau theo chiều dương. Ở bước 200, thiết bị khẳng định vòng bít kín dễ vỡ được làm vỡ sử dụng cảm biến 2266. Lỗi được phát hiện nếu cảm biến 2266 trên khối bít kín dễ vỡ không được khởi phát. Điều kiện này khiến cho khay không sử dụng được do sự bít kín dễ vỡ không được khởi động, chỉ ra rằng, một hoặc nhiều đường dẫn chất lỏng bên trong khay bị tắc nghẽn bởi đệm bít kín không bị phá vỡ. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 202, hiển thị lỗi vận hành đệm bít kín dễ vỡ tại GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Khi hoàn tất thành công các bước 164 và 202, vòng bít kín dễ vỡ hoạt động về mặt lưu thể học và khay sẵn sàng bắt đầu chuẩn bị mẫu cho mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích ở bước 204.

Để bắt đầu chuẩn bị mẫu, phân hệ khí nén điều áp khay sử dụng các giai đoạn áp suất áp dụng và áp suất 0 xen kẽ để rút mẫu từ buồng nạp đầy 1101 và vào trong buồng định lượng 1110 tại 204. Camera 2271 của bộ phận ghi hình ảnh nhãn 2770 chiếu sáng cửa sổ mẫu 1050 và khẳng định thể tích mẫu thích hợp được nạp vào trong khay ở bước 210. Thiết bị phát hiện sự có mặt của bóng 1114 có mặt trong buồng định lượng 1110 để xác định xem thể tích mẫu thích hợp có mặt hay không. Lỗi được phát hiện khi thiết bị không nhận dạng được sự có mặt của bóng ở vị trí chỉ ra thể tích mẫu đầy đủ có mặt trong buồng định lượng. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 212, hiển thị lỗi thể tích mẫu không đầy đủ tại GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra.

Nếu thể tích mẫu đầy đủ có mặt, thiết bị tiến hành điều áp khay để làm rộng môđun nạp 214, ép mẫu vào trong buồng phân giải 1371, buồng này đã chứa dung dịch đệm phân giải bao gồm ít nhất một chất phân giải hóa học. Thiết bị điều áp khay trong

khoảng thời gian xác định để chuyển mẫu từ buồng định lượng vào trong buồng phân giải tại 214. Buồng phân giải được nạp đầy bằng áp suất khí nén ép vào đầu cút được tạo ra bởi vị trí khóa van 0 của van quay, van này tiếp tục duy trì đứng yên khi tiến hành thực hiện bước phân giải. Cấu hình này cho phép thiết bị tiến hành kiểm tra duy trì áp suất để có dữ liệu đọc profin áp suất không đổi quan sát ở bước 300. Lỗi được phát hiện khi khay không duy trì được profin áp suất không đổi. Không có khả năng duy trì profin áp suất không đổi chỉ ra sự rò khí nén có thể có mặt bên trong khay, khiến cho khay không tin cậy hoặc không thể hoạt động. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 302, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Việc khẳng định duy trì profin áp suất không đổi trong khoảng thời gian xác định báo hiệu cho thiết bị có thể chuyển sang bước trộn. Thiết bị tiếp tục duy trì áp suất trong khay trong khi động cơ dẫn động 2330 của bộ phận trộn từ tính 2300 bật mở trong khoảng thời gian xác định tại 304. Việc ghép từ tính được thực hiện giữa hệ nam châm dẫn động 2310, hệ nam châm được dẫn động 2350, và thanh khuấy 1390 của buồng phân giải, sao cho khi động cơ dẫn động 2330 quay, hệ nam châm được dẫn động 2350 và thanh khuấy 1390 cũng quay. Việc quay thanh khuấy sẽ trộn các lượng chứa trong buồng phân giải và phân giải mẫu để tạo ra mẫu được phân giải.

Đồng thời, trong thời gian trộn xác định, bộ vi âm 2380 giám sát sự hồi tiếp âm thanh của buồng phân giải và động cơ dẫn động ở bước 310. Lỗi có thể được phát hiện khi tín hiệu âm thanh không nằm trong khoảng thiết đặt trước. Các tình trạng mà khiến cho sự hồi tiếp âm thanh không nằm trong khoảng thiết đặt trước bao gồm sự tách thanh khuấy ra khỏi bộ phận trộn từ tính hoặc làm dừng động cơ dẫn động. Nếu tín hiệu âm thanh nằm ngoài khoảng thiết đặt trước, thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 312, hiển thị lỗi hồi tiếp âm thanh trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Động cơ dẫn động sau đó được tắt tại 314, dựa vào sự hồi tiếp âm thanh của bộ phận trộn từ tính giữ nguyên ở trong khoảng trong suốt toàn bộ khoảng thời gian xác định.

Sau khi hoàn thành thao tác phân giải thành công, bộ phận dẫn động van 2400 chỉ dẫn van quay tới vị trí khóa van thứ nhất tại 316 và thiết bị điều áp khay để xả hết buồng phân giải tại 318. Mẫu được phân giải chứa các axit nucleic và các mảnh vụn tế bào khác chảy qua giá đỡ chất rắn xốp được chứa bên trong buồng hỗ trợ chất rắn của van quay theo phương án được mô tả ở đây. Giá đỡ chất rắn xốp bẫy giữ các axit nucleic trong khi cho phép mảnh vụn tế bào và dung dịch đệm phân giải được hướng tới bộ phận

thu gom chất thải 1470. Thiết bị tiến hành kiểm tra xác nhận áp suất tại 400 để khẳng định profin áp suất đạt được trong khoảng thời gian quy định. Lỗi được phát hiện khi profin áp suất không đạt được trong thời gian quy định, chỉ ra sự rò khí nén có thể có mặt bên trong khay. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 302, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra.

Thiết bị tiếp tục giám sát profin áp suất trong khi mẫu được phân giải được chuyển từ buồng phân giải 1371 sang buồng hỗ trợ chất rắn xốp 1446 của van quay 1400. Theo một khía cạnh của sáng chế, phân hệ khí nén 2130 không có cảm biến dòng và thay vào đó sử dụng vòng điều khiển hồi tiếp dựa vào tín hiệu vận hành được gửi tới van phân phối tỷ lệ để xác định khi mẫu được phân giải chuyển sang buồng hỗ trợ chất rắn xốp được hoàn thành. Ở bước 410 (FIG. 106C), thiết bị phát hiện xem việc chuyển dung dịch đệm phân giải được hoàn thành hay chưa nhờ sử dụng vòng điều khiển hồi tiếp của phân hệ khí nén. Lỗi thời gian chờ vận chuyển được xác định khi thiết bị không phát hiện được sự chuyển thành công mẫu được phân giải trong khoảng thời gian thiết đặt trước. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 412, hiển thị lỗi thời gian chờ trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Khi phát hiện thành công sự chuyển mẫu được phân giải, áp suất áp dụng được ngắt ở bước 414 và thiết bị sẵn sàng để tiến hành bước rửa.

Để cân bằng ngăn chứa dung dịch đệm rửa với buồng hỗ trợ chất rắn xốp, bộ phận dẫn động van 2400 chỉ dẫn van quay tới vị trí khóa van thứ hai tại 416 và thiết bị điều áp khay để xả hết ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 tại 418. Dung dịch đệm rửa chảy ra khỏi ngăn chứa dung dịch đệm rửa và đi qua giá đỡ chất rắn xốp 1445 được chứa bên trong buồng hỗ trợ chất rắn 1446 của van quay 1400 để loại bỏ mảnh vụn tế bào không liên kết hoặc chất gây nhiễm khác còn lại trong giá đỡ chất rắn xốp. Dung dịch đệm rửa được hướng tới bộ phận thu gom chất thải 1470 để lại chủ yếu các axit nucleic liên kết với giá đỡ chất rắn xốp 1445. Theo cách tương tự như bước 400, thiết bị tiến hành kiểm tra xác nhận áp suất tại 420 để khẳng định profin áp suất đạt được với lượng thời gian quy định giống như xét nghiệm được tiến hành trong quá trình chuyển mẫu được phân giải. Lỗi được phát hiện khi profin áp suất kỳ vọng không đạt được trong thời gian quy định thiết đặt trước, tiềm ẩn chỉ ra sự rò khí nén bên trong khay. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 302, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Thiết bị tiếp tục giám sát profin áp suất trong khi dung dịch đệm rửa được chuyển từ ngăn chứa dung dịch đệm rửa 1475 sang buồng hỗ trợ chất rắn xốp 1446 của van quay

1400. Vòng điều khiển hồi tiếp của phân hệ khí nén được mô tả ở trên giám sát tín hiệu vận hành được gửi tới van phân phối tỷ lệ để xác định khi việc truyền dung dịch đệm rửa sang buồng hỗ trợ chất rắn xốp được hoàn thành tại 422. Lỗi được phát hiện khi thiết bị không phát hiện sự chuyển thành công dung dịch đệm rửa trong thời gian quy định. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 412, hiển thị lỗi thời gian chờ trên GUI và nhà kẹp giữ khay để tổng ra. Khi phát hiện việc chuyển dung dịch đệm rửa thành công, áp suất áp dụng được ngắt tại 424 và thiết bị sẵn sàng để tiến hành bước làm khô không khí.

Để làm khô không khí giá đỡ chất rắn xốp, bộ phận dẫn động van 2400 chỉ dẫn van quay tới vị trí khóa van thứ ba tại 426 và thiết bị điều áp khay tại 428 để tiến hành bước làm khô không khí. Khí nén được thổi qua giá đỡ chất rắn xốp được chứa bên trong buồng hỗ trợ chất rắn 1446 của van quay và hướng tới bộ phận thu gom chất thải 1470 trong khoảng thời gian xác định. Việc tiến hành thực hiện làm khô không khí đẩy các chất lỏng còn lại và làm bay hơi các hợp chất dễ bay hơi còn rơi rớt lại có thể có mặt trong buồng hỗ trợ chất rắn sau bước rửa. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu được những lợi ích của việc tối thiểu hóa sự có mặt của dung dịch đệm phân giải và/hoặc dung dịch đệm rửa dư trong phân tích cuối cùng. Trong bước làm khô không khí, thiết bị lại tiến hành kiểm tra xác nhận áp suất tại 430 để khẳng định profin áp suất đạt được trong thời gian quy định. Lỗi được phát hiện khi profin áp suất không đạt được trong thời gian quy định, chỉ ra sự rò khí nén có thể có mặt bên trong khay. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 302, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhà kẹp giữ khay để tổng ra. Khi hoàn tất thành công quá trình làm khô không khí, áp suất được ngắt ở bước 432 và thiết bị sẵn sàng để tiến hành bước rửa giải.

Để cân bằng ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải với buồng hỗ trợ chất rắn xốp, bộ phận dẫn động van 2400 chỉ dẫn van quay tới vị trí khóa van thứ tư tại 434 và thiết bị điều áp khay để xả hết ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1475 như được quan sát trong bước 436. Dung môi rửa giải chảy ra khỏi ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải 1475, đi qua giá đỡ chất rắn xốp 1445 được chứa bên trong buồng hỗ trợ chất rắn của van quay để giải phóng các axit nucleic được liên kết với giá đỡ chất rắn xốp bằng cách đó tạo ra dung dịch axit nucleic được làm giàu. Axit nucleic được làm giàu được hướng tới buồng bù nước 1520 để bù nước các chất phản ứng khô lắng tủa bên trong ngăn. Khay giữ nguyên được điều áp trong khi thiết bị tiến hành bước kiểm tra xác nhận áp suất khác tại 500 để khẳng định profin áp suất được duy trì trong thời gian thiết đặt trước. Lỗi

được phát hiện khi khay không duy trì được profin áp suất không đổi. Việc không có khả năng duy trì profin áp suất không đổi chỉ ra sự rò khí nén có thể có mặt bên trong khay. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 302, hiển thị lỗi rò khí nén trên GUI và nhà kẹp giữ khay để tổng ra.

Thiết bị tiếp tục điều áp khay để nạp đầy buồng bù nước 1520 bằng mẫu tinh chế và tiến hành đẩy mẫu tinh chế vào kênh định lượng 1557 tạo ra thể tích mẫu tinh chế đo được. Trong khi áp suất giữ nguyên được áp dụng, động cơ bù nước 2510 được bật lên ở bước 502 trong khoảng thời gian xác định để hồi chuyển bộ phận trộn từ tính (tức là, bóng 1524) bên trong buồng bù nước để hòa tan và trộn các chất phản ứng khô với mẫu tinh chế đo được (xem trên FIG. 106D). Ở bước 504 của phương pháp, động cơ bù nước được ngắt. Áp suất được ngắt tại 506 và bộ gia nhiệt hóa học 2601 của bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 đồng thời được bật lên tại 508 để gia nhiệt trước bộ gia nhiệt hóa học tới nhiệt độ nạp để nạp đầy các buồng phân tích 1621.

Trong khi gia nhiệt trước bộ gia nhiệt hóa học 2601, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 chụp ảnh các buồng phân tích khô ở bước 510. Sau đó, bộ phận dẫn động van 2400 chỉ dẫn van quay tới vị trí khóa van thứ năm tại 512 để căn thẳng buồng bù nước 1520 với các buồng phân tích khô. Thiết bị điều áp khay tại 514 để đưa dung dịch từ buồng bù nước vào trong các buồng phân tích, bằng cách đó nạp vào các buồng phân tích. Theo một phương án thực hiện, phân hệ khí nén 2130 điều áp khay sử dụng chức năng nâng từng bước để nạp vào các buồng phân tích. Theo phương án thực hiện khác của phương pháp, các buồng phân tích được nạp sử dụng profin áp suất không đổi. Áp suất giữ nguyên được áp dụng trong khi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng chụp ảnh các buồng phân tích đã nạp ở bước 516. Thiết bị sử dụng hình ảnh để kiểm tra các buồng phân tích được nạp thành công 600. Lỗi được phát hiện khi thiết bị nhận dạng sự nạp không đầy đủ của các buồng phân tích. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 602, hiển thị lỗi nạp không đầy đủ trên GUI và nhà kẹp giữ khay để tổng ra.

Sau khi khẳng định các buồng phân tích đã nạp, bộ gia nhiệt 2661 của bộ phận hàn nhiệt 2640 được kích hoạt để đưa cụm thanh hàn nhiệt 2641 lên tới nhiệt độ hàn nhiệt thiết đặt trước ở bước 604. Thiết bị sử dụng động cơ 2642 để di chuyển cụm thanh hàn nhiệt 2641 về phía khay cho tới khi lưỡi hàn nhiệt 2660 tiếp xúc với khay. Động cơ giải phóng lò xo 2643, lò xo này áp dụng lực cần thiết để ép cụm thanh hàn nhiệt về phía màng của khay để hàn nhiệt khay tại 606, như được mô tả ở đây. Lưỡi hàn nhiệt

nóng 2660 làm nóng chảy các vùng lựa chọn của khay, ví dụ, đoạn uốn ngang hình chữ U 1607, các kênh nạp 1672, kênh 1362 dẫn đến bộ phận thu gom chất thải, và kênh thông khí 1472 thoát ra từ bộ phận thu gom chất thải 1470. Việc hàn nhiệt các kênh riêng biệt này ngăn chặn chất lỏng không thoát ra khỏi khay, nhờ đó giảm thiểu nguy cơ giải phóng amplicon hoặc chất thải sinh học tiềm ẩn lây nhiễm vào môi trường bên ngoài. Bộ phận hàn nhiệt 2640 hàn nhiệt khay trong khoảng thời gian xác định 606 và sau đó tắt bộ gia nhiệt 2661 của bộ phận hàn nhiệt. Quạt 2644 bật lên tại 608 và lưới hàn nhiệt 2660 được làm mát nhanh bằng quạt cho tới khi thiết bị phát hiện thanh hàn nhiệt được làm mát xuống nhiệt độ mong muốn. Ở bước 610, động cơ 2642 xếp lại bộ phận hàn nhiệt 2640 từ khay và áp suất khí nén áp dụng lên khay được ngắt tại 612.

Ở bước 614, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng chụp ảnh các buồng phân tích 1621 sau khi hàn nhiệt và giải phóng áp suất khí nén. Hình ảnh xác nhận các buồng phân tích giữ nguyên được nạp với hỗn hợp mẫu tại 700 được sử dụng để khẳng định sự bít kín thành công bằng hàn nhiệt 1603. Việc các buồng phân tích không tiếp tục giữ ở trạng thái được nạp chỉ ra khay bị rò rỉ do bởi sự hàn nhiệt không thành công. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 702, hiển thị lỗi hàn nhiệt thất bại trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra. Việc khẳng định sự hàn nhiệt thành công cho phép thiết bị tiếp tục tiến hành bước khuếch đại.

Ở bước này trong phương pháp, bộ gia nhiệt hóa học 2601 của bộ phận gia nhiệt hóa học 2600 đã đạt tới nhiệt độ nạp và sẵn sàng để tạo thuận lợi cho việc khuếch đại các axit nucleic bên trong các buồng phân tích. Theo phương án thay thế, bộ gia nhiệt hóa học 2601 có thể dao động giữa nhiệt độ cao và nhiệt độ thấp một hoặc nhiều lần trước khi được hiệu chỉnh ở nhiệt độ phản ứng được thể hiện trong bước 704. Bộ gia nhiệt hóa học được làm ấm cho tới khi bộ gia nhiệt hóa học đạt tới nhiệt độ cao. Sau đó, bộ gia nhiệt hóa học được ngắt và làm mát nhanh bằng quạt 2603 cho tới khi các buồng phân tích 1621 làm lạnh xuống nhiệt độ thấp để hoàn thành một chu trình. Các buồng phân tích tùy ý có thể được dao động một hoặc nhiều lần trước khi được hiệu chỉnh ở nhiệt độ phản ứng.

Bộ gia nhiệt hóa học 2601 sau đó được hiệu chỉnh ở nhiệt độ phản ứng trong khoảng thời gian xét nghiệm tại 706. Ở tần số xác định trước, bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 chụp ảnh các buồng phân tích 1621 trong quá trình khuếch đại cho phép thiết bị xử lý các ảnh chụp các buồng phân tích. Theo một phương án thực hiện, thiết bị bật

mở LED kích thích 2731 của ô thấu kính kích thích 2730 và camera phản ứng 2701 chụp ảnh các buồng phân tích cứ mỗi 20 giây khuếch đại. Theo phương án thay thế, thiết bị bật mở LED kích thích 2731 và camera phản ứng 2701 chụp ảnh các buồng phân tích cứ mỗi 15 giây khuếch đại. Thiết bị xử lý trình tự các ảnh được chụp bởi bộ phận ghi hình ảnh phản ứng 2700 để xác định sự có mặt của tín hiệu, như tín hiệu huỳnh quang, chỉ ra sự có mặt của các axit nucleic đích ở mỗi một trong nhiều buồng phân tích, như được thể hiện bởi bước 800. Theo các phương án trong đó thiết bị được cấu hình để tiến hành phân tích đa kênh, thiết bị có thể phát hiện tín hiệu dương hoặc âm của mỗi một trong số nhiều buồng phân tích. Theo các phương án xác định, ví dụ, các khay chứa đối chứng xử lý được kỳ vọng để tạo ra tín hiệu dương trong ít nhất một buồng phân tích, thiết bị có thể tạo ra lỗi thời gian chờ, như được thể hiện bởi 802, *khi* tín hiệu kỳ vọng không được xác định trong thời gian quy định. Thiết bị hủy bỏ xét nghiệm ở bước 802, hiển thị lỗi trên GUI và nhả kẹp giữ khay để tổng ra tại 900.

Khi hoàn thành các bước khuếch đại, bằng cách phát hiện tín hiệu dương trong mỗi một giếng hoặc sau thời gian quy định cho bước khuếch đại trôi qua, trình tự nhả kẹp giữ và tổng ra bắt đầu tại bộ phát động tuyến tính 2014 trên cụm giá đỡ cố định 2010 làm quay vít dẫn hướng 2016 theo hướng quay thứ hai để trước tiên đẩy khối bít kín dễ vỡ 2260 ra xa khỏi khay. Vít dẫn hướng tiếp tục quay theo hướng quay thứ hai khi khối bít kín dễ vỡ 2260 tiếp xúc với phần gờ 2046 của khối kẹp giữ 2041 và đẩy toàn bộ cụm giá đỡ di chuyển 2040 theo chiều âm ra xa khỏi khay tới vị trí kẹp giữ thứ tư tại 900. Vì cụm giá đỡ di chuyển di chuyển theo chiều âm, cần nhả then 2214 tiếp xúc với đầu mút của chốt 2216 để nhấc then 2212 ra khỏi rãnh khác 1021 ở phía trên của khay tại 902. Bộ phận nạp 2100 tổng khay ra tại 904 sử dụng lò xo 2235 để kéo goòng đẩy 2234 và khay tới vị trí nạp phía trước nhất về phía khe 2072 của thiết bị để tổng khay ra. Các bước từ 900 đến 904 được thực hiện mỗi một lần lỗi được phát hiện dẫn tới hủy bỏ phương pháp và tổng khay ra. Khi phương pháp được hoàn thành một cách thành công, bước cuối cùng của phương pháp hiển thị kết quả của kết quả chẩn đoán trên GUI, được thể hiện bởi bước 906.

Các phương pháp sử dụng – sinh học

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các phương pháp xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích, bao gồm (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích, (b) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một

chất phản ứng phân giải trong đó, (c) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải; (d) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp, (e) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu, (f) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại, (g) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác, và (h) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Phương pháp được thực hiện trên hệ thống môđun phân tích bao gồm môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun khuếch đại.

Môđun nạp

Trong một số trường hợp, khay bao gồm cổng nạp mẫu, giếng nạp mẫu, hoặc buồng nạp đầy. Xét thấy sự điều áp vốn thuộc về các thiết bị được mô tả ở đây, cổng nạp tốt hơn là kín khí khi được đẩy kín bằng nắp đầy. Theo các phương án thực hiện xác định, nắp đầy được cấu hình để được mở ra để cho phép việc bổ sung mẫu và sau đó, lại được đẩy kín lại trước khi mẫu được nạp lên thiết bị. Theo cách khác, mẫu có thể được nạp thông qua vách ngăn thùng hoặc van một chiều lớn. Hệ thống chẩn đoán có thể bao gồm bộ nạp mẫu, như bầu chứa hoặc bơm tiêm, hữu dụng để nạp mẫu vào trong thiết bị. Khay có thể được đóng gói cùng với dụng cụ tập hợp mẫu, như bơm tiêm, bầu chứa, tấm bông, thìa nạo, kẹp đột sinh thiết, hoặc dụng cụ khác để người dùng tập hợp mẫu.

Các mẫu có thể thu được từ đối tượng (ví dụ, con người), mẫu thực phẩm (ví dụ, bao gồm sinh vật), hoặc mẫu môi trường (ví dụ, bao gồm một hoặc nhiều sinh vật). (Ví dụ, các nuôi cấy vi sinh vật). Mẫu có thể bao gồm mẫu có nguồn gốc tổng hợp (ví dụ, các nuôi cấy vi sinh vật). Các mẫu có thể thu được từ bệnh nhân hoặc người và bao gồm máu, phân, nước tiểu, nước bọt hoặc dịch cơ thể khác. Các mẫu minh họa không giới hạn bao gồm máu, huyết tương, huyết thanh, đờm, nước tiểu, chất phân (ví dụ, mẫu phân), tấm bông (ví dụ, da, vết thương, màng nhày, cổ tử cung, âm đạo, niệu đạo, khoang họng hoặc mũi), mồ hôi, dịch não tủy, dịch nước ối, dịch kẽ, nước mắt, tủy xương, mẫu

mô (ví dụ, mẫu da hoặc mẫu sinh thiết), mẫu rửa khoang miệng, sol khí (ví dụ, được tạo ra khi ho), mẫu nước, mẫu thực vật, hoặc mẫu thực phẩm. Mẫu có thể bao gồm đích hữu dụng bất kỳ hoặc chất phân tích cần được phát hiện, lọc, cô đặc, và/hoặc xử lý.

Phân tích có thể chỉ ra sự có mặt, không có mặt, hoặc lượng chất phân tích mong muốn. Ví dụ, việc khuếch đại axit nucleic có thể cung cấp thông tin định tính hoặc định lượng về mẫu, như sự có mặt, không có mặt, hoặc độ giàu của tế bào, kiểu tế bào, tác nhân gây bệnh (ví dụ, vi khuẩn, virus), độc tố, chất ô nhiễm, tác nhân nhiễm trùng, gen, sản phẩm biểu hiện gen, sản phẩm metyl hóa, đột biến gen, hoặc dấu ấn sinh học (ví dụ, axit nucleic, protein, hoặc phân tử nhỏ).

Phân tích có thể chỉ ra sự có mặt, không có mặt, hoặc lượng chất phân tích mong muốn. Ví dụ, việc khuếch đại axit nucleic có thể cung cấp thông tin định tính hoặc định lượng về mẫu, như sự có mặt, không có mặt, hoặc độ giàu của tế bào, kiểu tế bào, tác nhân gây bệnh (ví dụ, vi khuẩn, virus), độc tố, chất ô nhiễm, tác nhân nhiễm trùng, gen, sản phẩm biểu hiện gen, sản phẩm metyl hóa, đột biến gen, hoặc dấu ấn sinh học (ví dụ, axit nucleic, protein, hoặc phân tử nhỏ). Các đích phân tích mong muốn có thể bao gồm các chỉ báo về bệnh hoặc ốm bệnh như các bệnh di truyền, bệnh hô hấp, bệnh tim mạch, ung thư, bệnh thần kinh, bệnh tự miễn, bệnh phổi, bệnh sinh sản, bệnh thai nhi, bệnh Alzheimer, bệnh viêm não thể bọt biển ở bò (bệnh bò điên), bệnh nhiễm chlamydia, bệnh tả, bệnh do nhiễm *Cryptosporidium*, sốt xuất huyết, bệnh nhiễm giardia, bệnh lậu, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), bệnh viêm gan (ví dụ, A, B, hoặc C), bệnh hecpet (ví dụ, miệng hoặc sinh dục), virus gây u nhú ở người (HPV), bệnh cúm, bệnh viêm não Nhật Bản, bệnh sốt rét, bệnh sởi, viêm màng não, tụ cầu khuẩn kháng methicillin (MRSA), hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), bệnh mù do giun chỉ, bệnh viêm phổi, bệnh do rotavirus, bệnh sán máng, bệnh lỵ, viêm họng do cầu khuẩn, bệnh giang mai, bệnh lao, bệnh do trichomonas, bệnh thương hàn, và bệnh sốt vàng. Các đích phân tích có thể bao gồm các dấu ấn sinh học chỉ ra chấn thương sọ não, bệnh thận, bệnh tim mạch, các biến cố tim mạch (ví dụ, cơn đau tim, đột quỵ), hoặc độ nhạy của một số tác nhân nhiễm trùng (như vi khuẩn hoặc virus) với một số tác nhân trị liệu. Các đích phân tích có thể bao gồm các chỉ dấu di truyền, như các dạng đa hình (ví dụ, dạng đa hình nucleotit đơn (SNPs), sự biến đổi số lượng bản sao), sản phẩm biểu hiện gen, các protein đặc hiệu hoặc các sửa đổi (ví dụ, glycosyl hóa hoặc xử lý sau dịch mã khác) của protein. Theo các phương án thực hiện được ưu tiên, chất phân tích mong muốn là axit

nucleic hữu dụng trong nhận dạng các vi sinh vật bao gồm virus, vi khuẩn, nấm đơn bào và ký sinh trùng.

Theo nhiều phương án thực hiện, tốt hơn là cho mẫu tiến hành một hoặc nhiều xử lý trước khi tiến hành phân giải tác nhân gây bệnh đích. Theo một số phương án thực hiện, việc xử lý diễn ra trước khi đưa mẫu tới buồng phân giải. Theo các phương án thực hiện khác, việc xử lý diễn ra sau khi đưa mẫu tới buồng phân giải, nhưng trước khi trộn mẫu với ít nhất một chất phản ứng phân giải.

Hệ thống chẩn đoán bao gồm công cụ và thiết bị được mô tả ở đây có thể được sử dụng để phát hiện tác nhân gây bệnh đích từ mẫu sinh học bất kỳ. Các mẫu rắn hoặc nửa rắn, như các mẫu mô, đòi hỏi việc xử lý hóa học, enzym, vật lý và/hoặc cơ học để giải phóng tác nhân gây bệnh vào trong mẫu dịch lỏng thích hợp để chảy qua khay xét nghiệm. Tương tự, các loại mẫu sinh học khác tốt hơn có thể được cho tiến hành xử lý trước theo phương thức hóa học, enzym, vật lý hoặc cơ học trước khi trộn với một hoặc nhiều chất phân giải. Việc xử lý trước như vậy có thể được tiến hành bên trong khay hoặc trước khi nạp mẫu vào trong khay. Việc xử lý trước theo phương thức hóa học bao gồm, ví dụ, n-axetylcytein để phá vỡ niêm dịch trong các mẫu đờm hoặc phân giải tế bào động vật bằng saponin để giải phóng tác nhân gây bệnh trong tế bào hoặc loại bỏ một phần mẫu. Dithiothreitol thông thường cũng được sử dụng để phá vỡ niêm dịch cũng như phân rã các mẫu mô rắn. Theo phương án thực hiện khác, mẫu có thể được xử lý trước bằng enzym, ví dụ, bằng elastaza, collagenaza hoặc proteinaza K để ưu tiên làm thoái biến các mô liên kết trong mẫu mô rắn. Theo phương án thực hiện khác nữa, mẫu có thể được xử lý bằng nucleaza, ví dụ, DNaza hoặc RNaza, để loại bỏ axit nucleic ngoại bào ra khỏi mẫu trước khi phân giải. Các nucleaza này có thể được bất hoạt bằng cách bổ sung sau đó chất ức chế nucleaza hoặc bằng cách làm biến tính bằng chất phân giải hoạt động hỗn loạn. Sau cùng, một số mẫu có thể được phá vỡ bằng cách tạo va đập hạt trước khi bổ sung chất phân giải hóa học.

Theo một số phương án thực hiện, chất ô nhiễm không mong muốn có thể được tách theo phương thức vật lý ra khỏi (các) tác nhân gây bệnh đích, ví dụ, bằng cách lọc. Việc lọc cho phép tách một thành phần hoặc phân đoạn mẫu ra khỏi thành phần hoặc phân đoạn khác. Ví dụ, bộ lọc có thể cho phép các thành phần rắn, ví dụ như, tế bào, mảnh vỡ hoặc chất ô nhiễm, được tách ra khỏi các thành phần lỏng của dung dịch. Theo cách khác, bộ lọc có thể cho phép các thành phần rắn lớn hơn, ví dụ như, chất kết tụ

protein, mảnh vụn tế bào kết tụ, hoặc tế bào lớn hơn, được tách ra khỏi các thành phần nhỏ hơn, ví dụ, virus, tế bào vi khuẩn hoặc axit nucleic, từ dung dịch. Theo các khía cạnh của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách các thành phần chứa trong dung dịch có thể, ví dụ, là bộ lọc loại trừ kích thước, bộ lọc huyết tương, bộ lọc loại trừ ion, bộ lọc từ tính, hoặc bộ lọc ái lực. Theo các khía cạnh khác của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ là, ví dụ, 0,1 μm , 0,2 μm , 0,5 μm , 1,0 μm , 2,0 μm , 5,0 μm , 10,0 μm , 20,0 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 60 μm , 70 μm , 80 μm , 90 μm , 100 μm , hoặc lớn hơn. Theo các khía cạnh khác nữa của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, ít nhất 0,2 μm , ít nhất 0,5 μm , ít nhất 1,0 μm , ít nhất 2,0 μm , ít nhất 5,0 μm , ít nhất 10,0 μm , ít nhất 20,0 μm , ít nhất 30,0 μm , ít nhất 40,0 μm , ít nhất 50,0 μm , ít nhất 60,0 μm , ít nhất 70,0 μm , ít nhất 80,0 μm , ít nhất 90,0 μm , hoặc ít nhất 100,0 μm . Theo các khía cạnh khác nữa của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, lớn nhất 0,1 μm , lớn nhất 0,2 μm , lớn nhất 0,5 μm , lớn nhất 1,0 μm , lớn nhất 2,0 μm , lớn nhất 5,0 μm , lớn nhất 10,0 μm , lớn nhất 20,0 μm , lớn nhất 30,0 μm , lớn nhất 40,0 μm , lớn nhất 50,0 μm , lớn nhất 60,0 μm , lớn nhất 70,0 μm , lớn nhất 80,0 μm , lớn nhất 90,0 μm , hoặc lớn nhất 100,0 μm . Theo các khía cạnh khác của phương án này, bộ lọc hữu dụng để tách thành phần được chứa trong dung dịch có thể có kích thước lỗ, ví dụ, nằm trong khoảng từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 0,5 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 1,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 0,2 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 1,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 0,5 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 2,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 1,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 5,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 2,0 μm

đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 2,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 10,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 5,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 20,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 10,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 30,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 20,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 40,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 30,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 50,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 90,0 μm , từ khoảng 40,0 μm đến khoảng 100,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 60,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 70,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 80,0 μm , từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 90,0 μm , hoặc từ khoảng 50,0 μm đến khoảng 100,0 μm .

Theo các phương án thực hiện xác định, bộ lọc loại trừ kích thước có thể là bộ lọc sâu. Các bộ lọc sâu gồm có nền được định hướng ngẫu nhiên, các sợi liên kết để bẫy giữ các hạt bên trong bề sâu của bộ lọc, đối lập với trên bề mặt. Các sợi trong bộ lọc sâu có thể được cấu thành từ thủy tinh, bông hoặc bất kỳ trong số nhiều loại polyme. Vật liệu bộ lọc sâu minh họa có thể bao gồm, loại GF/F, GF/C và GMF150 (sợi thủy tinh, Whatman), Metrigard® (sợi thủy tinh, Pall-Gelman), APIS (sợi thủy tinh, Millipore), cũng như nhiều loại bộ lọc xenluloza, polyester, polypropylen hoặc bộ lọc sợi hoặc hạt khác, miễn là môi trường lọc có thể giữ chất ô nhiễm đủ để cho phép việc xử lý thêm mẫu.

Theo các phương án thực hiện khác, bộ lọc loại trừ kích thước có thể là bộ lọc màng, hoặc bộ lọc lưới. Các bộ lọc màng điển hình tiến hành các thao tác tách bằng cách giữ lại các hạt lớn hơn kích thước lỗ của nó trên bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc. Các hạt có đường kính nhỏ hơn kích thước lỗ danh định có thể đi qua màng hoặc được bẫy

giữ bằng các cơ chế khác bên trong cấu trúc màng. Các bộ lọc màng có thể hỗ trợ các kích thước lỗ nhỏ hơn, bao gồm cả kích thước đủ nhỏ để loại trừ các tế bào vi khuẩn. Các bộ lọc màng có thể được sử dụng để cô dung dịch, ví dụ, huyền phù tế bào vi khuẩn, bằng cách lọc thể tích lớn thứ nhất qua bộ lọc màng, bằng cách đó giữ các tế bào vi khuẩn ở bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc màng (hoặc lơ lửng trong dịch lỏng còn lại được giữ lại ở phía thượng lưu của bộ lọc). Các tế bào vi khuẩn sau đó có thể tái tạo huyền phù trong thể tích dịch lỏng nhỏ thứ hai bằng cách đưa dịch huyền phù theo chiều ngược lại để làm nổi các tế bào vi khuẩn lên khỏi bề mặt màng hoặc bằng cách rửa dịch huyền phù khắp bề mặt phía thượng lưu của bộ lọc để rửa các tế bào vi khuẩn ra khỏi bộ lọc. Các màng minh họa có thể bao gồm, các màng polyetesulfon (PES) (ví dụ, Supor® 200, Supor® 450, Supor® MachV (Pall-Gelman, Port Washington, N.Y.), Millipore Express PLUS® (Millipore)). Các vật liệu bộ lọc có thể khác có thể bao gồm, HT Tuffryn® (polysulfone), GN Metricel® (mixed xenluloza ester), Nylaflo® (Nylon), FP Verticel (PVDF), tất cả đều có từ nhà cung cấp Pall-Gelman (Port Washington, N.Y.), và Nuclepore (polycarbonat) từ nhà cung cấp Whatman (Kent, UK).

Theo một số phương án, chất ô nhiễm không mong muốn có thể được loại bỏ ra khỏi mẫu bằng cách cho mẫu tiếp xúc với tác nhân bắt giữ, như kháng thể bắt giữ, được cố định trên nền rắn. Nền rắn có thể được tiếp xúc với mẫu sao cho chất ô nhiễm trong mẫu có thể liên kết với kháng thể cố định. Theo một số phương án, kháng thể bắt giữ có thể được sử dụng có ái tính liên kết đối với các tế bào máu đỏ. Kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đa dòng. Các nền rắn thích hợp mà kháng thể bắt giữ có thể liên kết với các nền này bao gồm, không giới hạn, các màng như các màng nylon hoặc nitroxenluloza, và các hạt hoặc các phân tử (ví dụ, agaroza, xenluloza, thủy tinh, polystyren, polyacrylamit, các hạt hoặc các phân tử từ tính hoặc có thể từ hóa). Theo phương án thực hiện khác, tác nhân bắt giữ có thể là protein bất kỳ có ái tính đặc hiệu và cao để liên kết với chất ô nhiễm không mong muốn.

Mô đun phân giải

Sự phân giải tế bào đề cập đến quy trình trong đó màng biên bên ngoài hoặc màng tế bào bị phá vỡ hoặc phá hủy để giải phóng các vật liệu gian bào như các axit nucleic (DNA, RNA), protein hoặc vi cơ quan từ tế bào. Sự phân giải dẫn đến giải phóng các axit nucleic có thể đạt được bằng các can thiệp hóa học, enzym, vật lý và/hoặc cơ học.

Theo một phương án thực hiện, chất phân giải là chất phân giải hóa học. Các phương pháp phân giải hóa học phá vỡ màng tế bào, ví dụ, bằng cách thay đổi độ pH hoặc bằng cách bổ sung chất tẩy và/hoặc các tác nhân hoạt động hỗn loạn để hòa tan các protein màng và bằng cách đó phá vỡ màng tế bào để giải phóng các thành phần của nó. Các dung dịch phân giải hóa học này có thể bao gồm một hoặc nhiều chất phân giải hóa học như chất tẩy anion, chất tẩy cation, chất tẩy không ion hoặc các tác nhân hoạt động hỗn loạn. Các ví dụ không giới hạn về chất tẩy không ion bao gồm 3-[(3-cholamidopropyl) dimetylammonio]-1-propansulfonat (CHAPS), Triton X, NP-40, Tween, và 3-[(3-cholamidopropyl)dimetylammonio]-2-hydroxy-1-propansulfonat (CHAPSO), chất tẩy lưỡng tính. Các tác nhân hoạt động hỗn loạn thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ure, guanidin (ví dụ, guanidin isothioxyanat hoặc guanidin hydroclorua), axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA) và lithi perclorat. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, tác nhân gây bệnh nghi ngờ là virus hoặc vi khuẩn gram âm và chất phản ứng phân giải hóa học là tác nhân hoạt động hỗn loạn.

Chất phân giải có thể là enzym, hoặc chất phân giải enzym. Sự phân giải tế bào bằng enzym tốt hơn có thể cho phép sự phân giải chọn lọc các loại tế bào nhất định. Ví dụ, chất phân giải enzym có thể tách chọn lọc các peptidoglycan chỉ được tìm thấy trong các vách tế bào vi khuẩn. Các chất phân giải enzym minh họa bao gồm achromopeptidaza, lysostaphin, lysozym, mutanolysin. Theo cách khác, lyticaza hoặc chitinaza, đặc hiệu với các tế bào nấm men, có thể được sử dụng làm chất phân giải enzym. Trong một số trường hợp, các enzym với độ đặc hiệu rộng và kiểu tế bào đích không đặc hiệu, như proteinaza K, có thể được sử dụng làm chất phân giải. Enzym bất kỳ có thể được sử dụng kết hợp với các chất phân giải cơ học hoặc hóa học để thúc đẩy nhanh sự phân giải nhanh hơn và/hoặc đầy đủ hơn.

Để sử dụng trong các khay được mô tả ở đây, việc tạo va đập hạt là cơ chế phân giải cơ học ưu tiên, trong đó các tế bào được phá vỡ bằng cách khuấy, ví dụ, trộn, các hạt mịn được làm từ thủy tinh, thép hoặc gốm với huyền phù tế bào ở tốc độ cao. Việc tạo va đập hạt có khả năng phân giải nhiều loại tế bào, bao gồm nấm men và vi khuẩn gram dương. Phương pháp phân giải ưu tiên kết hợp cả hai phương pháp cơ học và không cơ học (ví dụ, hóa học), ví dụ, tạo va đập hạt trong dung dịch chứa guanidin và/hoặc Triton X-100. Theo một số phương án thực hiện, chất phân giải cơ học là các hạt gốm, hạt thủy tinh hoặc hạt thép, và thao tác trộn bao gồm thao tác quay thanh khuấy

ở tốc độ ít nhất 500 vòng/phút, ít nhất 1000 vòng/phút, ít nhất 2000 vòng/phút hoặc ít nhất 3000 vòng/phút trong ít nhất 30 giây, ít nhất một phút, hoặc ít nhất hai phút. Việc tạo va đập hạt là phương pháp ưu tiên để sử dụng trong việc phá vỡ các tế bào với các vách tế bào cơ bản có cấu trúc. Do đó, một số phương án thực hiện sử dụng chất phân giải cơ học bao gồm các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép, tác nhân gây bệnh nghi ngờ là vi khuẩn gram âm, nấm như nấm men, hoặc tế bào thực vật.

Trong các mẫu có tải hữu cơ cao, như các mẫu phân, các mẫu máu, các mẫu đờm hoặc các mẫu tằm bông được tập hợp từ các màng niêm dịch, mảnh vụn đáng kể có thể có mặt trong mẫu được phân giải. Trong các trường hợp như vậy, tốt hơn là lọc mẫu được phân giải trước khi đưa nó qua giá đỡ chất rắn xốp. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, mẫu được phân giải được đưa qua bộ lọc loại trừ kích thước, trong đó axit nucleic đi qua bộ lọc. Theo phương án thực hiện được ưu tiên hơn nữa, mẫu được phân giải được đưa qua bộ lọc sâu. Các bộ lọc sau phân giải như vậy tốt hơn có kích thước lỗ là 20 μm hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là 10 μm hoặc nhỏ hơn.

Mô đun tinh chế

Sau khi phân giải, mẫu được phân giải được đưa qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất bằng cách đó bẫy giữ axit nucleic. Theo một số phương án thực hiện, giá đỡ chất rắn xốp có thể liên kết với ADN ưu tiên hơn với ARN hoặc với ARN ưu tiên hơn với ADN hoặc các độ dài nhất định của axit nucleic (ví dụ, với ADN hệ gen phân mảnh hơn là ADN hệ gen đầy đủ). Tuy nhiên, giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trong các thiết bị được mô tả ở đây, tốt hơn, liên kết axit nucleic bất luận các trình tự có mặt trong các axit nucleic như thế nào. Khi mẫu được phân giải được đưa qua giá đỡ chất rắn xốp có ái tính đối với các axit nucleic, các axit nucleic được bẫy giữ bởi giá đỡ chất rắn xốp trong khi các protein, lipid, polysacarit, và mảnh vụn tế bào khác mà có thể ức chế việc khuếch đại axit nucleic đi qua cột và tới buồng chất thải. Theo một số phương án thực hiện, sau khi bẫy giữ axit nucleic, dung dịch rửa được đưa qua giá đỡ chất rắn xốp để loại bỏ thêm chất gây nhiễm. Sau đó, axit nucleic bị bẫy giữ được giải phóng ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp bằng dung dịch đệm rửa giải để tạo ra axit nucleic được làm giàu.

Theo phương án thực hiện được ưu tiên, giá đỡ chất rắn xốp là nhựa silic oxit, ví dụ, các sợi silic oxit. Muối có tầm quan trọng để liên kết axit nucleic với nhựa silic oxit. Theo các phương án thực hiện trong đó chất phân giải hóa học, như guanidin isothioxyanat, được sử dụng, chất phân giải có thể cung cấp muối cần thiết. Theo các

phương án thực hiện khác, tốt hơn là bổ sung mẫu được phân giải với muối hoạt động hỗn loạn. Việc bổ sung rượu, như etanol hoặc isopropanol, có thể tăng cường và tác động thêm lên sự liên kết của các axit nucleic với nhựa silic oxit. Theo phương án thực hiện được ưu tiên, cột nhựa silic oxit được rửa bằng dung dịch muối loãng và/hoặc dung dịch rượu. Nếu dung dịch muối loãng được sử dụng, tốt hơn dung dịch đậm rửa chứa rượu nhưng không chứa muối cũng được đưa qua nhựa silic oxit. Trước khi rửa giải, tốt hơn rượu dư được loại bỏ, ví dụ, bằng cách làm khô bằng không khí nén. Sau cùng, axit nucleic được làm giàu được giải phóng ra khỏi nhựa silic oxit bằng nước hoặc dung dịch đậm (ví dụ, 10 mM Tris). ADN phân tử lượng cao hơn tốt hơn có thể được giải phóng ra khỏi nhựa bằng 10 mM Tris ở độ pH 8-9. ARN tốt hơn có thể được giải phóng ra khỏi nhựa silic oxit bằng nước.

Theo một số phương án thực hiện, tốt hơn loại bỏ chất gây nhiễm dư ra khỏi axit nucleic được làm giàu bằng cách đưa qua giá đỡ chất rắn thứ hai. Theo phương án thực hiện này, trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới các buồng phân tích, phương pháp còn bao gồm việc đưa axit nucleic được làm giàu qua giá đỡ chất rắn xấp xỉ thứ hai. Giá đỡ chất rắn xấp xỉ thứ hai có thể giống như giá đỡ chất rắn thứ nhất. Trong các trường hợp trong đó các giá đỡ chất rắn thứ nhất và thứ hai được cấu thành từ cùng vật liệu, axit nucleic được làm giàu được trộn với chất liên kết nền trước khi đưa qua giá đỡ chất rắn thứ hai. Ví dụ, khi giá đỡ chất rắn thứ nhất và thứ hai là nhựa silic oxit, chất liên kết nền có thể là dung dịch muối và/hoặc rượu như được mô tả ở trên. Theo phương án thực hiện khác, giá đỡ chất rắn thứ hai là khác với giá đỡ chất rắn thứ nhất. Theo một số phương án thực hiện, giá đỡ chất rắn thứ hai có ái tính đối với axit nucleic và phương pháp còn bao gồm việc giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn thứ hai để tạo ra axit nucleic được làm giàu hai lần. Theo các phương án thực hiện khác, giá đỡ chất rắn thứ hai không có ái tính đối với axit nucleic, mà đúng hơn là bẫy giữ một hoặc nhiều chất gây nhiễm, bằng cách đó loại bỏ chất ô nhiễm ra khỏi axit nucleic được làm giàu.

Theo phương án khác, tốt hơn có thể loại bỏ chất ô nhiễm ra khỏi mẫu được phân giải trước khi đưa nó qua giá đỡ chất rắn xấp xỉ thứ nhất. Trong các trường hợp như vậy, phương pháp còn bao gồm việc đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn thứ hai, trong đó giá đỡ chất rắn thứ hai không liên kết với axit nucleic, mà đúng hơn là có ái

tính đối với một hoặc nhiều chất gây nhiễm, bằng cách đó loại bỏ một hoặc nhiều chất gây nhiễm ra khỏi mẫu được phân giải.

Để thực hiện phương pháp sử dụng nhiều hơn một giá đỡ chất rắn trên các thiết bị được mô tả ở đây, rôto có thể bao gồm nhiều kênh dòng chảy, mỗi một kênh dòng chảy bao gồm cửa nạp 1441, cửa xả 1442, và giá đỡ chất rắn xếp 1445. Theo phương án thực hiện nhất định, rôto bao gồm thân chính và nắp 1430 được kết nối hoạt động được với thân chính, và trong đó một thành của kênh dòng chảy được xác định bằng nắp. Rôto bao gồm mặt bên ngoài 1413 đối diện mặt lắp van của rôto, trong đó mặt bên ngoài có thể bao gồm lỗ cửa để ăn khớp với chốt. Nhiều kênh dòng chảy có thể có các kích thước giống hoặc khác nhau. Tương tự, nhiều kênh dòng chảy có thể chứa các giá đỡ chất rắn xếp giống hoặc khác nhau. Do đó, axit nucleic có thể được tinh chế từ cùng loại bị ô nhiễm đặc biệt bằng cách liên kết axit nucleic với cột thứ nhất, rửa axit nucleic đã liên kết và rửa giải dung dịch axit nucleic tinh chế một phần. Axit nucleic tinh chế một phần có thể được trộn với dung dịch đệm liên kết và được đưa qua giá đỡ chất rắn thứ hai, liên kết axit nucleic với giá đỡ thứ hai, trong khi cho phép chất gây nhiễm đi qua. Axit nucleic đã liên kết được rửa và sau đó, được rửa giải để tạo ra dung dịch axit nucleic tinh chế hai lần. Theo cách khác, giá đỡ chất rắn thứ hai có thể đặc hiệu đối với chất ô nhiễm, cho phép axit nucleic đi qua, nhưng giữ lại chất ô nhiễm không mong muốn, bằng cách đó tạo ra dung dịch axit nucleic tinh khiết hơn nữa.

Môđun khuếch đại

Môđun khuếch đại bao gồm nhiều buồng phân tích có thể tích xác định, mỗi một buồng được cấu hình để tiếp nhận axit nucleic tinh chế. Môđun khuếch đại bao gồm bộ gia nhiệt sao cho môđun khuếch đại có thể tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt hoặc luân chuyển nhiệt trên axit nucleic đích. Môđun khuếch đại được cấu hình thêm để phát hiện tín hiệu chỉ ra amplicon đích được tạo ra từ axit nucleic. Theo một phương án thực hiện, bước phân bố được tiến hành trước khi kết hợp axit nucleic được làm giàu với chất phản ứng khuếch đại. Theo cách khác, axit nucleic được làm giàu được kết hợp với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại trước bước phân bố. Chất phản ứng khuếch đại có thể là chất phản ứng bất kỳ mà cần thiết hoặc có lợi trong tổng hợp axit nucleic, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, ADN polymeraza, enzym phiên mã ngược, helicaza, nucleotit triphosphat (NTPs), muối magie, muối kali, muối amoni, dung dịch đệm hoặc sự kết hợp giữa chúng. Theo nhiều phương án thực hiện, một hoặc nhiều chất

phản ứng khuếch đại bao gồm đoạn mồi hoặc bộ mồi. Bộ mồi có thể đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ nhất có mặt ở một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích. Theo một số phương án thực hiện, giếng phản ứng thứ nhất chứa bộ mồi thứ nhất đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ nhất và giếng phản ứng thứ hai chứa bộ mồi thứ hai đặc hiệu với trình tự axit nucleic thứ hai. Trình tự axit nucleic thứ nhất có thể có mặt trong một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích hoặc có mặt trong đối chứng xử lý.

Ngoài thử nghiệm khuếch đại sơ cấp, phương pháp có thể bao gồm bước khuếch đại trước axit nucleic được làm giàu. Việc khuếch đại trước này đặc biệt hữu dụng khi lượng axit nucleic đích rất hạn chế ở trong mẫu, do ít tế bào tác nhân gây bệnh và/hoặc bản sao axit nucleic đích ít bên trong các tế bào tác nhân gây bệnh. Sử dụng khay có số lượng giếng lớn, tức là, nhiều kênh, cũng được lợi từ việc khuếch đại trước. Đối với phương án thực hiện như vậy, khuếch đại đẳng nhiệt được khởi đầu trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích. Một cách tùy ý, sau bước phân bố, nhưng trước khi tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt, phương pháp còn bao gồm việc kết hợp axit nucleic được làm giàu với bộ mồi đặc hiệu với một trong số một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh đích.

Tiến trình công việc thay thế

Các thiết bị và khay được mô tả ở đây có thể được làm thích ứng để phân tích nhiều loại mẫu sinh học, bao gồm dịch não tủy (CSF), nước tiểu, tã bông họng hoặc mũi, máu, tã bông sinh dục (ví dụ, tã bông âm đạo, cổ tử cung hoặc tã bông niệu đạo), mẫu đờm, phân hoặc mẫu mô rắn. Trong mỗi trường hợp, phương pháp xét nghiệm mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích, bao gồm các bước cơ bản sau (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (c) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (d) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (e) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (f) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích 784 và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 780, (g) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (h) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng

thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Đối với các loại mẫu nhất định, giữa các bước (a) và (c), phương pháp còn bao gồm bước xử lý trước mẫu 182. Việc xử lý trước có thể là xử lý trước bằng hóa học, vật lý, cơ học hoặc enzym như được mô tả ở trên. Đối với một số loại mẫu, tiếp sau bước (c) nhưng trước bước (d), phương pháp còn bao gồm bước lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước. Trong nhiều trường hợp, sau bước (d) và trước bước (e), phương pháp còn bao gồm bước rửa giá đỡ chất rắn xốp 482. Một số mẫu sẽ chứa mức chất gây nhiễm cao, trong trường hợp này, tốt hơn có thể lặp lại các bước (d) và (e) khi đưa mẫu được phân giải và sau đó axit nucleic được làm giàu qua giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất và thứ hai.

Một số loại mẫu, ví dụ, máu, dự kiến chứa tác nhân gây bệnh đích với nồng độ rất thấp. Một số khay sẽ bao gồm số lượng buồng phân tích lớn. Trong các trường hợp trong đó nồng độ của tác nhân gây bệnh là rất thấp và số lượng buồng phân tích nhiều, có thể dẫn đến các xác định âm tính giả do bởi sự phân chia. Ví dụ, khi axit nucleic được làm giàu mà chứa 5 bản sao axit nucleic liên quan đến tác nhân gây bệnh nghi ngờ được phân tích trong khay có 8 giếng, ít nhất 3 buồng phân tích sẽ không tiếp nhận bản sao axit nucleic liên quan đến tác nhân gây bệnh nghi ngờ. Nếu bộ môi liên quan đến tác nhân gây bệnh đích là ở một trong số các 3 giếng này, khay sẽ thông báo sai rằng, không có tác nhân gây bệnh nào có mặt. Kết quả này có thể tránh được bằng cách khuếch đại sơ bộ các đích axit nucleic xác định trước khi phân bố axit nucleic được làm giàu tới nhiều giếng phản ứng 782.

Ví dụ, làm sạch các mẫu của bệnh nhân, như dịch não tủy, nước tiểu hoặc huyền phù tế bào được chiết từ tăm bông họng hoặc mũi (FIG. 108), phương pháp bao gồm các bước (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (c) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (d) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (e) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (f) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích 784 và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều

chất phản ứng khuếch đại 780, (g) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (h) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Điển hình, chất phân giải là tác nhân hóa học như chất tẩy, tác nhân hoạt động hỗn loạn hoặc sự kết hợp giữa chúng. Nếu tác nhân gây bệnh đích kháng lại sự phân giải hóa học, ví dụ, nấm men hoặc vi khuẩn gram dương, một hoặc nhiều chất phân giải bao gồm thêm tác nhân phân giải cơ học như tạo ra va đập hạt.

Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong CSF bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Brucella*, *Haemophilus influenzae*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Streptococcus pneumoniae*, *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi* (bệnh Lyme), *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus*, và *Candida*. Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong nước tiểu bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* sp. (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*), *Enterococcus* sp. (ví dụ, *Enterococcus faecalis* hoặc *Enterococcus faecium*), *Leptospira*, *Chlamydia* sp. (ví dụ, *Chlamydia trachomatis*), *Mycoplasma* sp. (ví dụ, *Mycoplasma genitalium*), và *Trichomonas vaginalis*. Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong tăm bông họng hoặc mũi bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus* sp. (ví dụ, liên cầu nhóm A hoặc nhóm B), *Mycoplasma* sp. (ví dụ, *Mycoplasma pneumoniae*), *Candida* sp. (ví dụ, *Candida albicans*), Influenza, và coronavirut (ví dụ, MERS, SARS, hoặc SARS-CoV-2).

Đờm là niêm dịch đặc hoặc đờm rãi được ho khạc ra từ đường hô hấp dưới (phế quản và phổi) và có tầm quan trọng trong việc khảo sát một số bệnh hô hấp, ví dụ, bệnh lao. Các tác nhân gây bệnh minh họa khác mà có thể được phát hiện trong đờm bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Serratia* sp., *Legionella* sp., *Bordetella pertussis*, *Yersinia* sp. (ví dụ, *Yersinia pestis*), *Pseudomonas* sp. (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*), *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* sp. (ví dụ, *Mycoplasma pneumoniae*), *Blastomyces dermatitidis*, và *Mycobacterium* sp., (ví dụ, *Mycobacterium tuberculosis*).

Xét thấy độ nhớt cao của đờm ở một số bệnh nhân, ví dụ, từ bệnh nhân bị xơ nang tiến triển, đờm trước tiên cần phải được lỏng hóa theo phương thức cơ học bằng cách tạo va đập hạt hoặc theo phương thức hóa học bằng các chất tiêu nhầy như n-axetylxystein (Mucomyst; Bristol) hoặc dithiothreitol (Sputolysin). Tham chiếu đến FIG. 111, sáng chế đề cập đến phương pháp nhận dạng một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong mẫu đờm, phương pháp bao gồm các bước: (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) xử lý sơ bộ mẫu đờm bằng chất tiêu nhầy 182, (c) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (d) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (e) lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, (f) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (g) đưa dung dịch rửa qua giá đỡ chất rắn xốp 482, (h) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (i) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích 784 và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 780, (j) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (k) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu đờm nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Một cách tùy ý, axit nucleic được làm giàu được khuếch đại sơ bộ 782 trước khi phân bố axit nucleic tới hai hoặc nhiều buồng phân tích.

Tham chiếu đến FIG. 110, sáng chế đề cập đến phương pháp nhận dạng một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong mẫu được chiết từ tã bông sinh dục (ví dụ, tã bông âm đạo, cổ tử cung hoặc tã bông niệu đạo), phương pháp bao gồm các bước: (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (c) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (d) lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, (e) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (f) đưa dung dịch rửa qua giá đỡ chất rắn xốp 482, (g) giải

phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (h) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích 784 và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 780, (i) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (j) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Một cách tùy ý, axit nucleic được làm giàu được khuếch đại sơ bộ trước bước (h). Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong tã bông sinh dục - tiết niệu bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Chlamydia* sp. (ví dụ, *Chlamydia trachomatis*), *Mycoplasma* sp. (ví dụ, *Mycoplasma genitalium*), *Candida* sp. (ví dụ, *Candida albicans*), virus gây u nhú ở người (HPV), *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus* sp., *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp, *Mobiluncus* sp., và *Peptostreptococcus* sp., *Atopobium vaginae*, và *Sneathia* (*Leptotrichia*).

Các mẫu máu có thể đặc biệt khó khăn trong việc xét nghiệm khuếch đại axit nucleic, vì heme (thành phần của hemoglobin trong các tế bào máu đỏ) là tác nhân ức chế đã biết đối với việc khuếch đại axit nucleic. Do đó, các mẫu máu sẽ cần được xử lý bổ sung trước các bước khuếch đại. Tham chiếu đến FIG. 109, sáng chế đề cập đến phương pháp nhận dạng một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong mẫu máu, phương pháp bao gồm các bước: (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) cho mẫu máu tiến hành một hoặc nhiều xử lý hóa học, enzym hoặc vật lý 182, (c) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (d) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (e) lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua bộ lọc loại trừ kích thước, (f) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bẫy giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (g) đưa dung dịch rửa qua giá đỡ chất rắn xốp 482, (h) giải phóng axit nucleic được bẫy giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (i) khuếch đại sơ bộ axit nucleic được làm giàu 782, (j) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 784, (k)

tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (l) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu máu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Tùy ý, các bước (f), (g) và (h) được lặp lại với giá đỡ chất rắn xốp thứ nhất và thứ hai. Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong mẫu máu bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Brucella*, *Campylobacter* sp., *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Yersinia* (ví dụ, *Yersinia pestis*), *Pseudomonas* (ví dụ, *Pseudomonas aeruginosa*), *Salmonella* sp. (ví dụ, *Salmonella typhimurium* hoặc *Salmonella typhi*), *Francisella tularensis*, *Bacillus anthracis*, *Listeria*, *Staphylococcus aureus* (ví dụ, MRSA hoặc MSSA), *Streptococcus* sp. (ví dụ, liên cầu nhóm A hoặc nhóm B), *Treponema pallidum* (syphilis), *Leptospira*, *Borrelia burgdorferi* (Lyme's disease), *Coccidioides immitis* (Valley fever), coronavirut (ví dụ, MERS, SARS, hoặc SARS-CoV-2), bệnh viêm gan, và virut gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV).

Đối với các mẫu máu, mẫu phân (ví dụ, các mẫu phân) chứa nồng độ chất gây nhiễm cao, như chất hữu cơ và tải vi khuẩn hội sinh cao, và có thể đòi hỏi việc xử lý bổ sung trước các bước khuếch đại. Tham chiếu đến FIG. 112, sáng chế đề cập đến phương pháp nhận dạng một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong mẫu phân, phương pháp bao gồm các bước: (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) cho mẫu phân tiến hành một hoặc nhiều xử lý sơ bộ bằng enzym hoặc cơ học 182, (c) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (d) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (e) lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua một hoặc nhiều bộ lọc loại trừ kích thước, (f) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xốp để bắt giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xốp 480, (g) đưa dung dịch rửa qua giá đỡ chất rắn xốp 482, (h) giải phóng axit nucleic được bắt giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xốp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (i) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 780, (j) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (l)

tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu phân nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Điển hình, việc xử lý sơ bộ cơ học được yêu cầu để đồng nhất hóa và lỏng hóa mẫu phân. Việc đồng nhất hóa này có thể đạt được bên trong các khay được mô tả ở đây bằng cách khuấy mẫu phân bằng các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép trong buồng phân giải trước khi cho mẫu phân tiếp xúc với chất phân giải. Xử lý sơ bộ bằng enzym của bước (b) có thể ủ mẫu phân với proteaza và/hoặc nucleaza. Tùy ý, các bước (f), (g) và (h) được lặp lại với giá đỡ chất rắn xếp thứ nhất và thứ hai. Một cách tùy ý, trước bước (i), phương pháp còn bao gồm bước khuếch đại sơ bộ axit nucleic được làm giàu 782. Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong mẫu phân bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Campylobacter* sp. (ví dụ, *Campylobacter jejuni*), *Vibrio* sp. (ví dụ, *Vibrio cholerae*), *Salmonella* sp. (ví dụ, *Salmonella typhimurium* hoặc *Salmonella typhi*), *Shigella*, và *Bacillus anthracis*.

Sau cùng, các khay và thiết bị được mô tả ở đây có thể được sử dụng để phát hiện tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong các mẫu mô rắn. Các mẫu mô này đòi hỏi việc xử lý bổ sung để tách các tế bào của mẫu mô. Tham chiếu đến FIG. 113, sáng chế đề cập đến phương pháp nhận dạng một hoặc nhiều tác nhân gây bệnh nghi ngờ trong mẫu mô, phương pháp bao gồm các bước: (a) tiếp nhận khay có buồng nạp chứa mẫu mô nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích 180, (b) cho mẫu mô tiến hành một hoặc nhiều xử lý sơ bộ bằng enzym, hóa học hoặc cơ học 182, (c) đưa mẫu tới buồng phân giải có ít nhất một chất phản ứng phân giải trong đó, (d) trộn mẫu với ít nhất một chất phân giải để tạo ra mẫu được phân giải 380; (e) lọc mẫu được phân giải 382, tốt hơn bằng cách đưa mẫu được phân giải qua một hoặc nhiều bộ lọc loại trừ kích thước, (f) đưa mẫu được phân giải qua giá đỡ chất rắn xếp để bắt giữ axit nucleic trên giá đỡ chất rắn xếp 480, (g) đưa dung dịch rửa qua giá đỡ chất rắn xếp 482, (h) giải phóng axit nucleic được bắt giữ ra khỏi giá đỡ chất rắn xếp để tạo ra axit nucleic được làm giàu 484, (i) phân bố axit nucleic được làm giàu tới hai hoặc nhiều buồng phân tích và kết hợp axit nucleic được làm giàu với một hoặc nhiều chất phản ứng khuếch đại 780, (j) tách riêng mỗi một trong hai hoặc nhiều buồng phân tích ra khỏi mỗi một trong số toàn bộ hai hoặc nhiều buồng phân tích khác và (l) tiến hành phản ứng khuếch đại đẳng nhiệt bên trong mỗi một trong số hai

hoặc nhiều buồng phân tích trong khi đồng thời phát hiện sản phẩm khuếch đại 786, trong đó sự có mặt của sản phẩm khuếch đại là chỉ dẫn về sự có mặt, không có mặt hoặc lượng tác nhân gây bệnh đích trong mẫu mô nghi ngờ chứa tác nhân gây bệnh đích. Diễn hình, xử lý sơ bộ cơ học được yêu cầu để phân rã và lỏng hóa mẫu mô. Việc đồng hóa này có thể đạt được bên trong các khay được mô tả ở đây bằng cách khuấy mẫu mô bằng các hạt gốm, thủy tinh hoặc hạt thép trong buồng phân giải trước khi cho mẫu mô tiếp xúc với chất phân giải. Xử lý sơ bộ bằng enzym của bước (b) có thể bao gồm việc ủ mẫu mô với elastaza, collagenaza hoặc proteinaza K. Xử lý sơ bộ hóa học của bước (b) có thể bao gồm việc ủ mẫu mô với dithiothreitol (DTT). Tùy ý, các bước (f), (g) và (h) được lặp lại với giá đỡ chất rắn xếp thứ nhất và thứ hai. Một cách tùy ý, trước bước (i), phương pháp còn bao gồm bước khuếch đại sơ bộ axit nucleic được làm giàu 782. Các tác nhân gây bệnh minh họa mà có thể được nghi ngờ trong mẫu mô rắn bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, *Bacillus anthracis* (ví dụ, từ nạo da), *Corynebacterium diphtheriae*, và *Aspergillus* (phổi).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Để chứng minh chức năng của hệ thống chẩn đoán theo sáng chế để phát hiện định tính về vi khuẩn *Chlamydia trachomatis* (CT) và lậu cầu *Neisseria gonorrhoeae* (NG), thiết bị được mô tả ở đây được ghép cặp với khay chẩn đoán tích hợp chứa các chất phản ứng RTLAMP đặc hiệu CT và NG. Phương án về khay chẩn đoán tích hợp sử dụng được thể hiện trên FIG. 69A, 70A và 89 và được mô tả ở đây. Các chất phản ứng đặc hiệu CT được mô tả chi tiết trong patent Mỹ số 10,450,616 B1, được kết hợp tham khảo ở đây. Các chất phản ứng đặc hiệu NG được mô tả chi tiết trong loạt đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 16/523,609, nộp ngày 26 tháng 7 năm 2019, nội dung của tài liệu này được kết hợp tham khảo ở đây.

Các mẫu nước tiểu mới từ người cho khỏe mạnh không nhiễm trùng được pha đồng thời với vi khuẩn CT và NG sống và được sử dụng làm các mẫu để nạp vào trong bộ phận nạp khay. Cụ thể, các phần phân ước đông lạnh, sử dụng đơn của nguyên liệu vi khuẩn chuẩn độ, nuôi trong nhà (NG) hoặc mua từ ATCC (CT), trải qua việc làm rã đông 30 giây ở 37°C, tiếp theo bằng cách pha loãng hàng loạt ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường sinh trưởng được điều chỉnh cation Mueller Hinton. Vi khuẩn được

pha loãng tỷ lệ 1:10 vào trong các đồ chứa nước tiểu âm tính để đạt được nồng độ cuối 1 IFU/mL của CT và 1 CFU/mL của NG.

Các mẫu nước tiểu được trộn bằng dòng xoáy ngắn, 1 mL mẫu được lấy ra và được nạp lên khay chẩn đoán tích hợp thông qua buồng nạp đầy sử dụng ống nhỏ giọt. Để khởi đầu phương pháp (thời gian, $T=0$), các khay được đưa vào trong thiết bị. Sử dụng áp suất khí nén, thiết bị đưa mẫu nước tiểu tới buồng phân giải, buồng này chứa dung dịch đệm phân giải hóa học bao gồm guanidin isothioxyanat và isopropanol, không kể các chất khác. Mẫu nước tiểu và dung dịch đệm phân giải được trộn trong buồng phân giải ở tốc độ 1300 vòng/phút trong 30 giây để tạo ra mẫu được phân giải.

Bộ phận dẫn động van của thiết bị làm quay van quay để kết nối về mặt lưu thể học kênh thoát mẫu của buồng phân giải, buồng hỗ trợ chất rắn xốp của rôto, trong đó chứa nền sợi silic oxit, và bộ phận thu gom chất thải. Sau đó, thiết bị điều áp buồng phân giải để cưỡng bức đưa mẫu được phân giải qua nền sợi silic oxit (tức là, giá đỡ chất rắn xốp), bẫy giữ axit nucleic trên nền và đưa mảnh vụn tế bào, nước tiểu và chất gây nhiễm khác tới bộ phận thu gom chất thải. Nền được rửa để loại bỏ thêm chất gây nhiễm, và sau đó được rửa giải bằng dung dịch đệm để giải phóng axit nucleic ra khỏi nền để tạo ra axit nucleic được làm giàu. Axit nucleic được làm giàu được sử dụng không cần pha loãng để bù nước dung dịch chất phản ứng khuếch đại khô trong buồng bù nước bằng cách khuấy trộn từ bóng trộn trong 20 giây. Dung dịch axit nucleic/chất phản ứng khuếch đại sau đó được phân bố vào 5 buồng phân tích, sao cho các buồng phân tích được nạp đầy đủ tại $T=6:12$ (mm:ss).

Thiết bị chụp ảnh các buồng phân tích nạp đầy và sau đó, tách các buồng phân tích, ở đây bằng cách tạo ra sự hàn nhiệt ngang qua các kênh nạp dẫn đến các buồng phân tích trong khi tạo áp lực nén. Áp suất khí nén áp cho các buồng phân tích sau đó được giải phóng và bộ phận ghi hình ảnh phản ứng của thiết bị chụp ảnh khác của các buồng phân tích để khẳng định rằng, lượng chứa trong các buồng phân tích không rò rỉ ra khỏi vùng phản ứng. Tại $T=9:53$, thiết bị khởi phát phản ứng khuếch đại và các ảnh chụp được tập hợp trong 18 phút nữa. Để chạy các xét nghiệm này, thời gian thu nhận hình ảnh được kéo dài để tập hợp thông tin khuếch đại bổ sung. Tổng thời gian chạy, bao gồm cả xử lý hình ảnh xấp xỉ là 27 phút. Trong xét nghiệm đầu tiên này, 12 khay được chạy, thể hiện 10 mẫu trừ tính (CT+/NG+) và 2 mẫu nước tiểu sạch. Ngoài các chất phản ứng đặc hiệu CT và NG, một giếng phân tích trong khay chứa các đoạn môi

và đoạn dò đặc hiệu cho beta actin người, nó có mặt trong nước tiểu người, làm đối chứng dương. CT và NG được phát hiện, như kỳ vọng, ở mỗi một trong số các mẫu trừ tính. Beta actin người được phát hiện trong cả các mẫu nước tiểu trừ tính và mẫu nước tiểu sạch. Các kết quả khuếch đại được tóm tắt trong bảng 1.

Bảng 1: Các kết quả xét nghiệm từ mẫu tới khi trả lời

Đích	Thời gian tới dương tính (T_p)
1 CFU NG	$7,44 \pm 0,33$
1 IFU CT	$10,59 \pm 0,45$
b-actin	$6,32 \pm 0,41$

Mặc dù sáng chế ở trên đã được mô tả một phần chi tiết nào đó theo cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích làm sáng tỏ sự hiểu biết, nhưng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi đọc sáng chế này sẽ thấy rõ ràng là những thay đổi và cải biến xác định có thể được tiến hành mà không đi trệch khỏi nguyên lý hoặc phạm vi bảo hộ của phần yêu cầu bảo hộ kèm theo. Cũng cần phải hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không được dự định nhằm giới hạn sáng chế, vì phạm vi của sáng chế sẽ chỉ bị giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Do đó, phần mô tả ở trên chỉ minh họa các nguyên lý của sáng chế. Cần hiểu rằng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể tạo ra những cách bố trí khác nhau mà, mặc dù không được mô tả rõ ràng hoặc được thể hiện ở đây, thực hiện các nguyên lý của sáng chế và nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, tất cả những ví dụ và ngôn ngữ điều kiện được sử dụng ở đây chủ yếu dự định để giúp cho người đọc hiểu về các nguyên lý của sáng chế và các khái niệm mà tác giả sáng chế đóng góp vào việc thúc đẩy mạnh lĩnh vực kỹ thuật này, và không bị giới hạn ở các ví dụ và các điều kiện được nêu cụ thể này. Ngoài ra, tất cả các tuyên bố trong bản mô tả này trích dẫn các nguyên lý, khía cạnh, và các phương án của sáng chế cũng như các ví dụ cụ thể của chúng, được dự định bao hàm cả các phương án tương đương về mặt cấu trúc lẫn chức năng của chúng. Ngoài ra, dự định rằng, các phương án tương đương như vậy bao gồm cả các phương án tương đương đã biết hiện nay và các phương án tương đương được phát triển trong tương lai, tức là, bất kỳ phần tử nào được phát triển để thực hiện cùng chức năng, bất luận cấu trúc như thế nào. Do đó, sáng chế không dự định bị giới hạn ở

các phương án minh họa được thể hiện và được mô tả trong bản mô tả này. Thay vào đó, phạm vi và nguyên lý của sáng chế này được thể hiện bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Khay chẩn đoán tích hợp, bao gồm:

môđun nạp có buồng nạp đầy bên trong khay có thể tích đủ để giữ mẫu, cửa nạp chất lỏng nối thông lưu thể học với buồng nạp đầy, cửa xả chất lỏng nối thông lưu thể học với buồng nạp đầy;

môđun phân giải;

môđun tinh chế; và

môđun phản ứng;

trong đó môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng;

thêm nữa trong đó môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được sắp xếp để sử dụng trong khi khay ở hướng thẳng đứng; và

thêm nữa trong đó khi khay đang ở hướng nạp mẫu nằm ngang, cửa nạp chất lỏng truy nhập vào buồng nạp đầy thông qua bề mặt phía trên của khay và khi khay đang ở hướng xử lý mẫu thẳng đứng, cửa nạp chất lỏng được định vị liền kề với phần trên của buồng nạp đầy và cửa xả chất lỏng được bố trí để mẫu chảy ra khỏi phần dưới của buồng nạp đầy.

2. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1, còn bao gồm một hoặc nhiều ống dẫn nạp chất lỏng được bố trí để chảy vào trong phần trên của buồng định hướng thẳng đứng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán tích hợp và một hoặc nhiều ống dẫn xả chất lỏng được sắp xếp để chảy ra khỏi phần dưới của buồng định hướng thẳng đứng bên trong thể lưu thể học của khay chẩn đoán tích hợp.

3. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 2, trong đó buồng định hướng thẳng đứng còn bao gồm cụm lọc nối thông lưu thể học với ống dẫn xả chất lỏng của buồng định hướng thẳng đứng.

4. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1, trong đó môđun phân giải bao gồm bộ phận

trộn có buồng phân giải định hướng thẳng đứng chứa chất phân giải và thanh khuấy không được từ tính hóa.

5. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 4, trong đó thanh khuấy không được từ tính hóa được làm từ kim loại có độ thấm từ để phản ứng với từ trường quay được cảm ứng giữa chi tiết từ dẫn động và chi tiết từ được dẫn động của hệ dẫn động từ tính.

6. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 4, trong đó thanh khuấy không được từ tính hóa được phủ bằng vật liệu không thấm để phòng tránh sự ăn mòn bởi dung dịch đệm phân giải hóa học trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng.

7. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 4, trong đó, khi đang sử dụng bên trong thiết bị chẩn đoán, thanh khuấy không được từ tính hóa được bố trí ở giữa hệ nam châm dẫn động và hệ nam châm được dẫn động của bộ phận trộn từ tính trong thiết bị chẩn đoán, trong đó hệ nam châm dẫn động được cấu hình để quay thanh khuấy không được từ tính hóa bên trong buồng phân giải định hướng thẳng đứng ít nhất 1000 vòng/phút.

8. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 4, còn bao gồm cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải trong đó buồng phân giải định hướng thẳng đứng được tách ra khỏi các môđun khác trên khay bằng vòng đệm kín dễ vỡ thứ nhất nối thông lưu thể học với cửa nạp chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng và vòng đệm kín dễ vỡ thứ hai nối thông lưu thể học với cửa xả chất lỏng vào buồng phân giải định hướng thẳng đứng.

9. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1 còn bao gồm thẻ lưu thể học và nắp đậy.

10. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 9, trong đó thẻ lưu thể học còn bao gồm màng thứ nhất kết dính vào bề mặt của ít nhất một phần của thẻ lưu thể học, trong đó màng thứ nhất tạo thành một bề mặt của một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng.

11. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 9, còn bao gồm dấu hiệu can thiệp trên nắp đáy, trong đó dấu hiệu can thiệp được định cỡ và được định vị để tương tác với một trong số đường ray trên hoặc đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán.

12. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 11, trong đó độ dày của thẻ lưu thể học được lựa chọn để bố trí trượt bên trong đường ray trên và đường ray dưới của dụng cụ nạp của thiết bị chẩn đoán.

13. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 11, còn bao gồm mặt trước khay và mặt sau khay tạo thành khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới trong đó mỗi một trong số khoảng phân tách trên và khoảng phân tách dưới được định cỡ và được định vị để ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới của thiết bị chẩn đoán.

14. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 13, còn bao gồm dấu hiệu can thiệp bên trong khoảng phân tách trên hoặc khoảng phân tách dưới được định vị để đảm bảo khay ăn khớp với đường ray trên và đường ray dưới theo hướng mong muốn.

15. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 9, trong đó tổng thể tích xử lý mẫu của khay chẩn đoán tích hợp có liên quan tới độ dày của khay tương ứng với khoảng cách giữa một hoặc nhiều buồng, khoang, hoặc ống dẫn chất lỏng của môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được tạo thành trong thẻ lưu thể học và màng thứ nhất.

16. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 15, trong đó thiết bị chẩn đoán được làm thích ứng và được cấu hình để phù hợp với sự thay đổi của độ dày của khay bằng cách gia tăng độ rộng của khe nạp của thiết bị chẩn đoán để phù hợp với độ dày gia tăng của khay hoặc khoảng dịch chuyển của hệ thống kẹp giữ khay của thiết bị chẩn đoán được làm thích ứng để phù hợp với độ dày gia tăng của khay.

17. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1, còn bao gồm nhiều buồng kín để vỡ nổi thông

lưu thể học với ít nhất một hoặc nhiều trong số môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế hoặc môđun phản ứng.

18. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1, khay chẩn đoán tích hợp này còn bao gồm mã đọc được trên máy được làm thích ứng và được cấu hình để nhận dạng khay với thiết bị chẩn đoán hoặc hình ảnh đánh dấu nhận dạng bệnh nhân.

19. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 1, trong đó môđun tinh chế còn bao gồm: van quay bao gồm:

a. stato bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn, mỗi một đoạn dẫn bao gồm cửa ở mặt stato;

b. rôto được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng chảy có cửa nạp và cửa xả ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy bao gồm giá đỡ chất rắn xốp; và

c. chi tiết giữ làm nghiêng stato và rôto cùng nhau ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bịt kín chất lỏng.

20. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 19, trong đó van quay còn bao gồm miếng đệm ở giữa mặt stato và mặt lắp van của rôto, và trong đó stato bao gồm vòng đệm có thể dịch chuyển được để ngăn chặn miếng đệm không bịt kín đối với ít nhất một trong số rôto và stato, và trong đó, khi vòng đệm được dịch chuyển, miếng đệm bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng.

21. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 20, trong đó, khi khay được định vị bên trong thiết bị chẩn đoán, việc ăn khớp với bộ phận dẫn động van của thiết bị chẩn đoán làm dịch chuyển vòng đệm và bịt kín rôto và stato cùng nhau theo cách kín lỏng.

22. Khay chẩn đoán tích hợp theo điểm 19, trong đó môđun tinh chế còn bao gồm: bộ phận thu gom chất thải, ngăn chứa dung dịch đệm rửa và ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải.

23. Khay chân đoán tích hợp theo điểm 19, còn bao gồm giao diện khớp nối khí nén nối thông lưu thể học với ít nhất là môđun tinh chế.

24. Khay chân đoán tích hợp, bao gồm:

môđun nạp;

môđun phân giải;

môđun tinh chế bao gồm van quay bao gồm:

a. stato bao gồm mặt stato và nhiều đoạn dẫn, mỗi một đoạn dẫn bao gồm cửa ở mặt stato;

b. rôto được kết nối hoạt động được với stato và bao gồm trục quay, mặt lắp van của rôto, và kênh dòng chảy có cửa nạp và cửa xả ở mặt lắp van của rôto, trong đó kênh dòng chảy bao gồm giá đỡ chất rắn xốp; và

c. chi tiết giữ làm nghiêng stato và rôto cùng nhau ở giao diện khớp nối rôto-stato để tạo thành vòng bịt kín chất lỏng; và

môđun phản ứng bao gồm nhiều buồng phân tích riêng biệt, trong đó ít nhất một bề mặt ở mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt được cung cấp bởi nút bao gồm:

thân có bề mặt đáy;

lỗ cửa trung tâm ở thân; và

chất phản ứng khô trên bề mặt đáy, trong đó thân được tạo ra từ vật liệu có thể truyền các bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ ở ít nhất một trong số phổ màu đỏ, phổ màu xanh lam và phổ màu xanh lục,

thêm nữa trong đó môđun nạp nối thông lưu thể học với môđun phân giải và môđun tinh chế nối thông lưu thể học với môđun phản ứng; và

trong đó môđun nạp, môđun phân giải, môđun tinh chế và môđun phản ứng được sắp xếp để sử dụng trong khi khay ở hướng thẳng đứng.

25. Khay chân đoán tích hợp theo điểm 24, trong đó bề mặt đáy của thân nút bao gồm

khoang ở bề mặt đáy với chất phản ứng khô bên trong khoang, và trong đó nút có độ dày nút ở giữa đáy mở trung tâm và đáy ở thân nút, và thêm nữa trong đó độ sâu của khoang là nhỏ hơn 90% của độ dày nút, nhỏ hơn 70% của độ dày nút hoặc nhỏ hơn 50% của độ dày nút.

26. Khay chặn đoán tích hợp theo điểm 24, trong đó nút có lớp hoàn thiện bóng hoặc trơn nhẵn tạo thuận lợi cho việc truyền bước sóng kích thích và bước sóng phát xạ.

27. Khay chặn đoán tích hợp theo điểm 24, trong đó chất phản ứng khô được lựa chọn từ nhóm gồm các chất phản ứng tổng hợp axit nucleic, các axit nucleic, các nucleotit, các nucleobazơ, các nucleosit, các monome, các chất phản ứng phát hiện, các chất xúc tác hoặc các kết hợp của chúng.

28. Khay chặn đoán tích hợp theo điểm 24, trong đó thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích ở độ sâu sao cho thể tích buồng phân tích có thể được thay đổi dễ dàng bằng cách thay đổi độ sâu tại đó thân của nút nhô vào trong đế nguyên khối của buồng phân tích.

29. Khay chặn đoán tích hợp theo điểm 24, còn bao gồm ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng vào mỗi một trong số nhiều buồng phân tích riêng biệt của môđun phản ứng, trong đó mỗi một trong số ít nhất một ống dẫn nạp chất lỏng còn bao gồm vùng hàn nhiệt.

30. Khay chặn đoán tích hợp theo điểm 29, trong đó sự hàn nhiệt ở vùng hàn nhiệt tách về mặt lưu thể học môđun phản ứng ra khỏi môđun nạp, môđun phân giải, và môđun tinh chế.

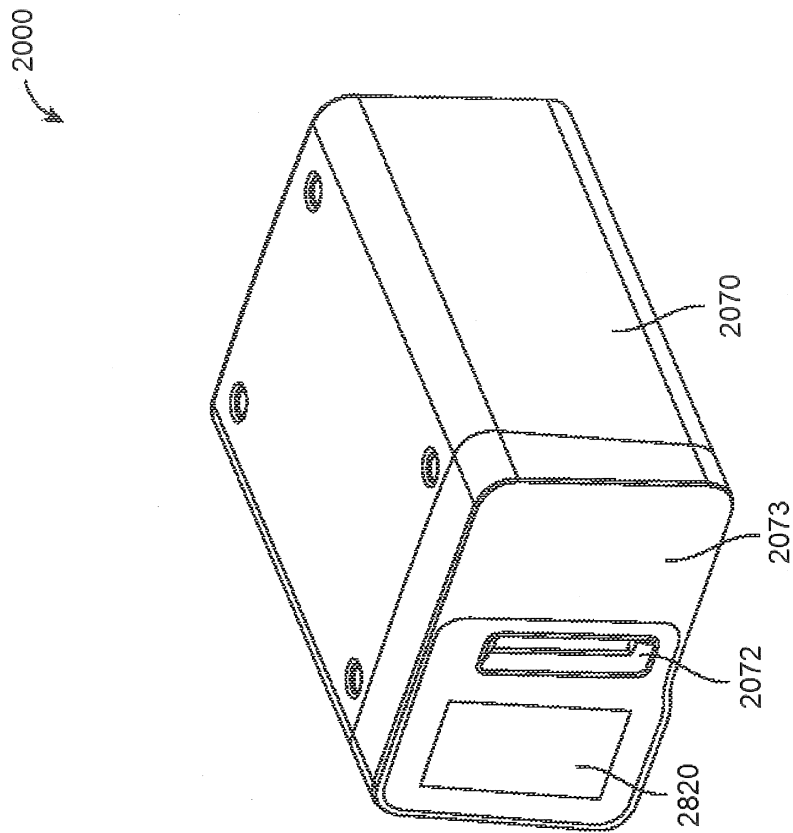


FIG. 1

FIG. 2A

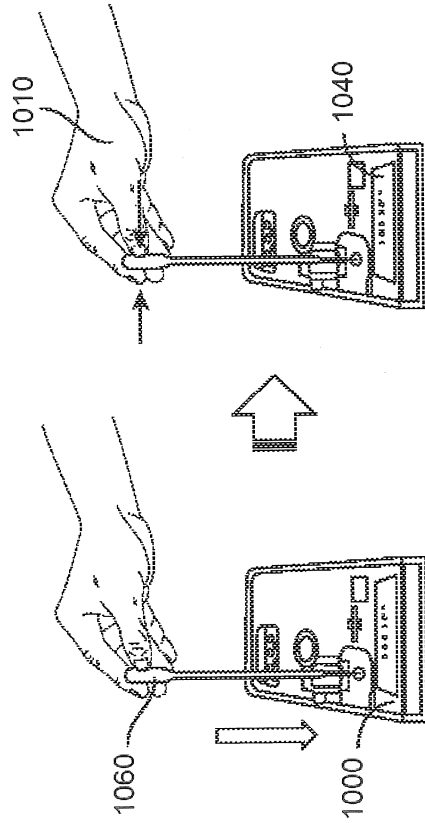


FIG. 2B

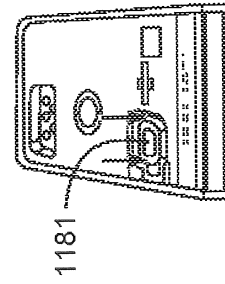


FIG. 2C

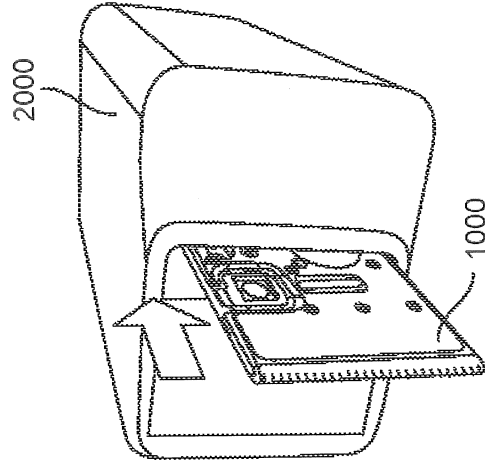


FIG. 3

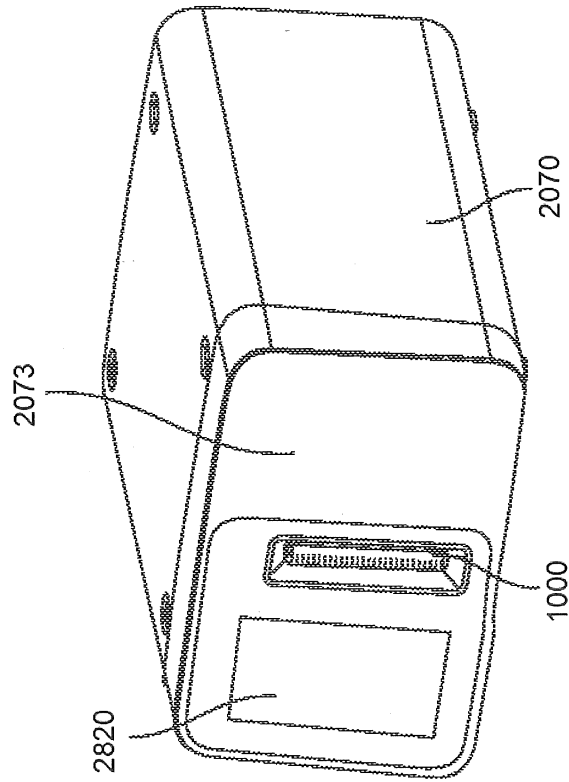


FIG. 4B

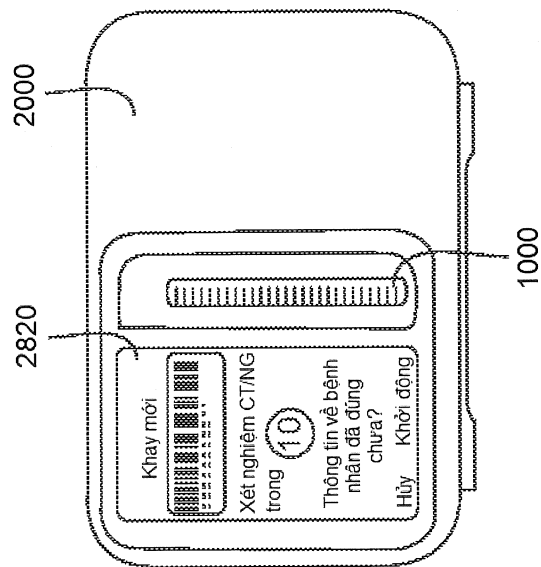


FIG. 4A

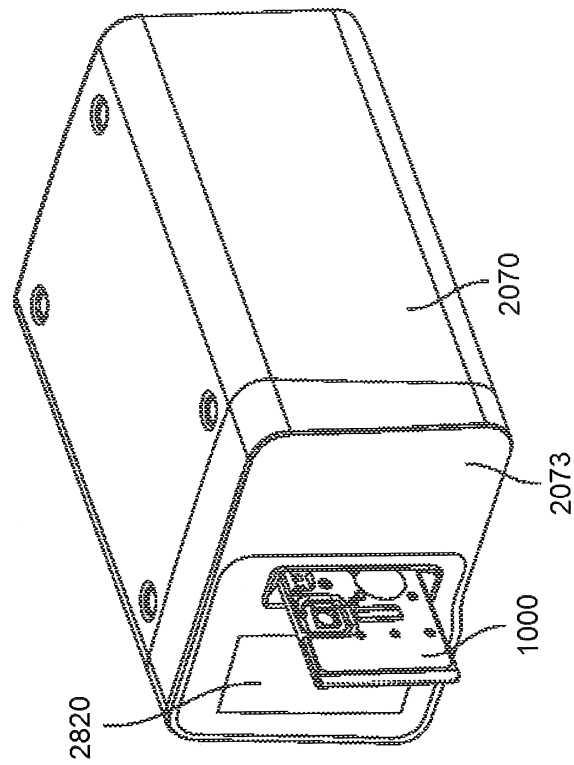


FIG. 5

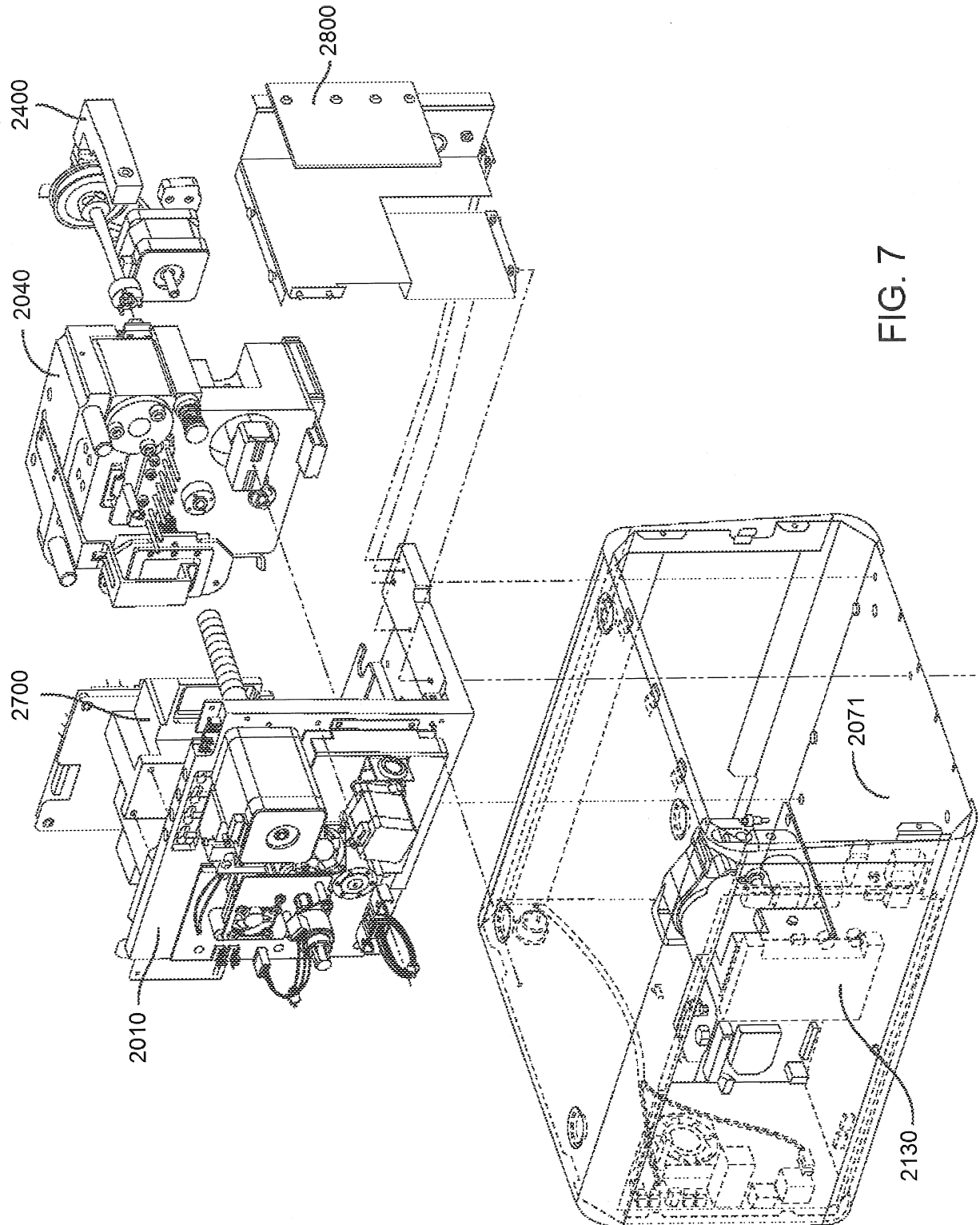


FIG. 7

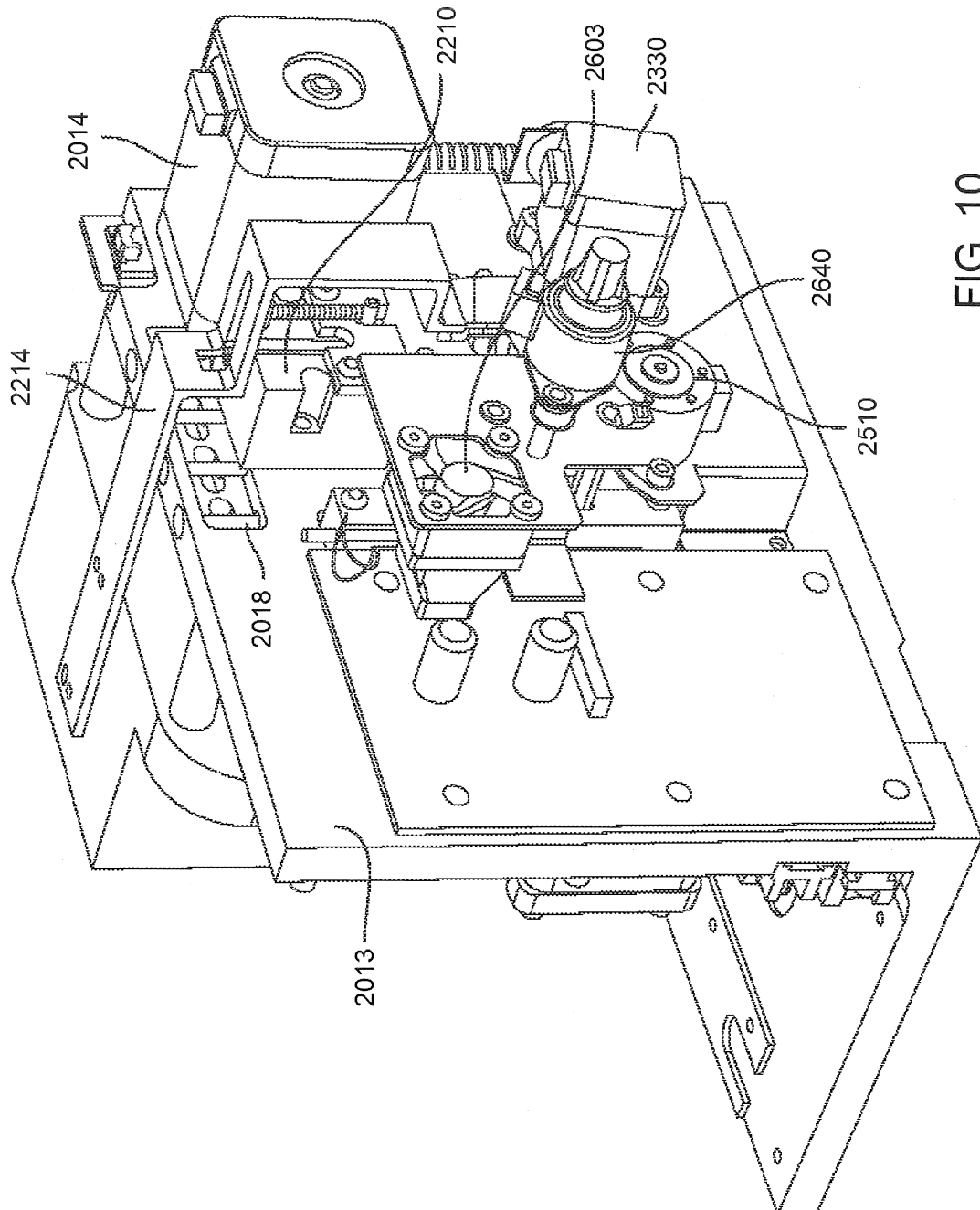


FIG. 10

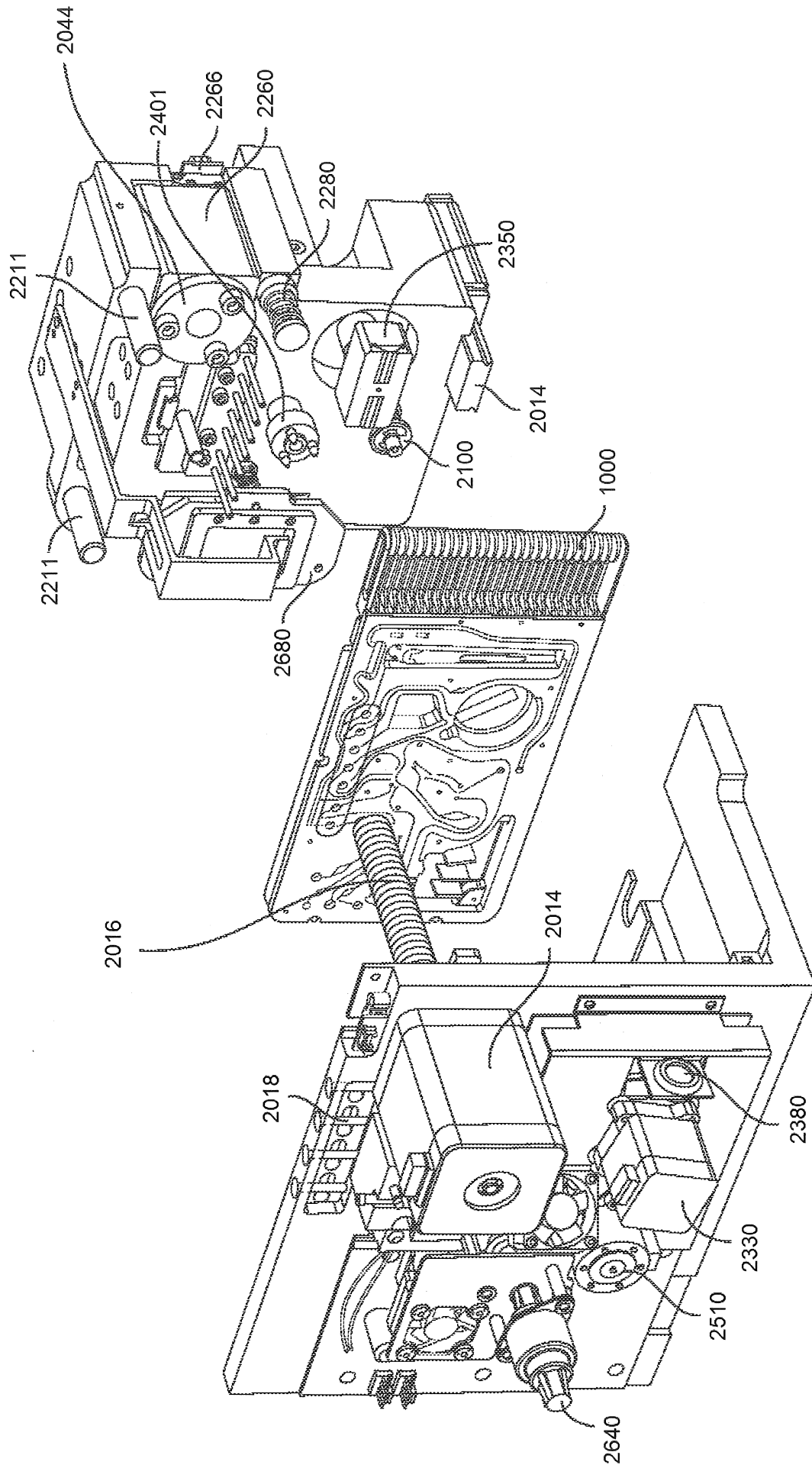


FIG. 13

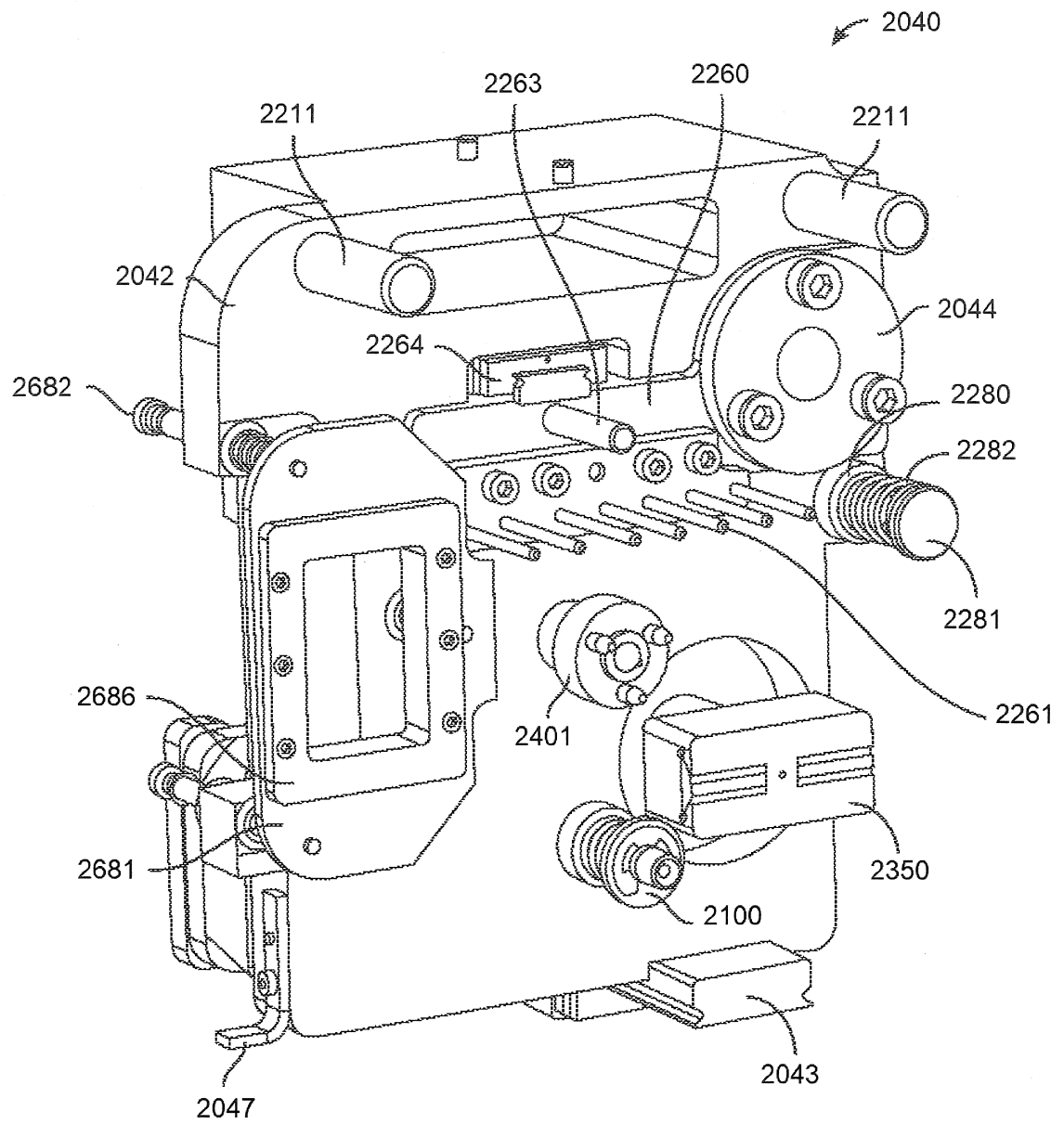


FIG. 14

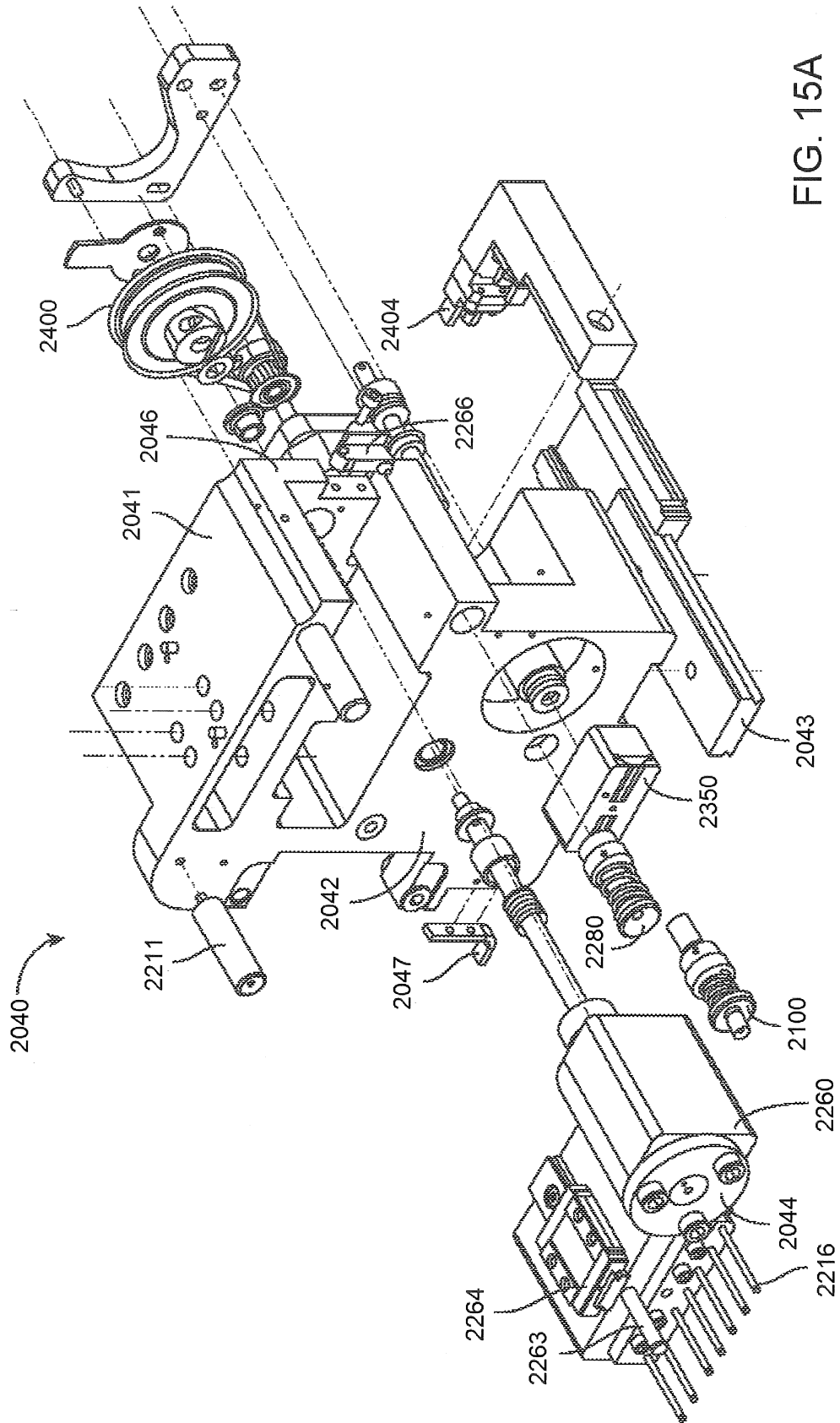


FIG. 15A

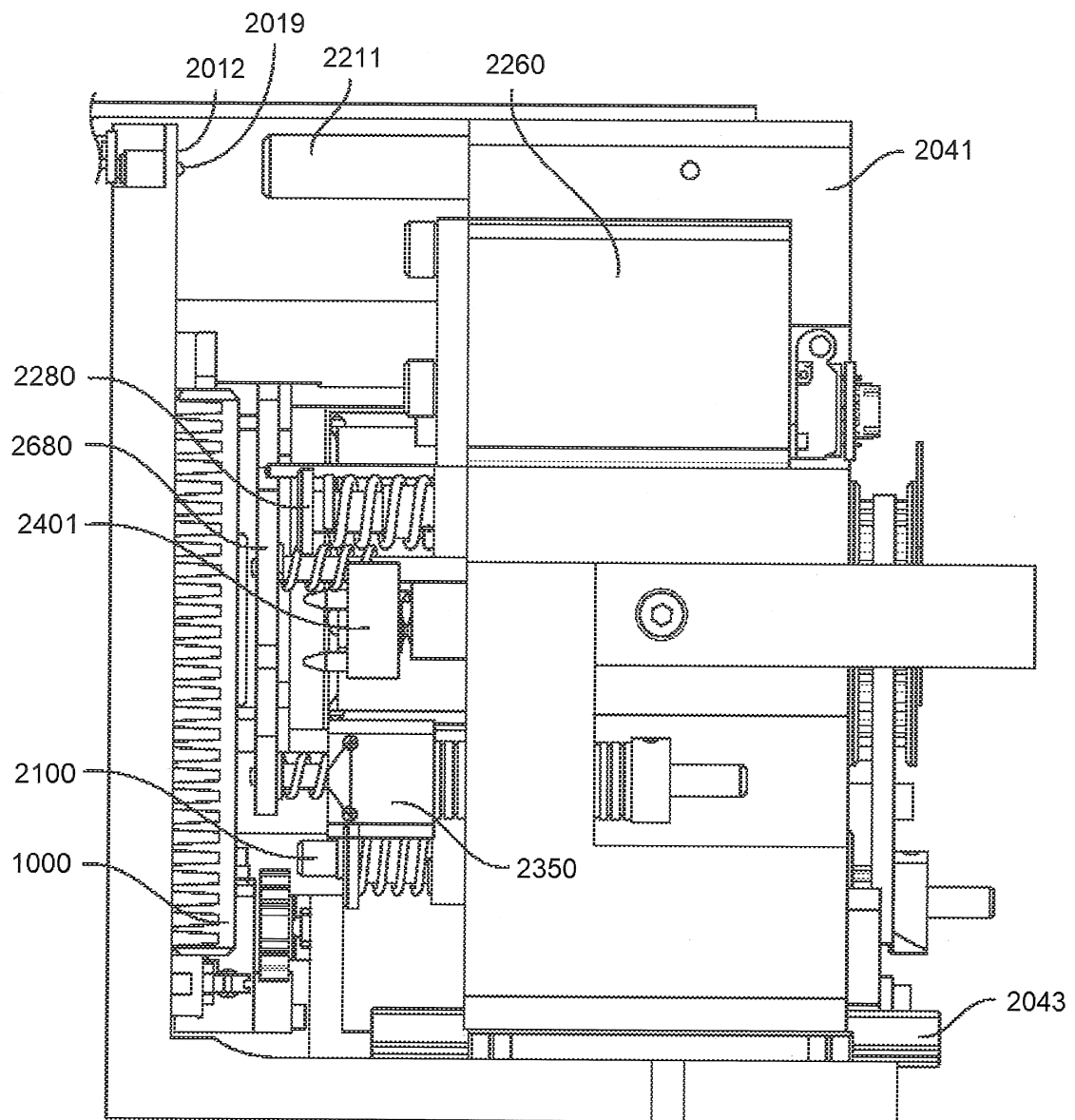


FIG. 16A

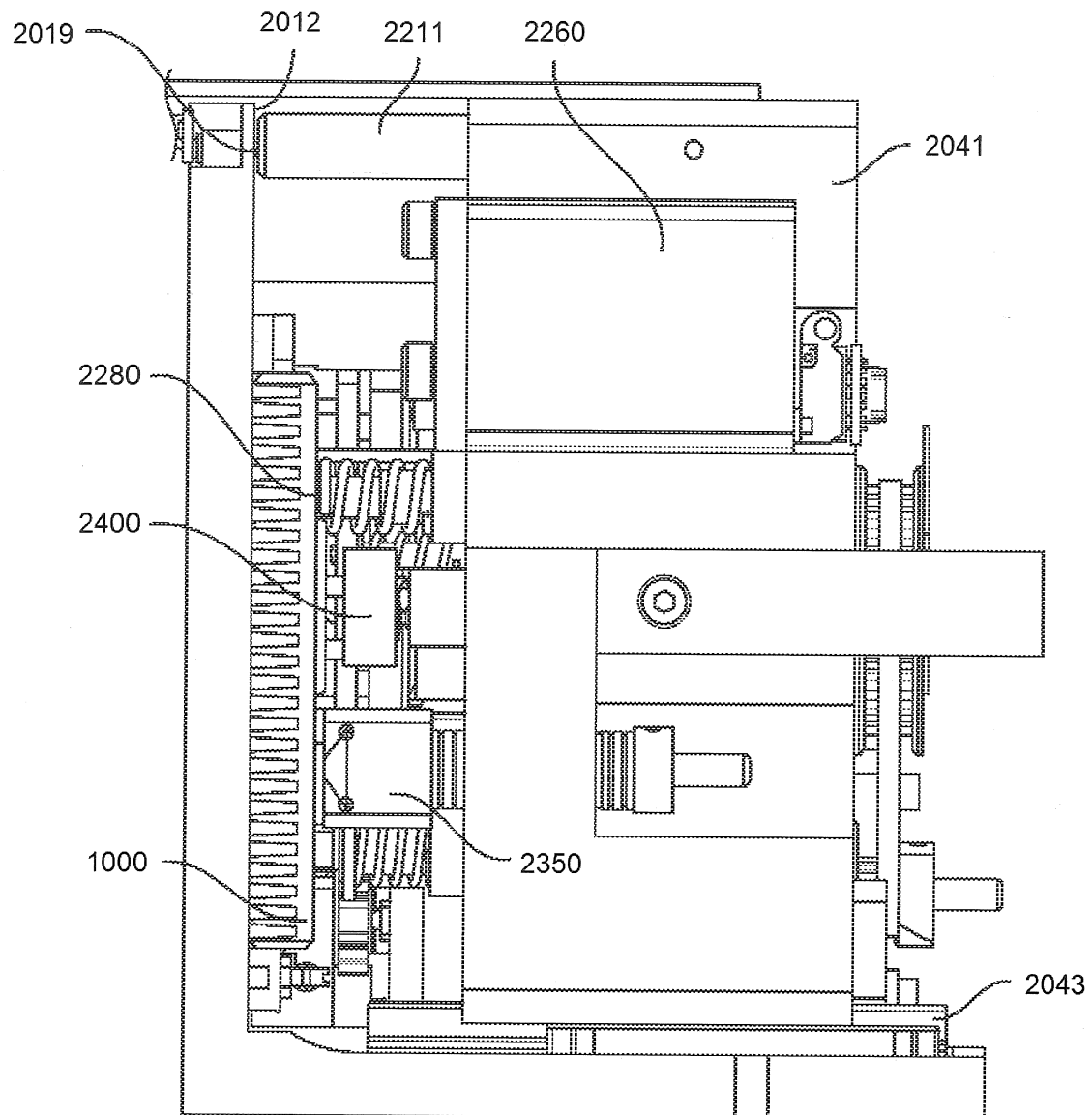


FIG. 16B

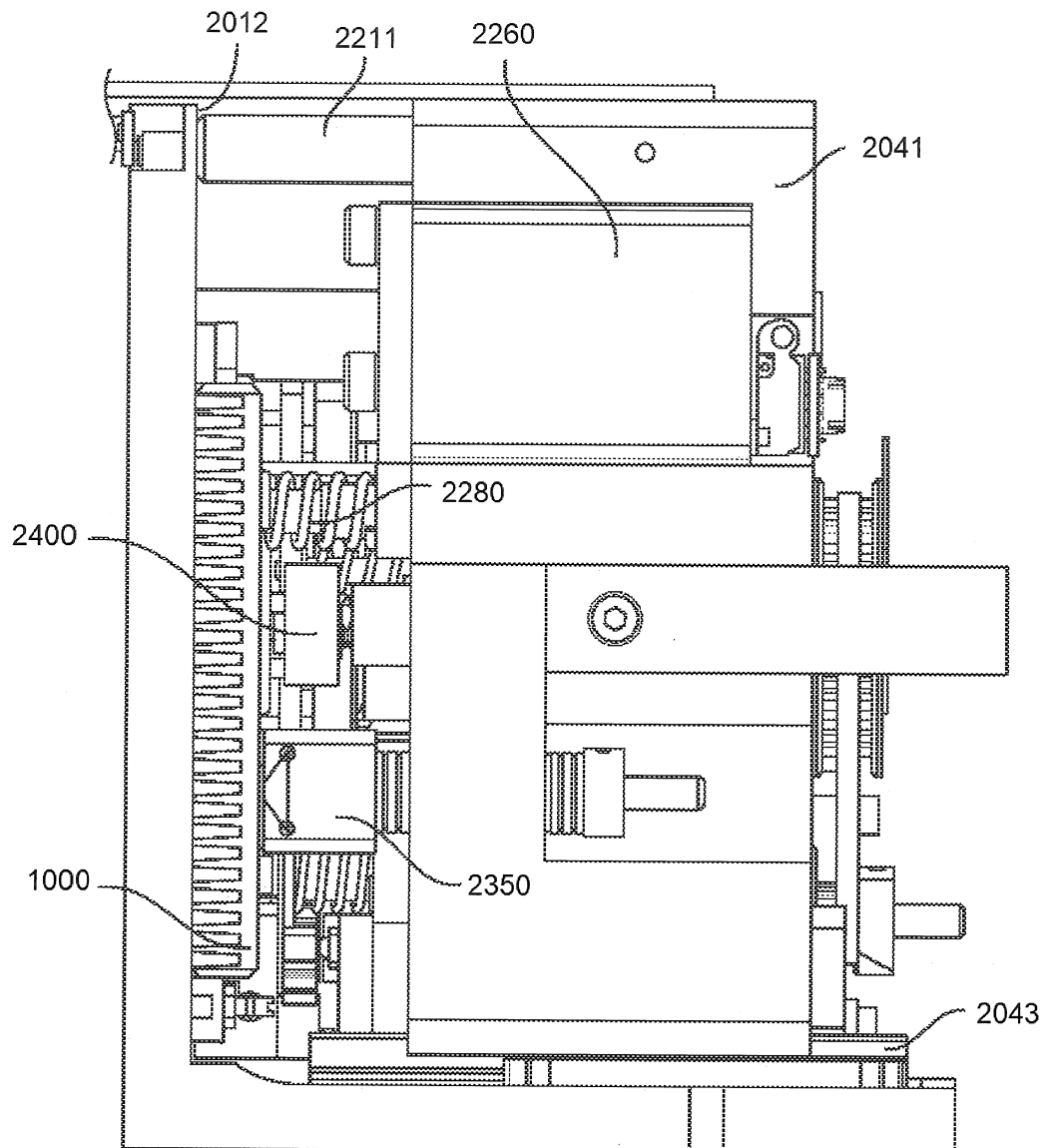


FIG. 16C

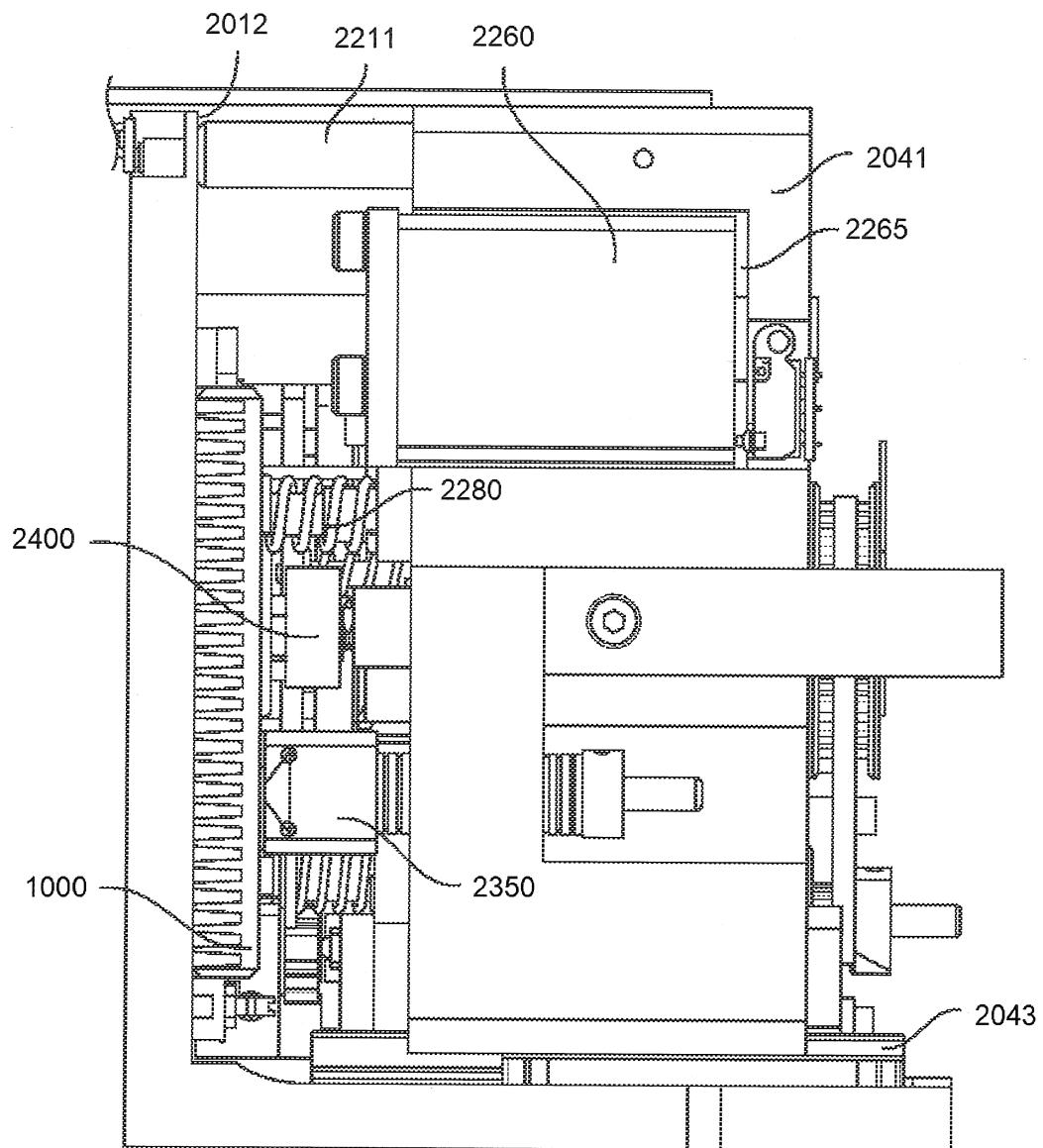


FIG. 16D

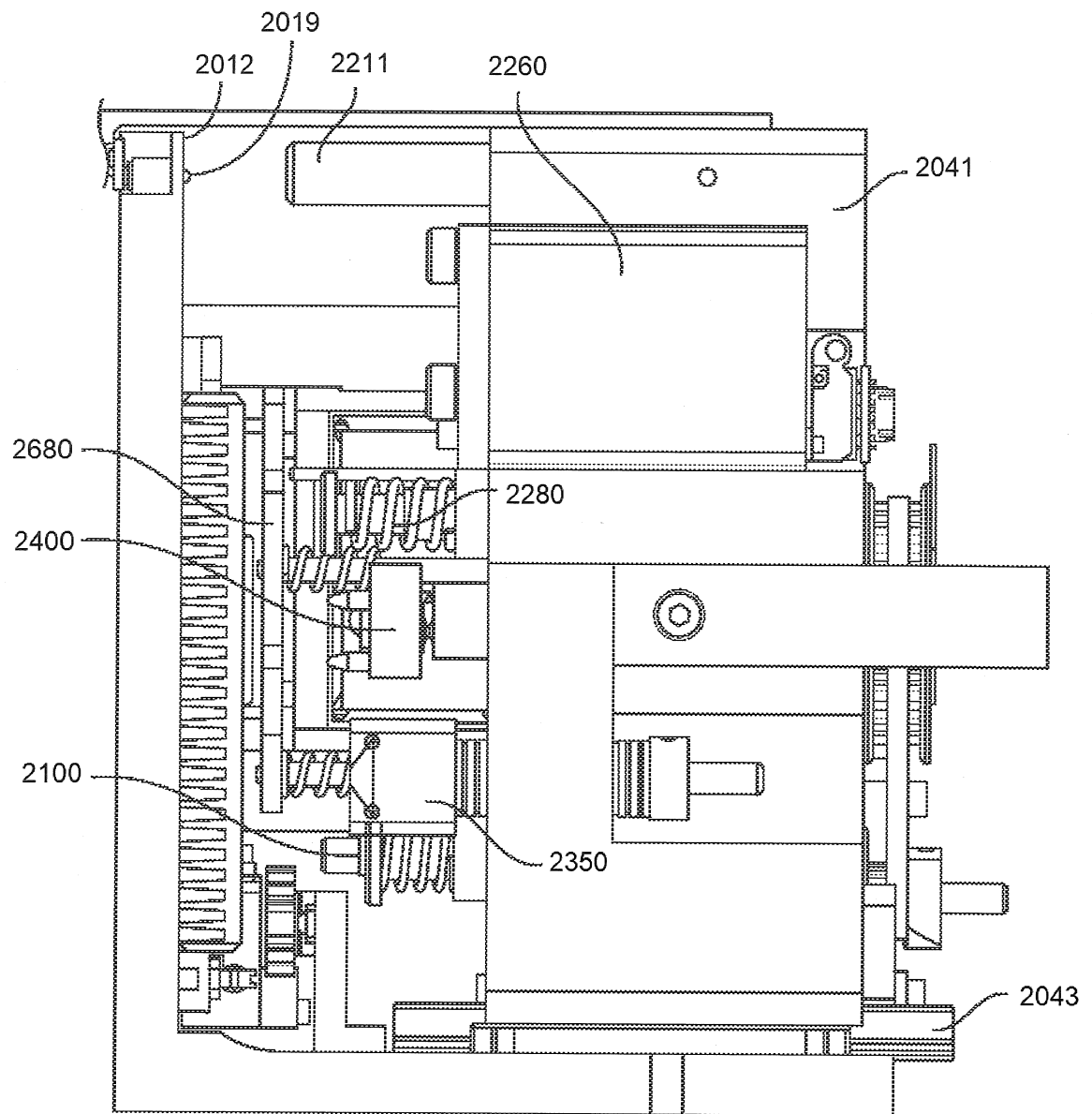


FIG. 16E

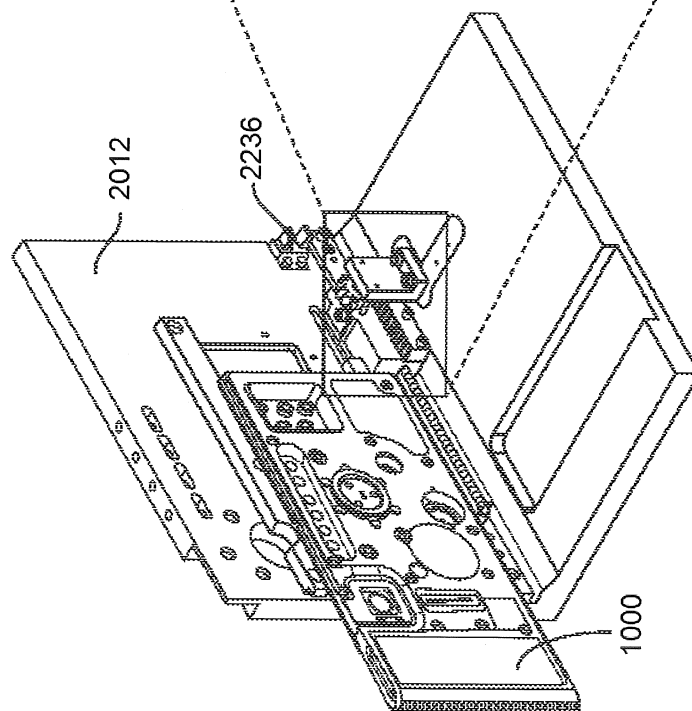


FIG. 17A

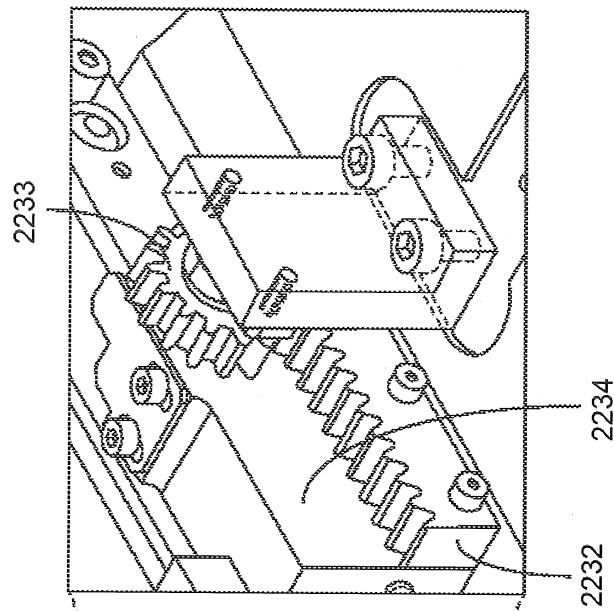


FIG. 17B

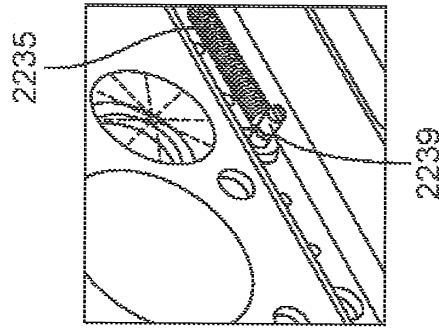


FIG. 17C

FIG. 19B

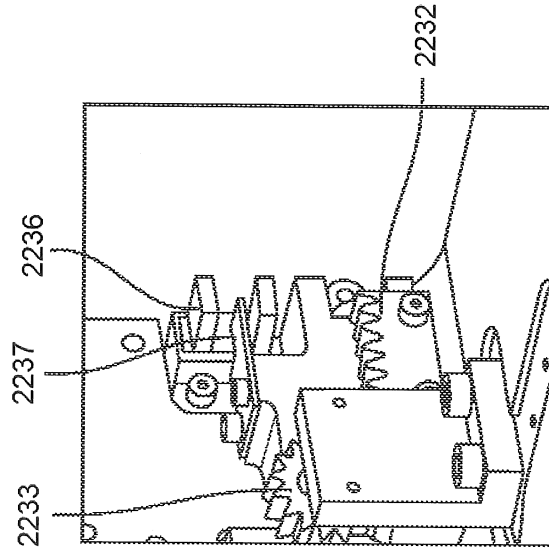
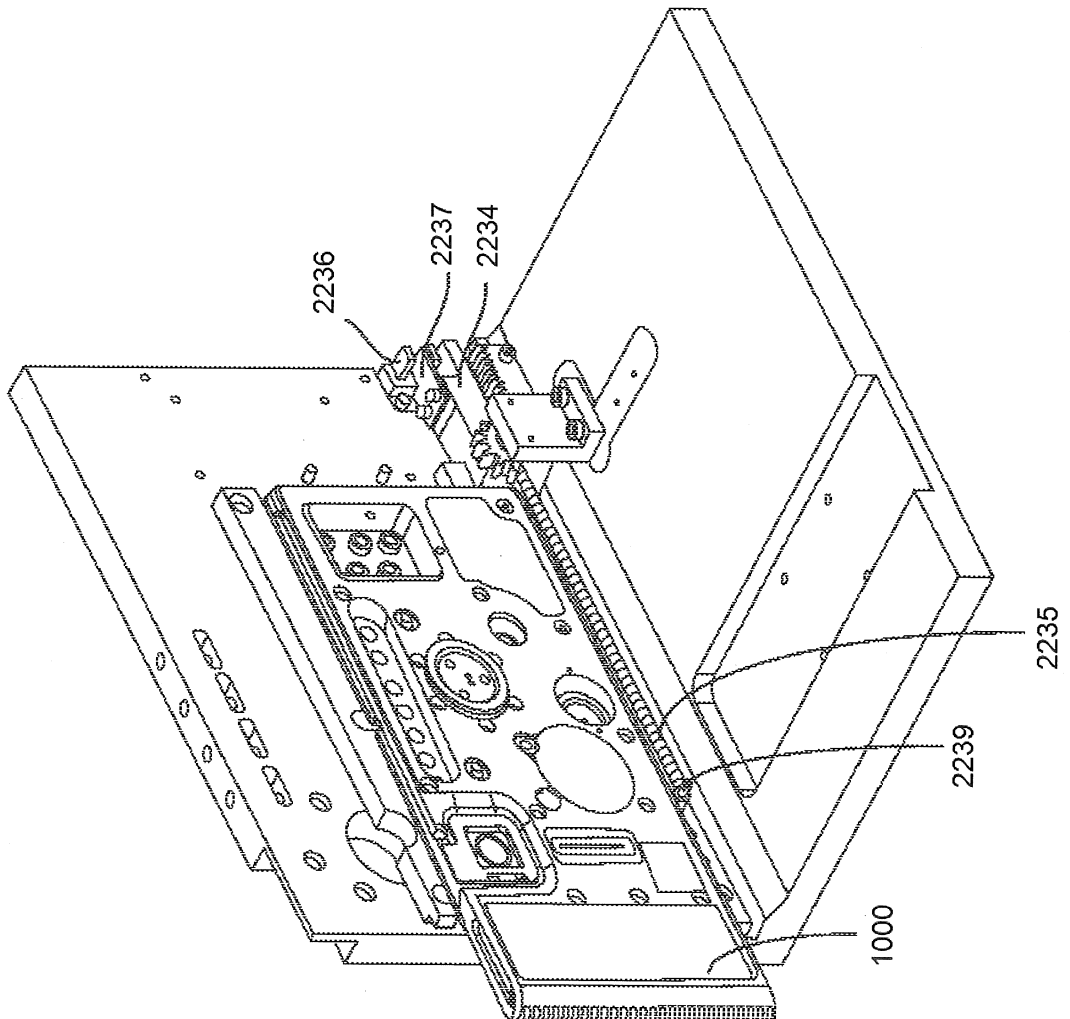


FIG. 19A



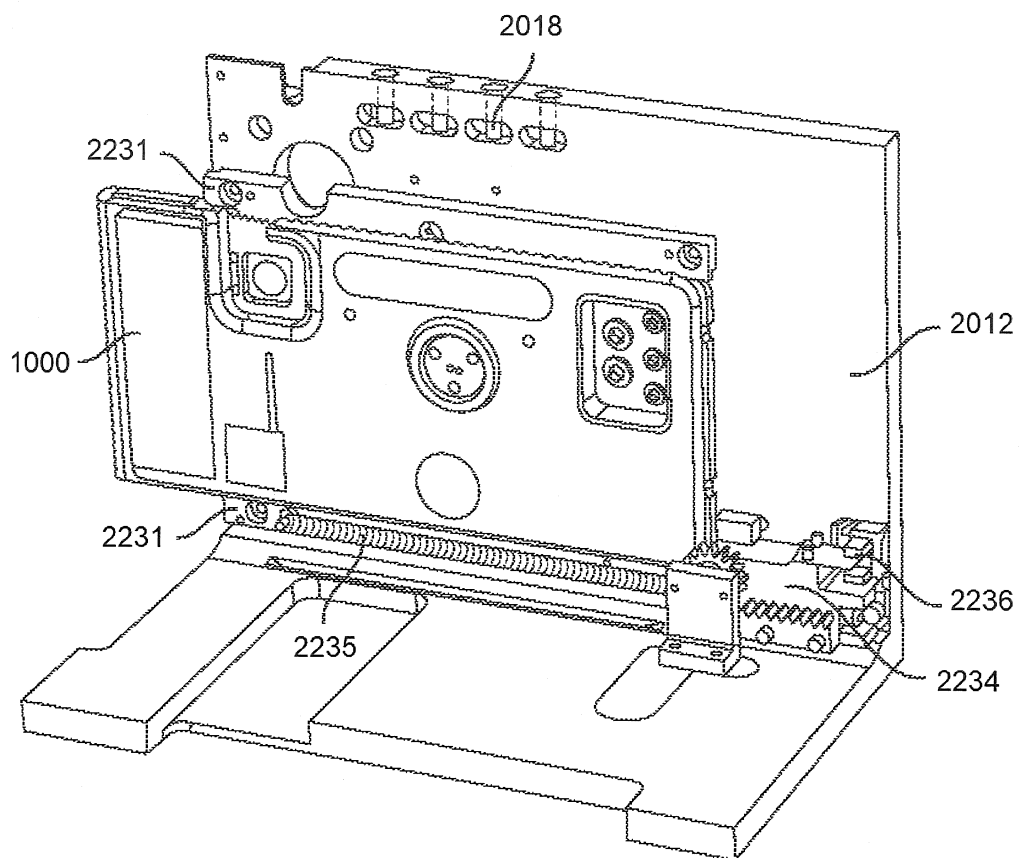


FIG. 19C

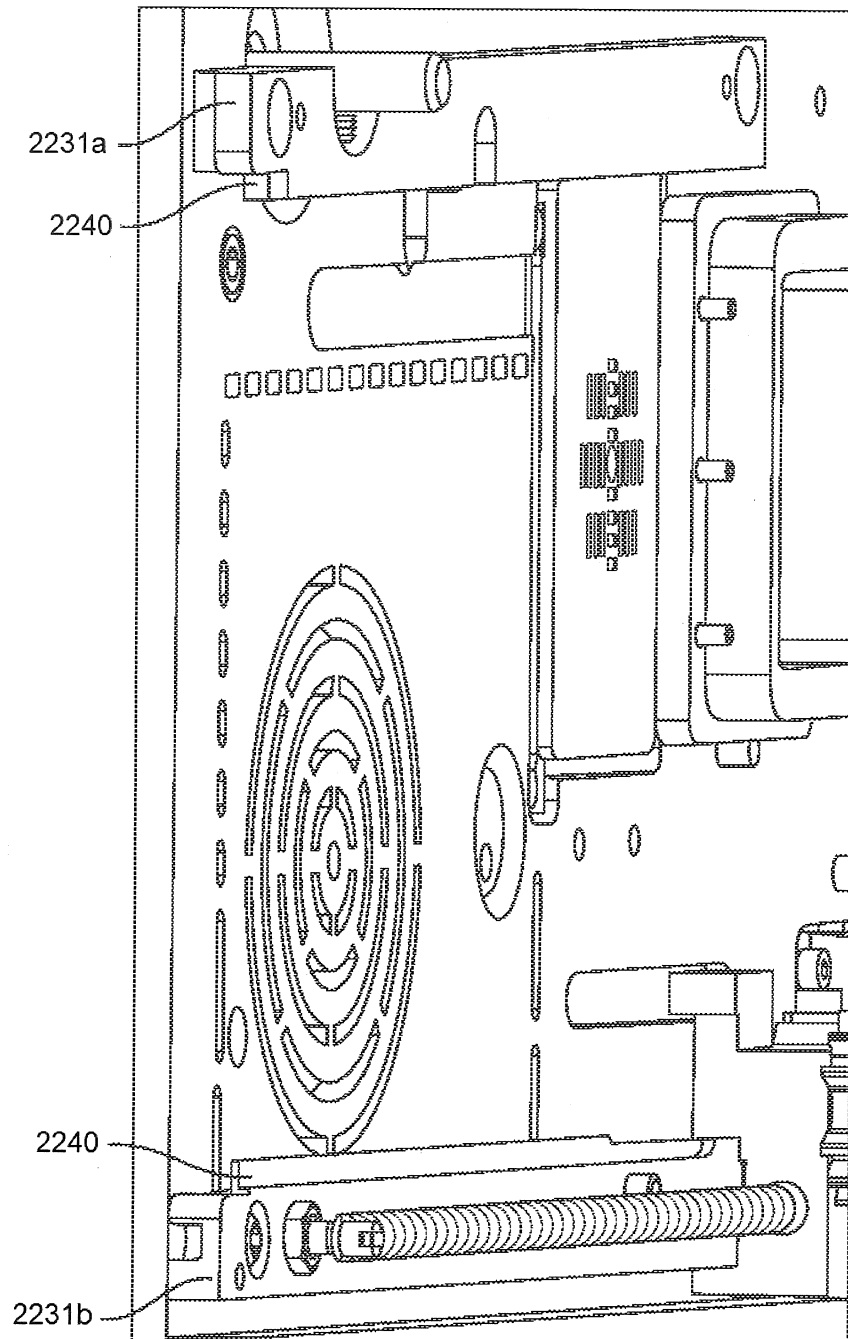


FIG. 20

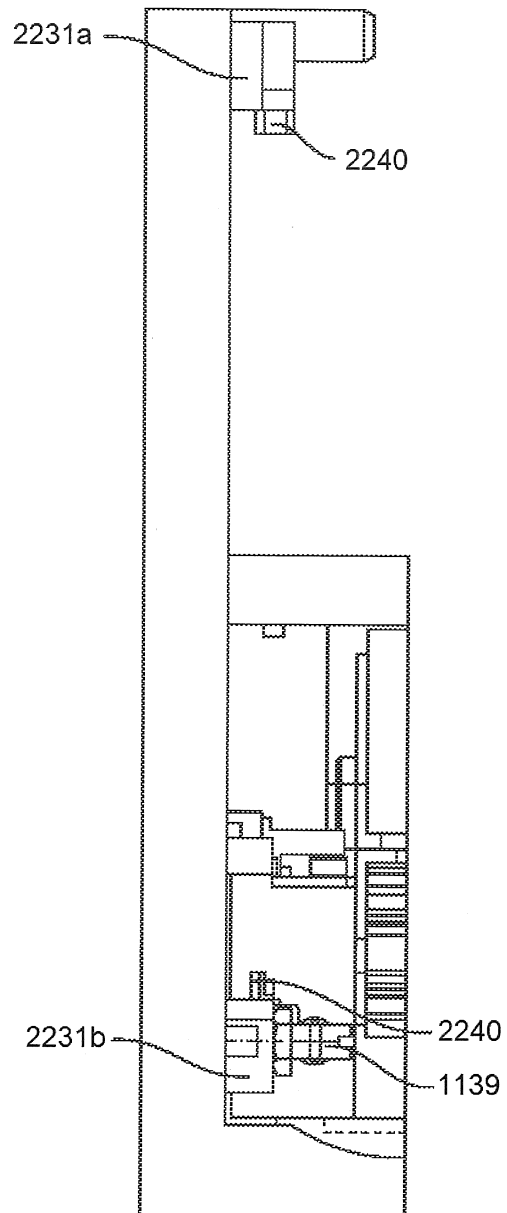


FIG. 21

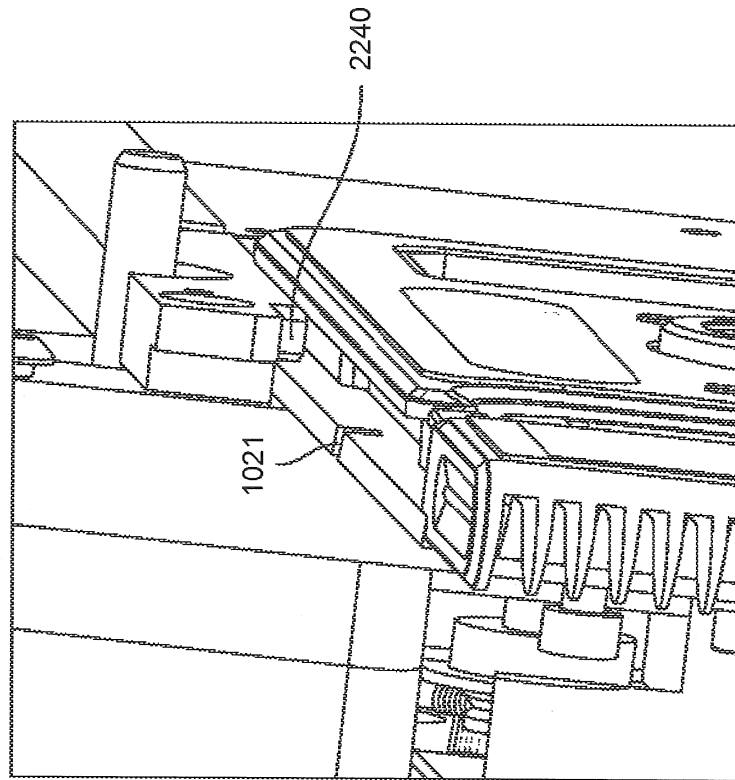


FIG. 22B

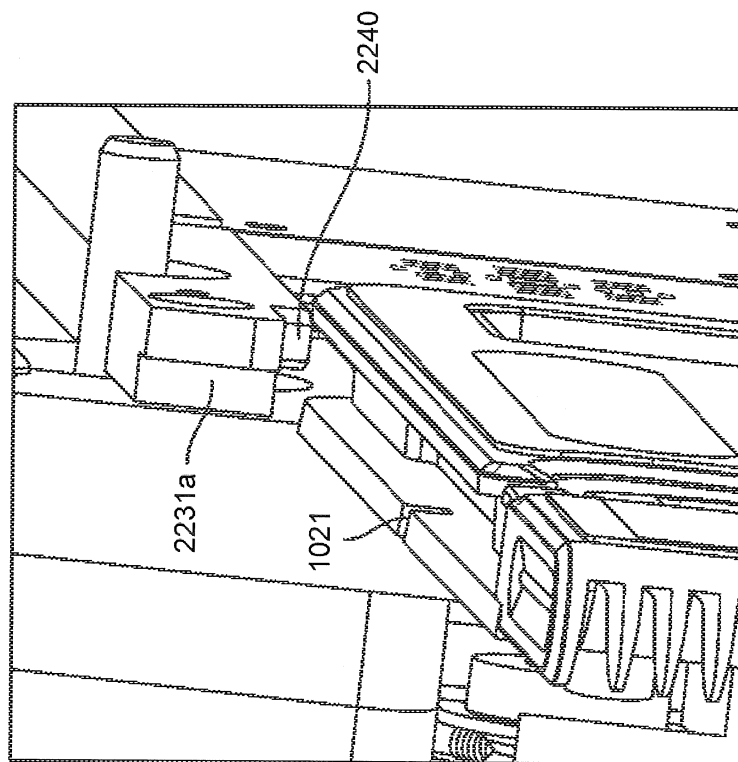


FIG. 22A

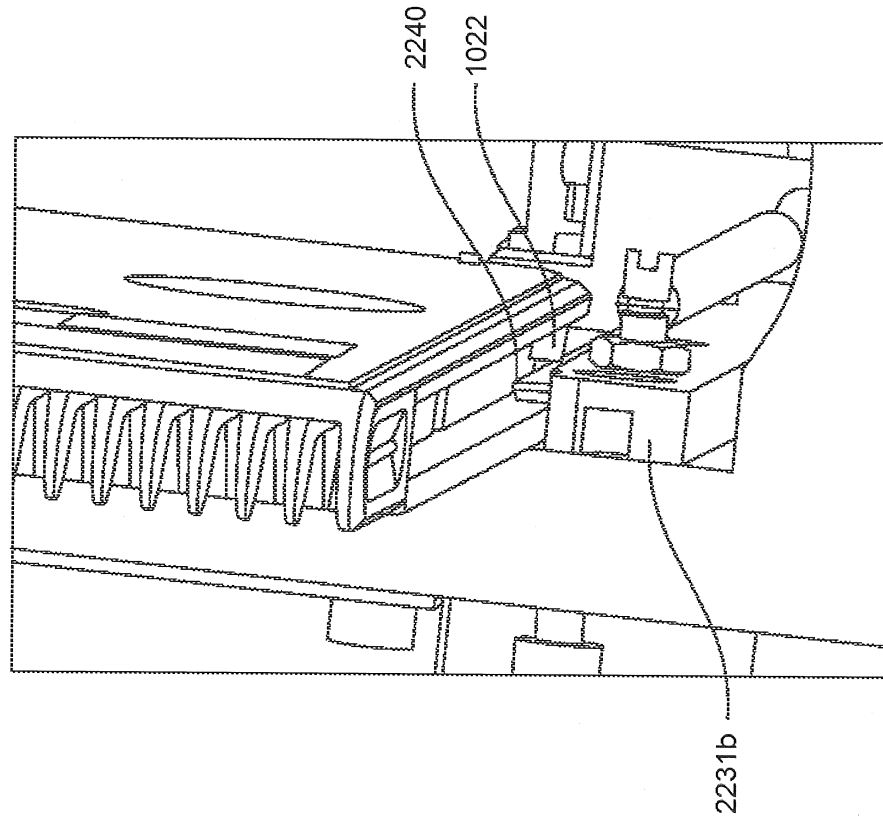


FIG. 23B

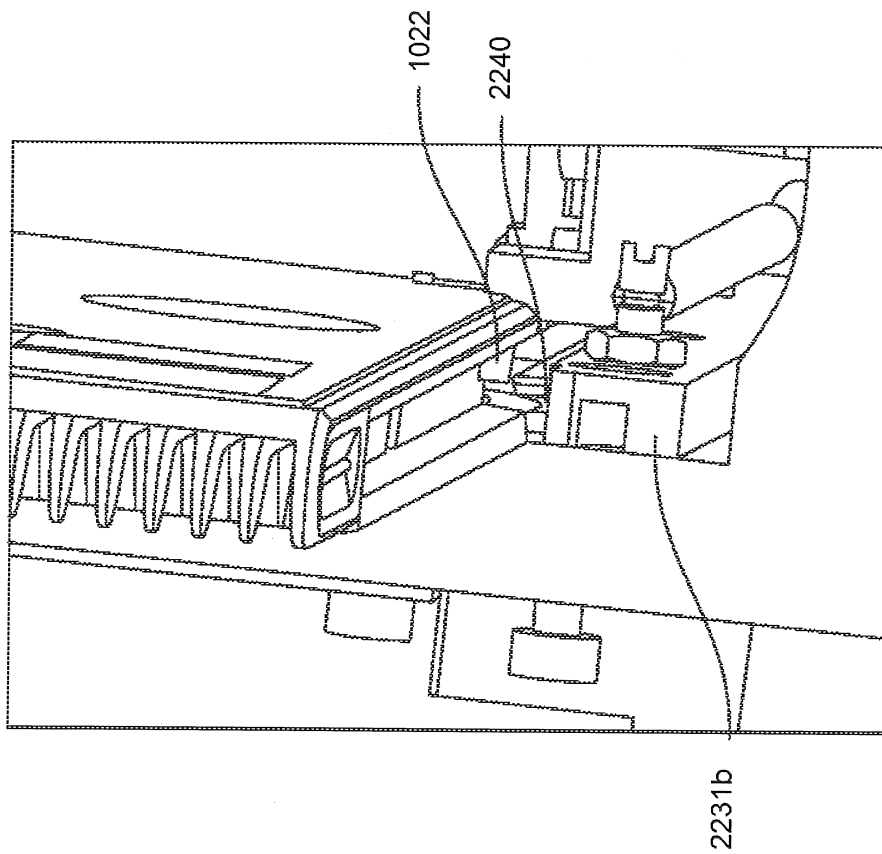


FIG. 23A

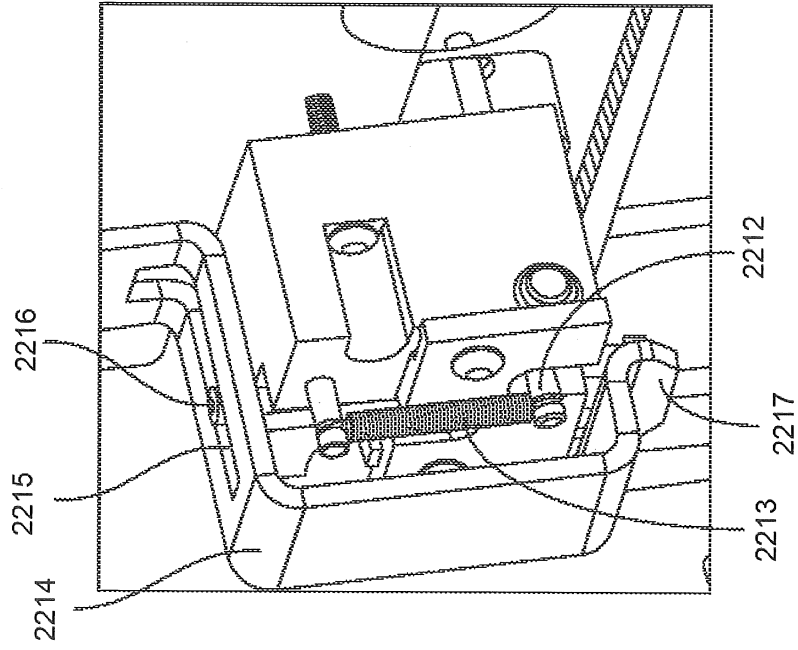


FIG. 25B

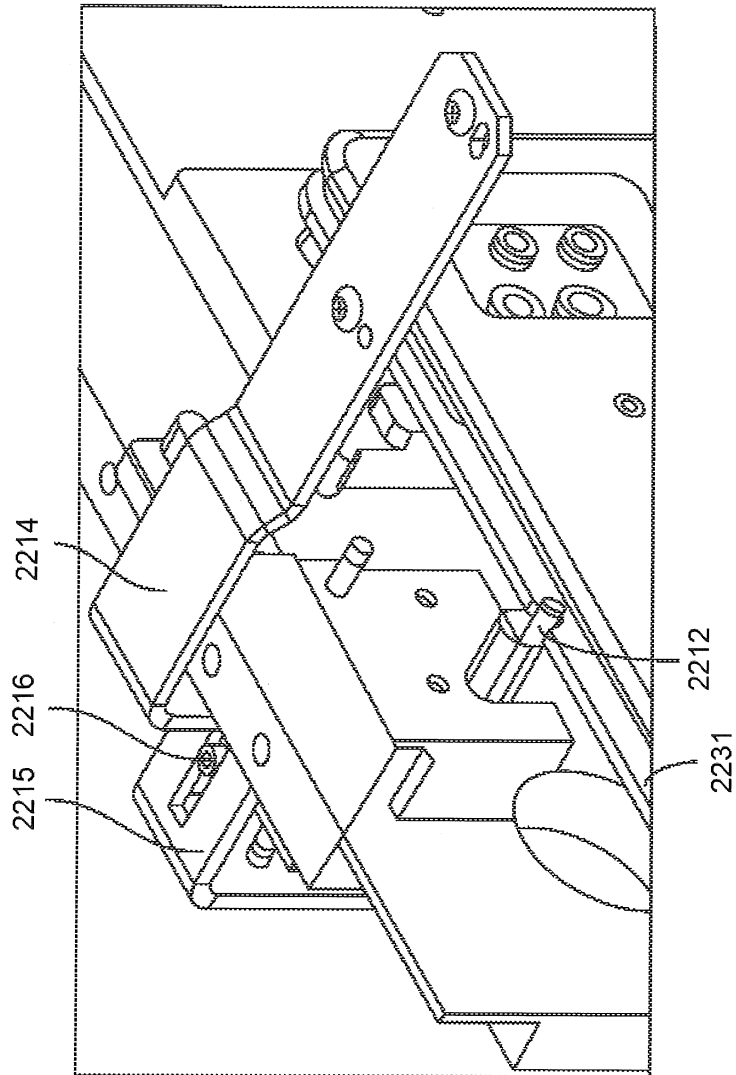


FIG. 25A

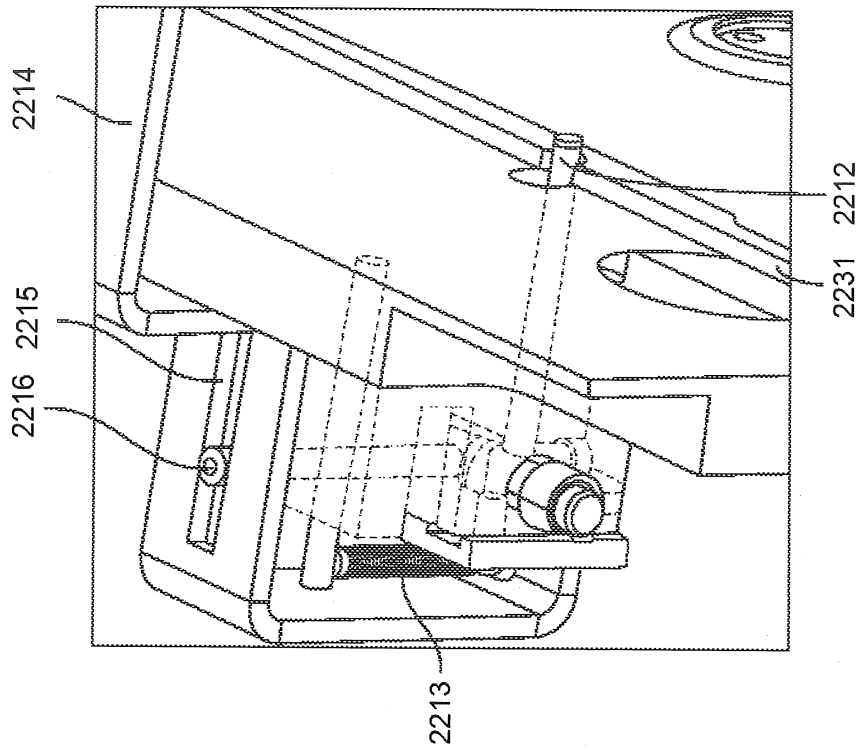


FIG. 25C

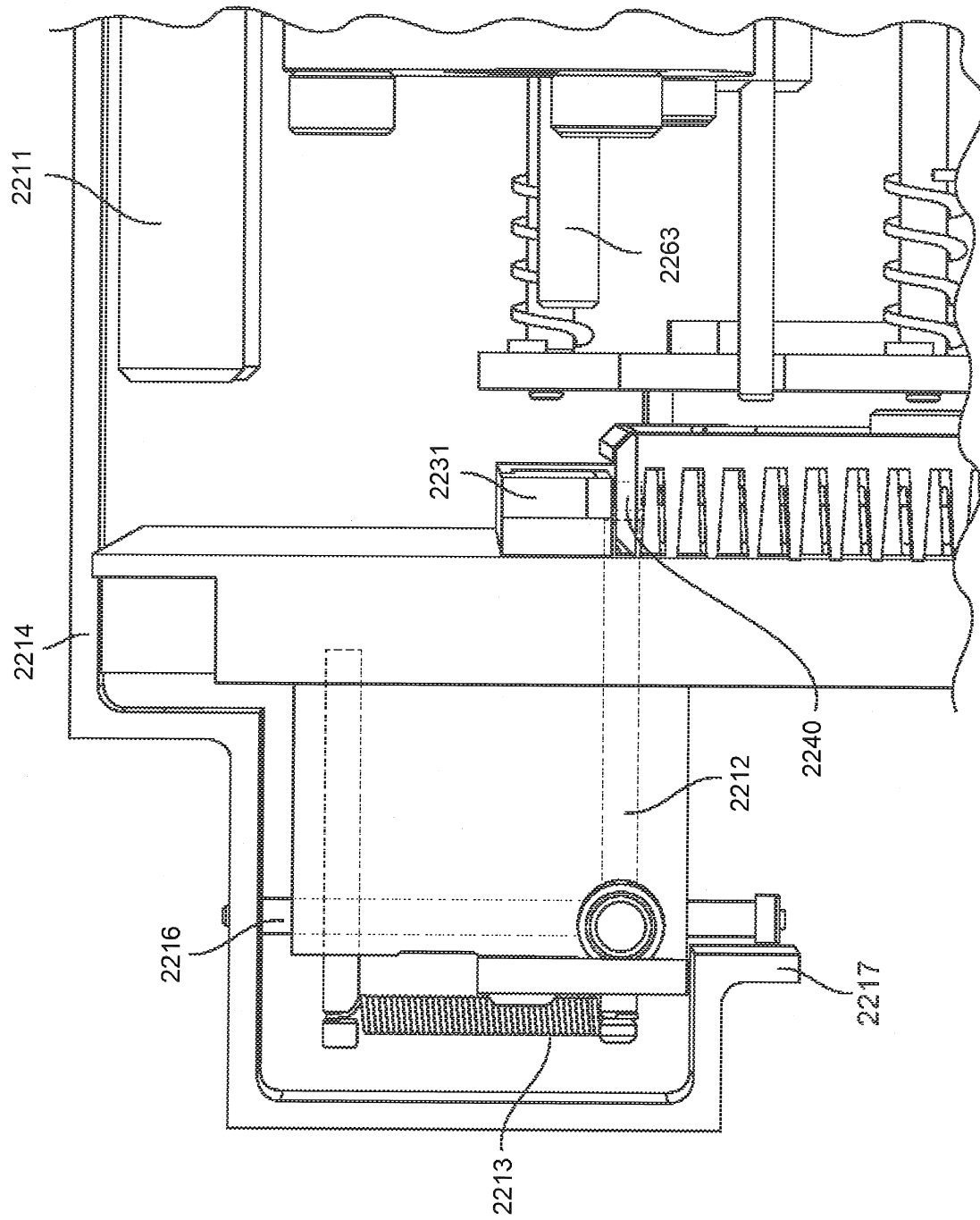


FIG. 25D

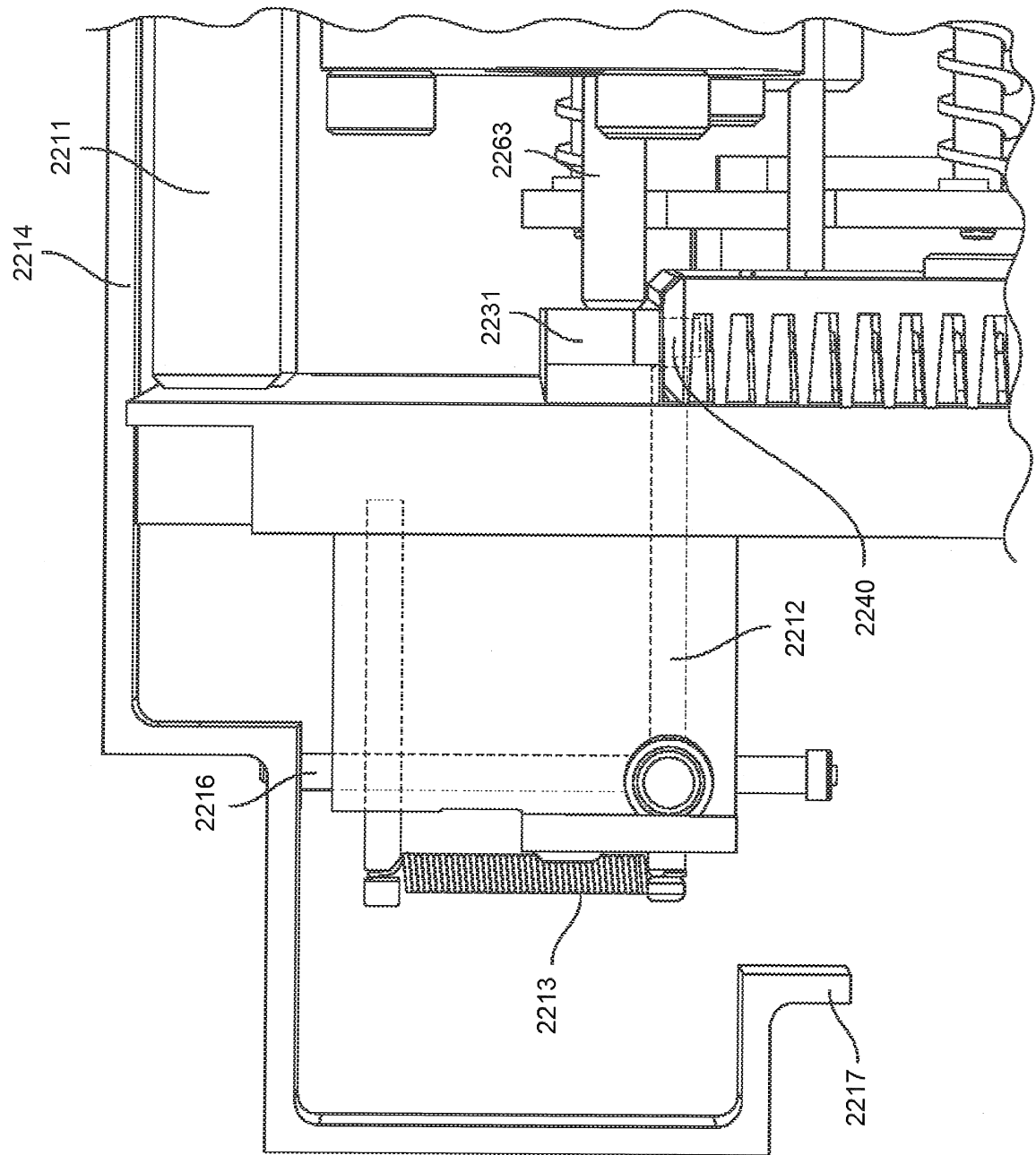


FIG. 26A

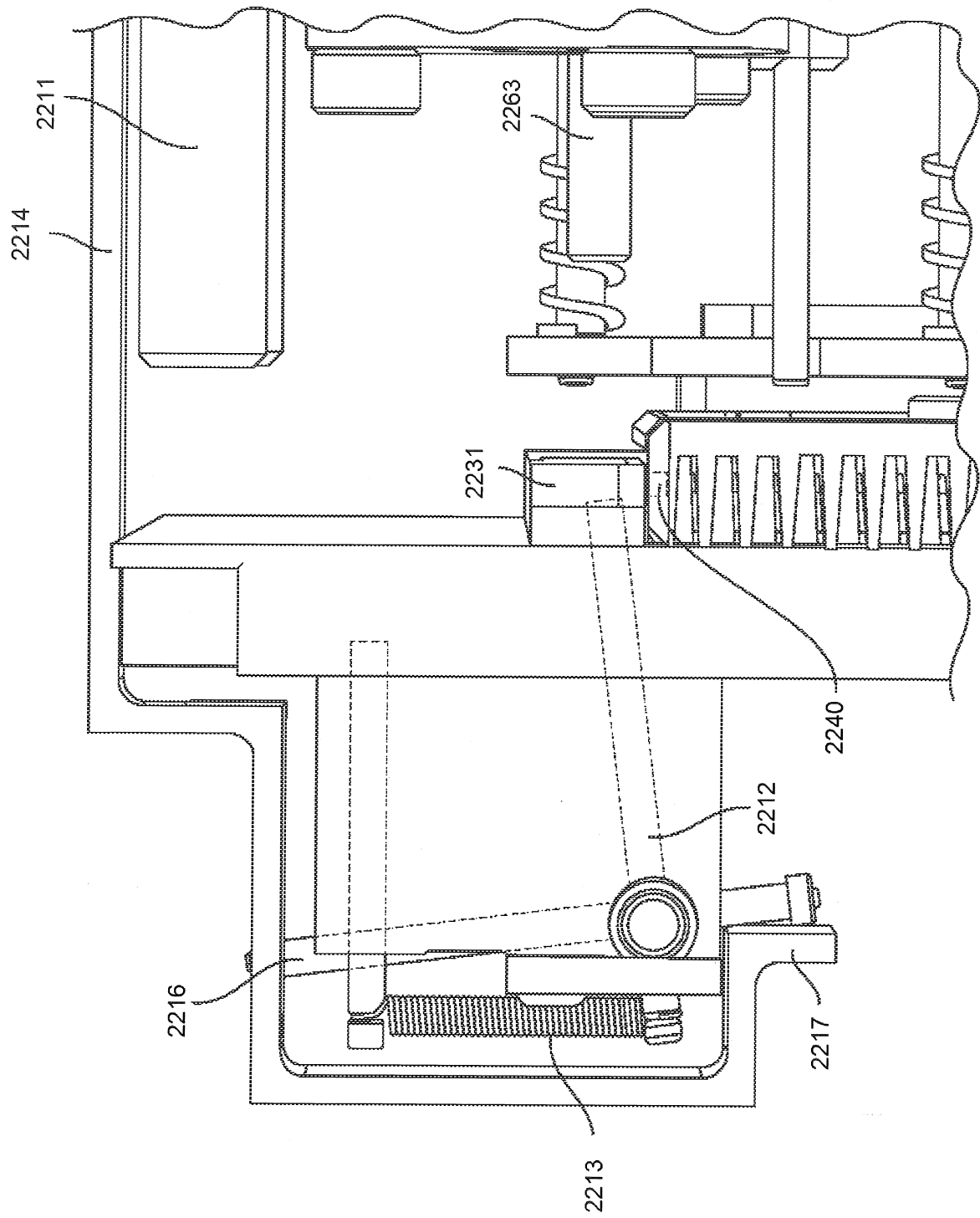


FIG. 27

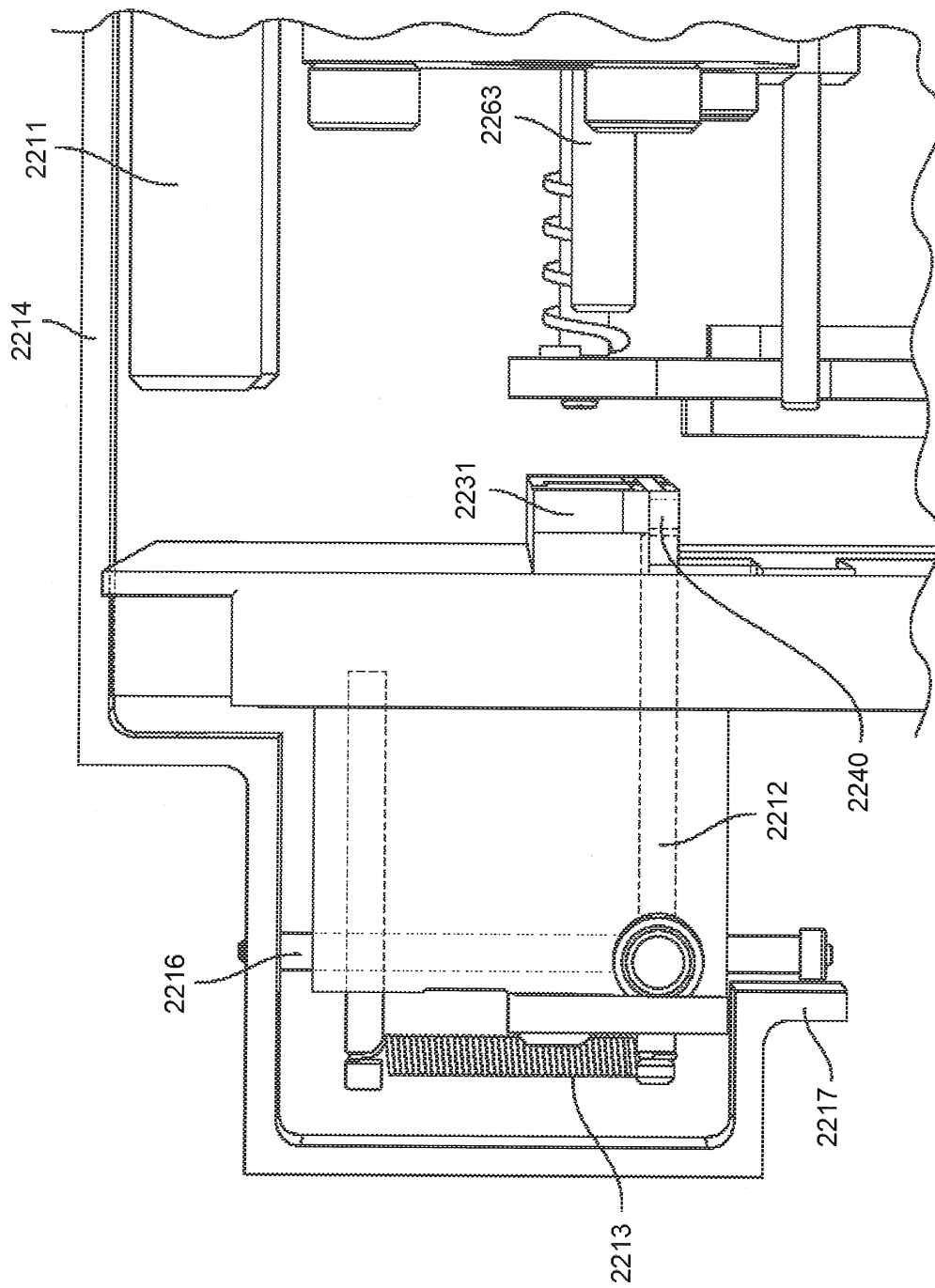


FIG. 28

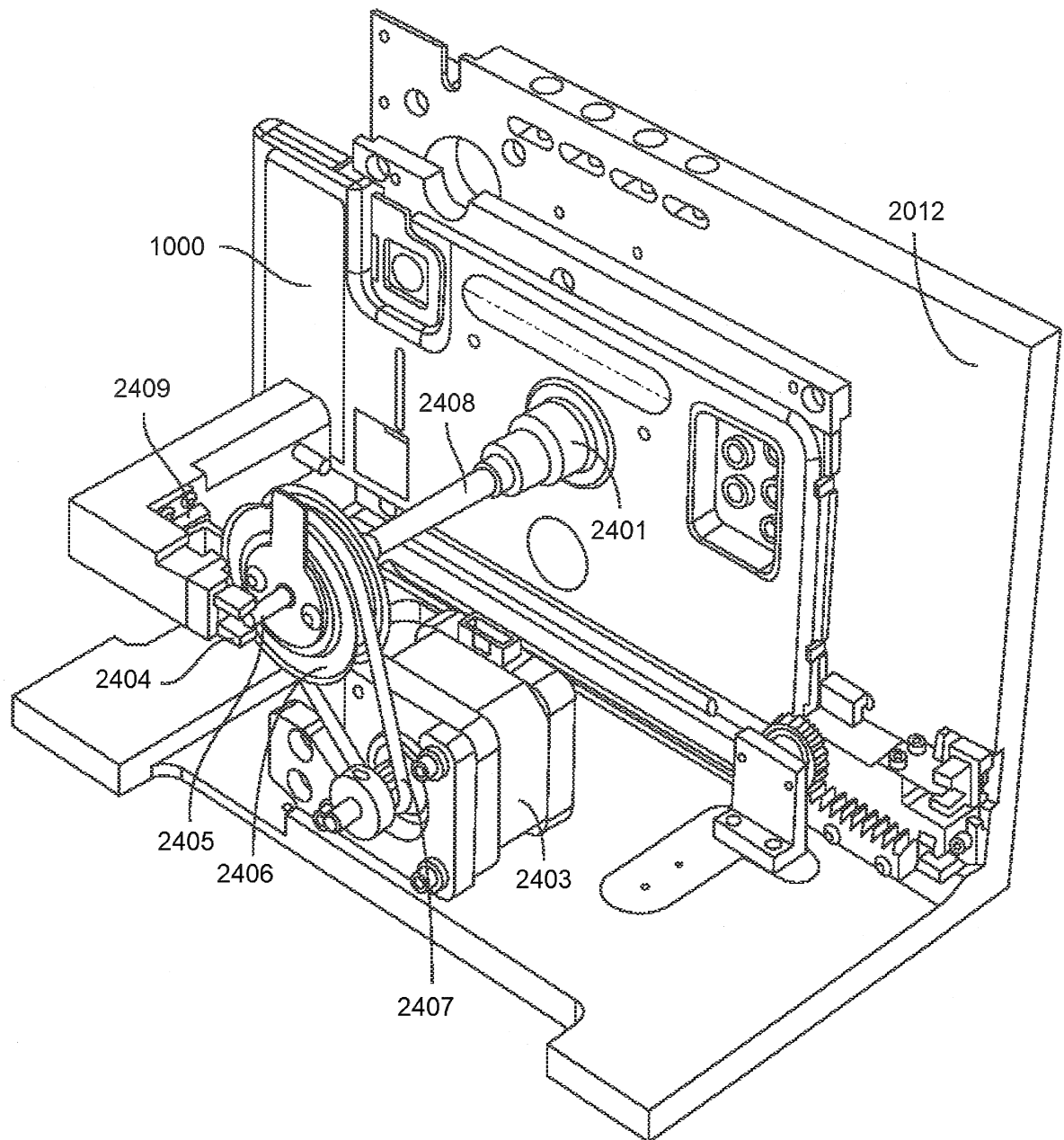


FIG. 29

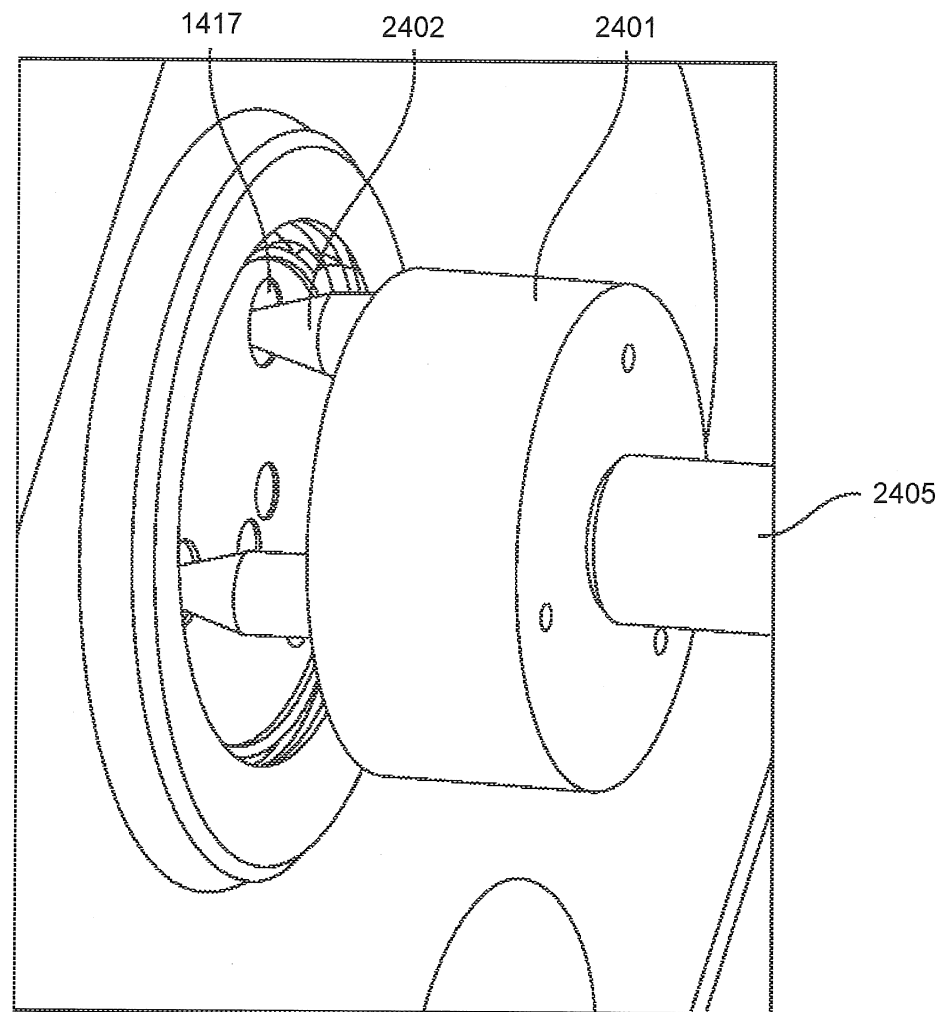


FIG. 30

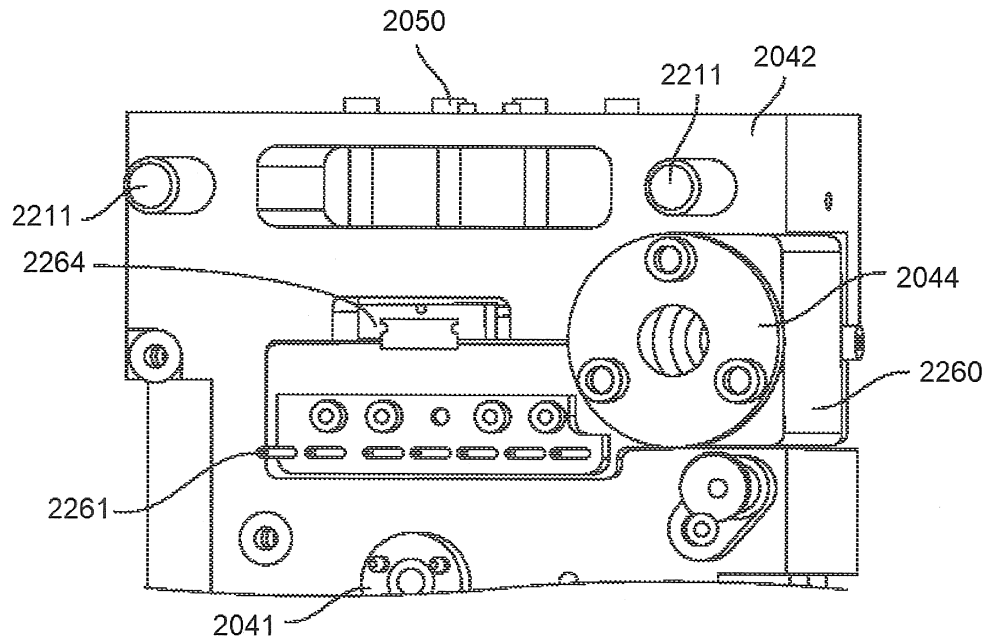


FIG. 31

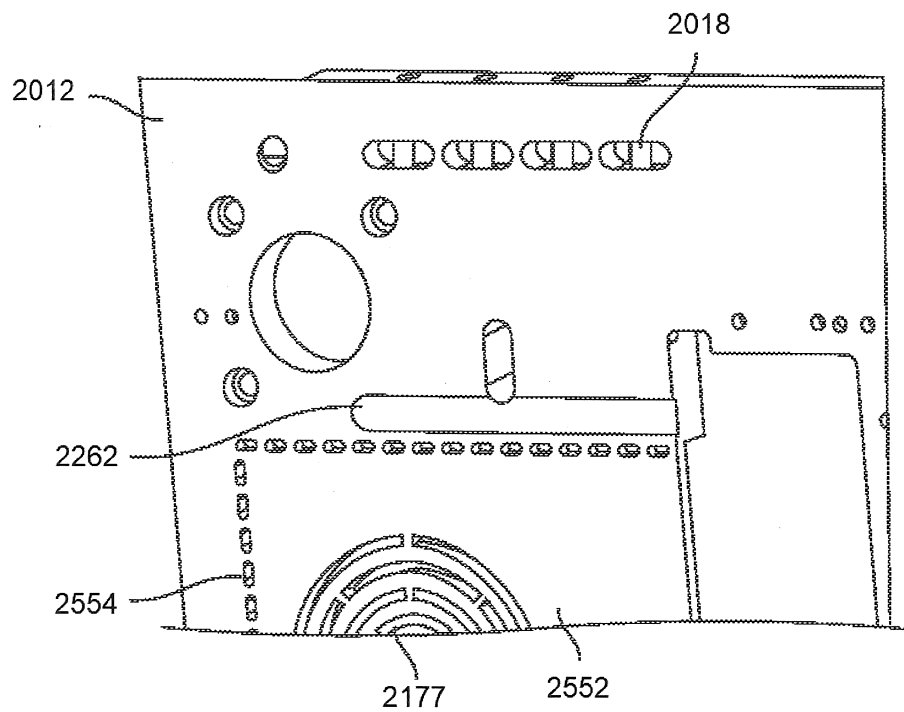


FIG. 32

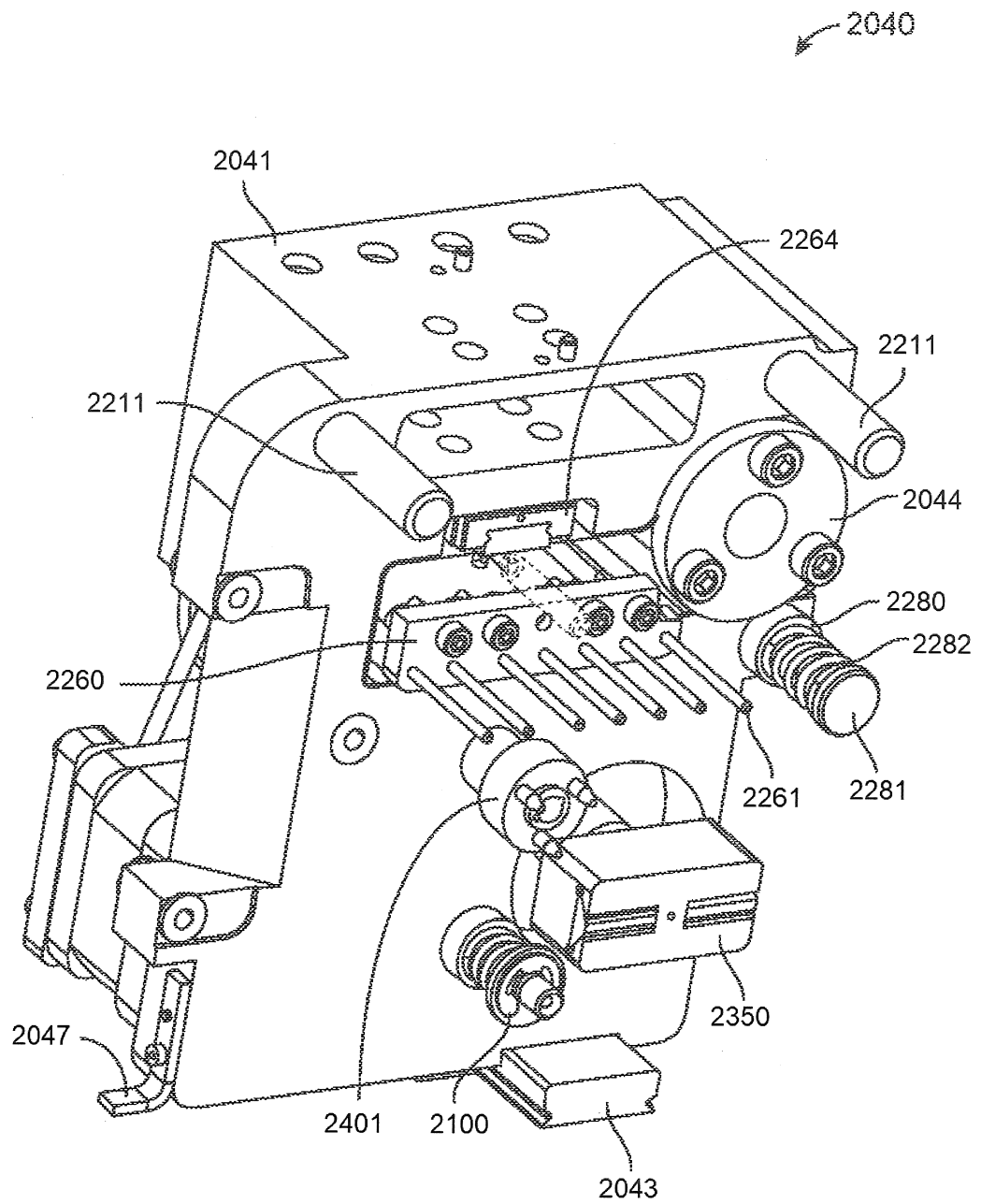


FIG. 33

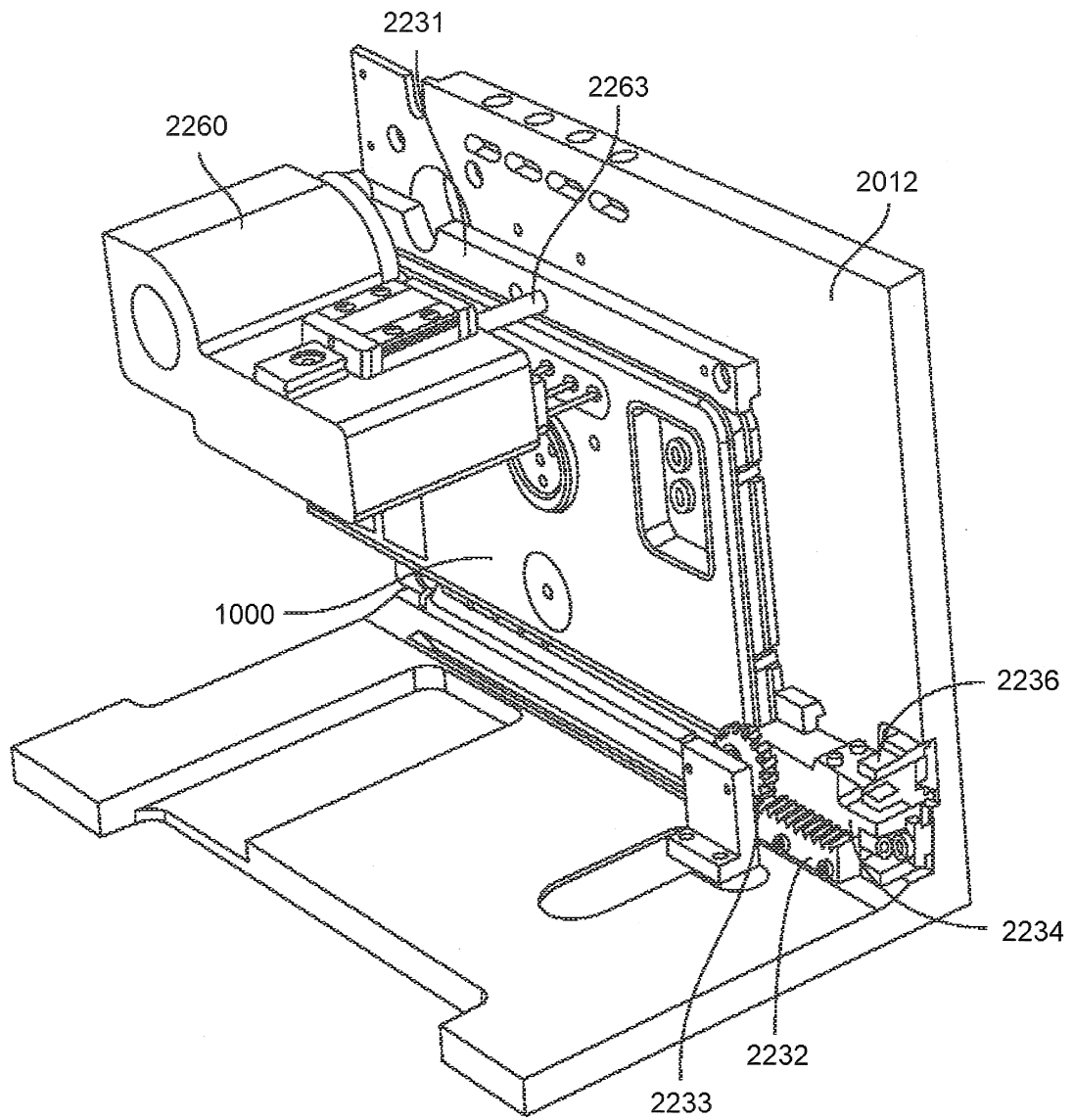


FIG. 34

FIG. 35

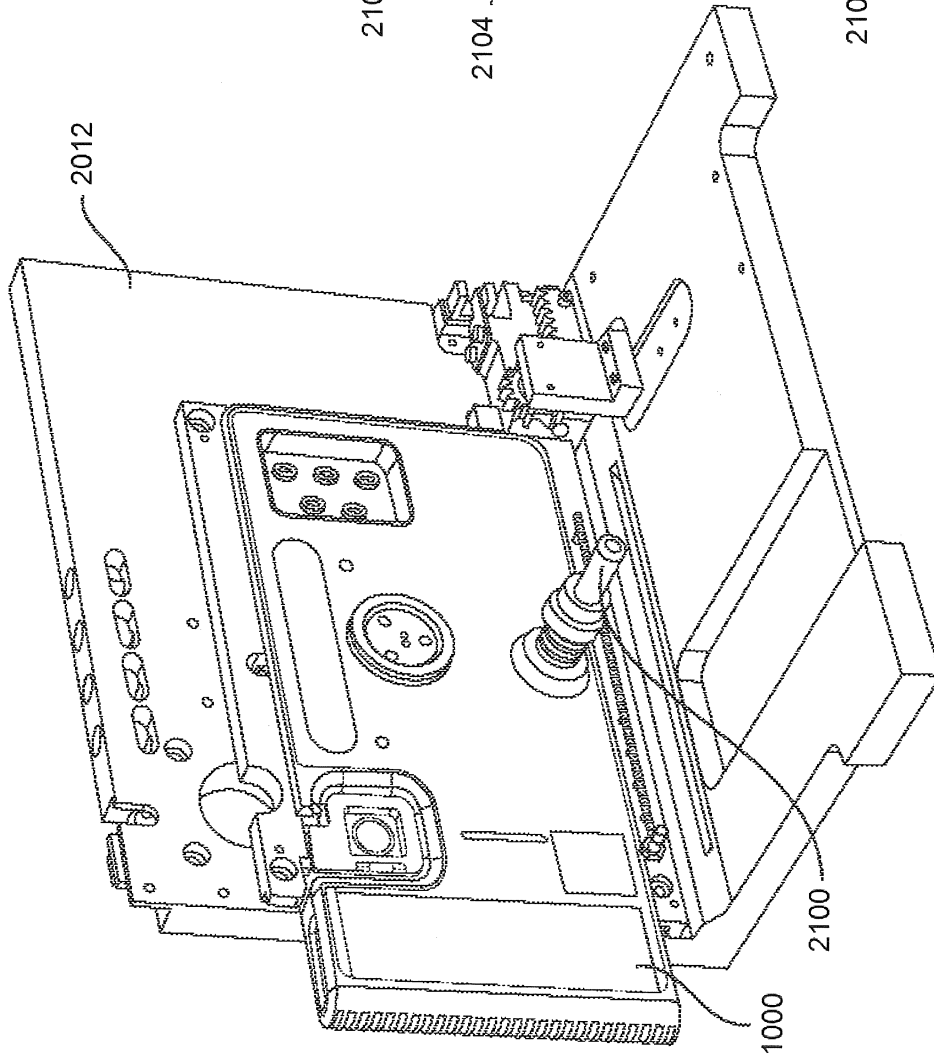


FIG. 36A

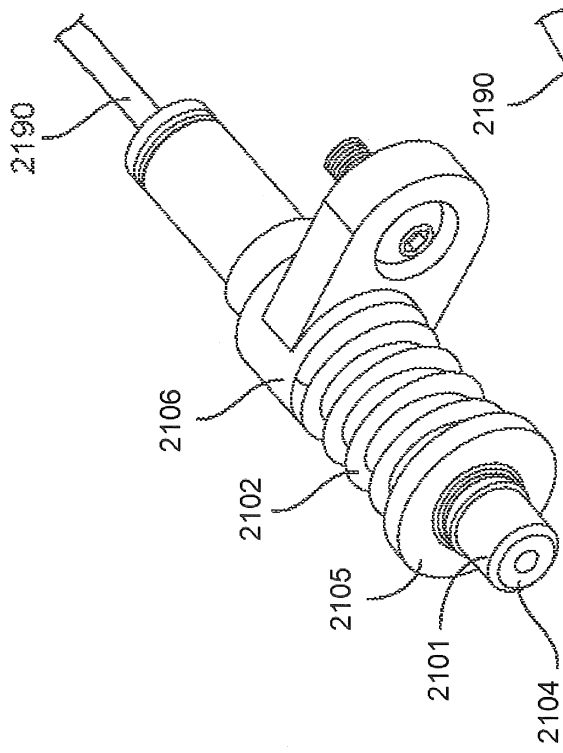
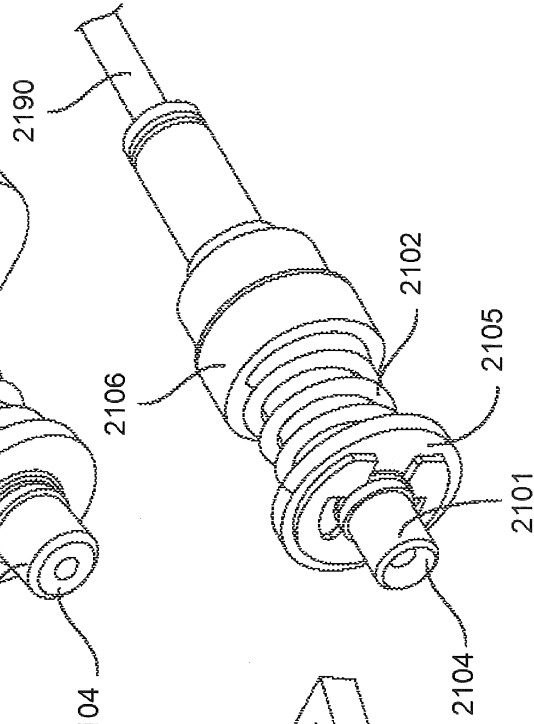


FIG. 37A



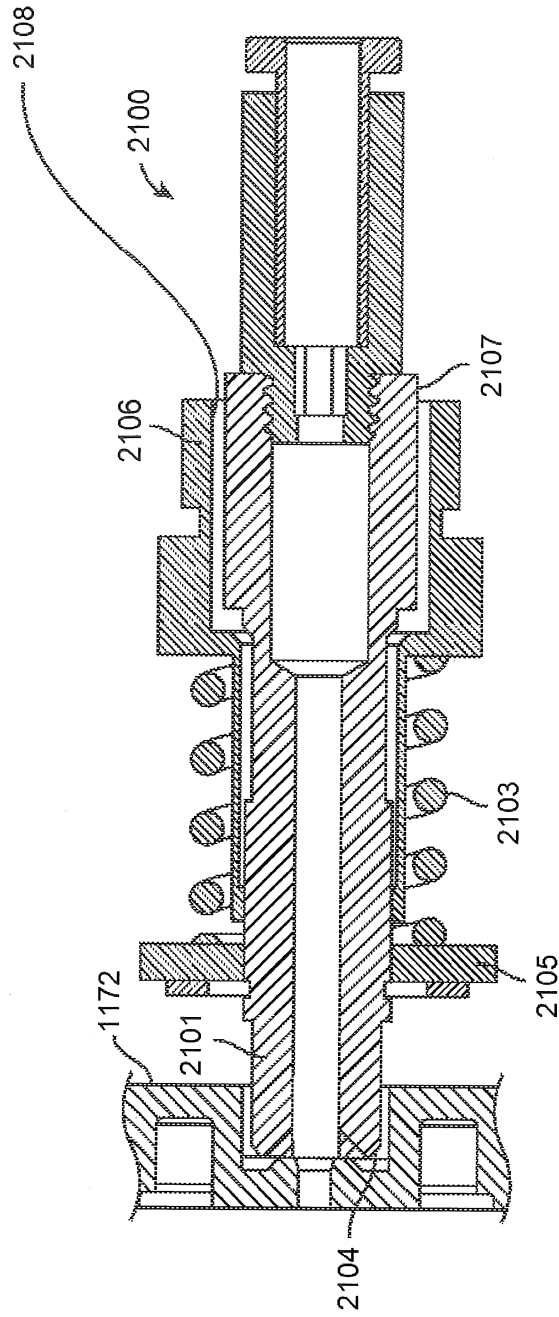


FIG. 36B

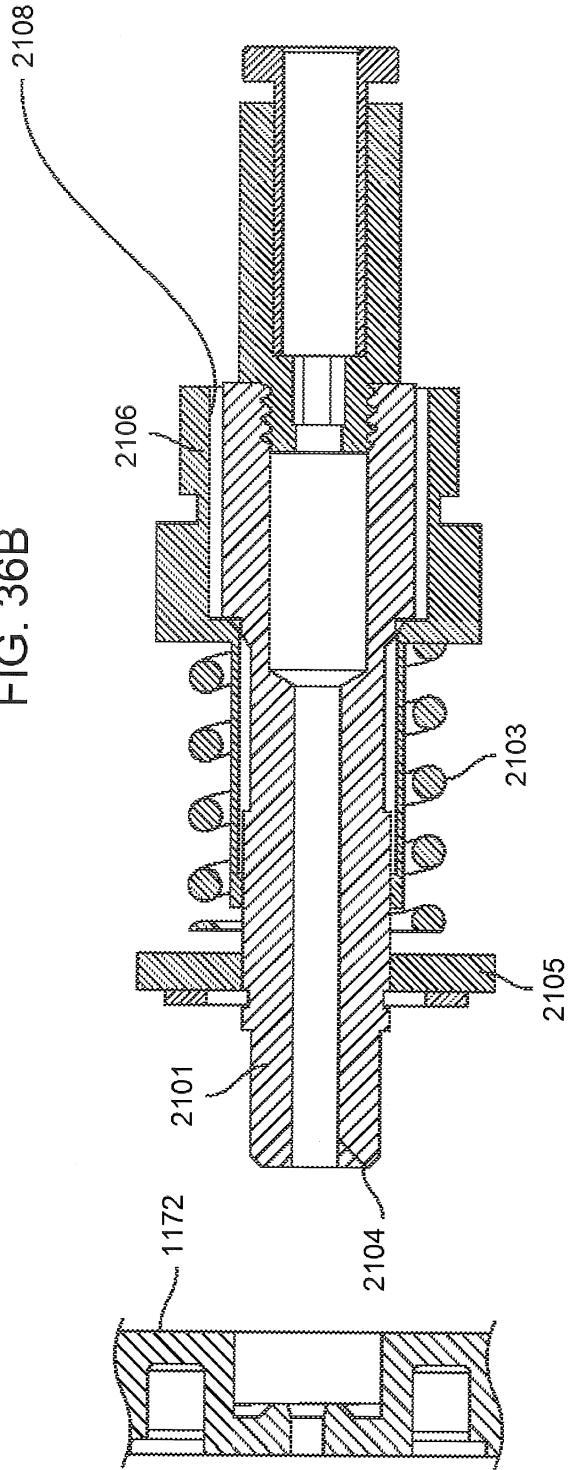


FIG. 36C

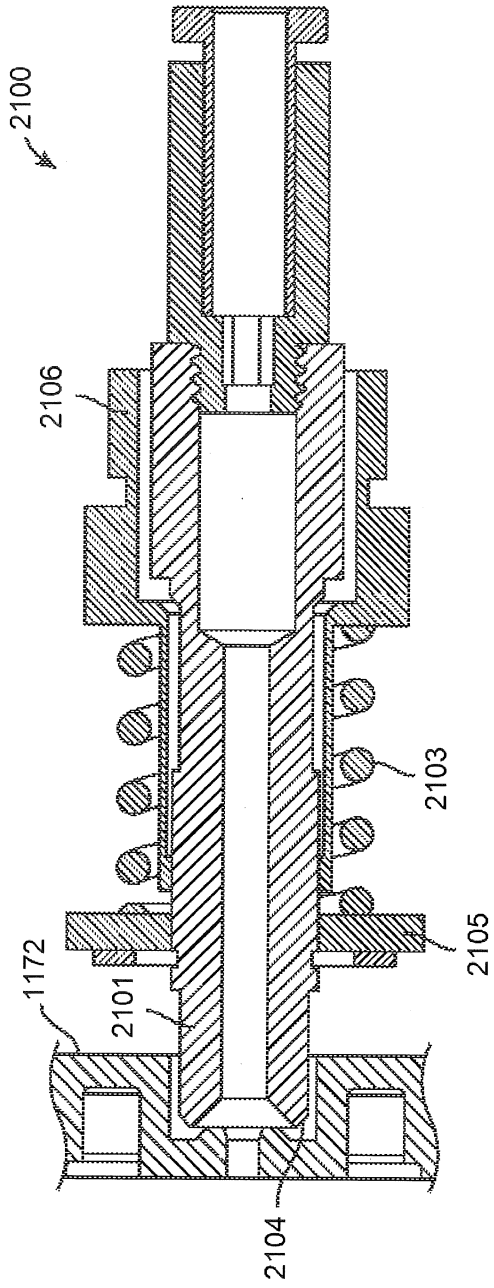


FIG. 37B

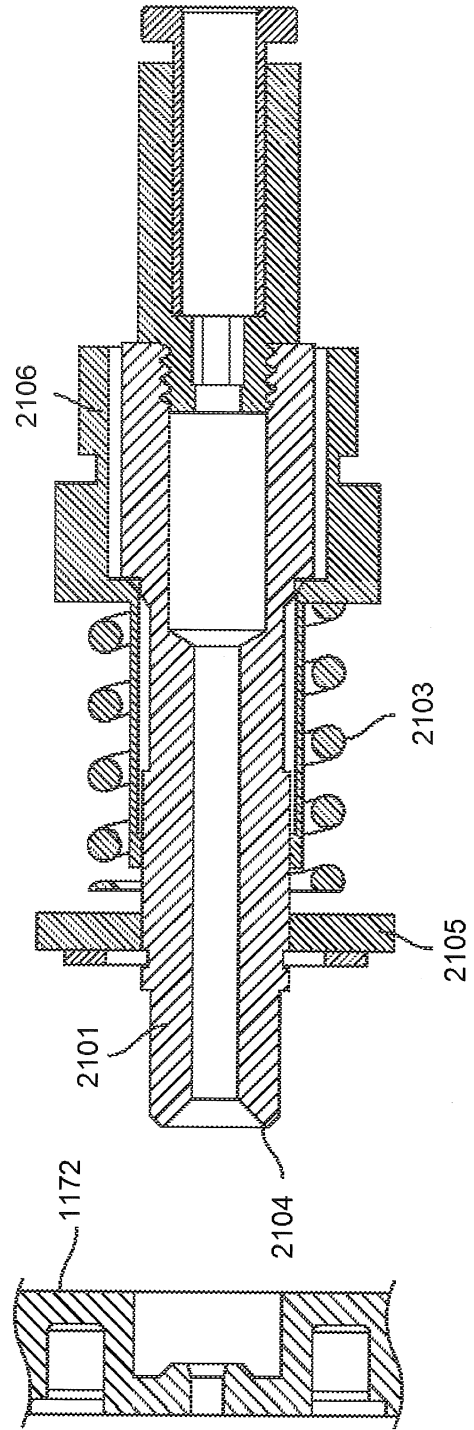


FIG. 37C

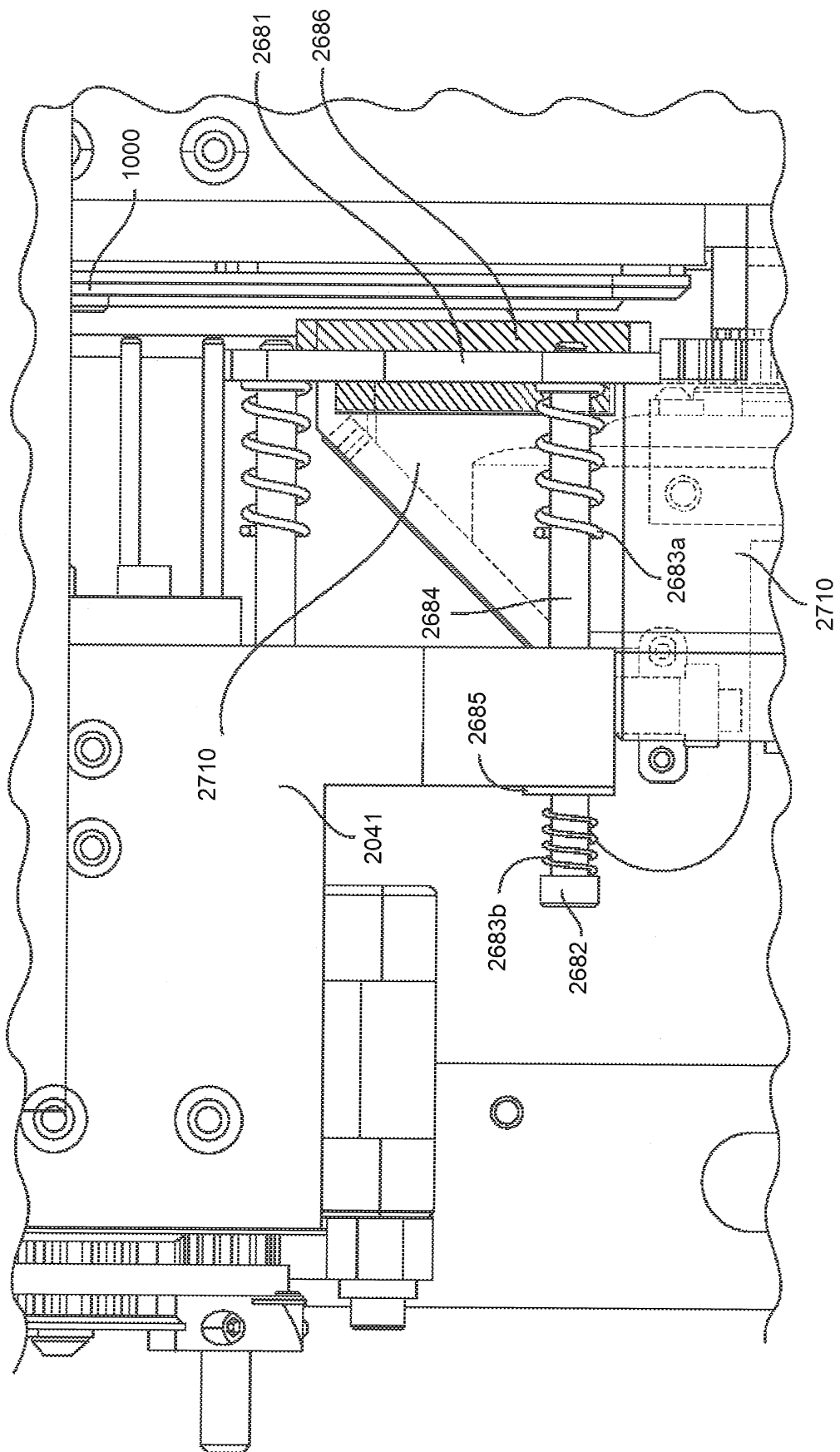


FIG. 38

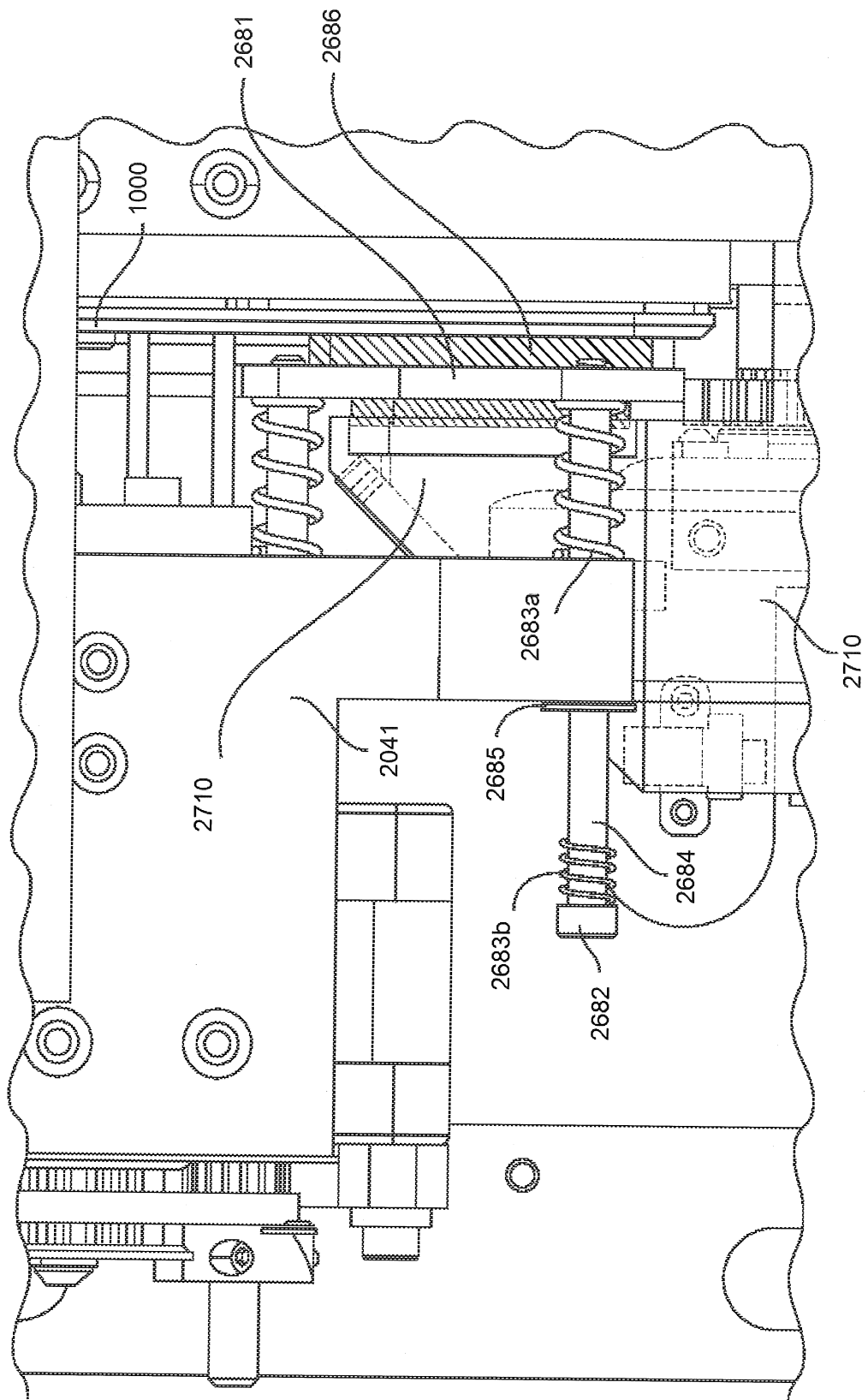
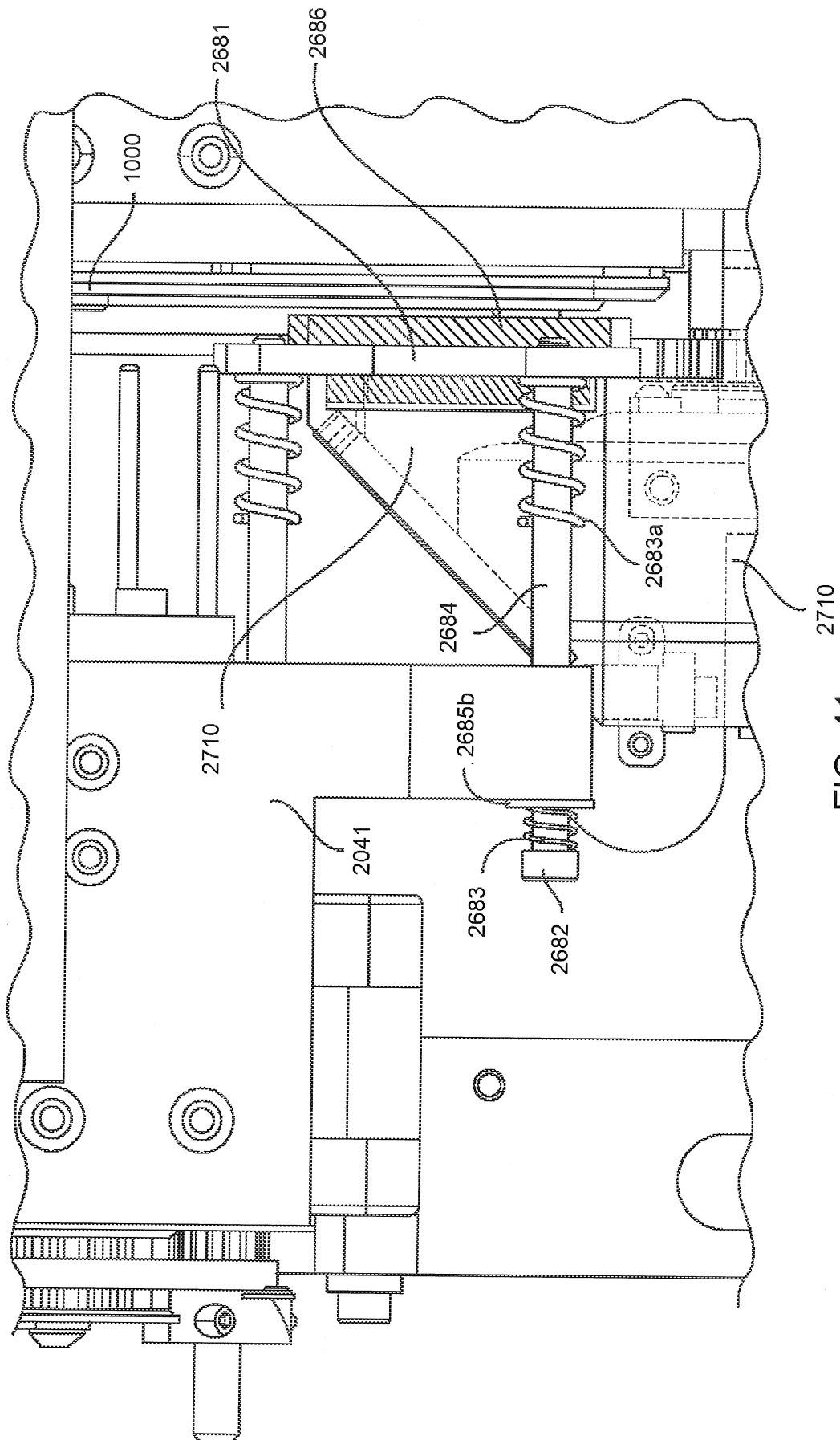


FIG. 40



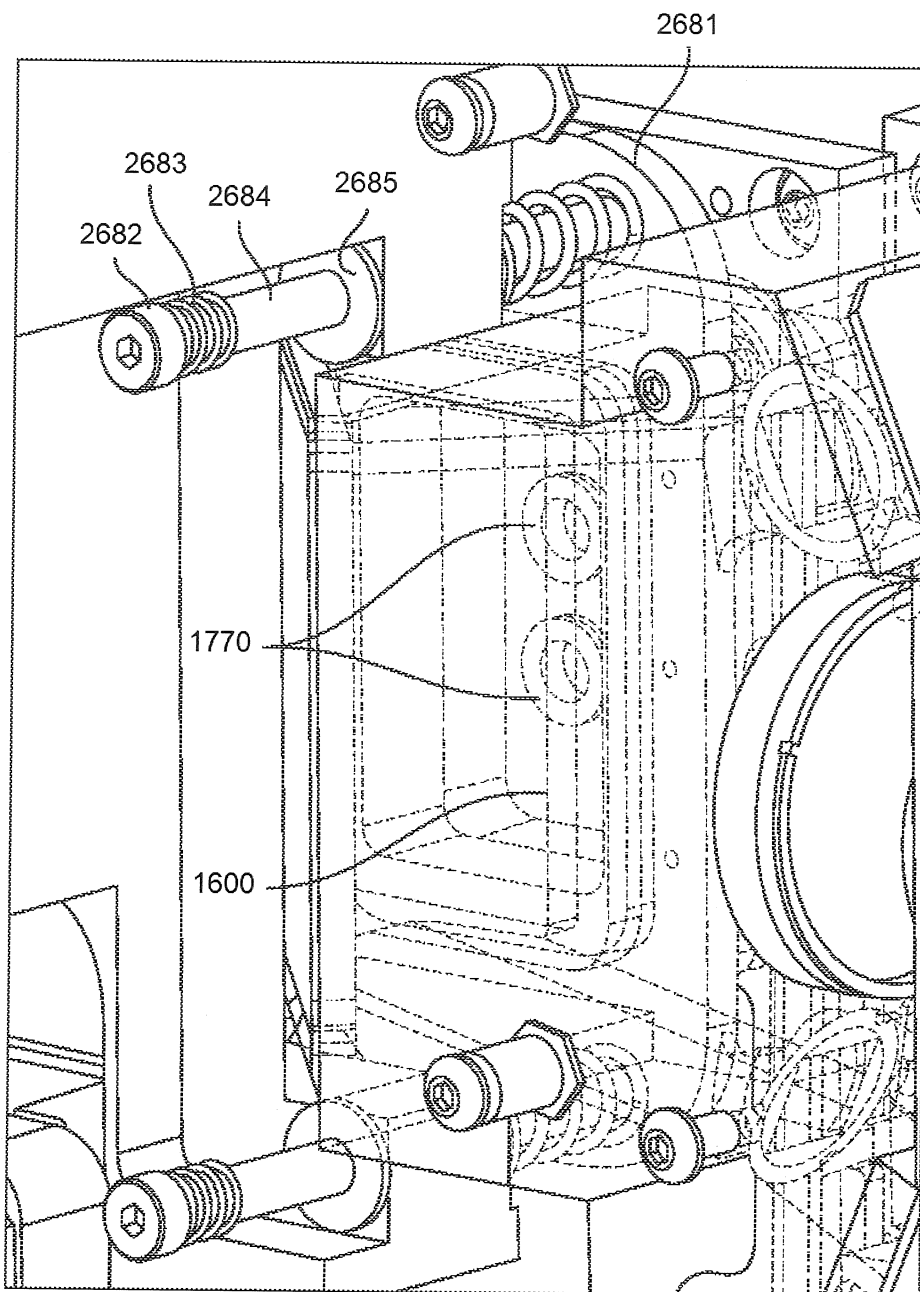
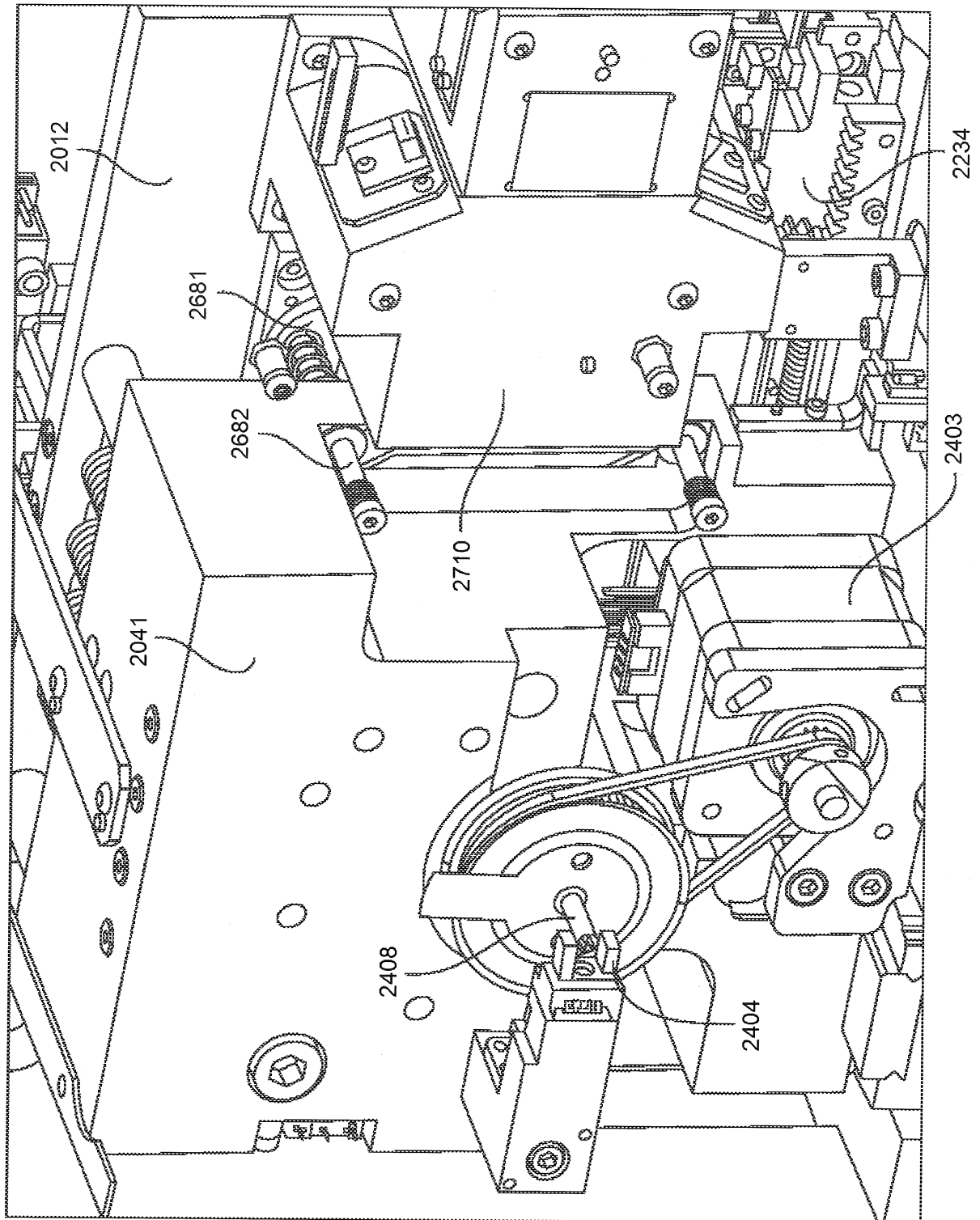


FIG. 42

FIG. 43



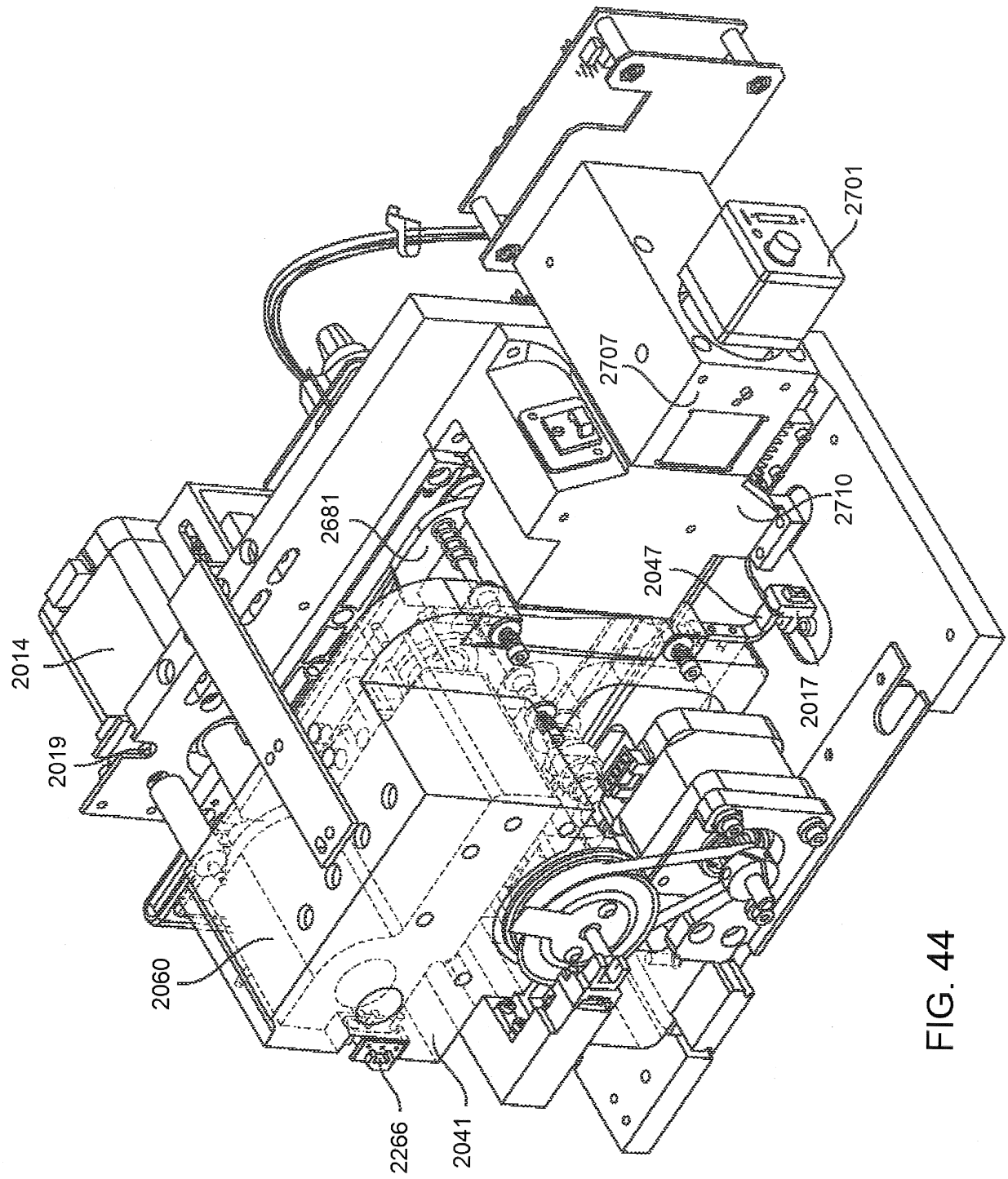


FIG. 44

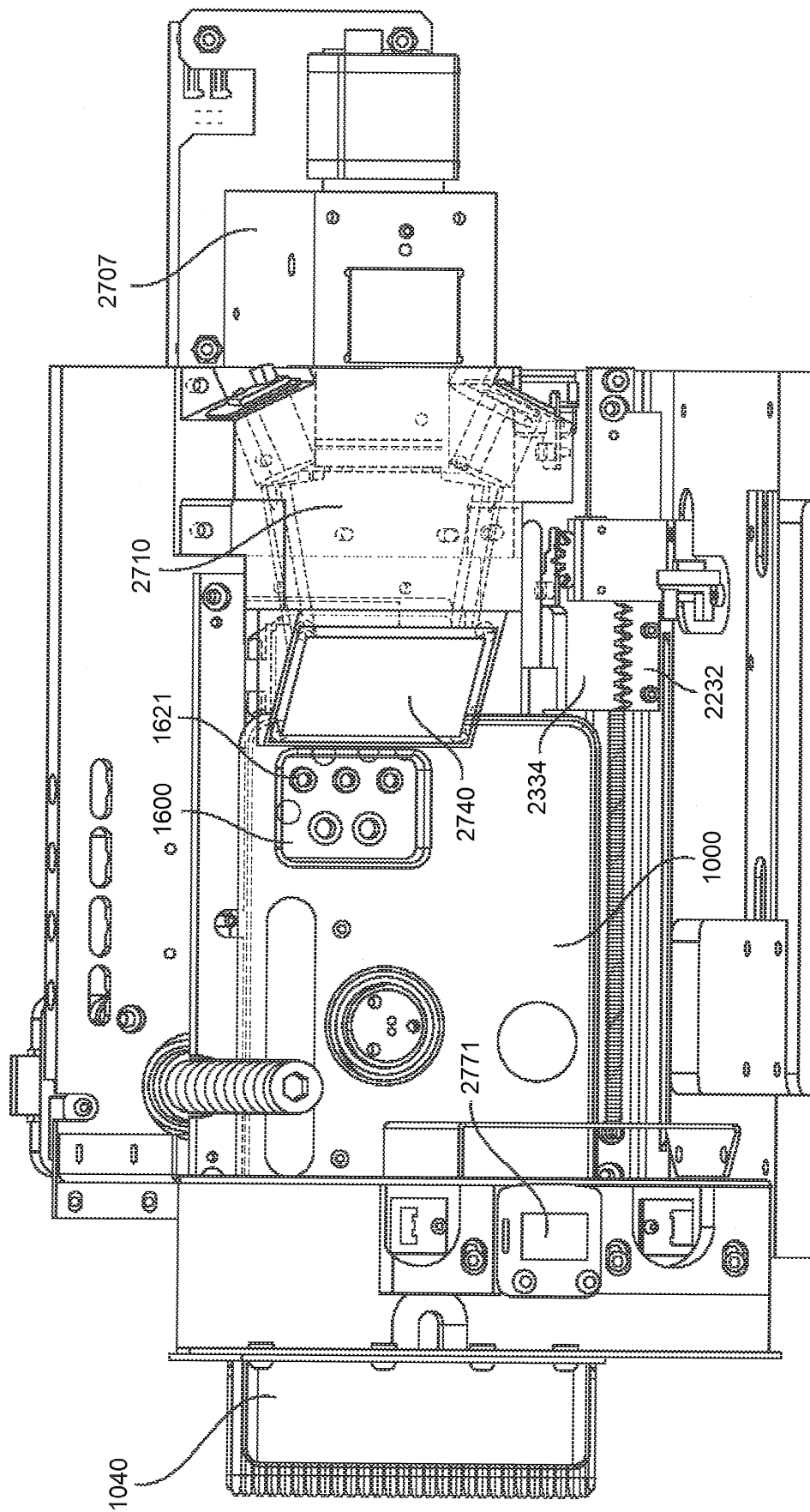


FIG. 45

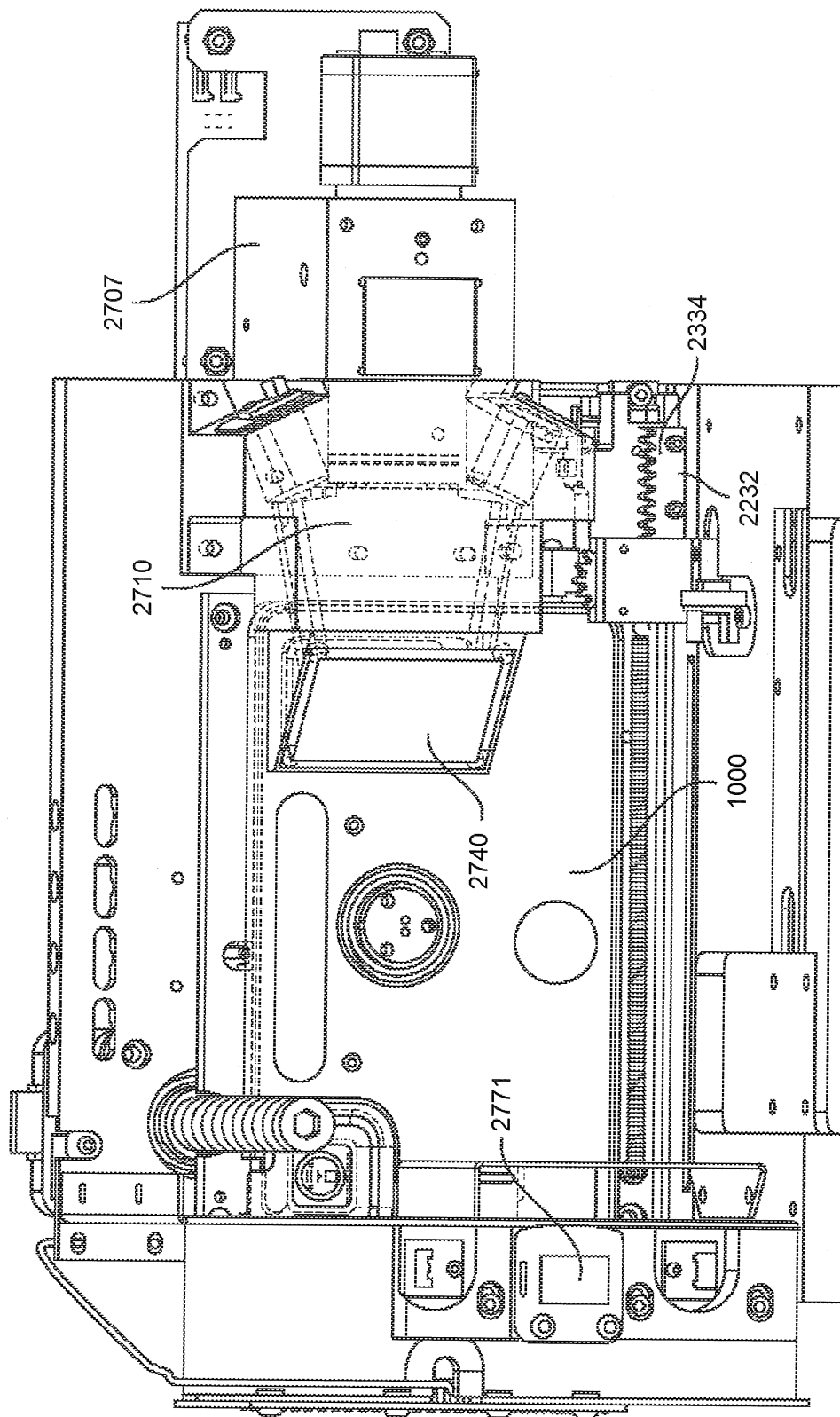


FIG. 46

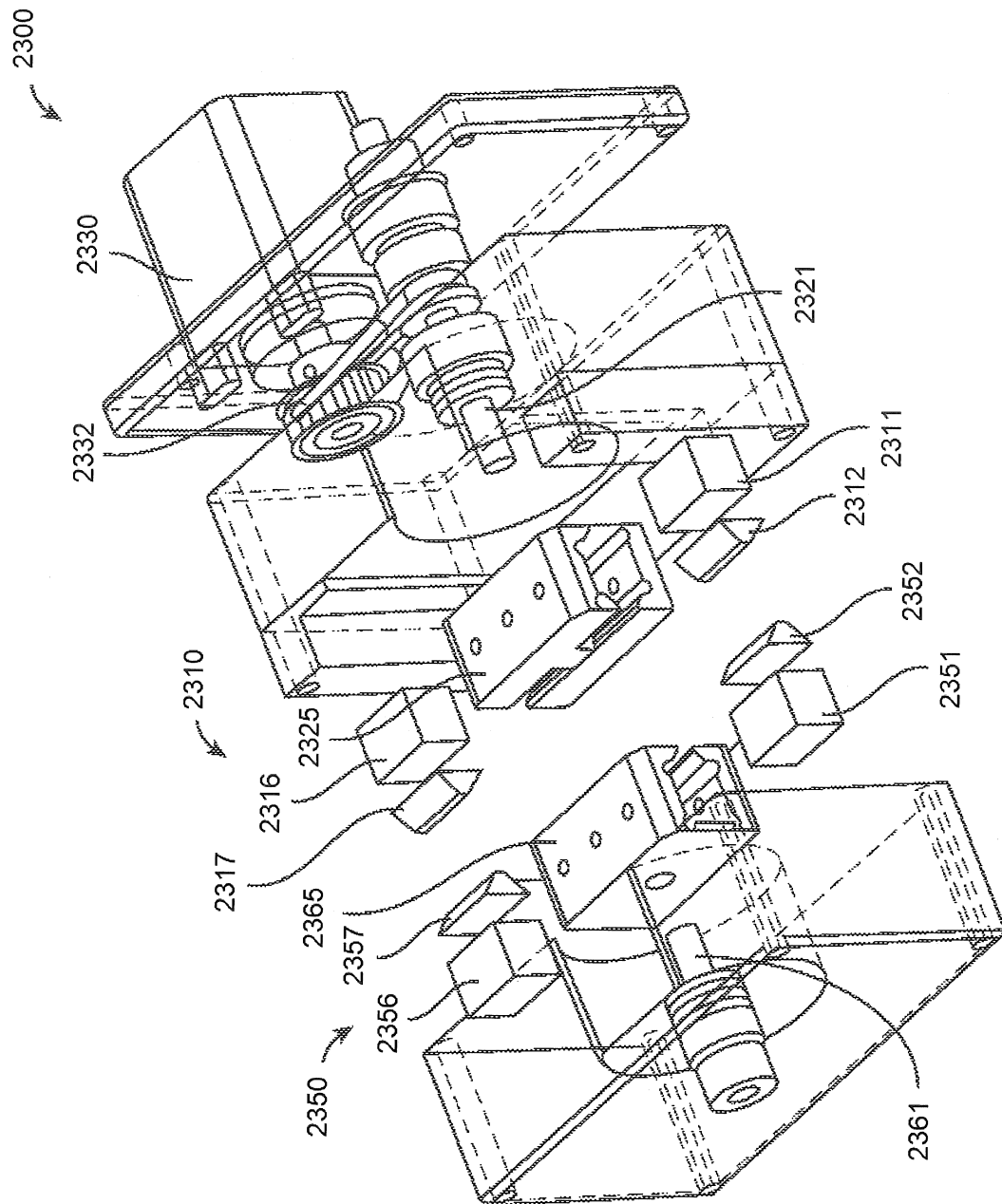
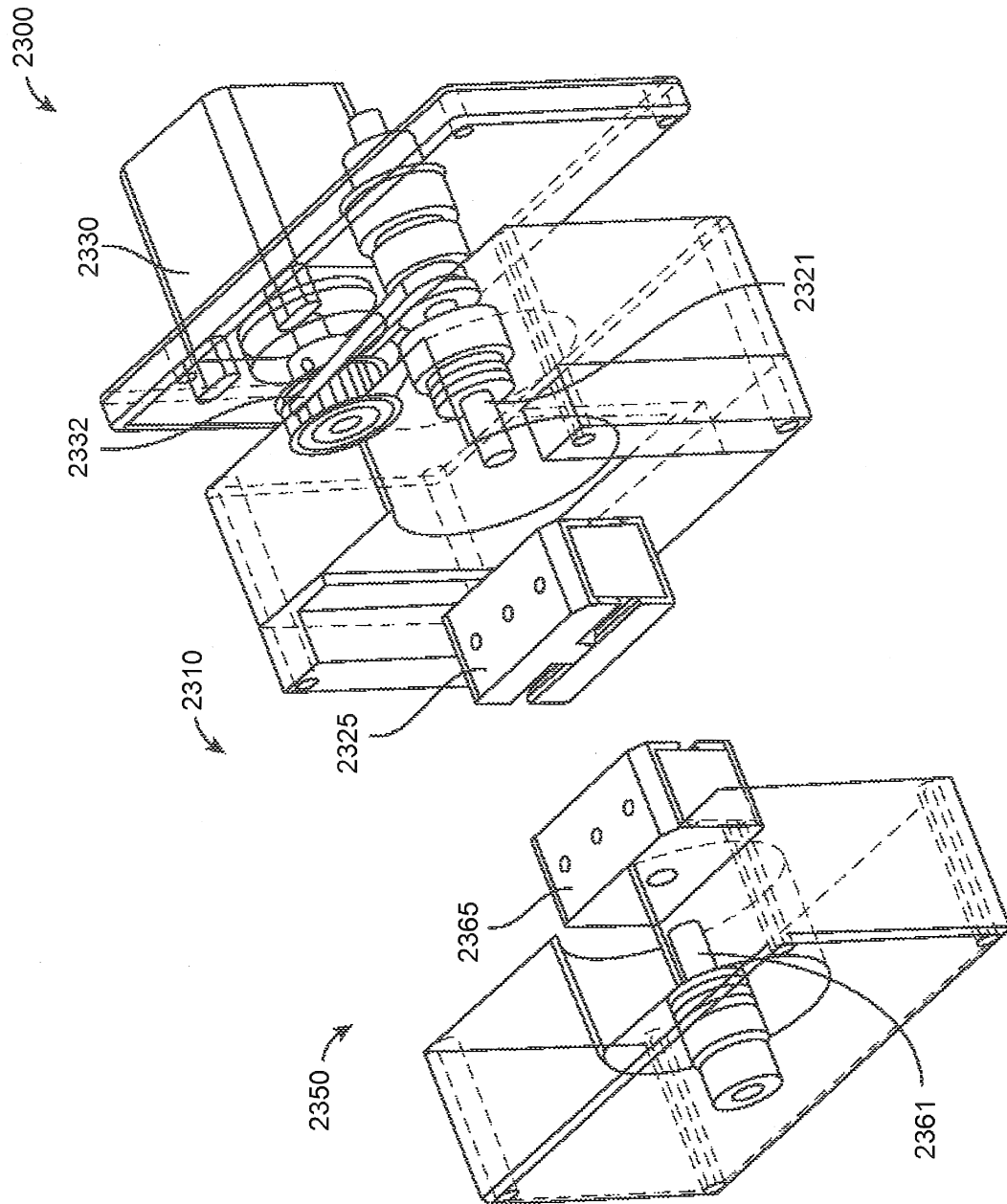


FIG. 47A



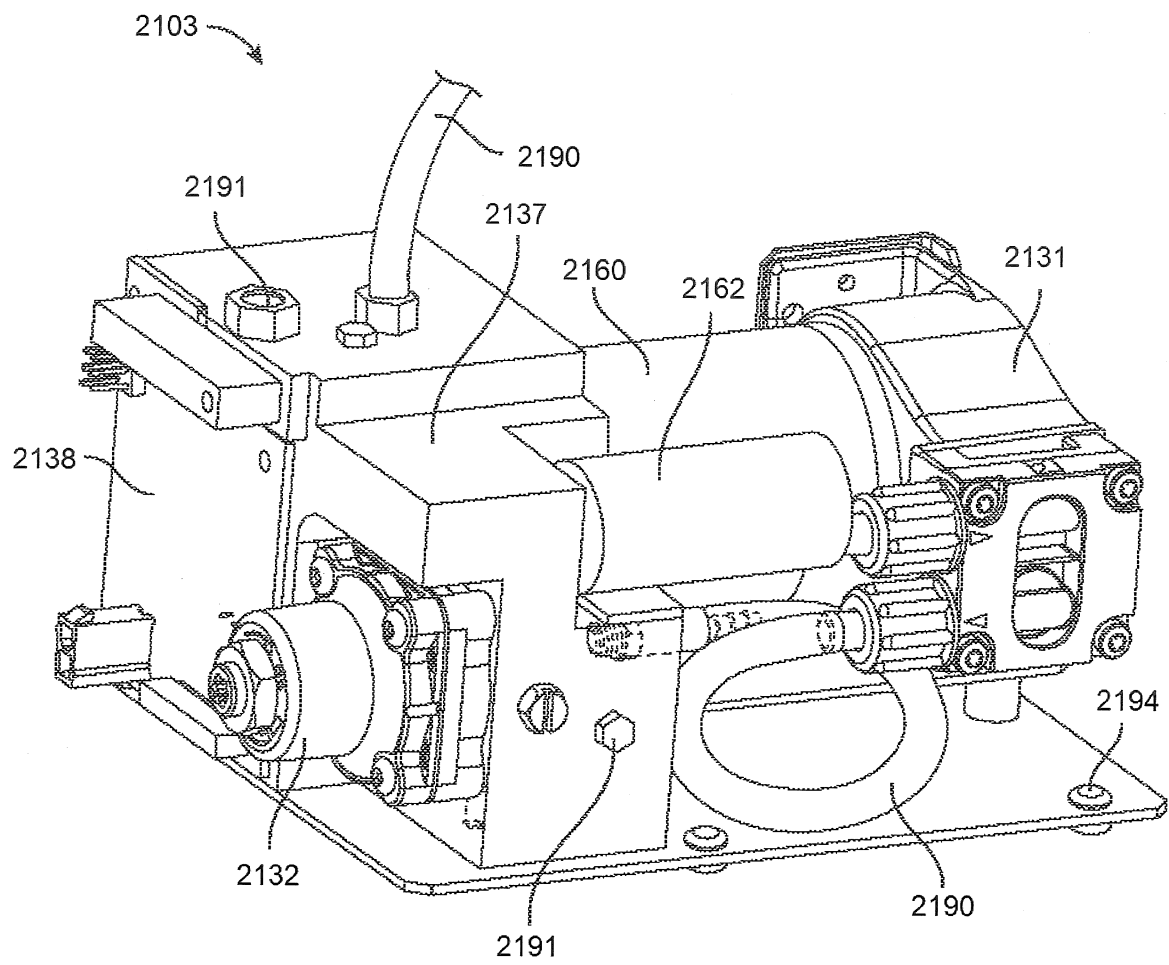


FIG. 48

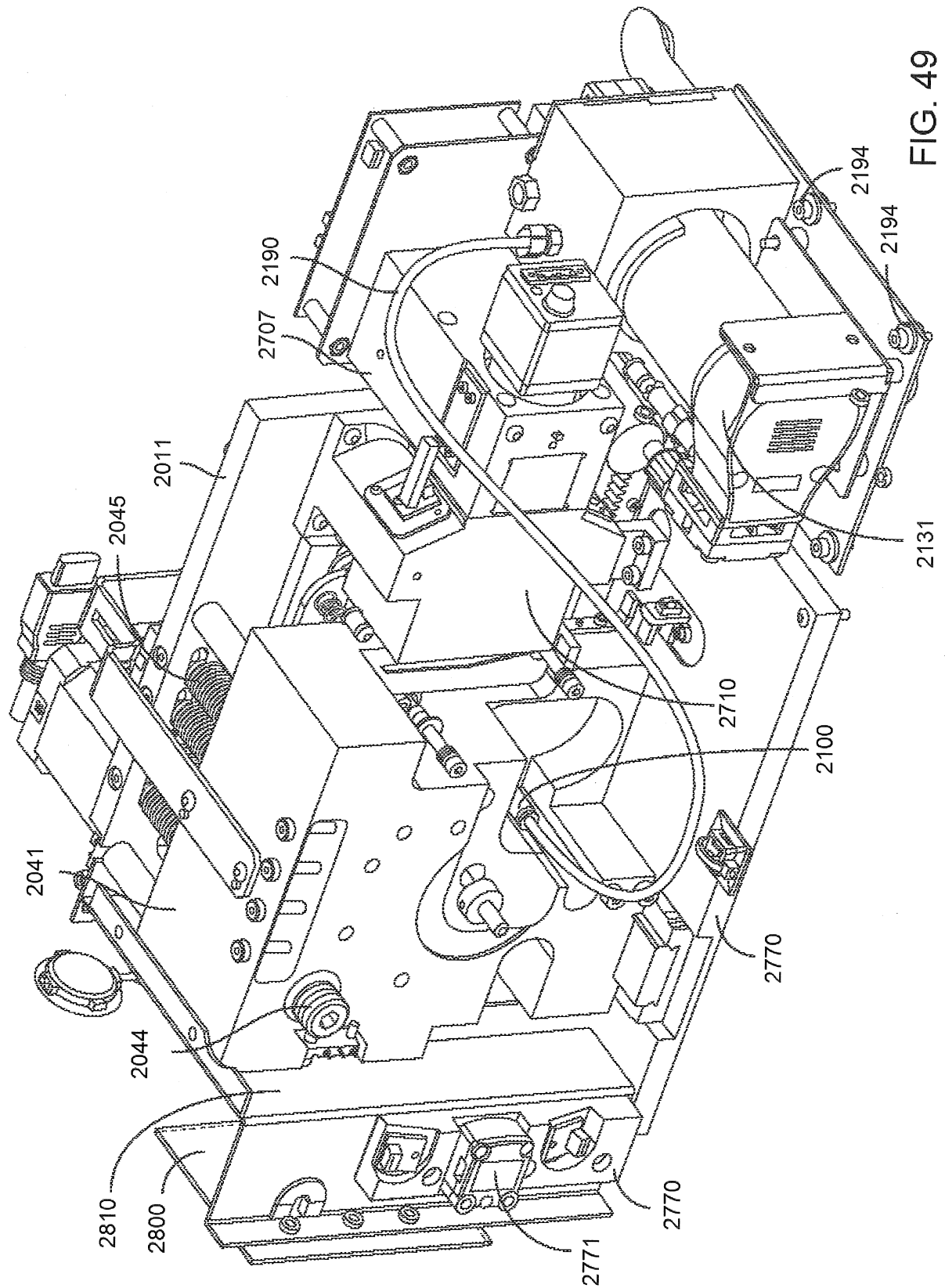


FIG. 49

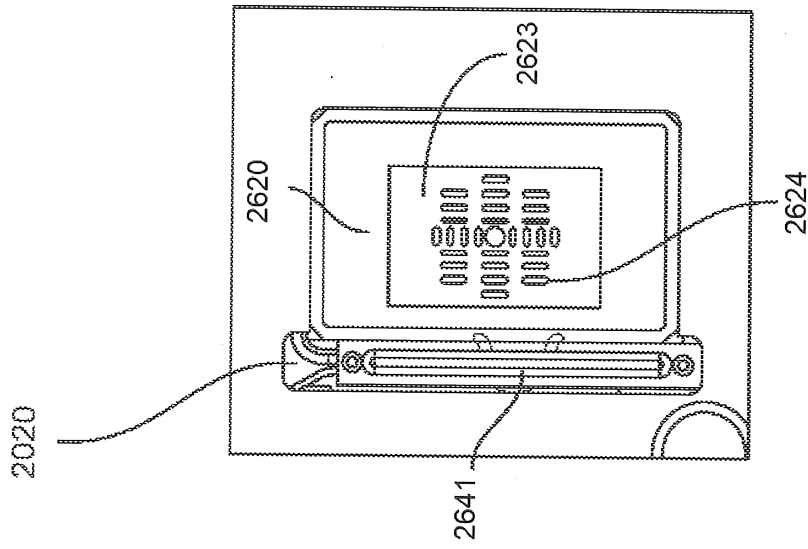


FIG. 51

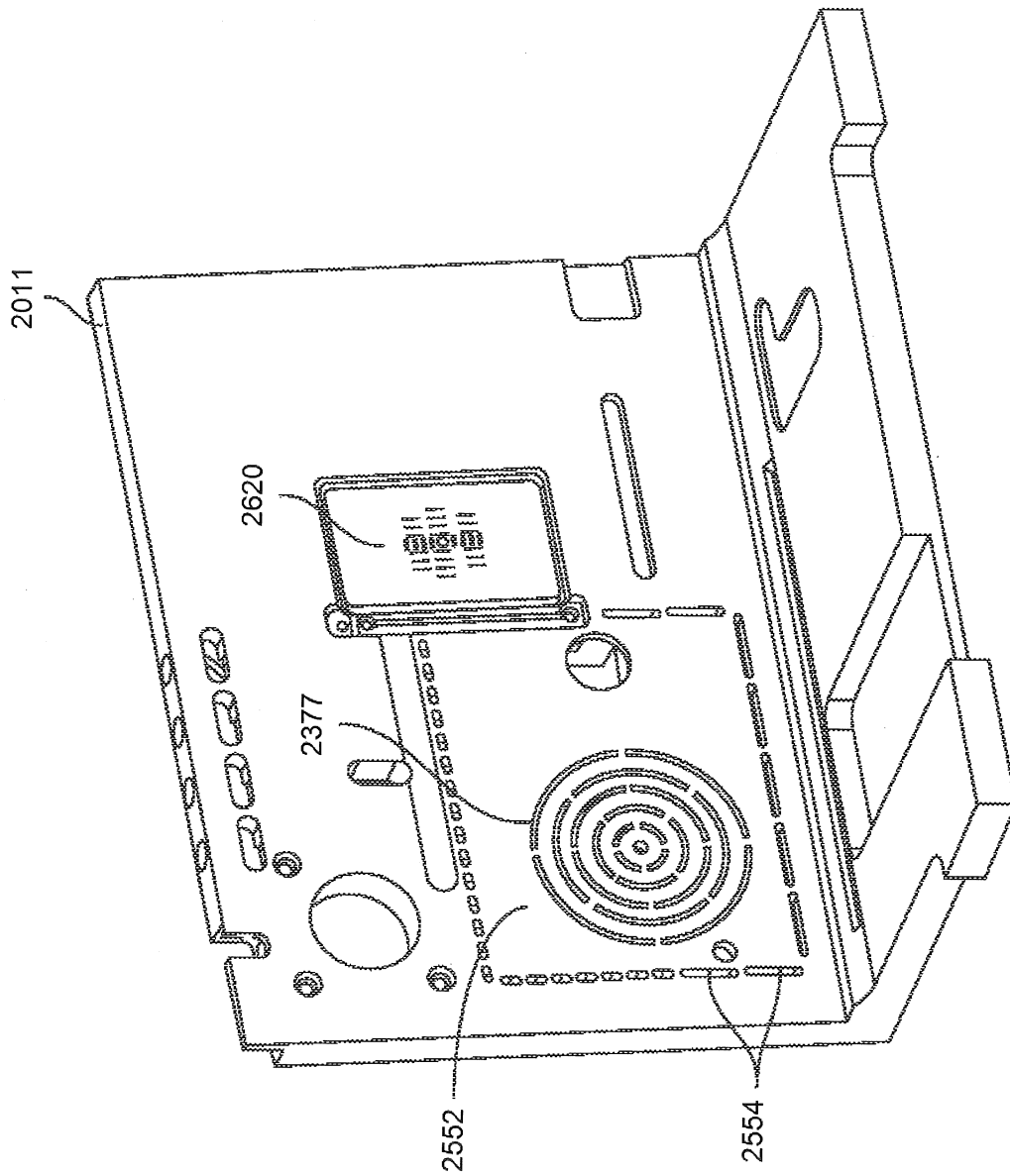


FIG. 50

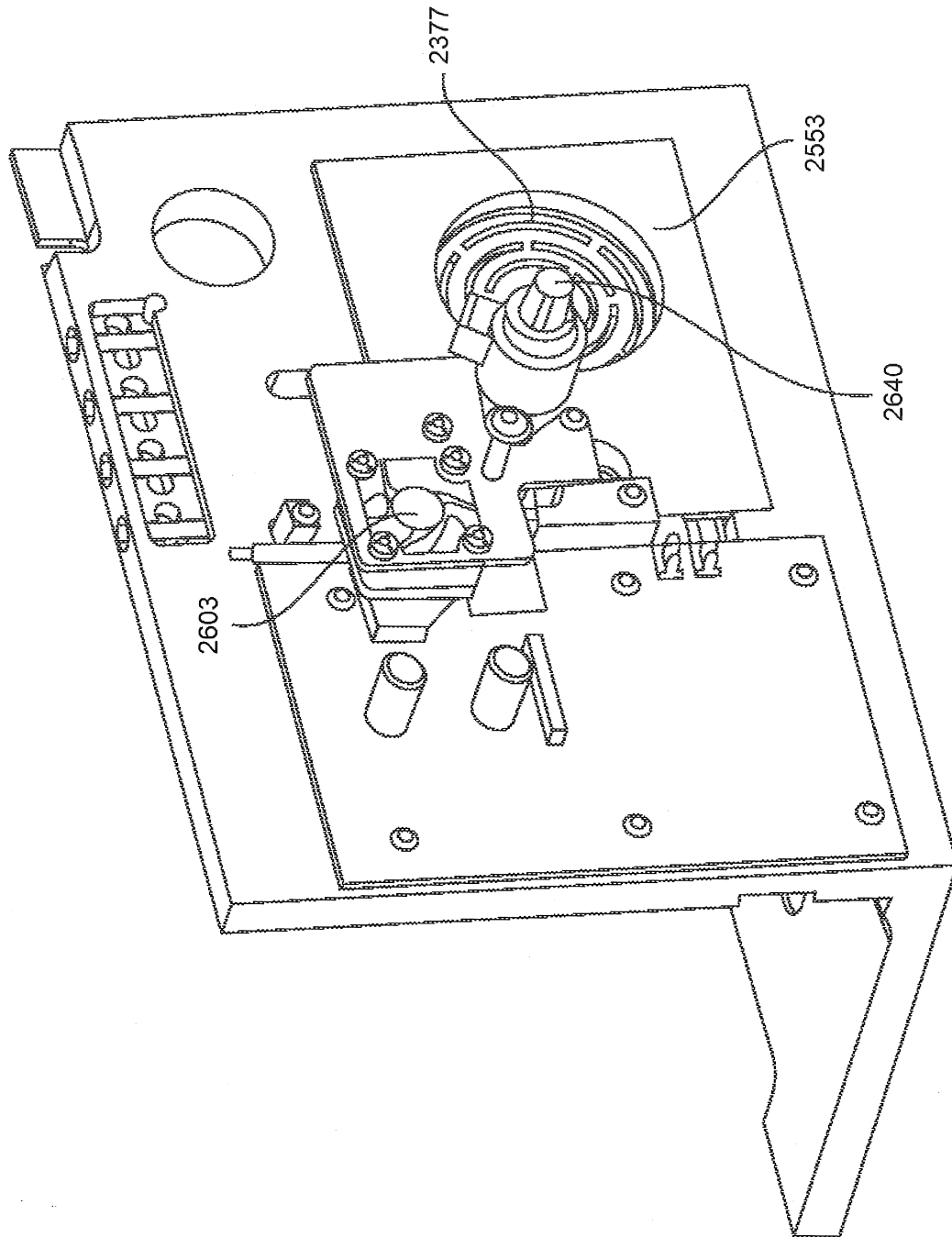
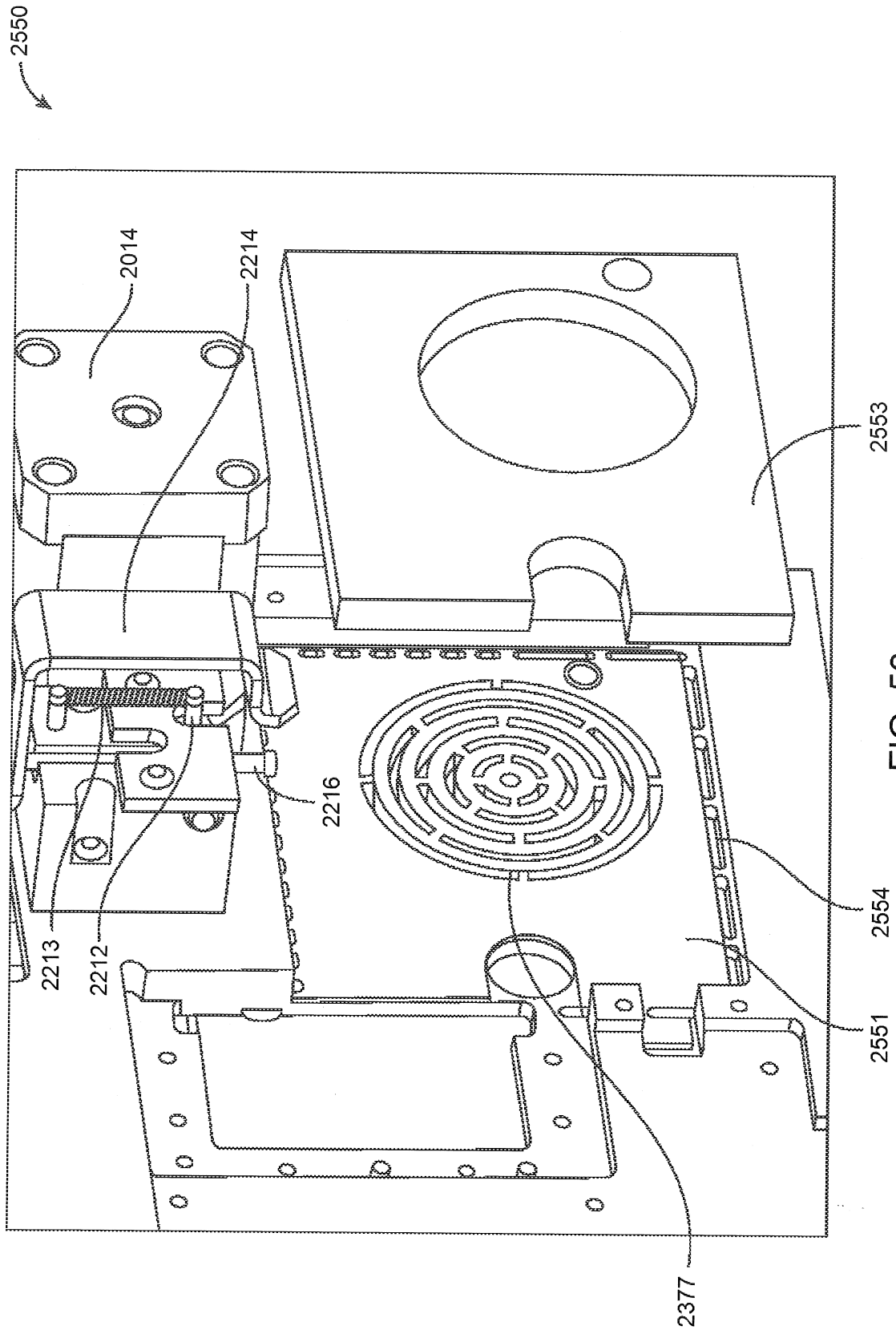


FIG. 52



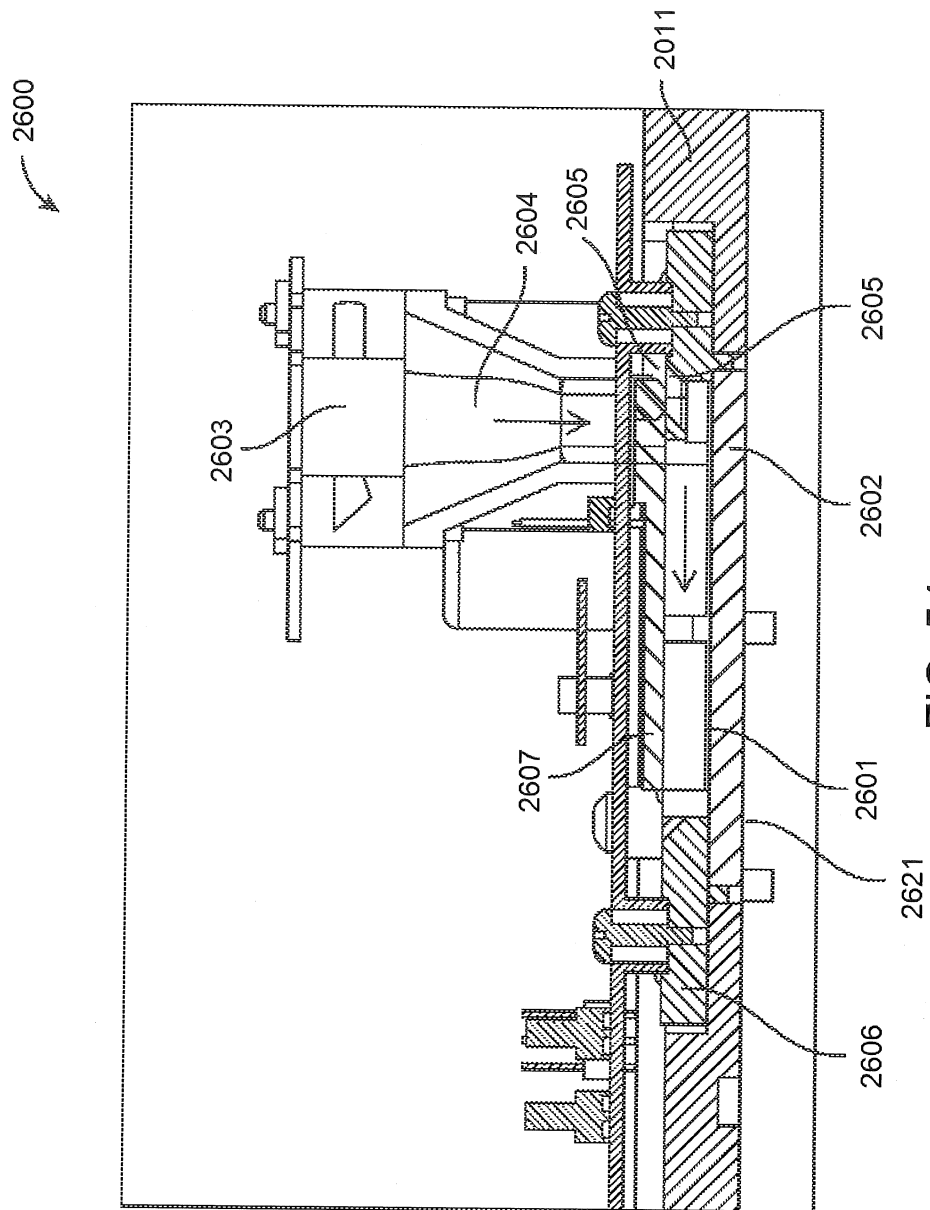
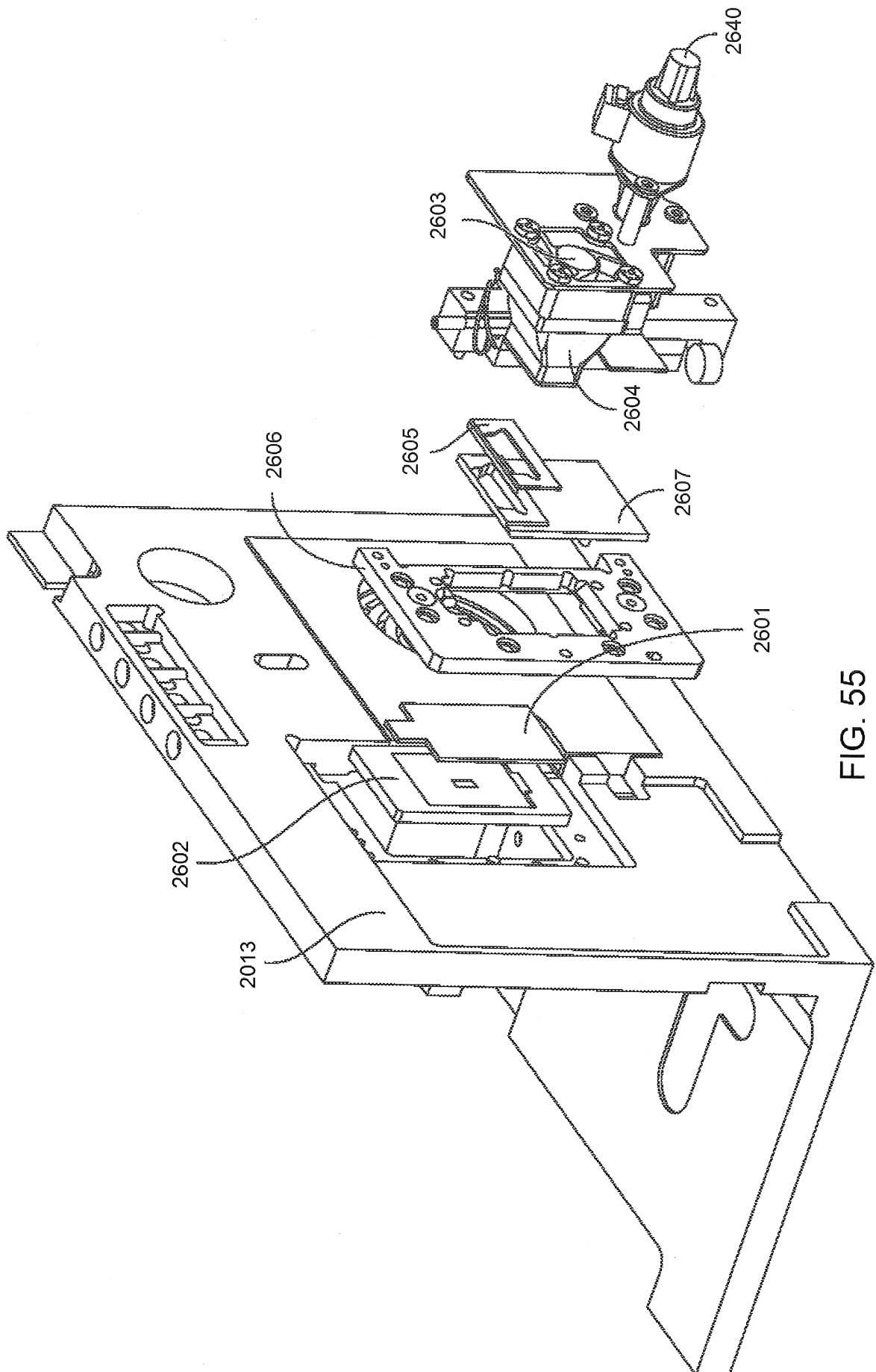


FIG. 54



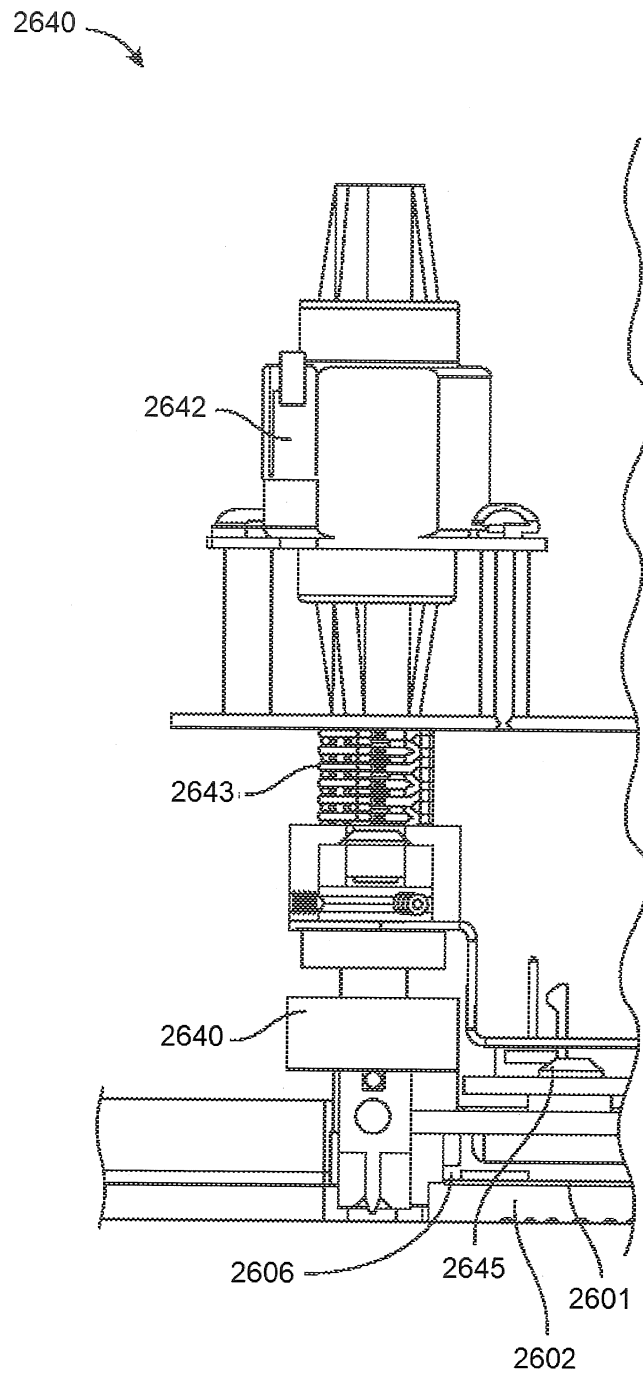


FIG. 56

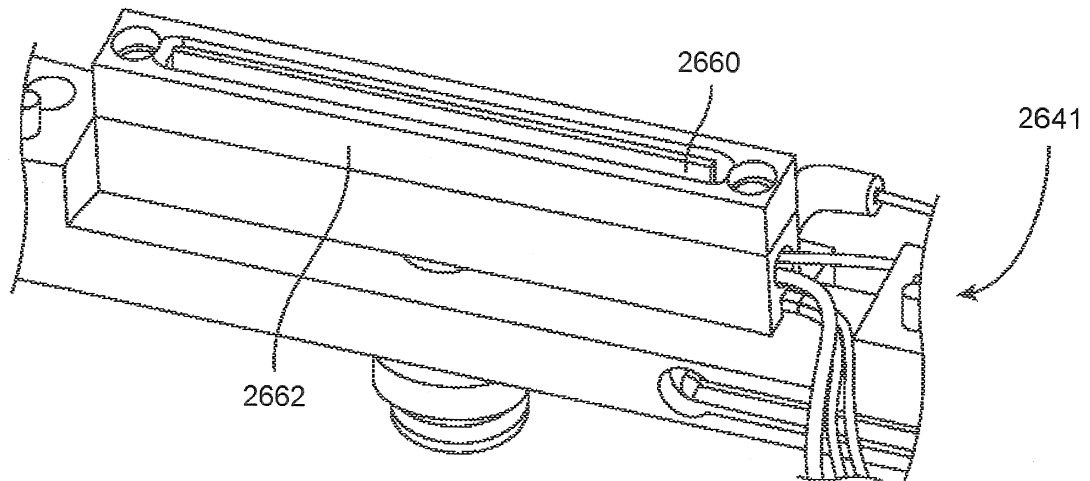


FIG. 57A

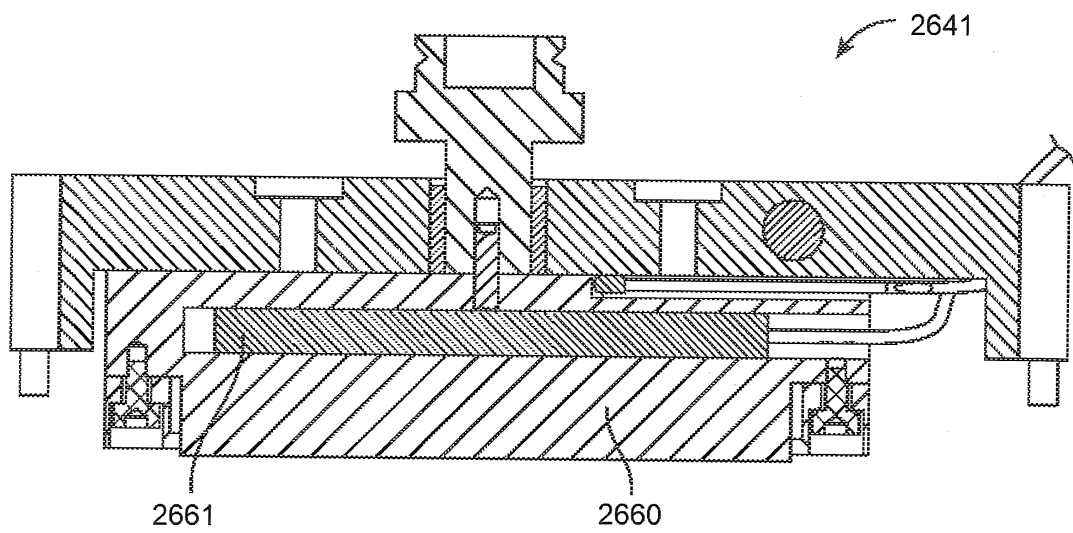


FIG. 57B

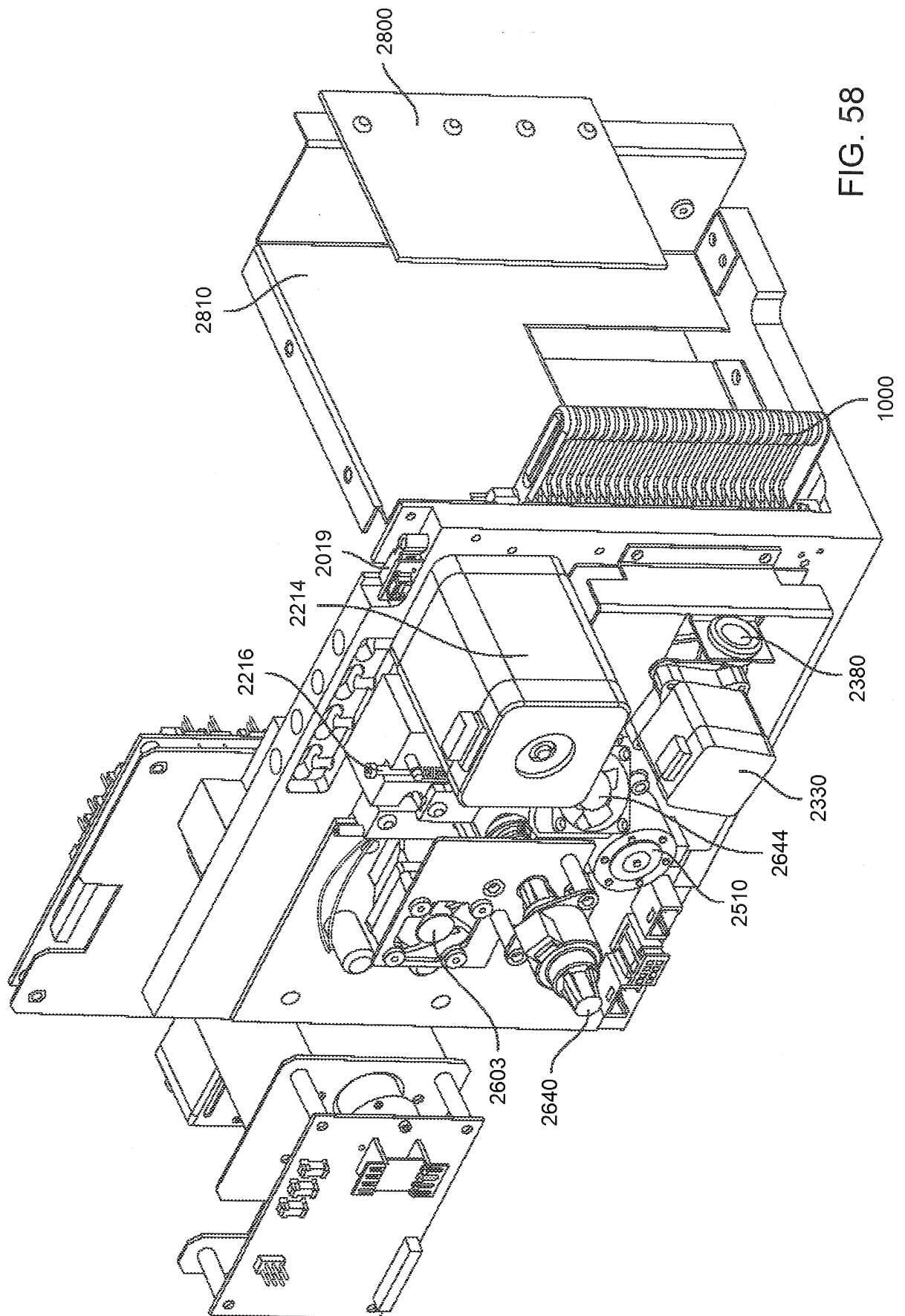


FIG. 58

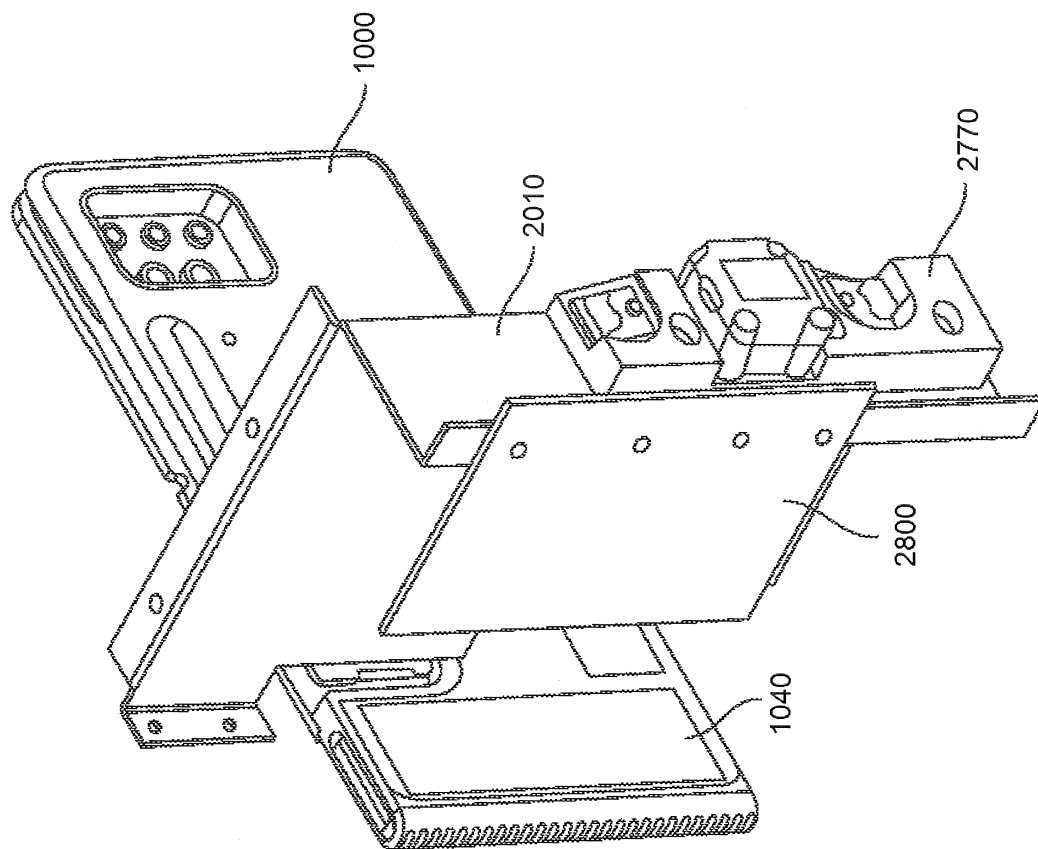


FIG. 59

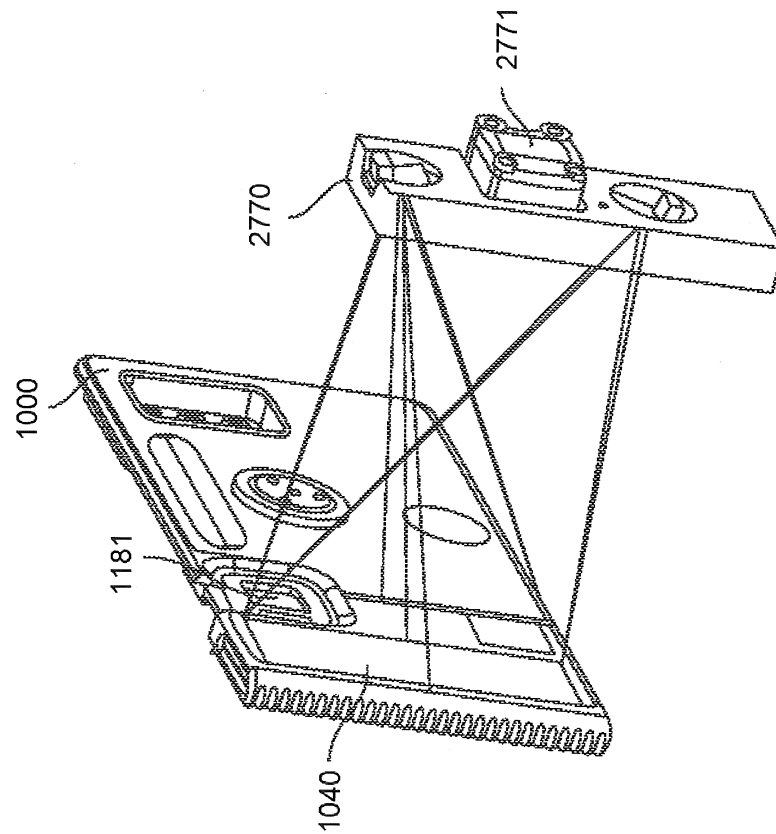


FIG. 60

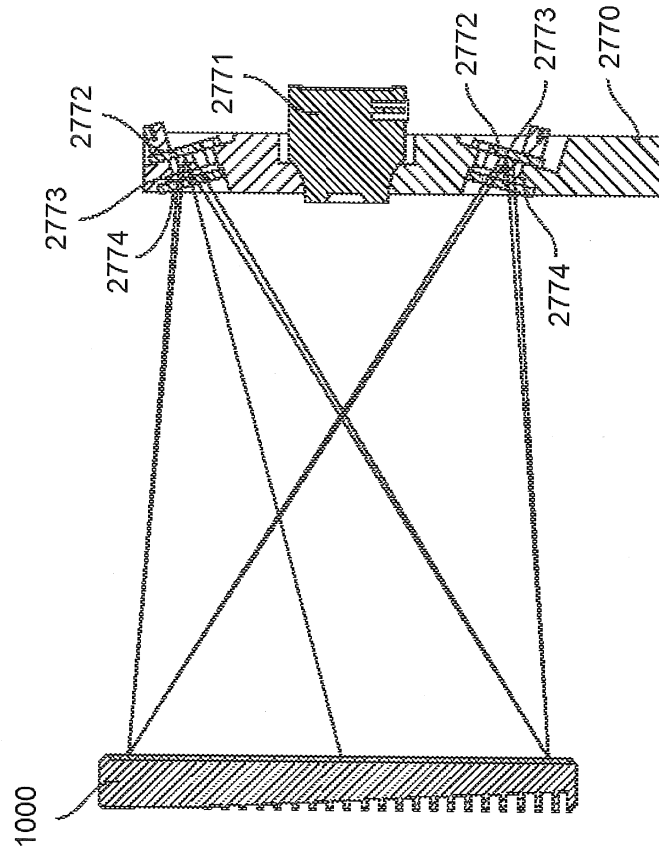


FIG. 61

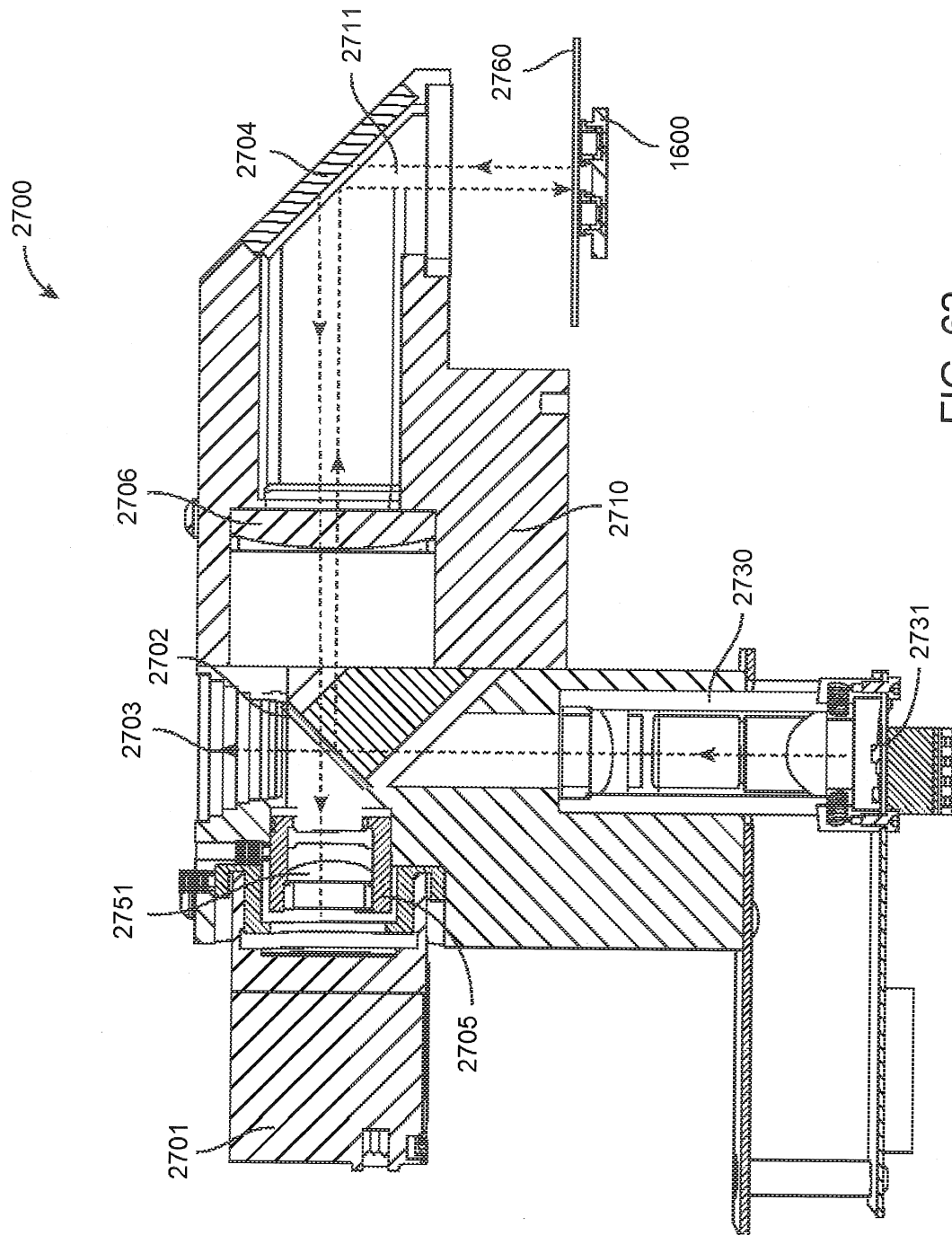


FIG. 62

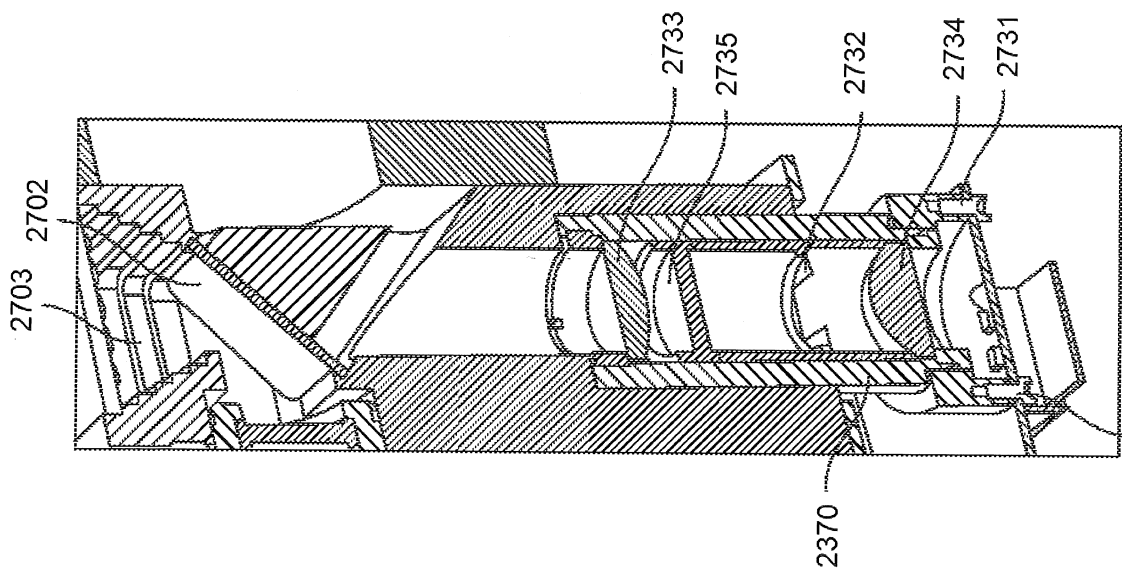


FIG. 63

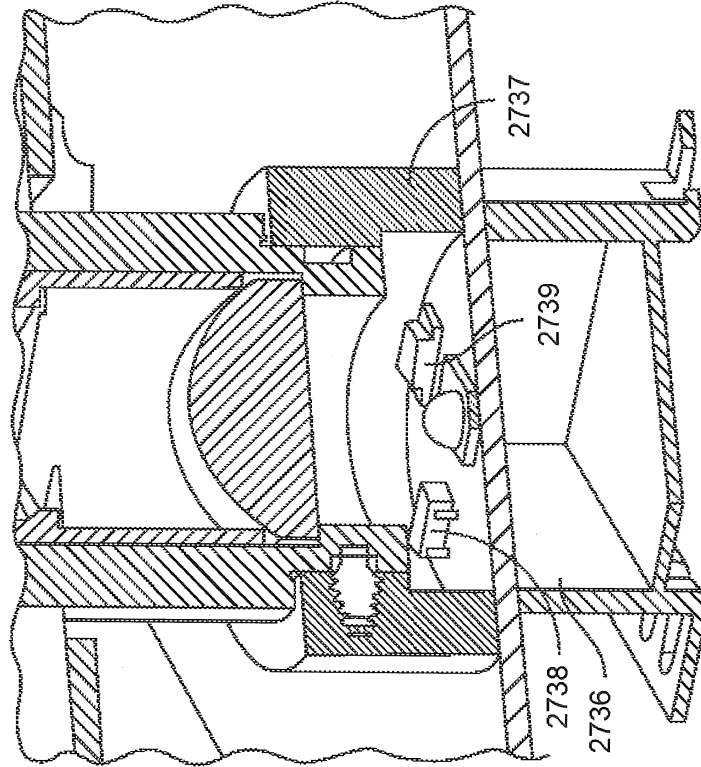


FIG. 64

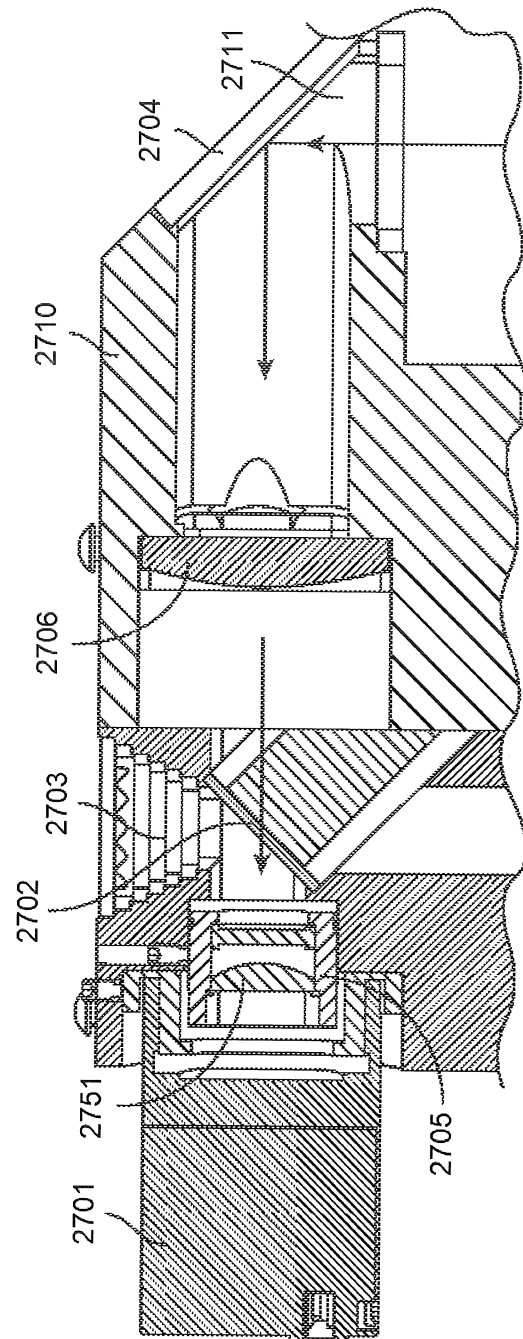
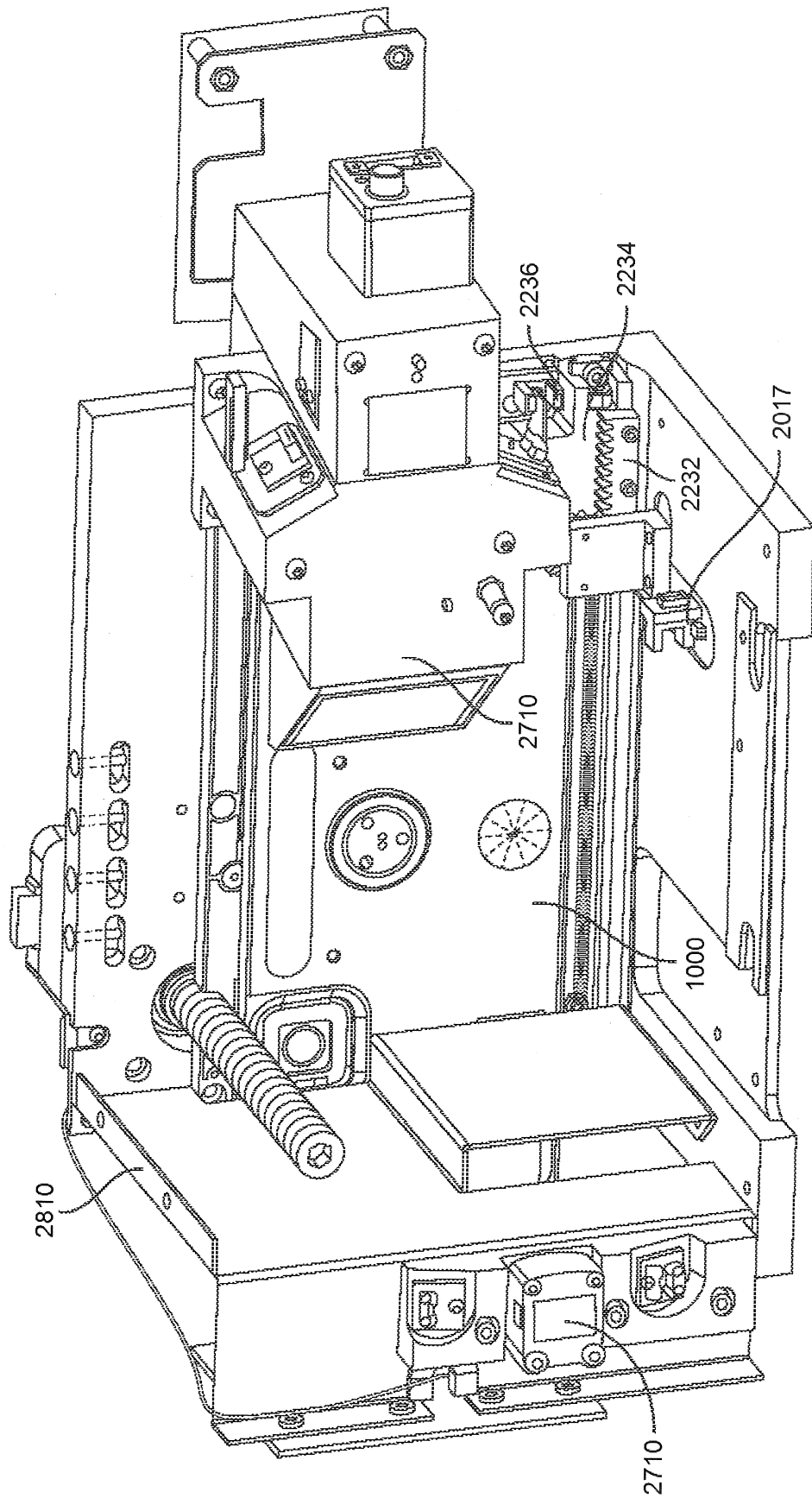


FIG. 65

**FIG. 66**

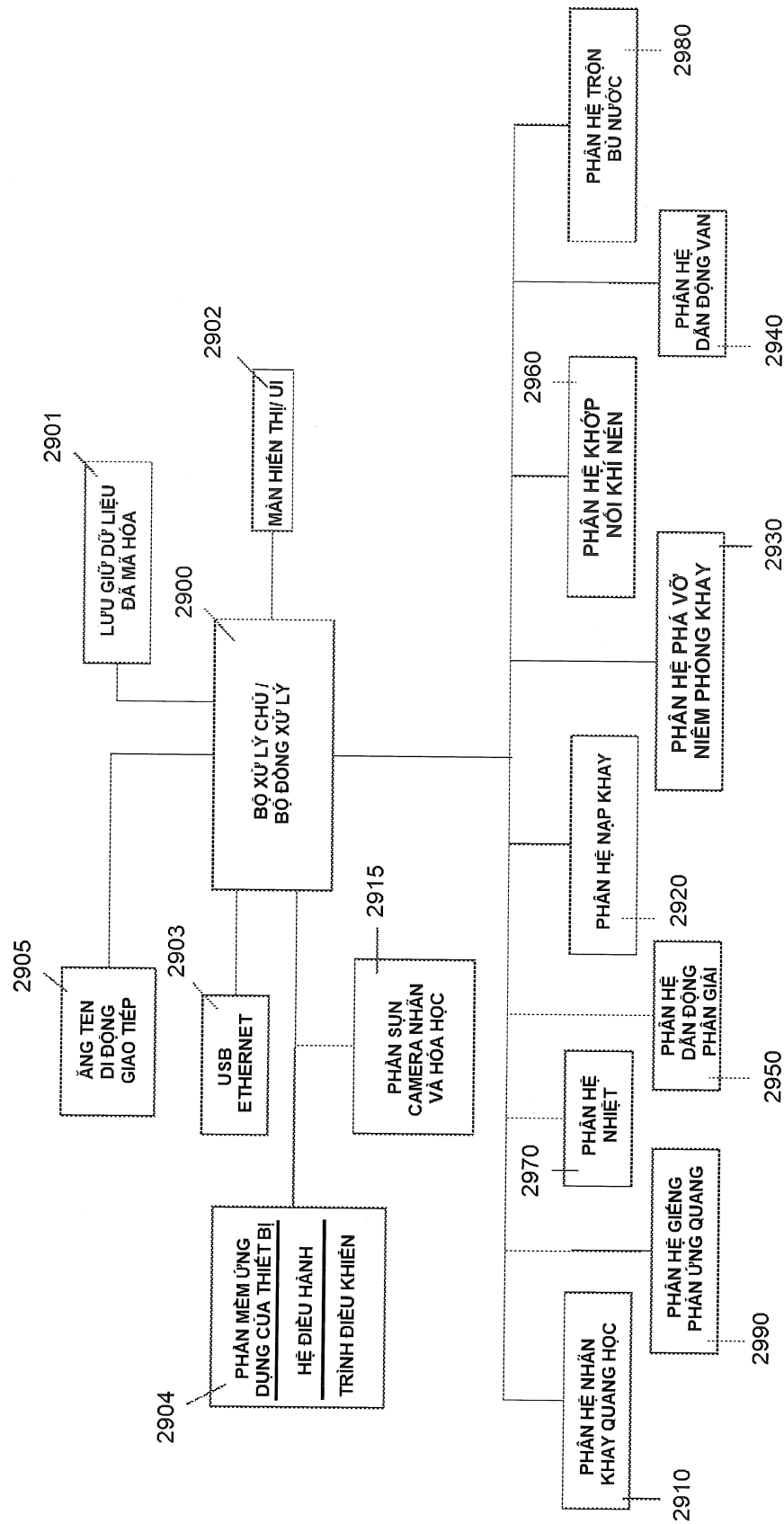


FIG. 67A

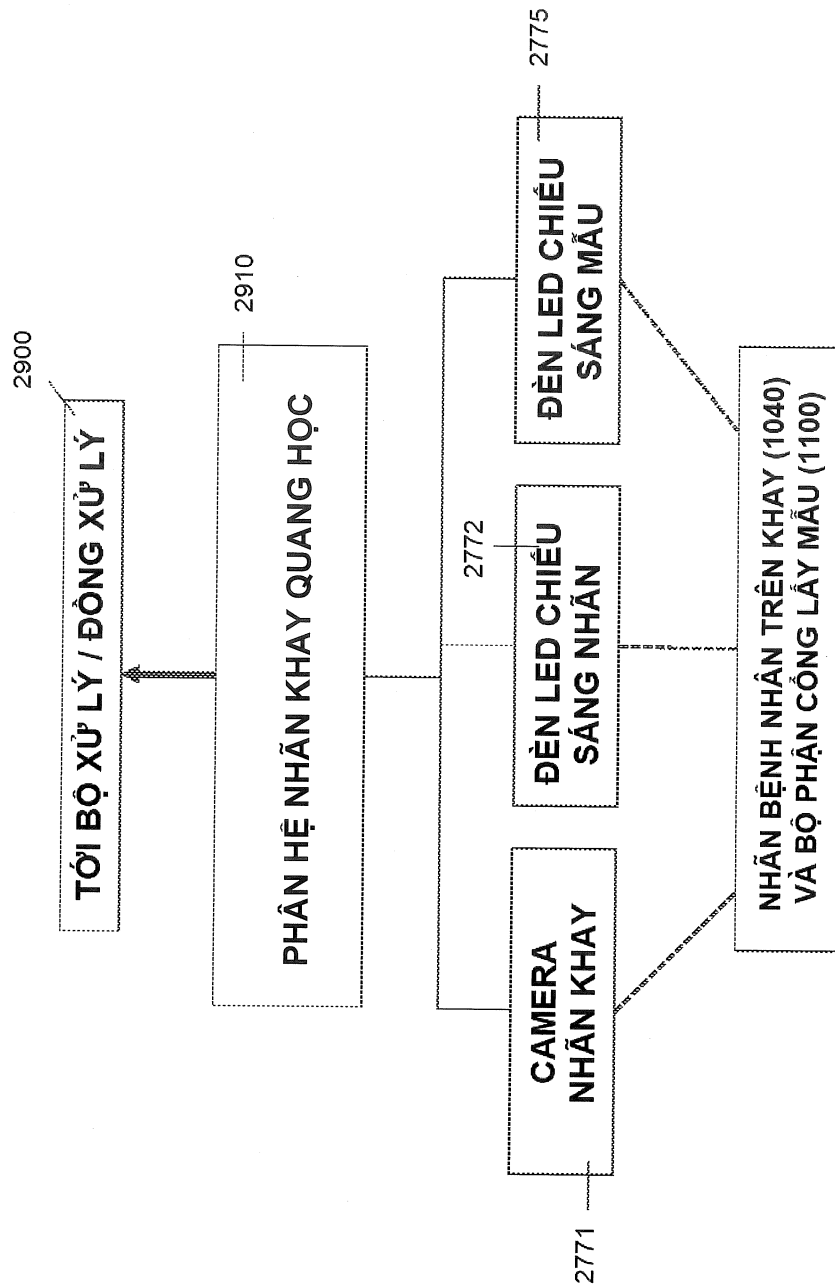


FIG. 67B

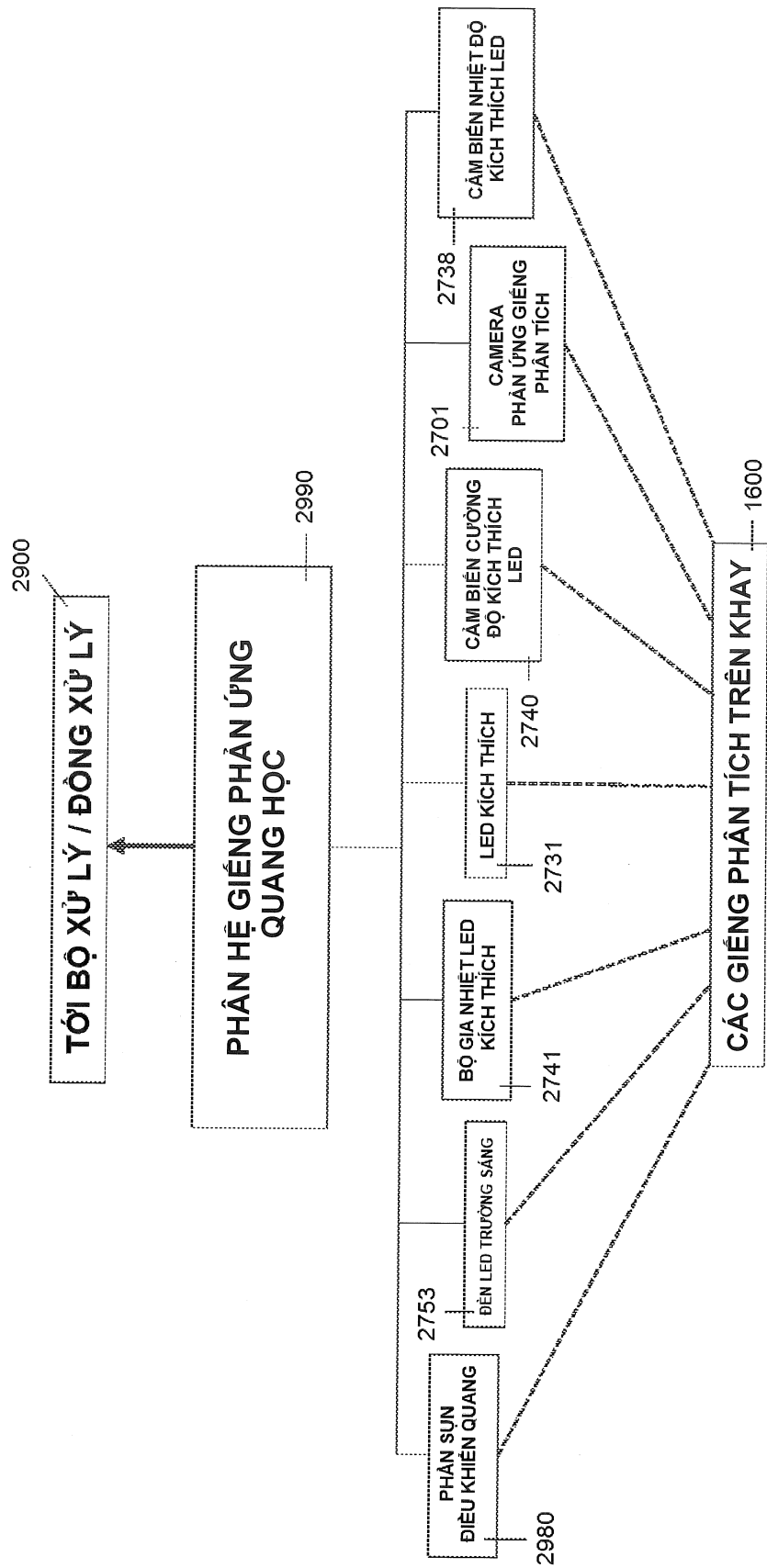


FIG. 67C

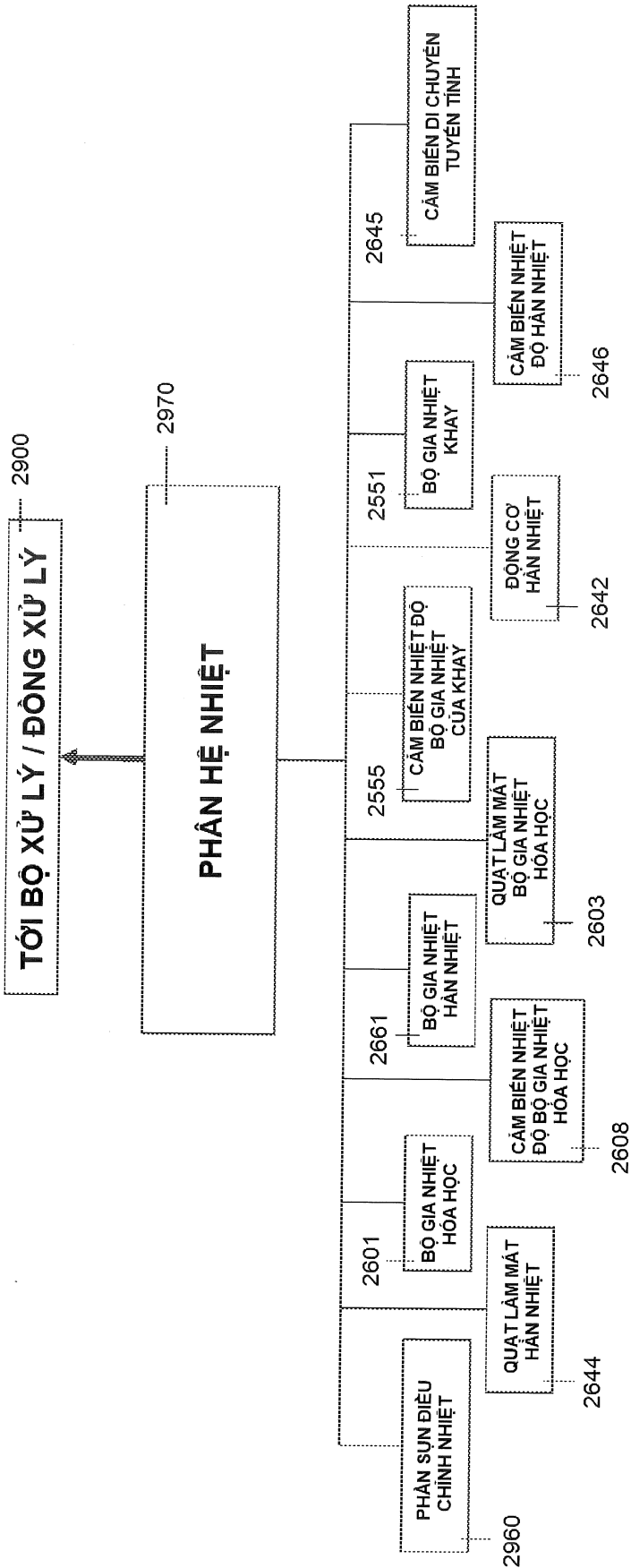


FIG. 67D

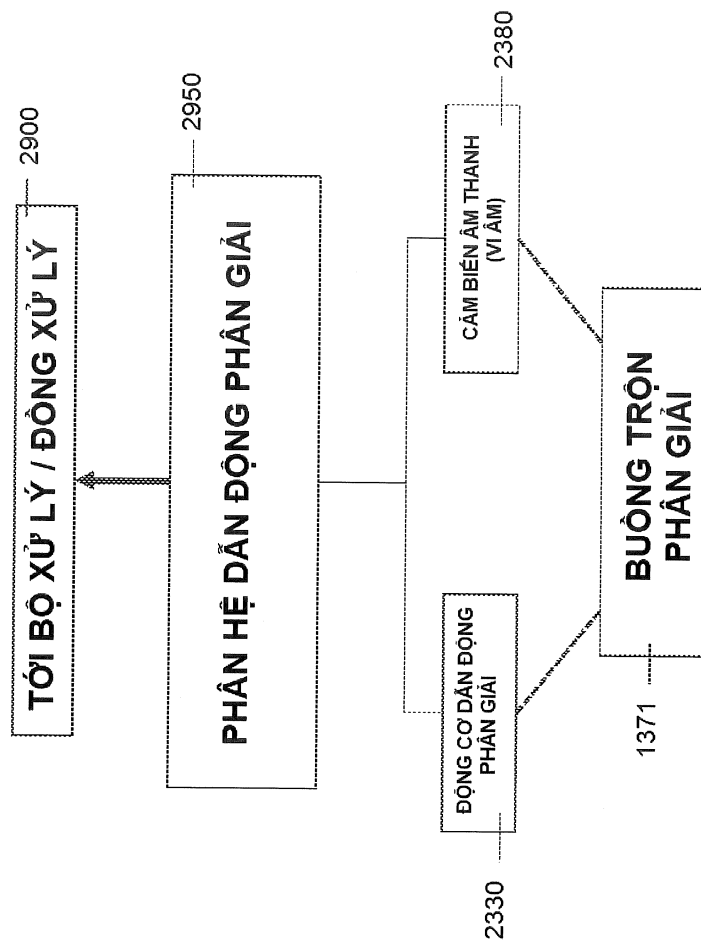


FIG. 67E

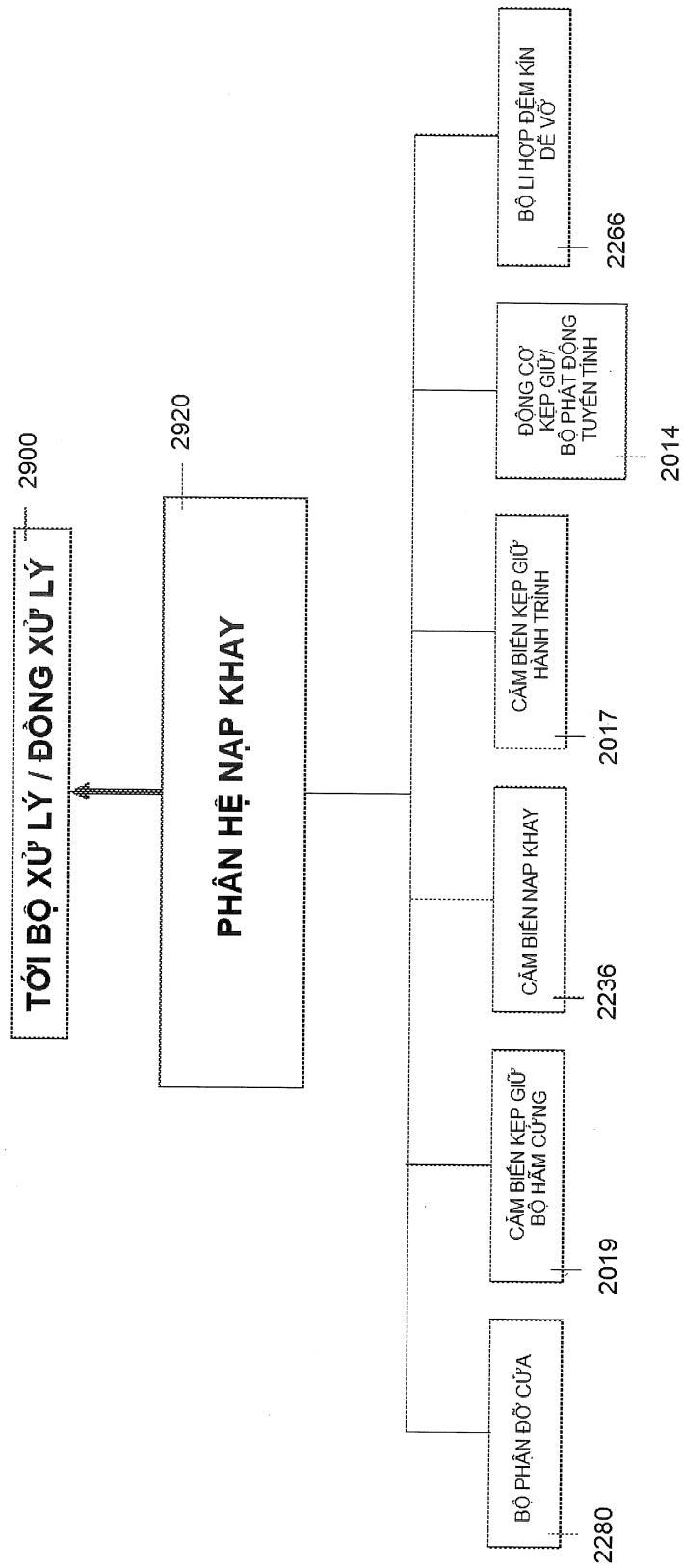


FIG. 67F

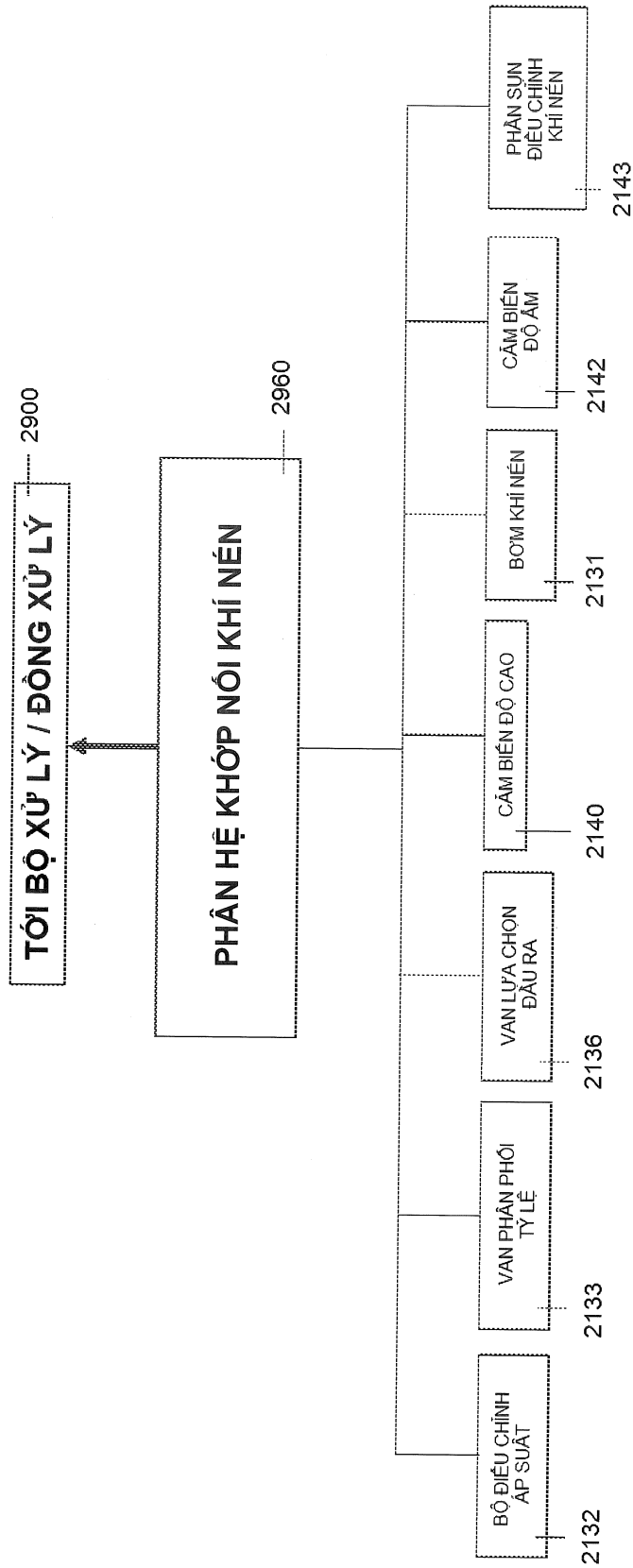


FIG. 67G

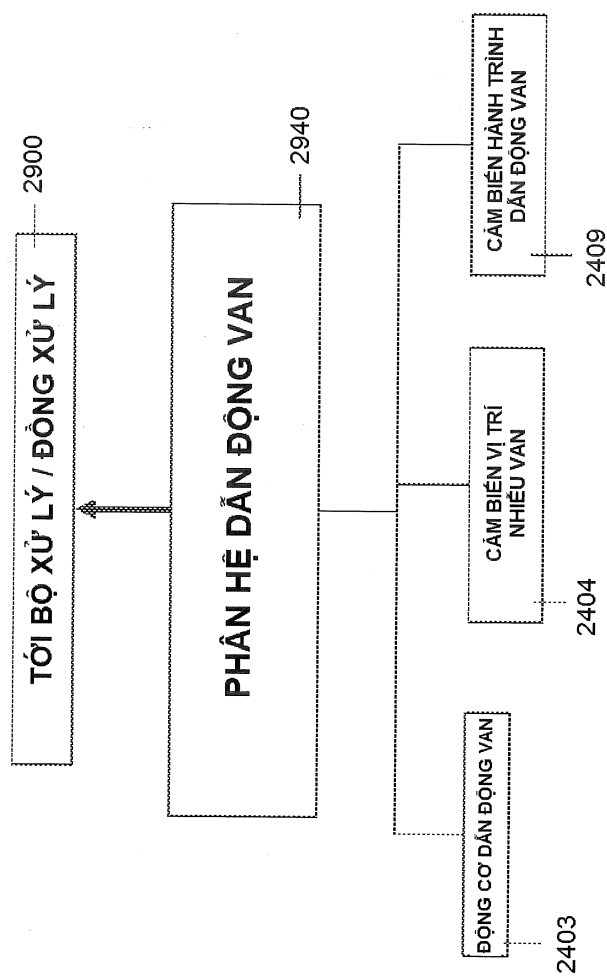


FIG. 67H

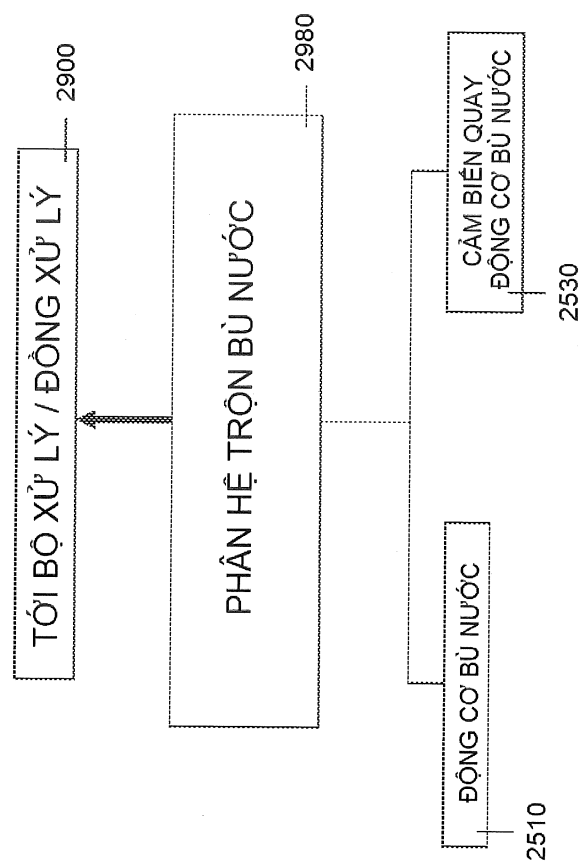


FIG. 67I

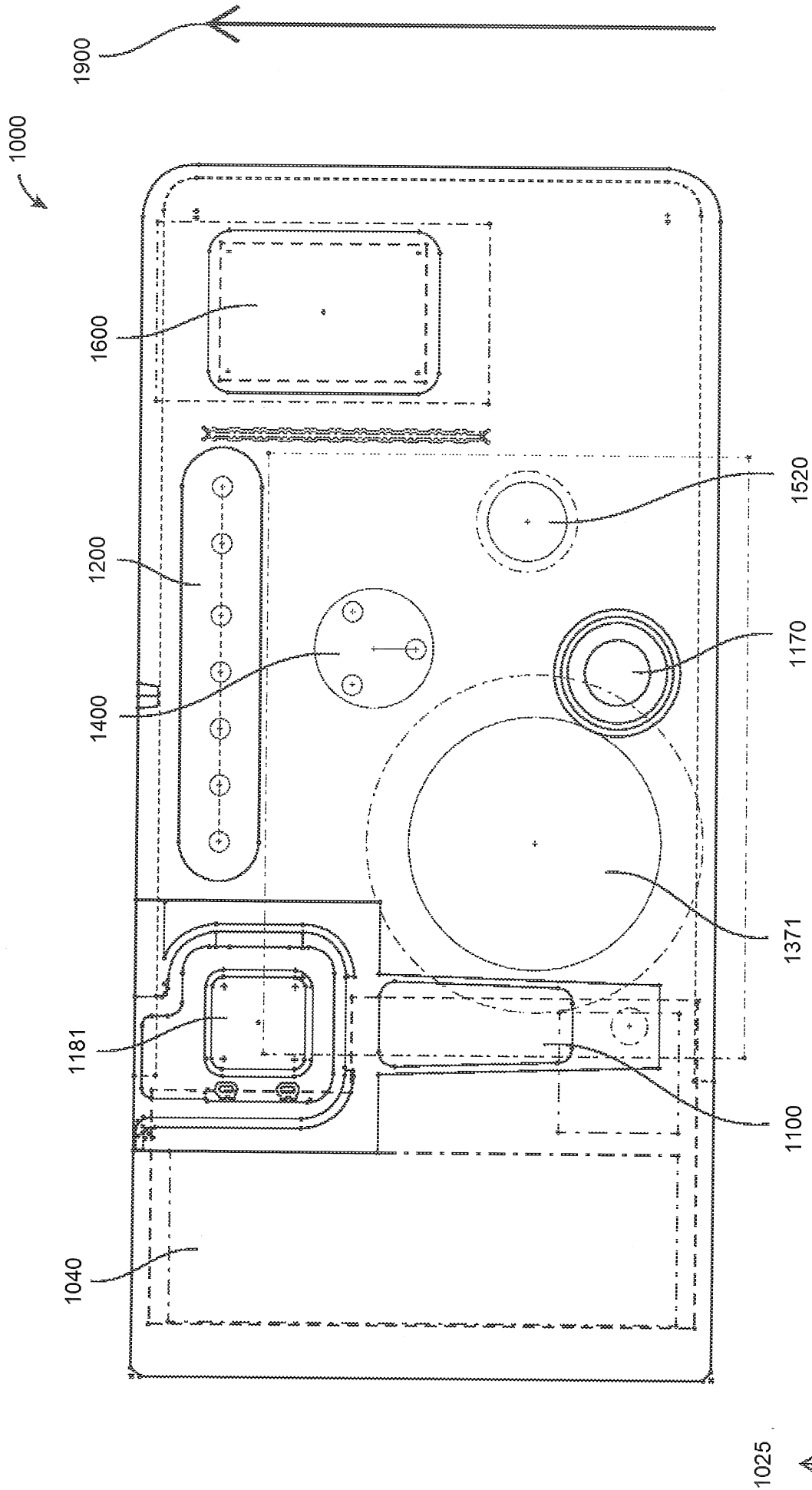


FIG. 68

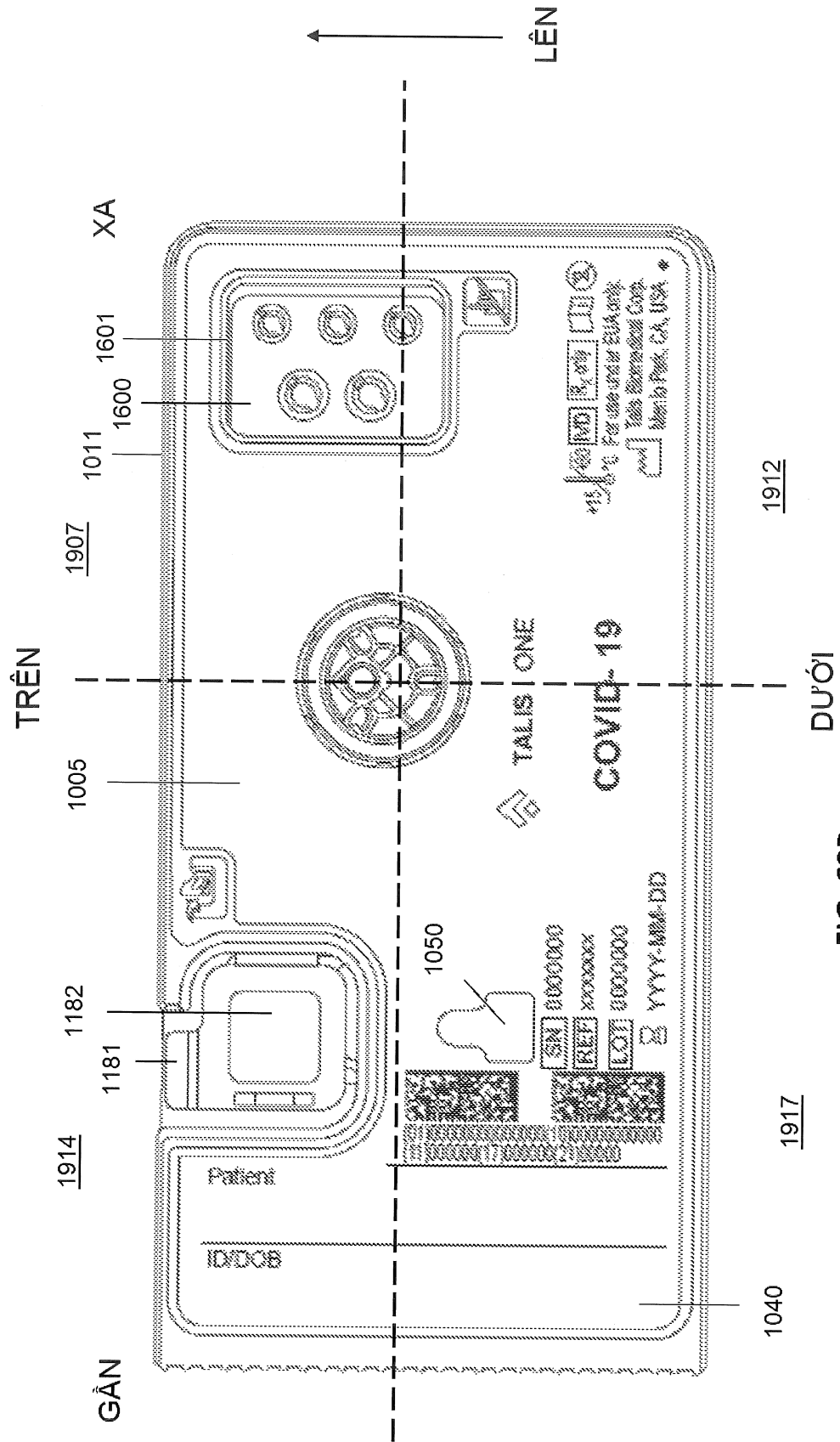


FIG. 69B

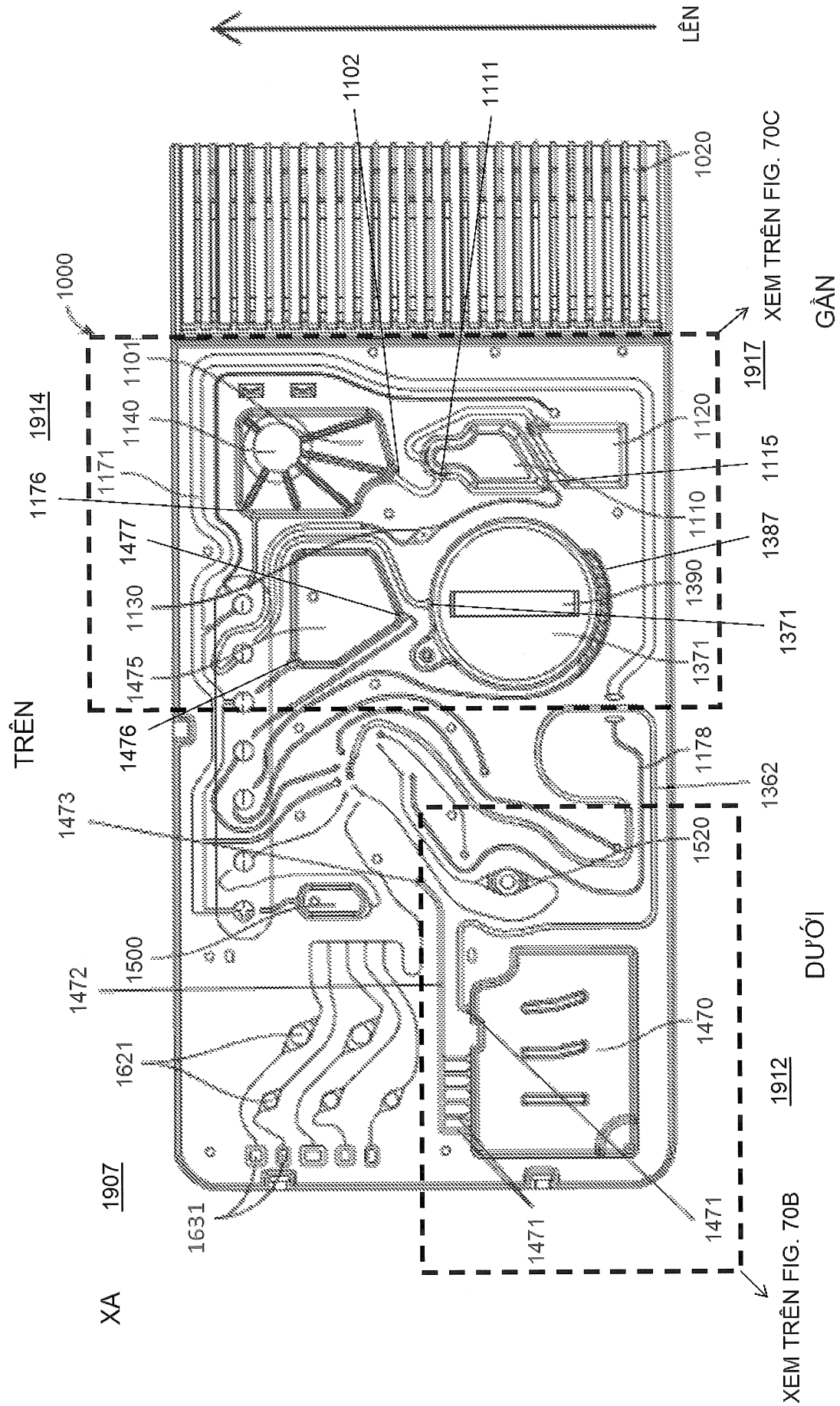


FIG. 70A

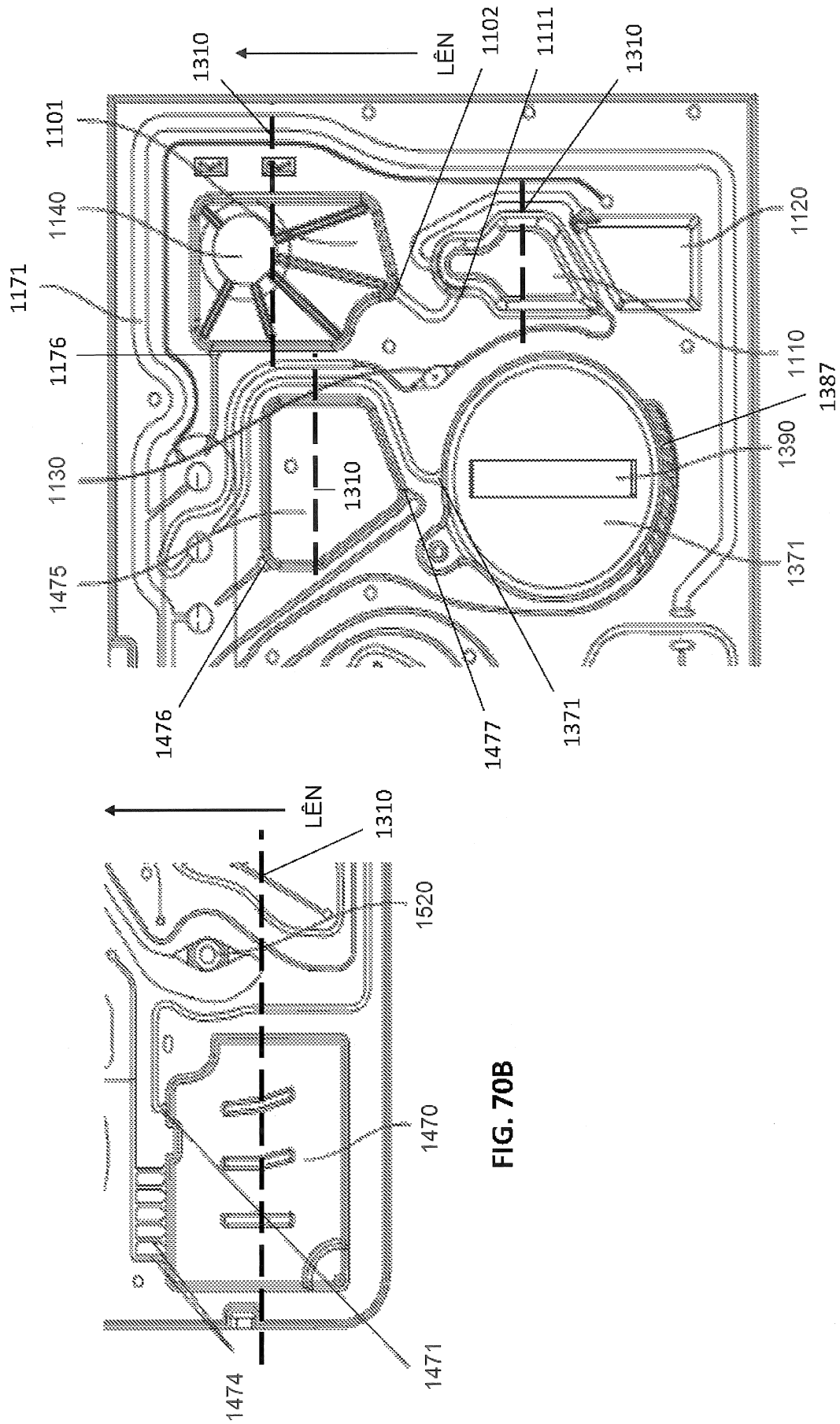


FIG. 70C

FIG. 70B

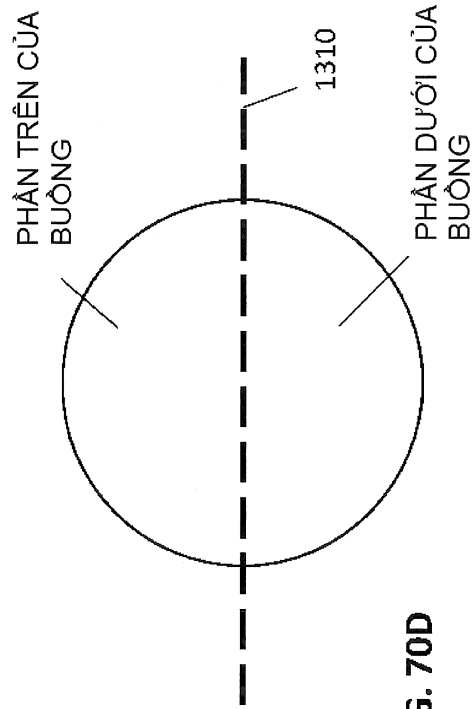


FIG. 70D

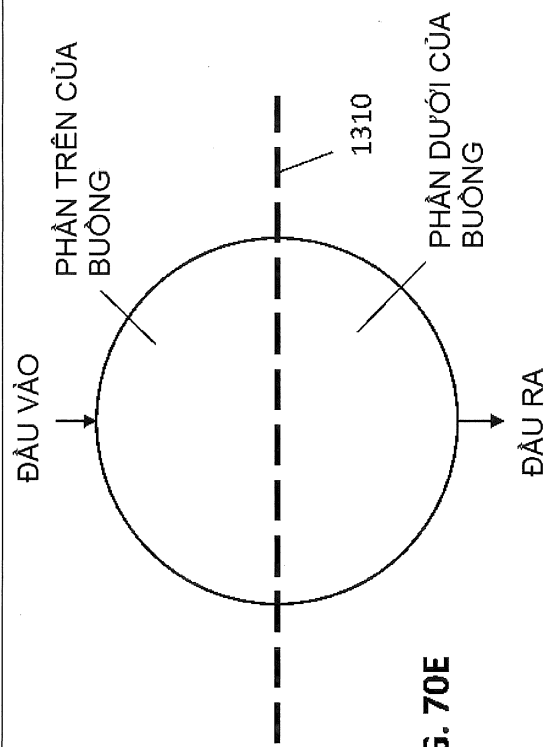


FIG. 70E

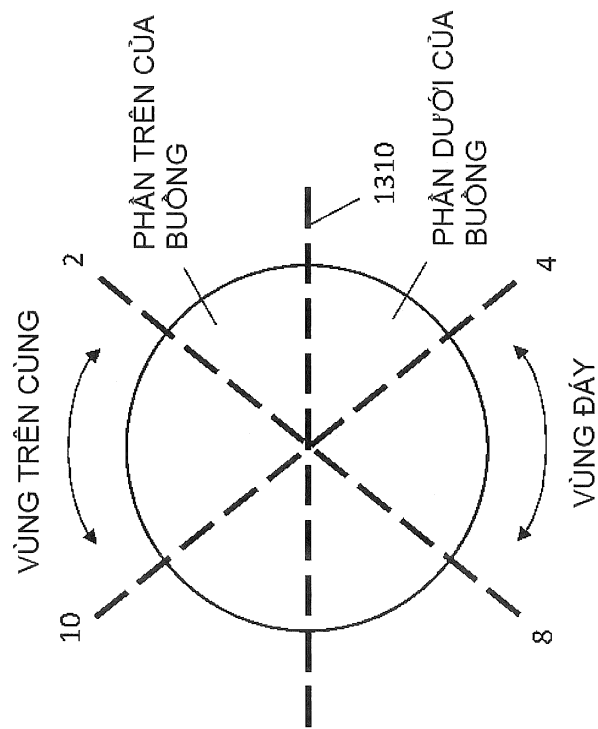


FIG. 70F

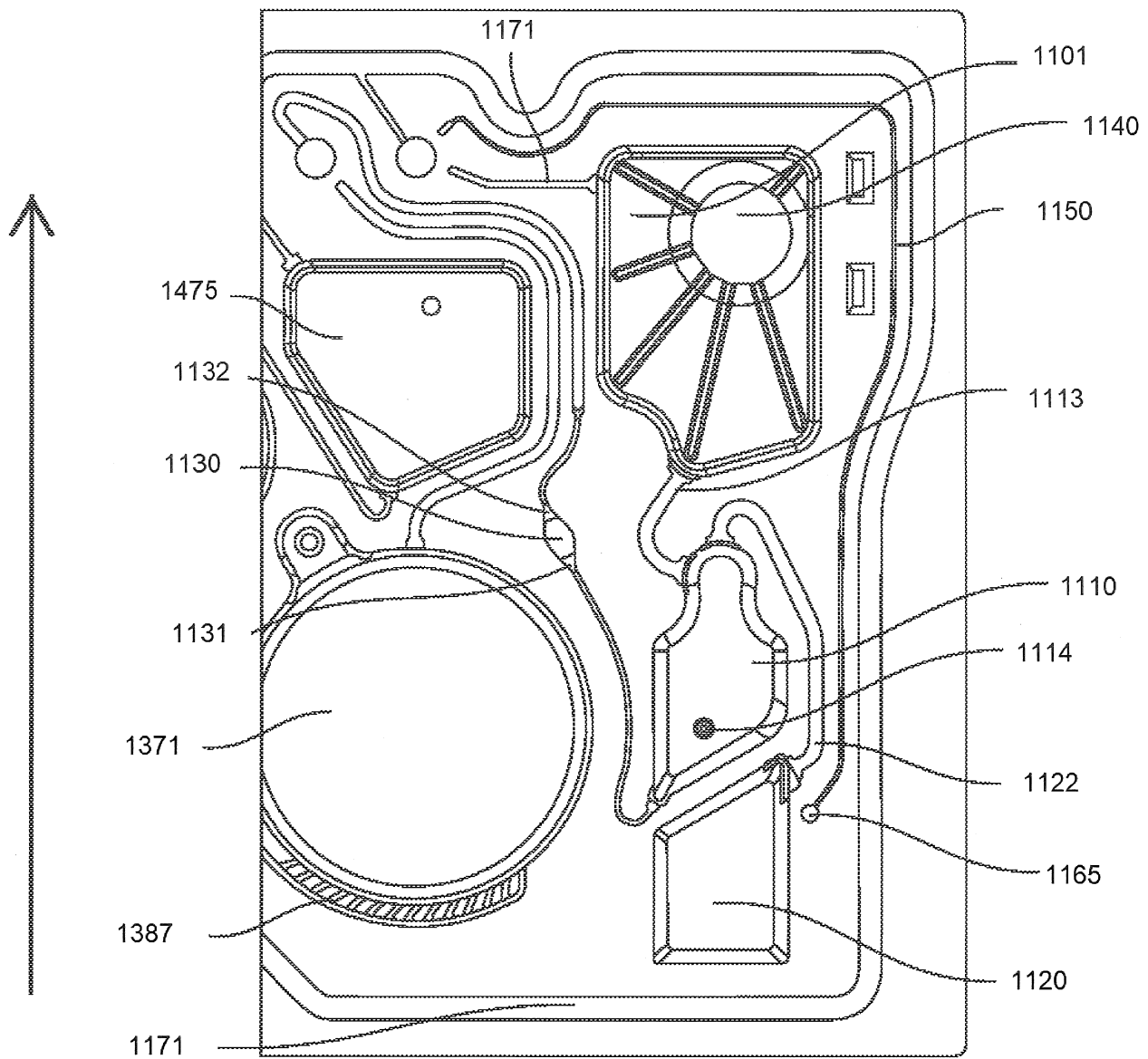


FIG. 71

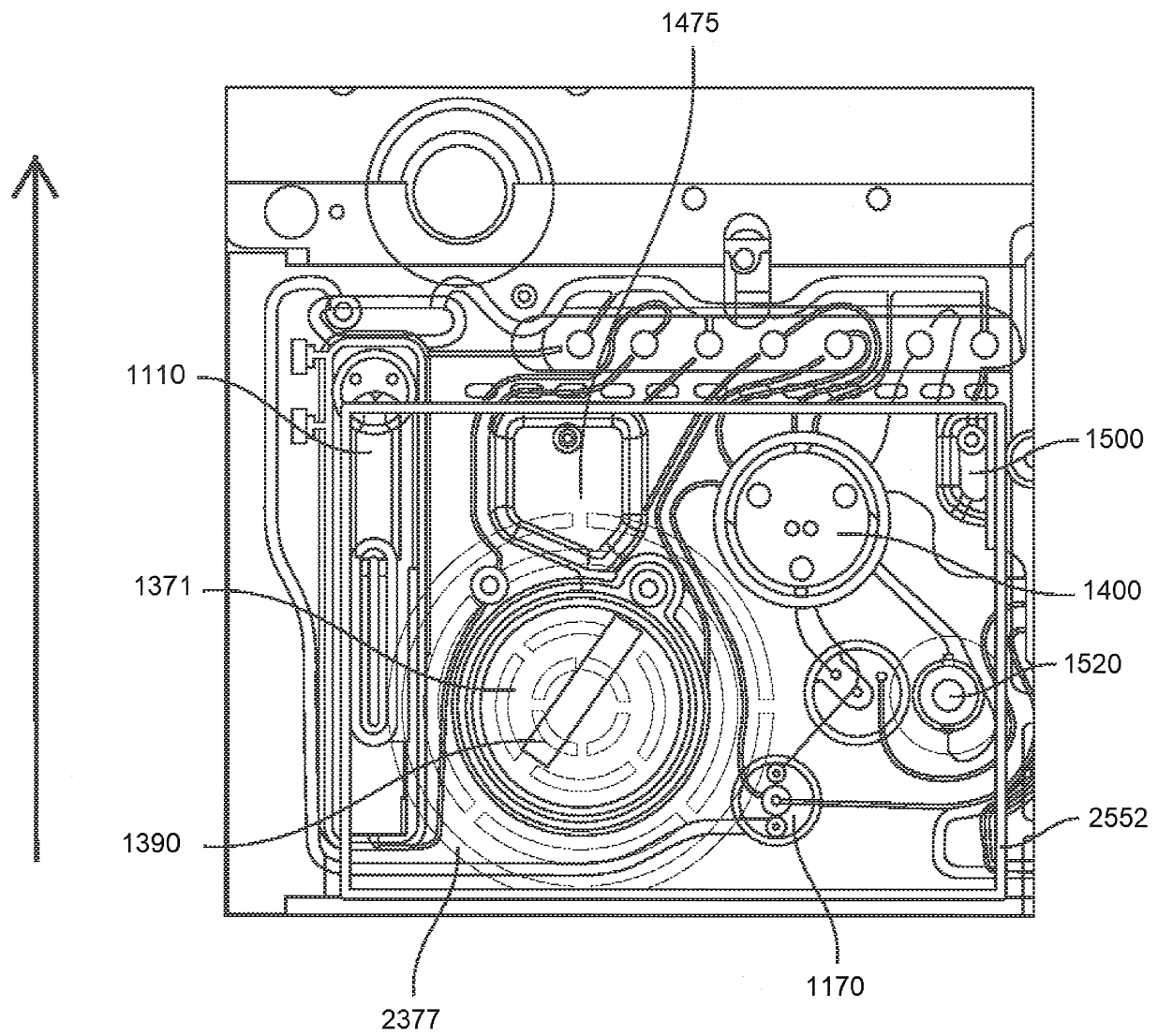


FIG. 72

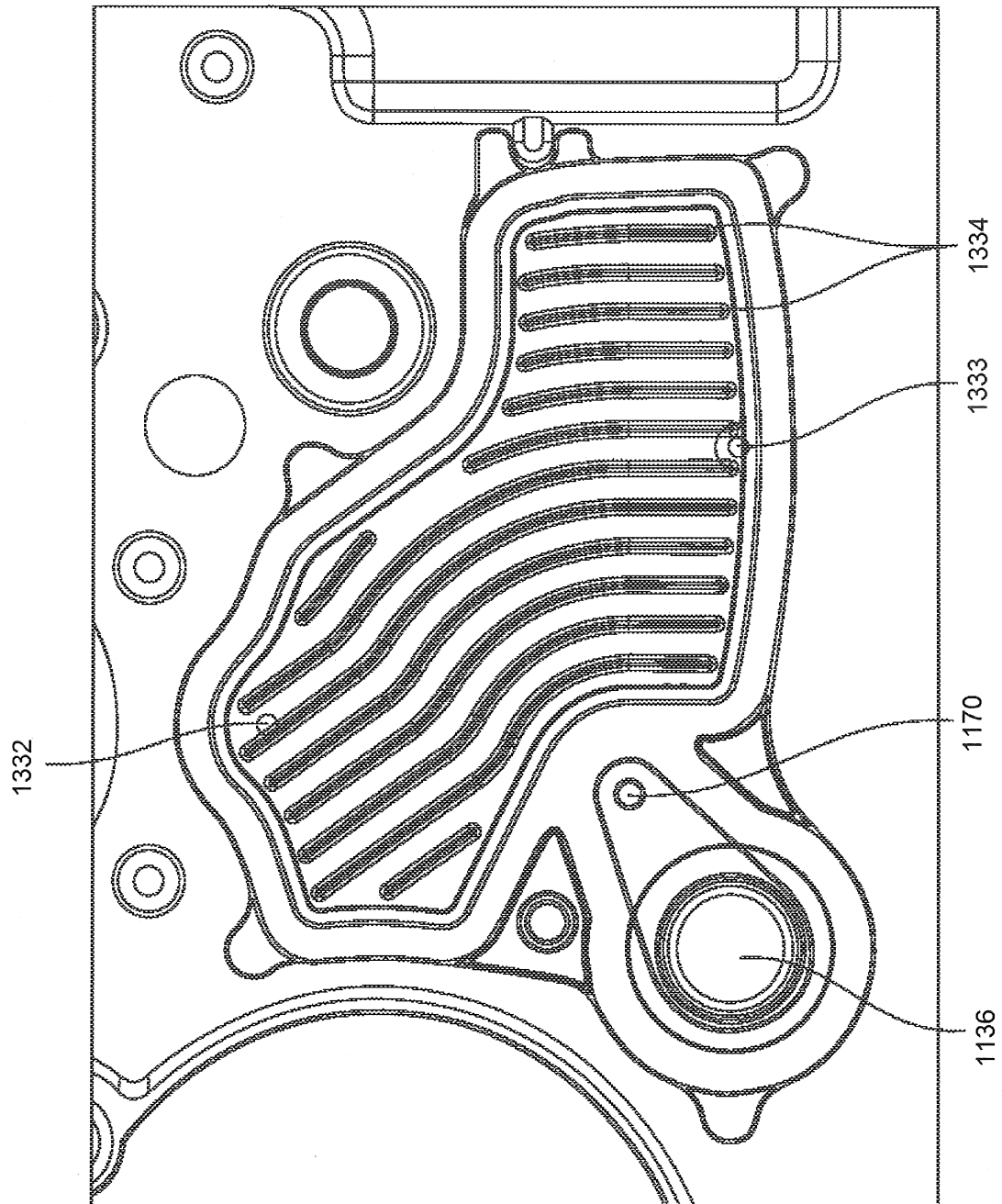


FIG. 73

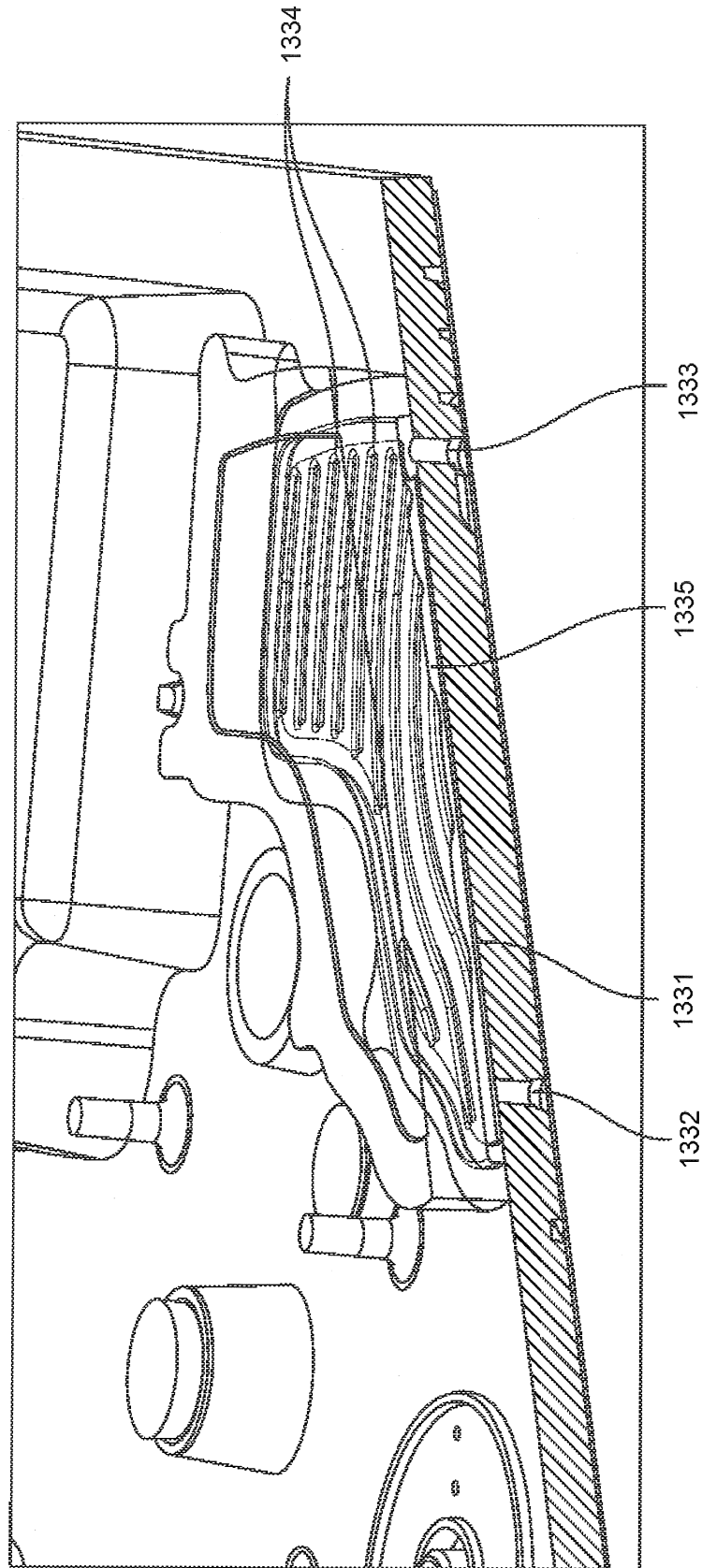


FIG. 74

FIG. 75A

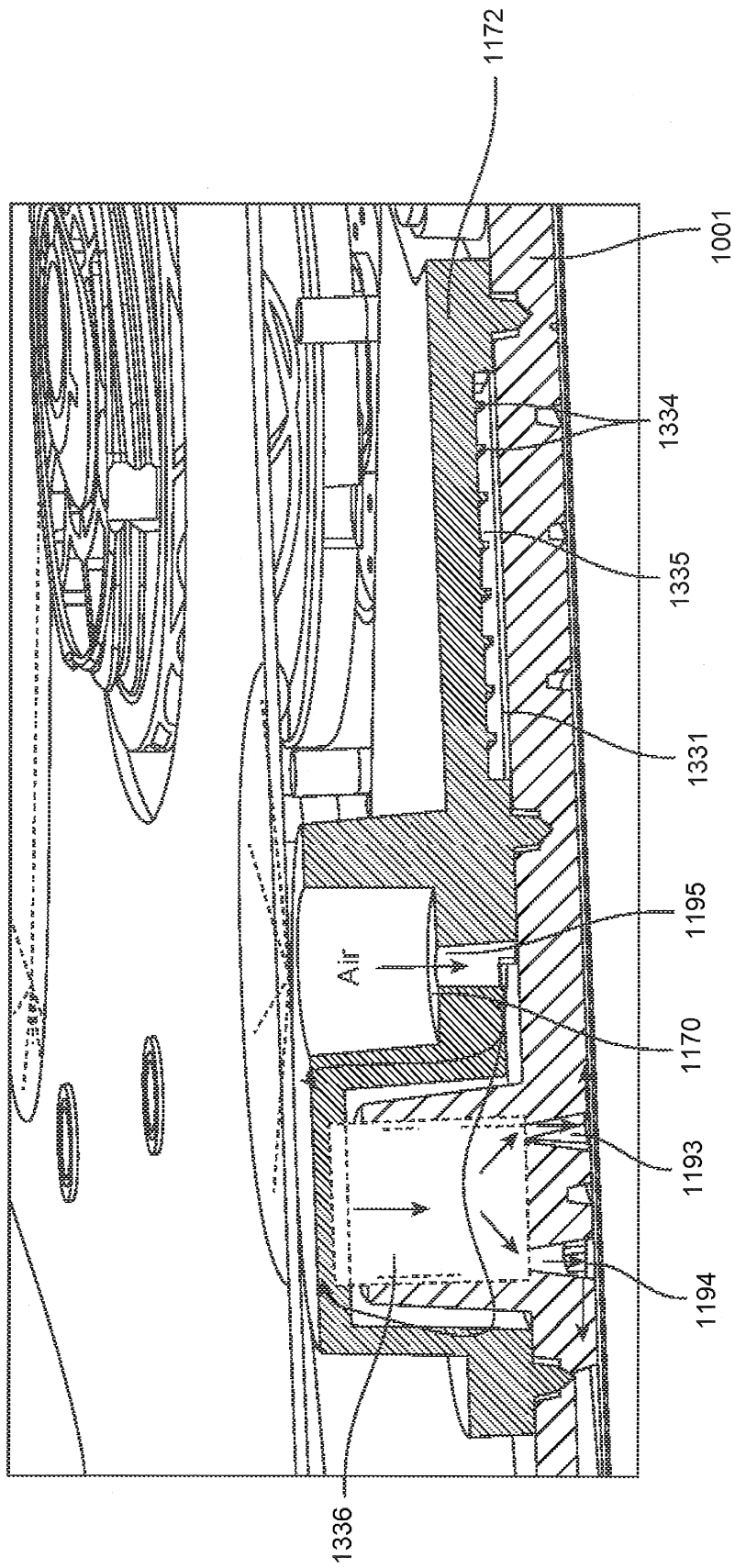


FIG. 75B

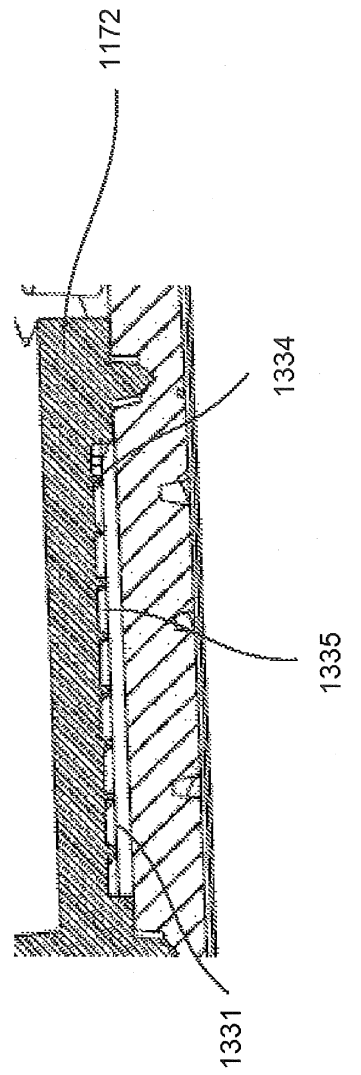


FIG. 76A

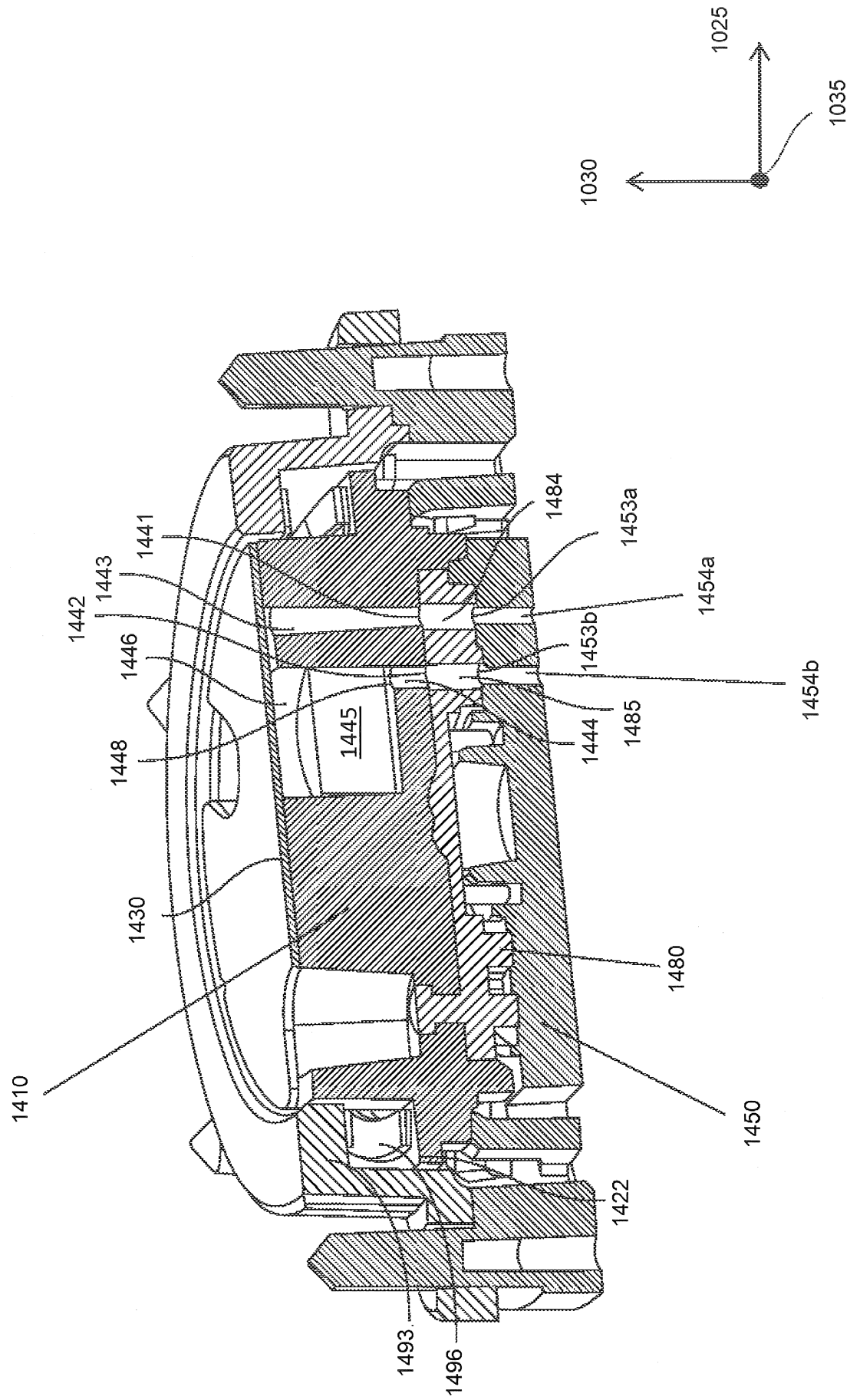


FIG. 76B

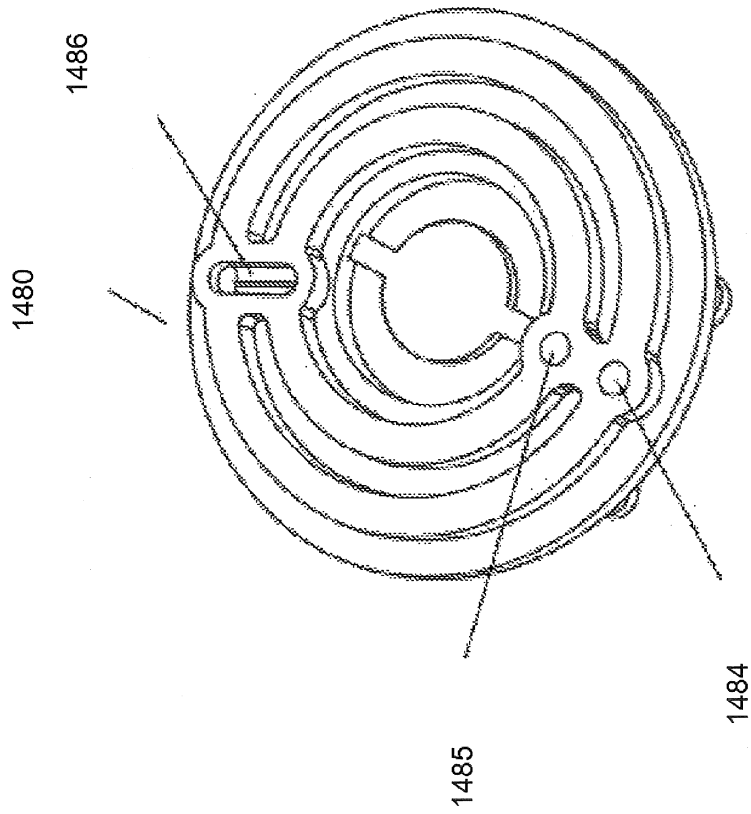
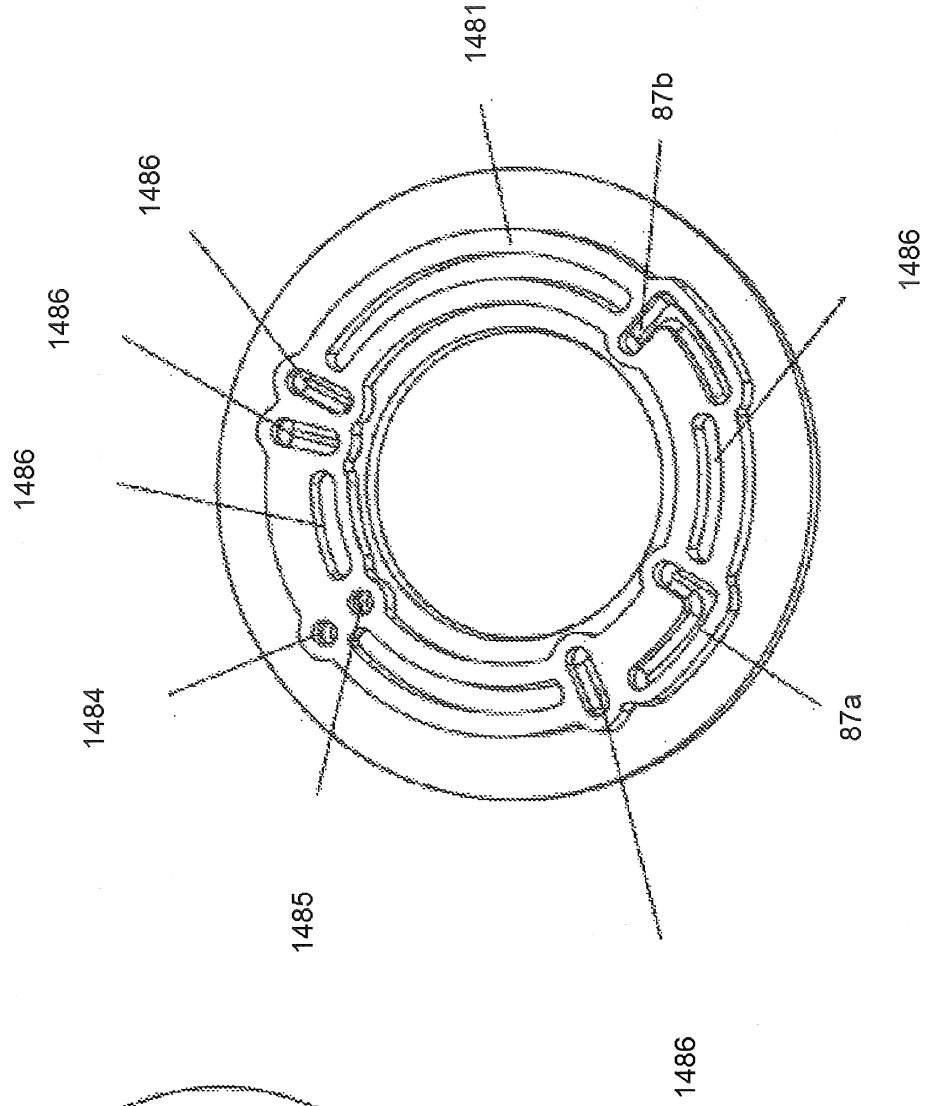


FIG. 76C



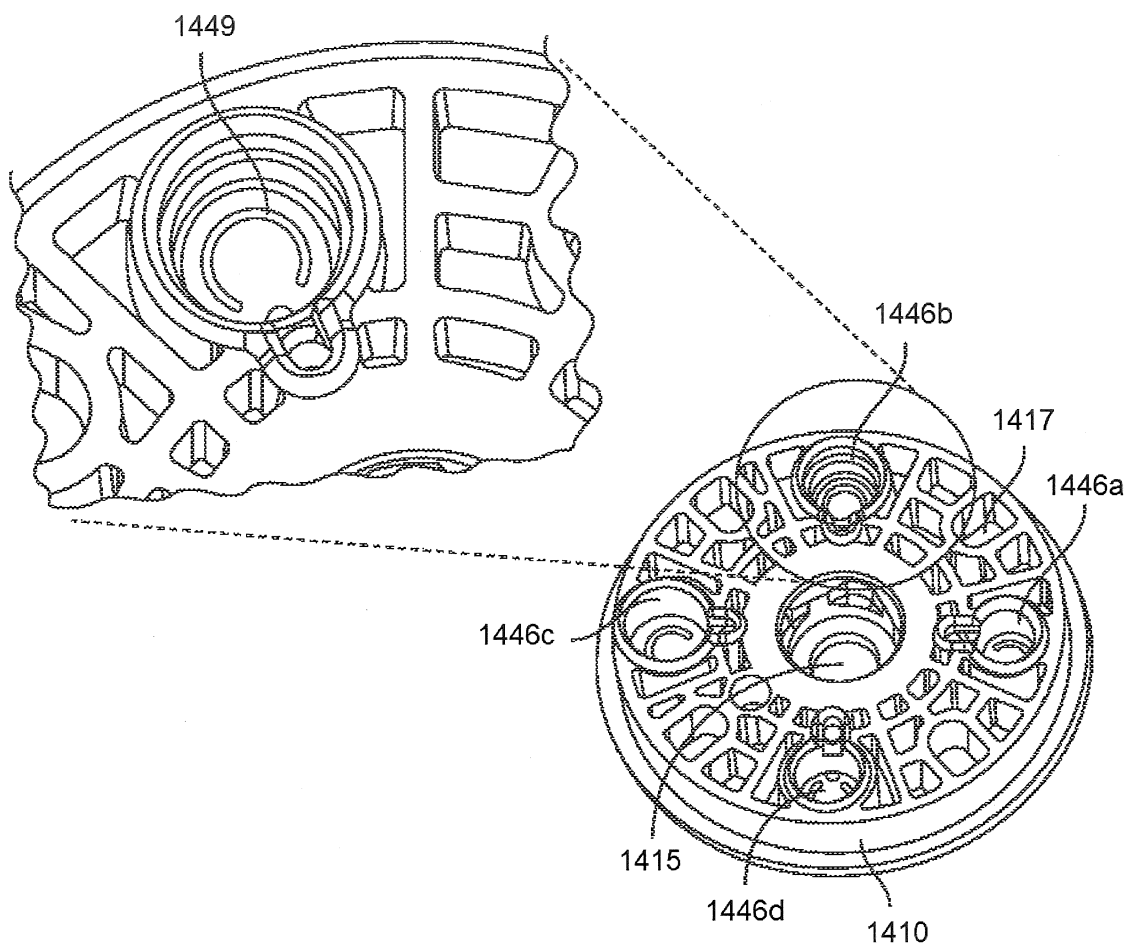


FIG. 77

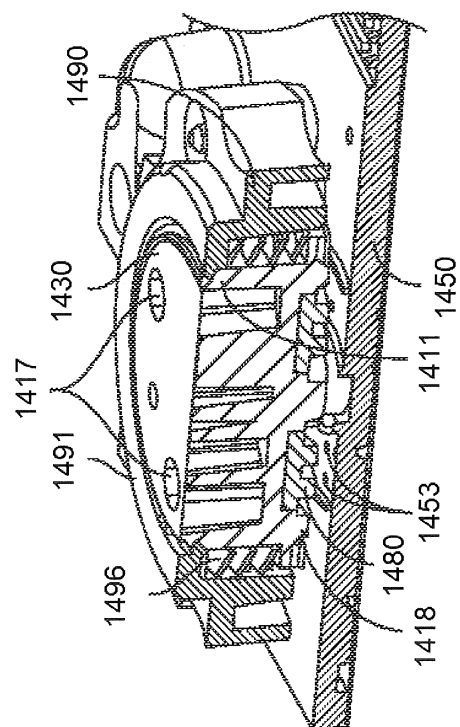


FIG. 78

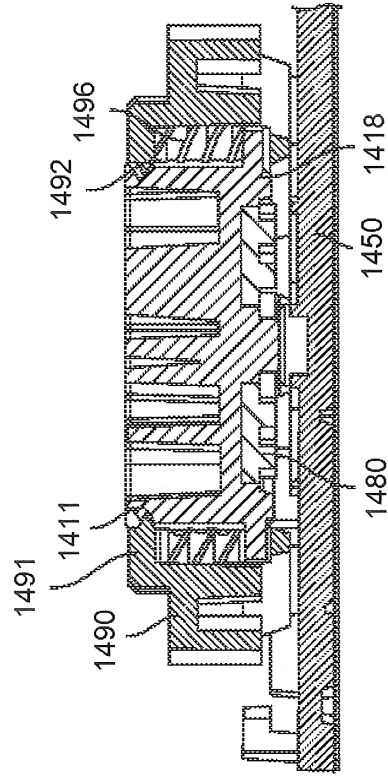


FIG. 79

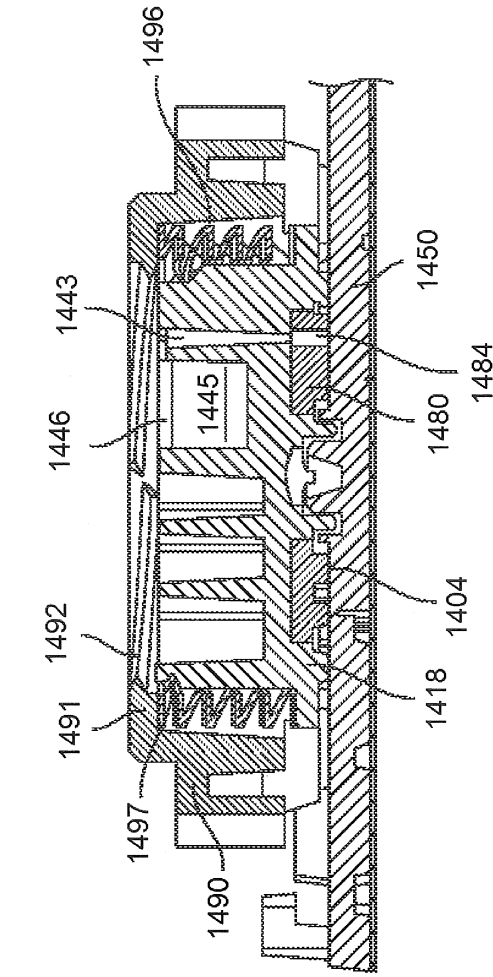


FIG. 80

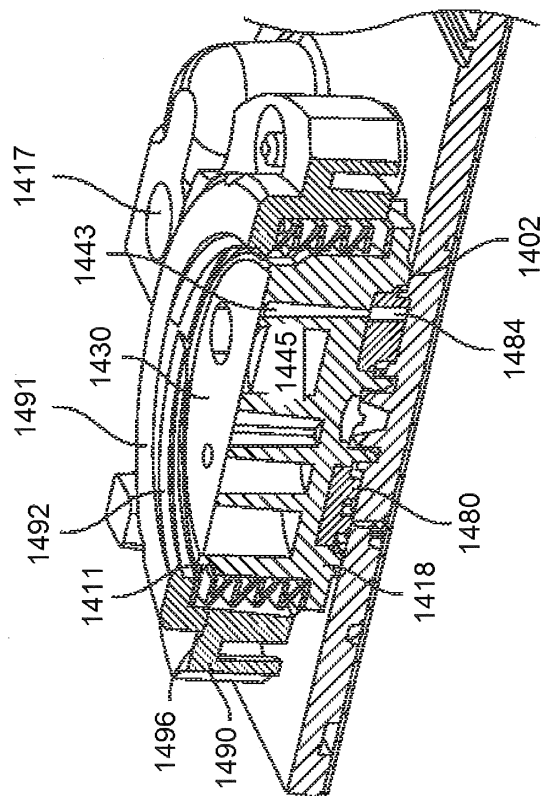


FIG. 81

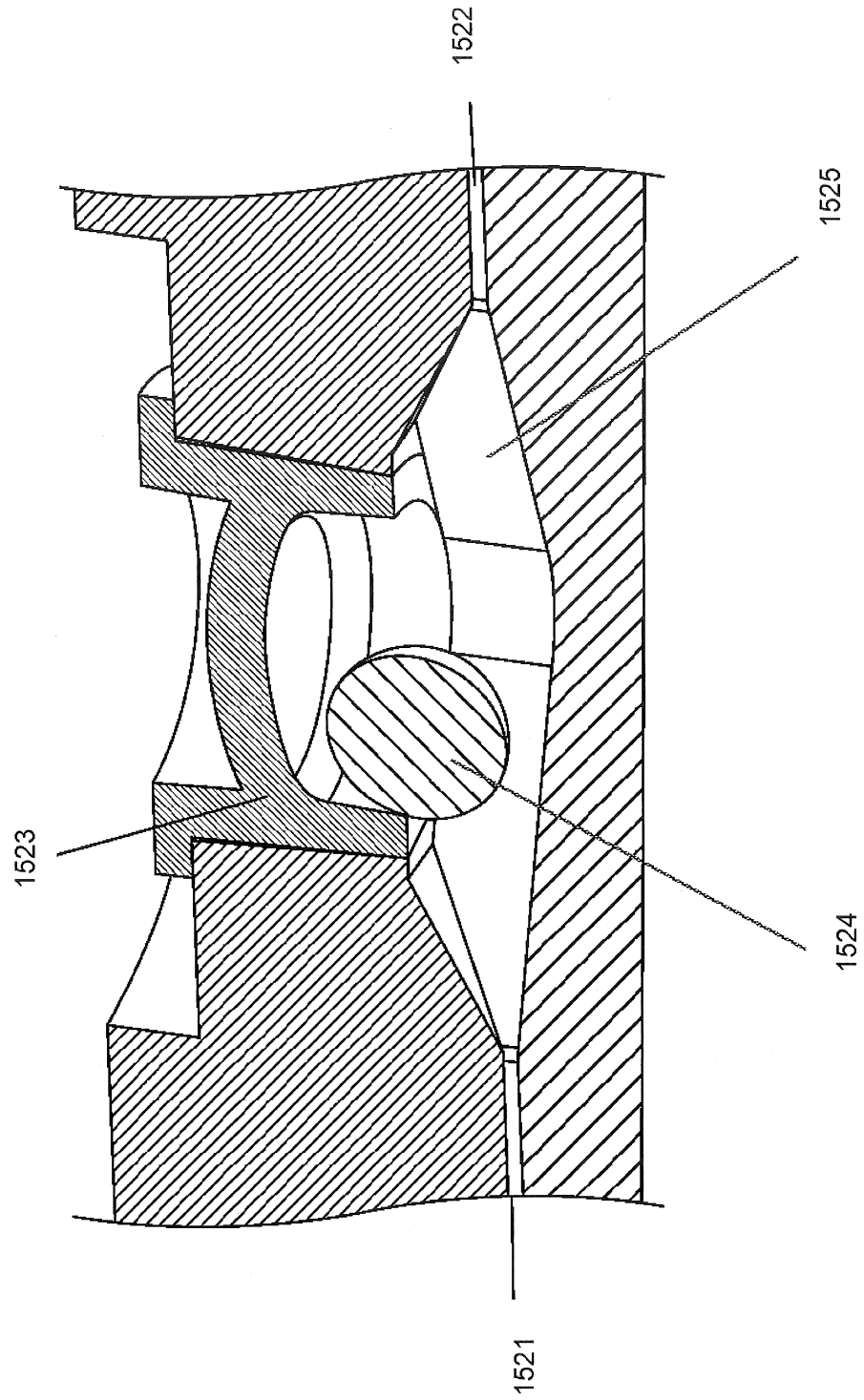


FIG. 82

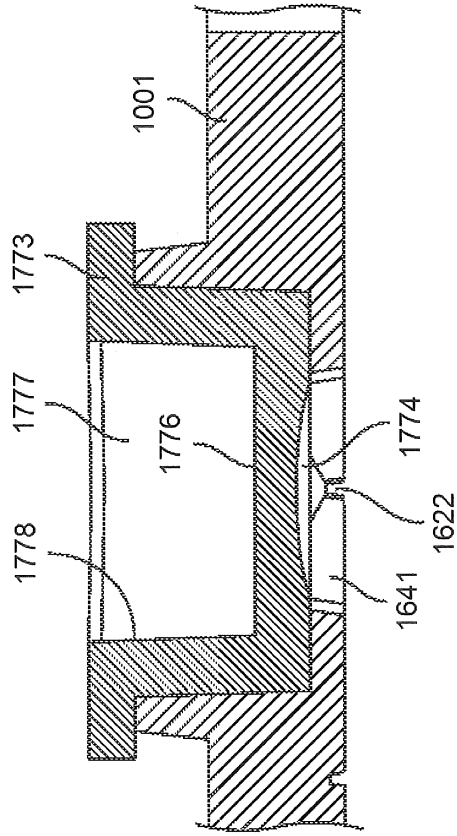


FIG. 83B

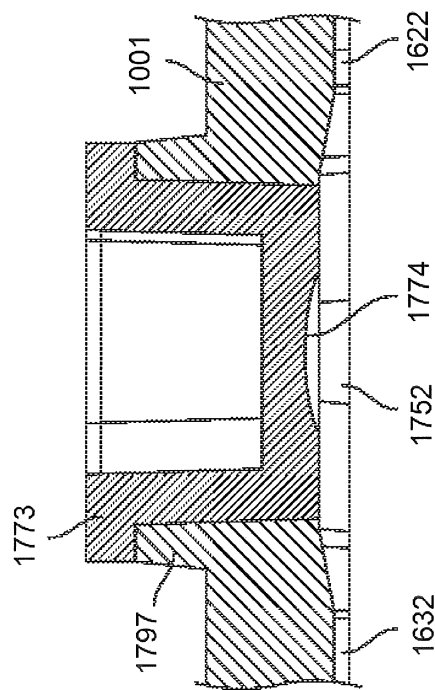


FIG. 83A

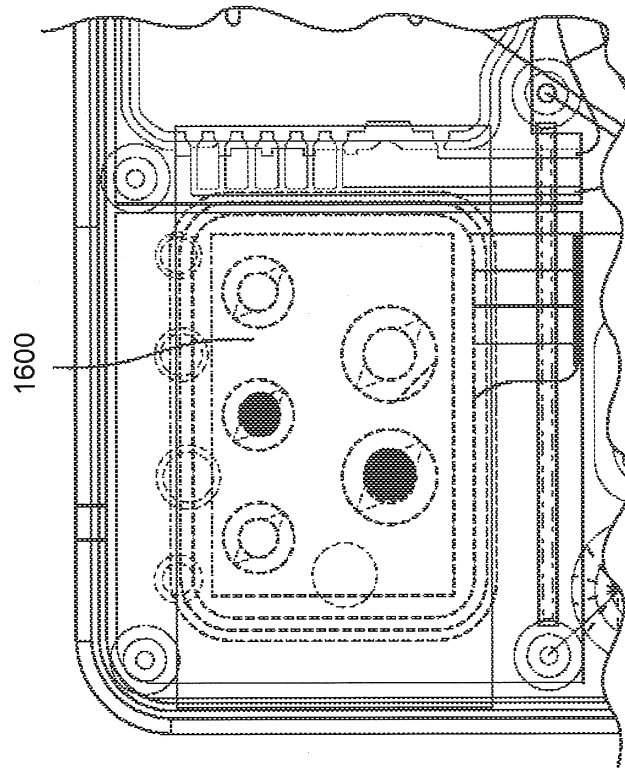


FIG. 84

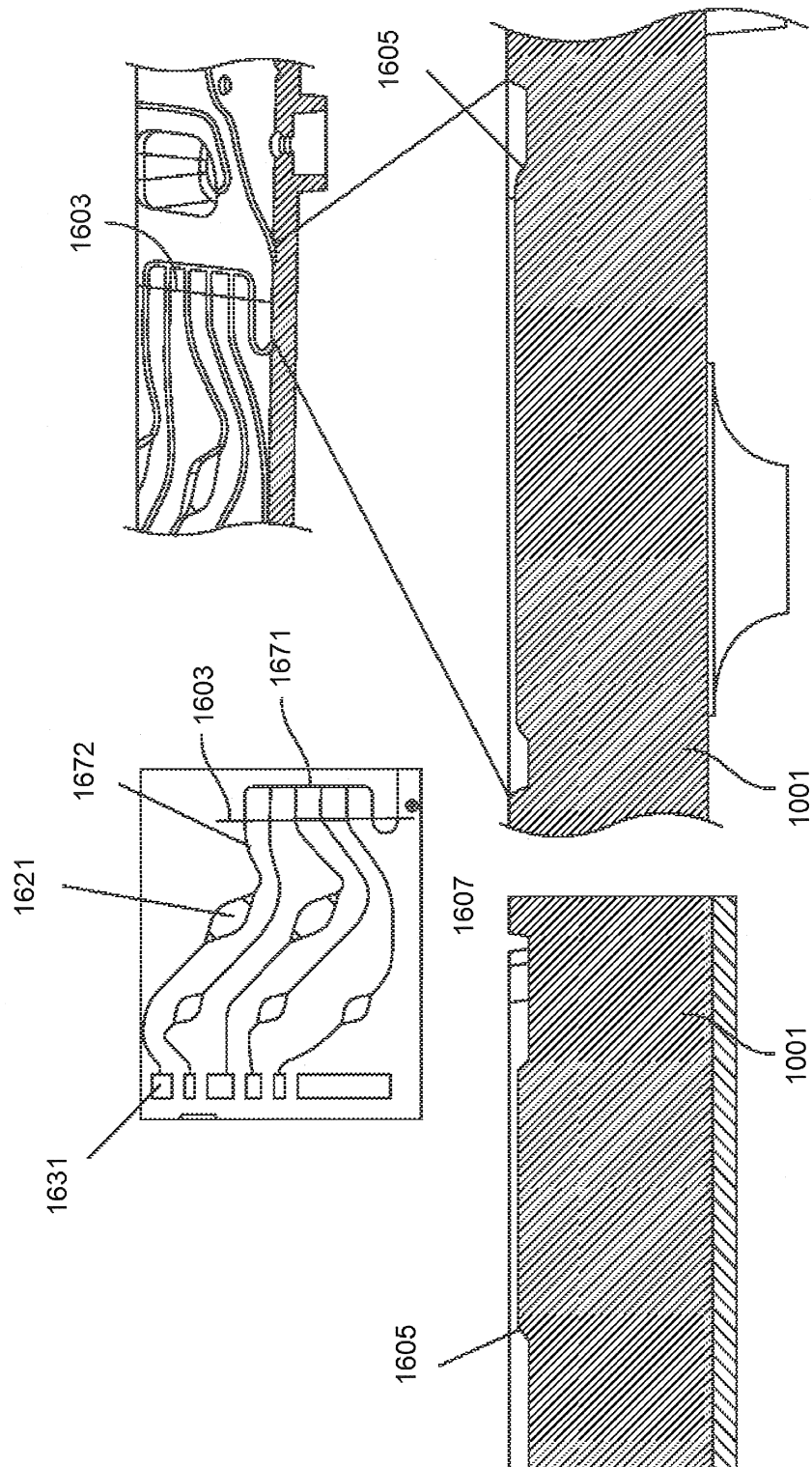


FIG. 86

FIG. 85

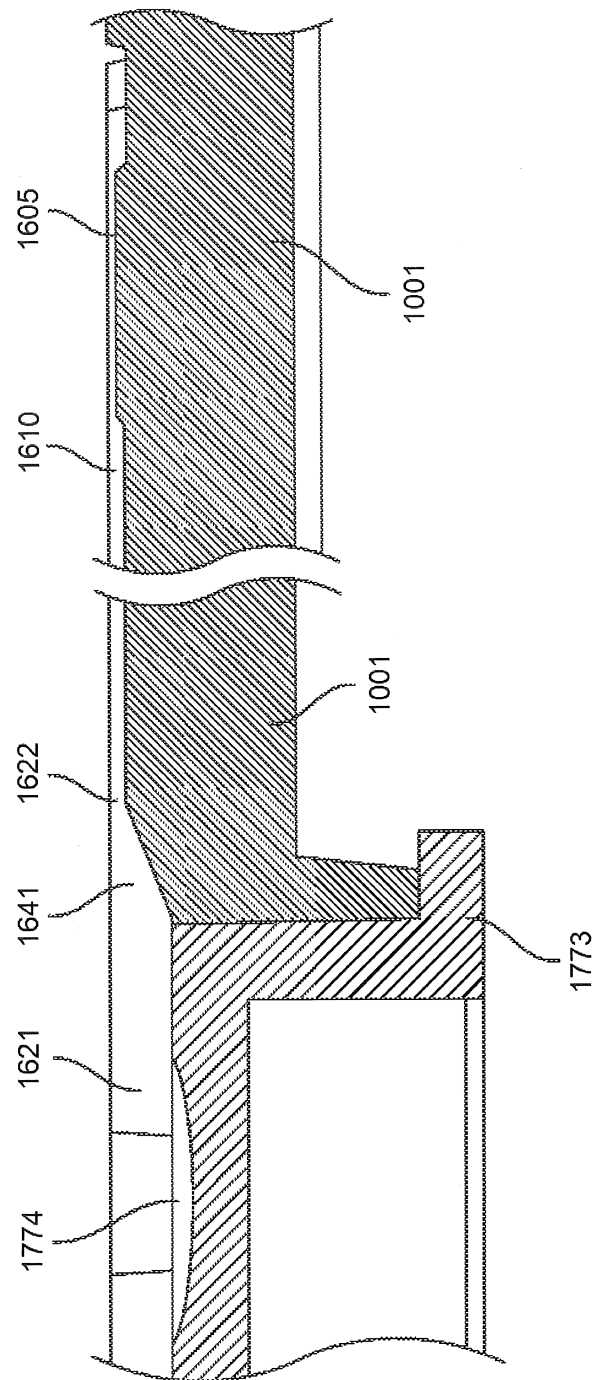
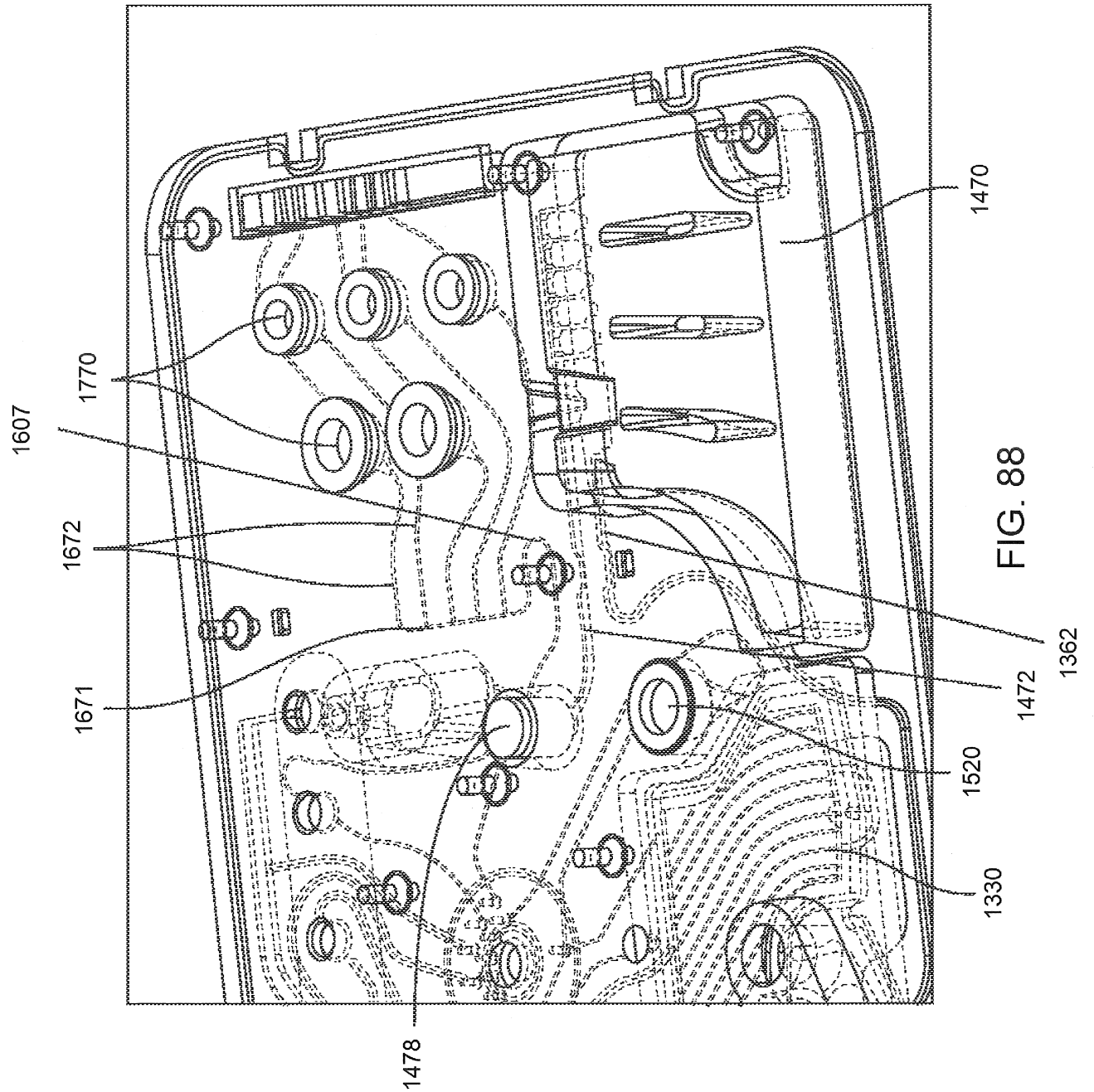


FIG. 87



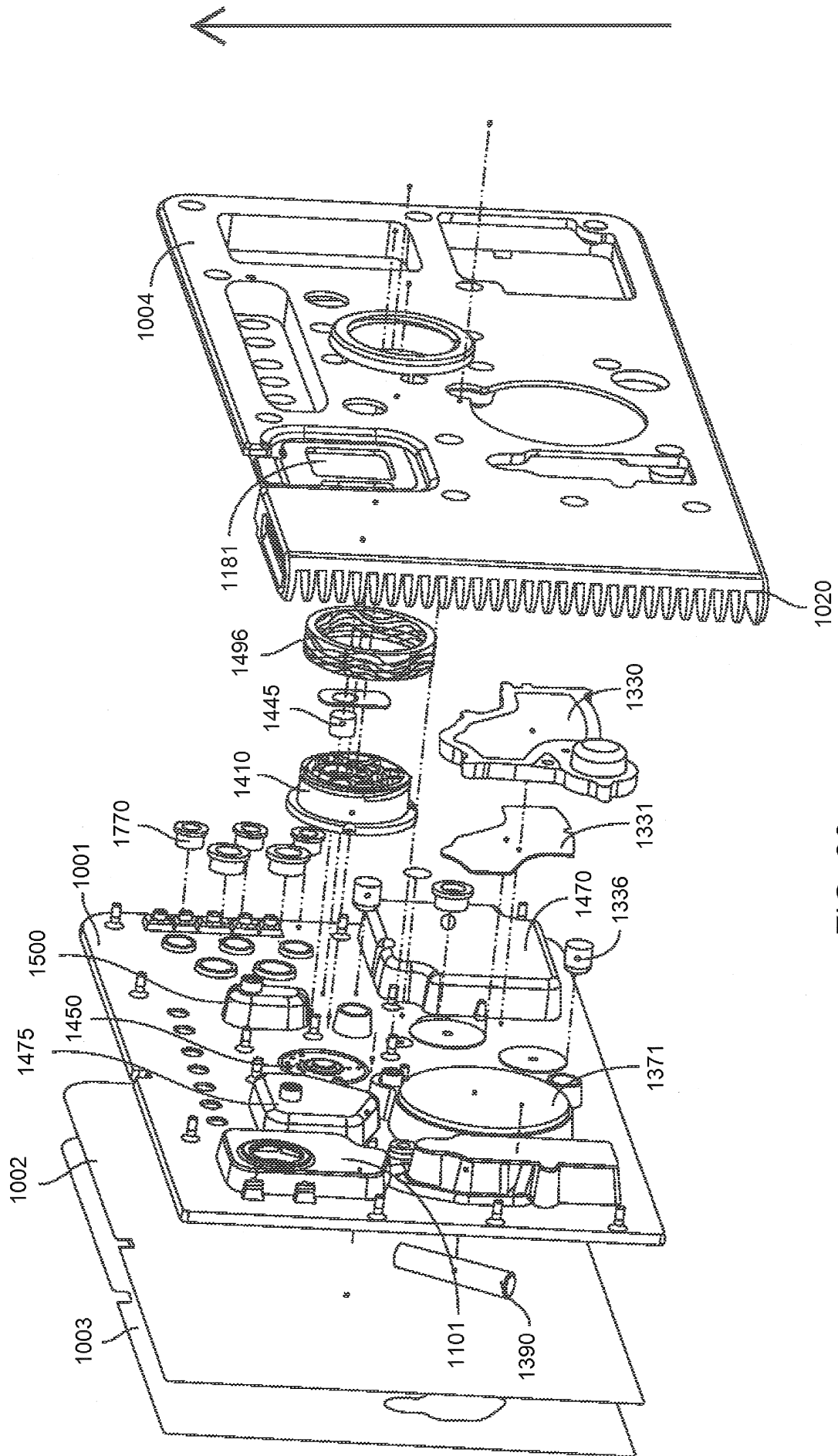


FIG. 89

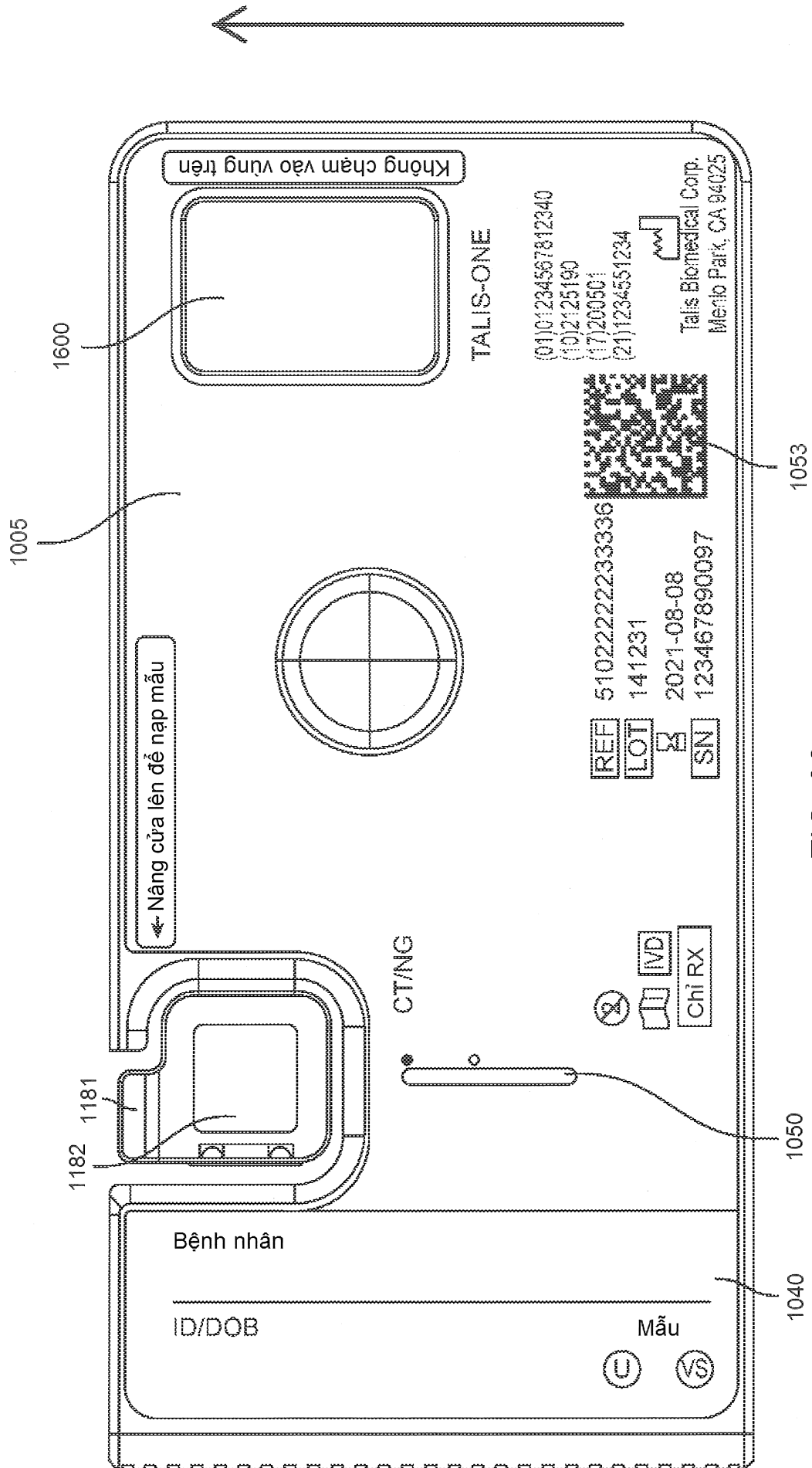


FIG. 90

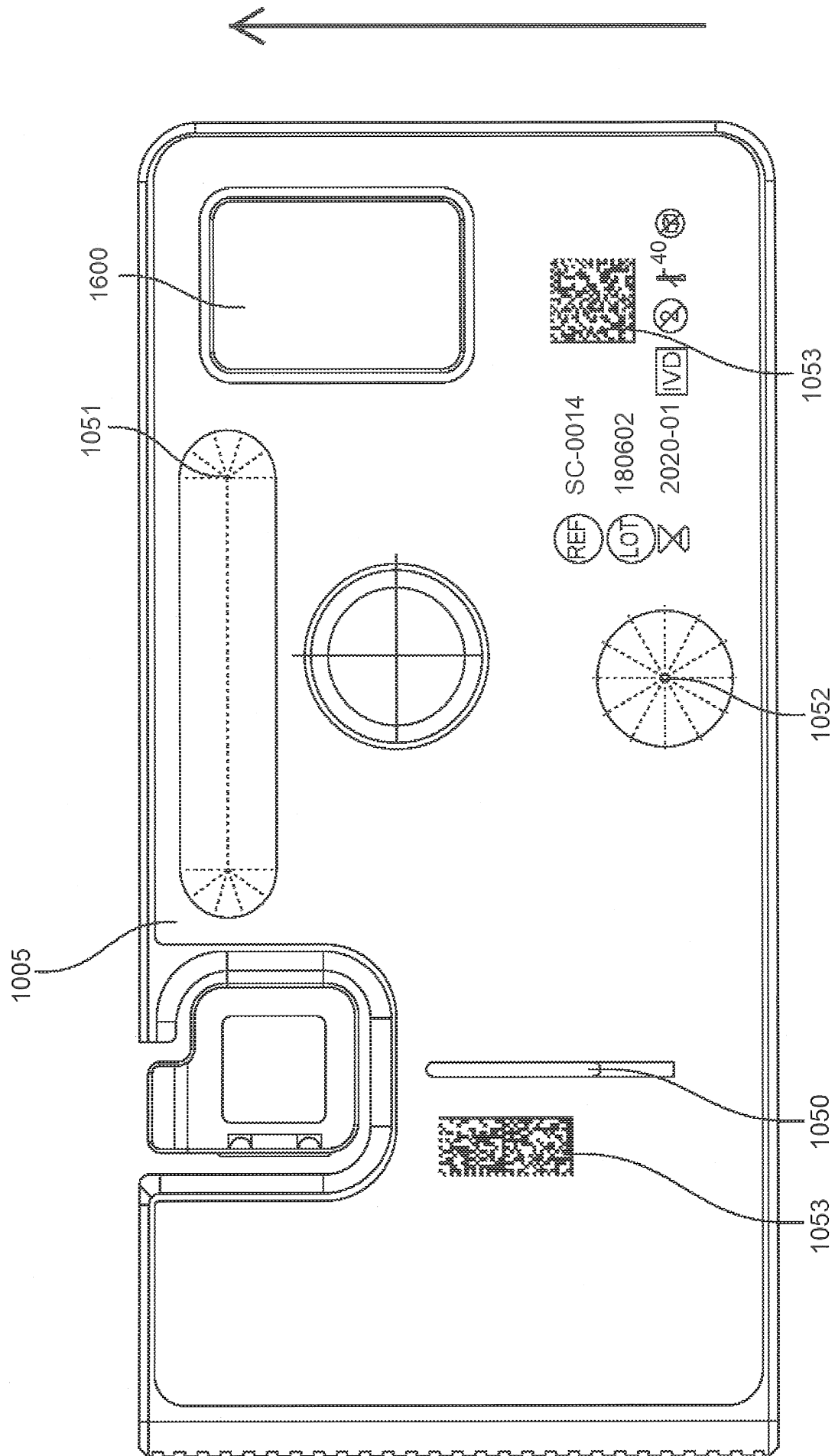


FIG. 91

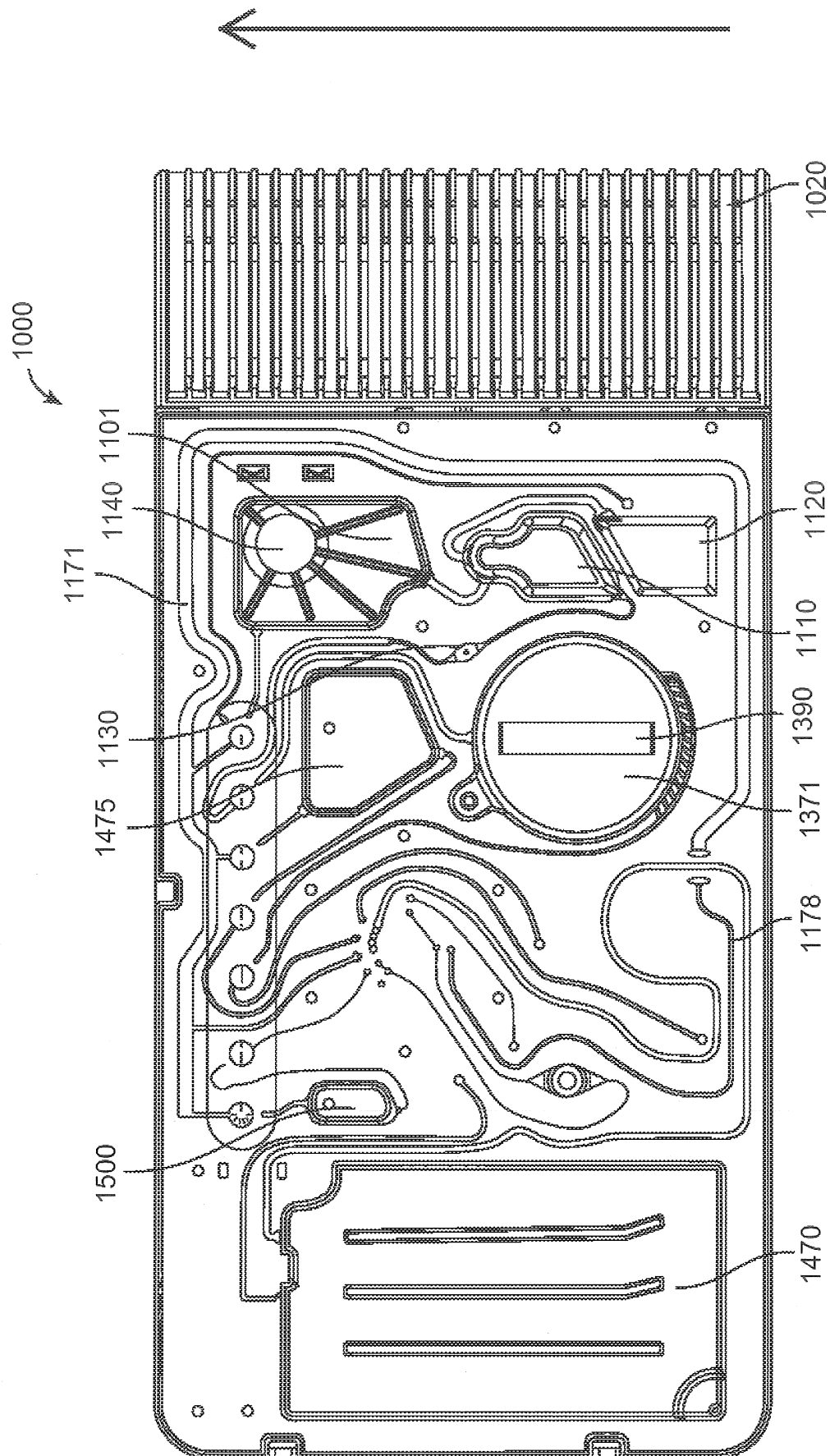


FIG. 92

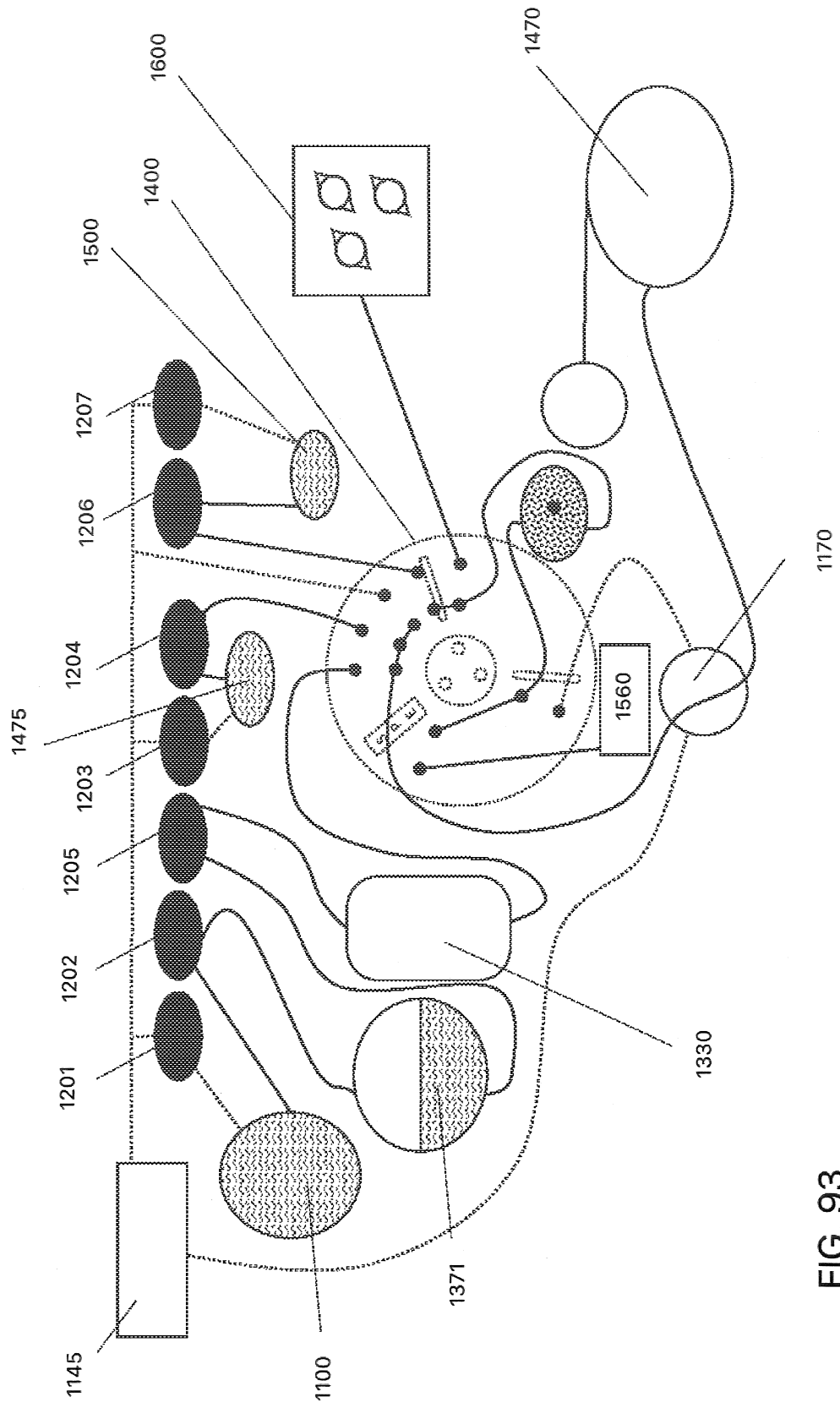


FIG. 93

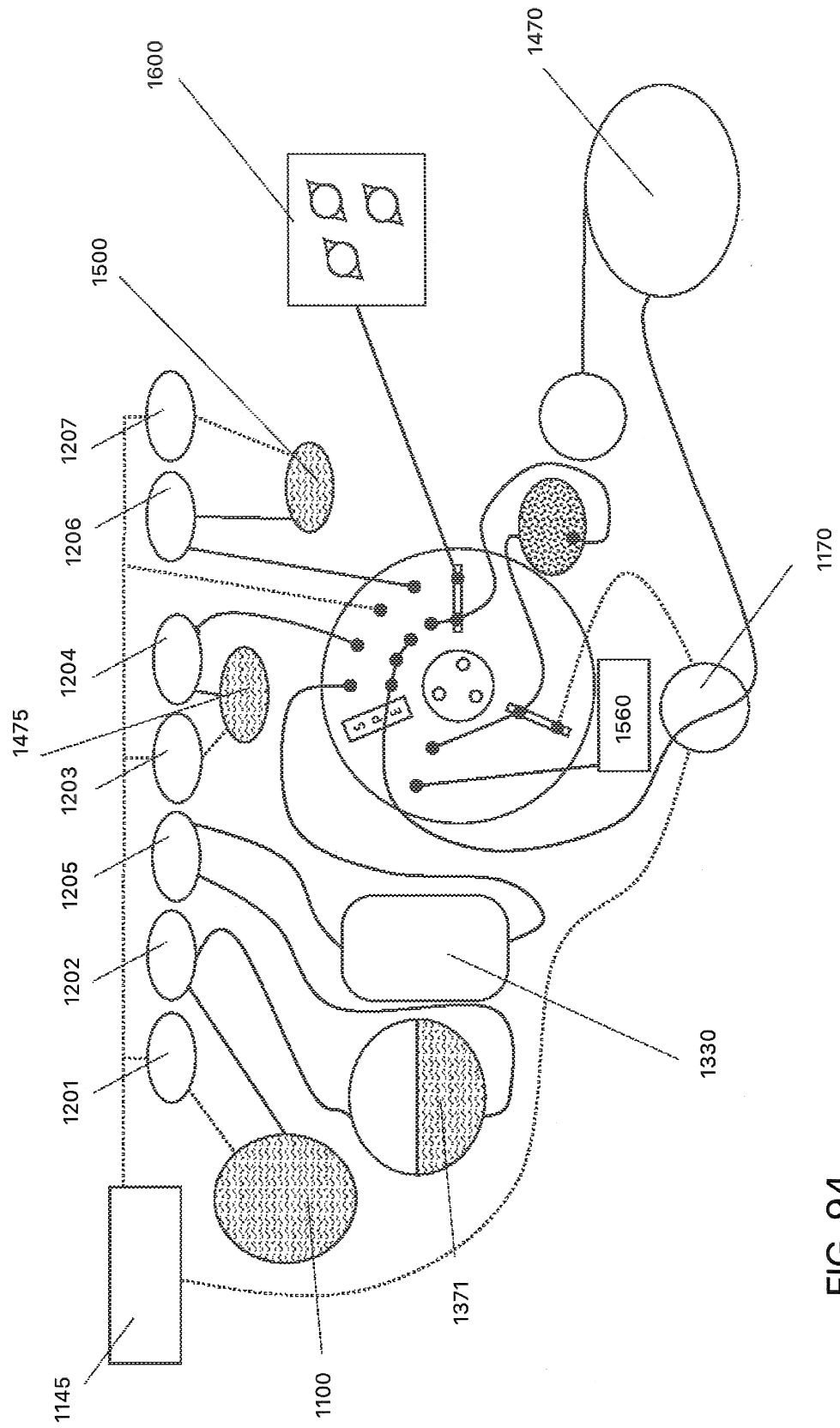


FIG. 94

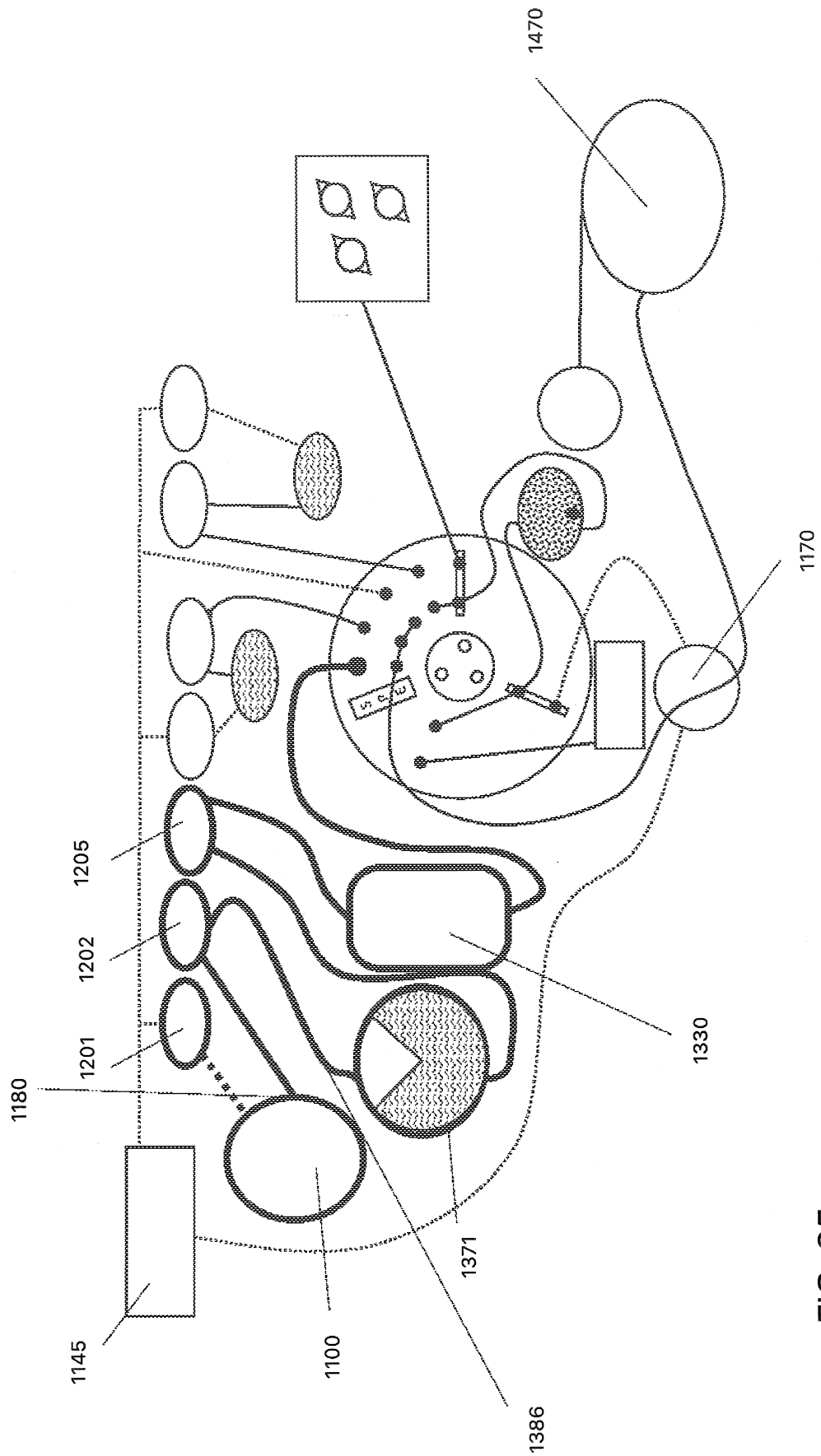


FIG. 95

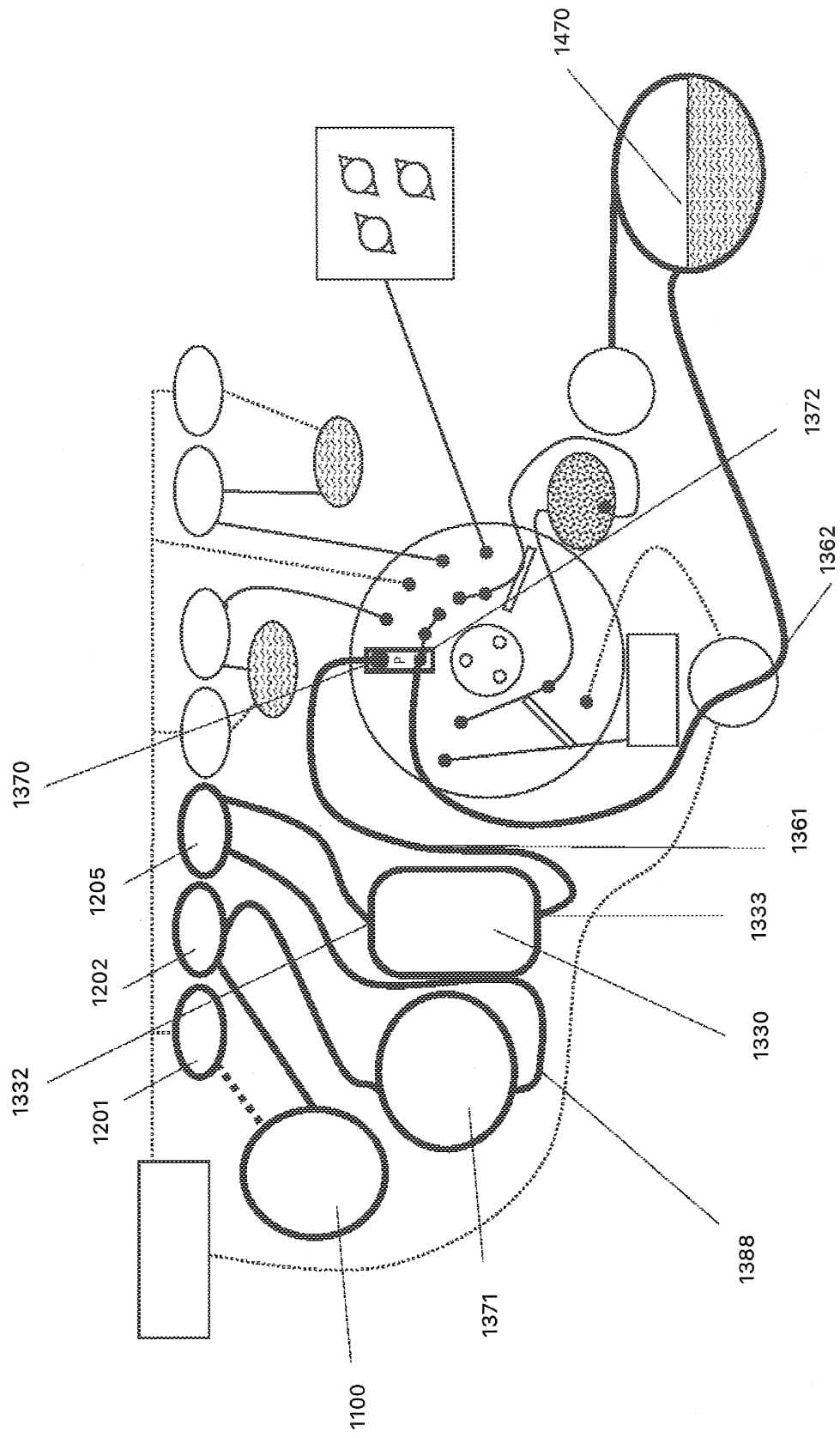


FIG. 96

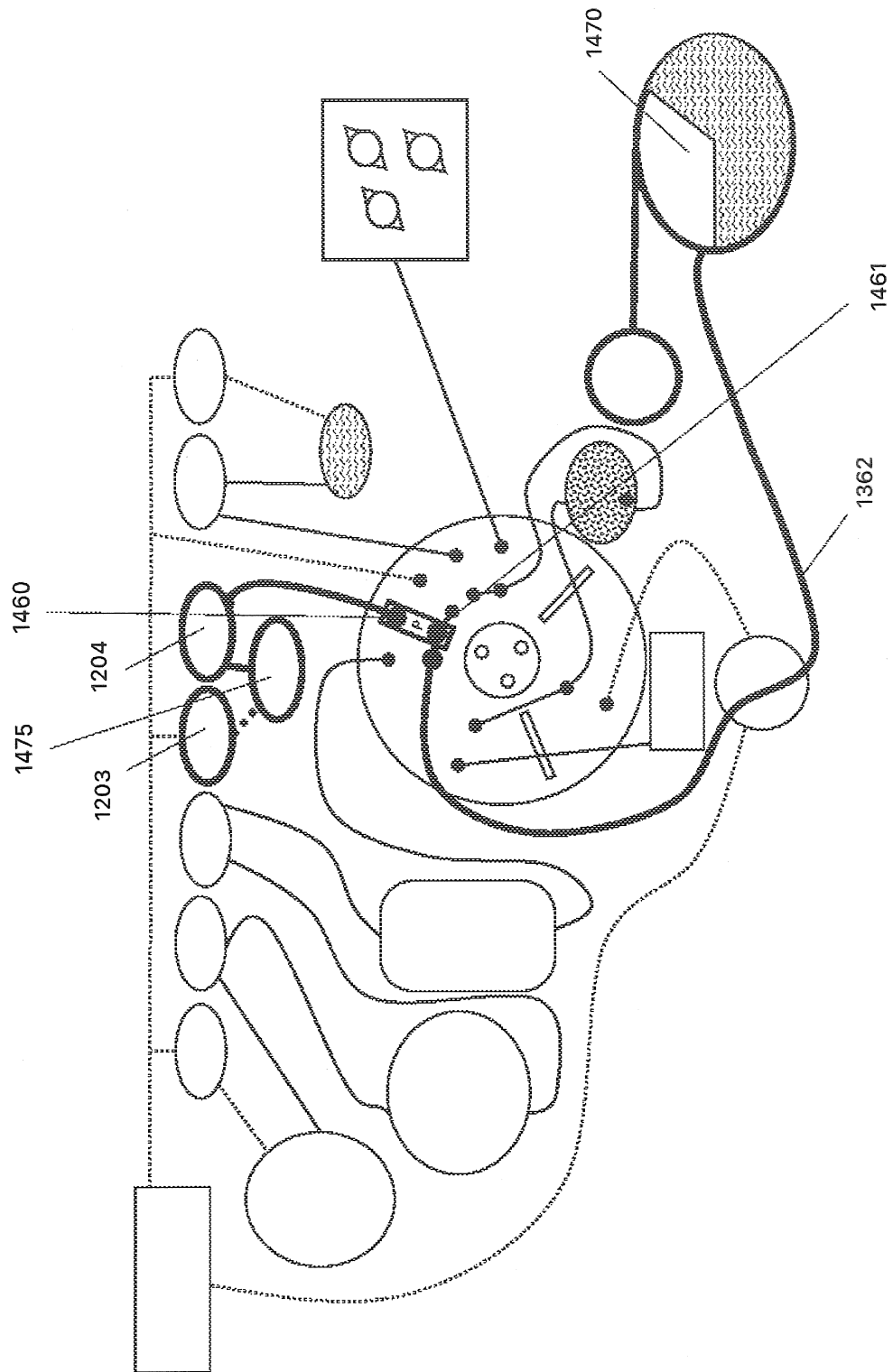


FIG. 97

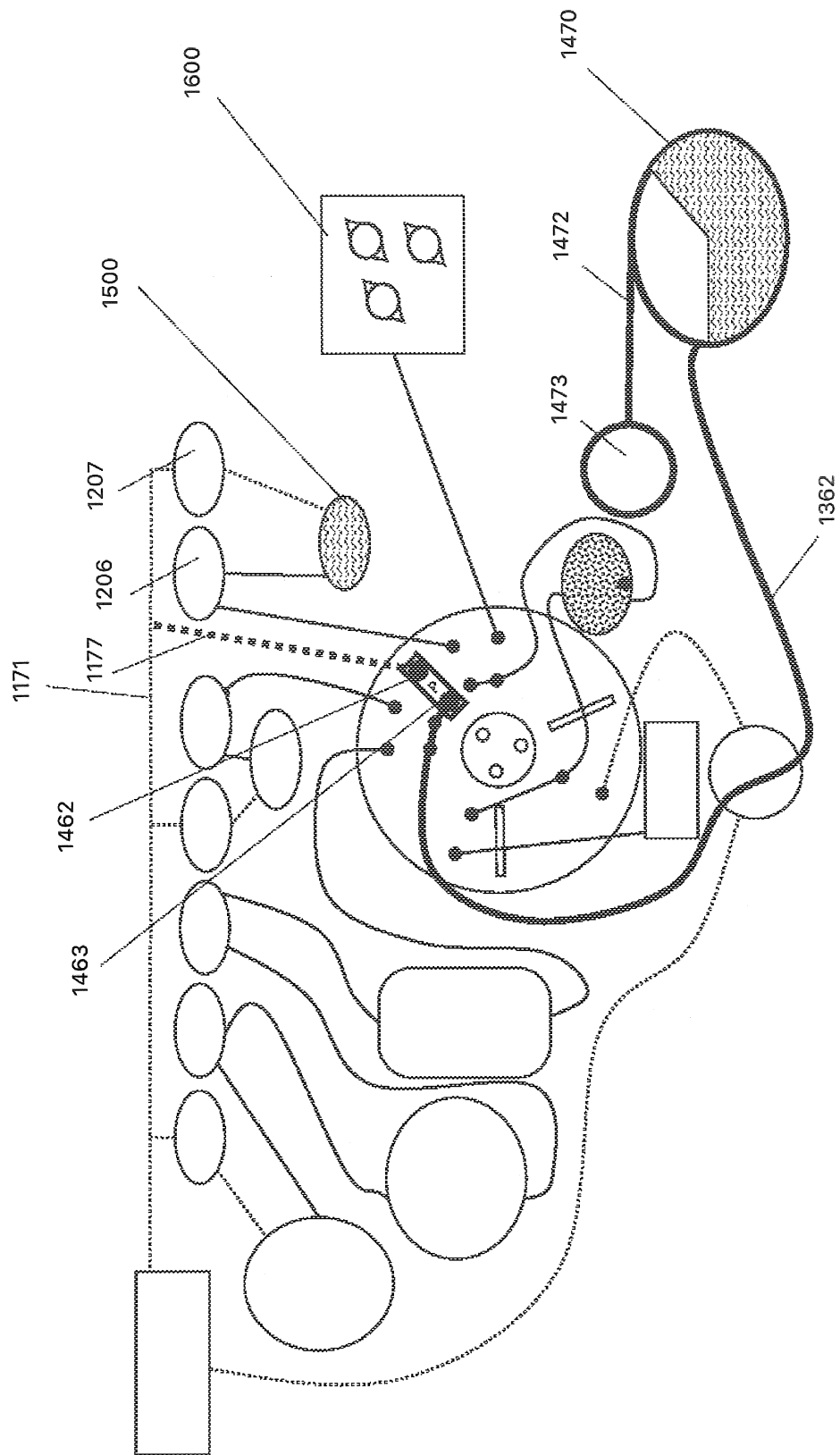


FIG. 98

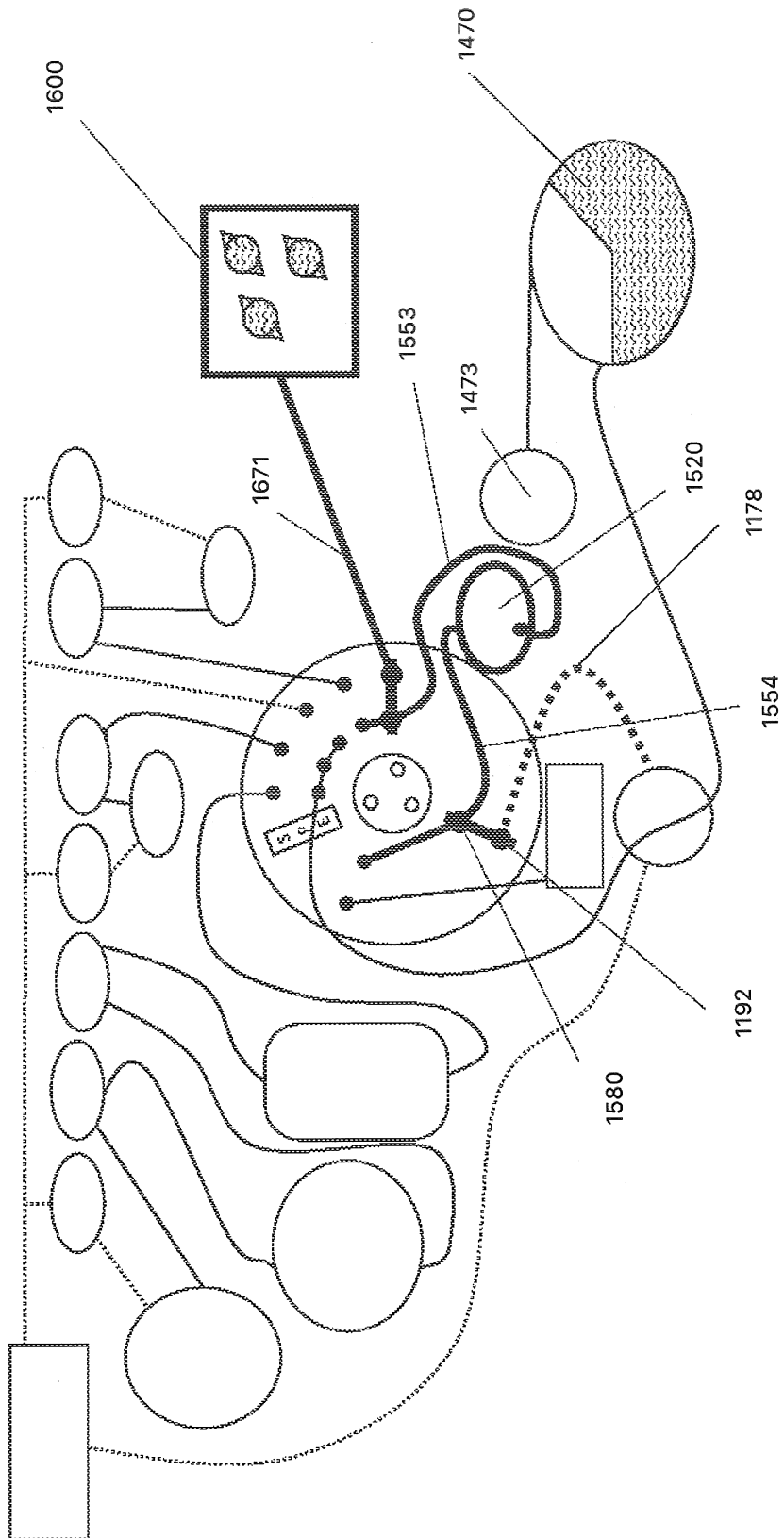


FIG. 100

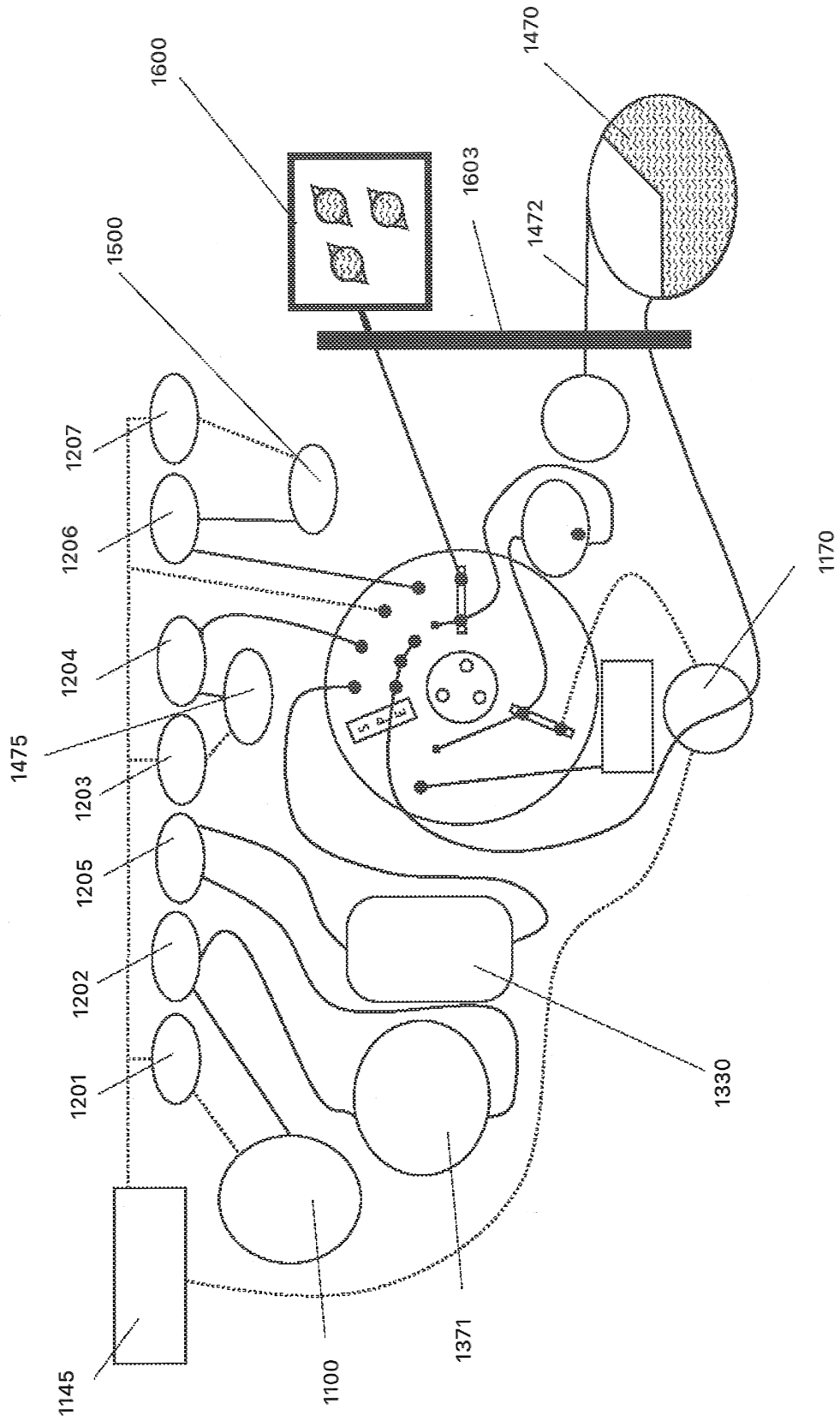


FIG. 102

khay	1000	buồng đối chứng xử lý	1130	đường khí nén chính	1193	rôto	1410
thẻ lưu thể học	1001	cửa nạp buồng đối	1131	đường khí nén	1194	phần có ren của rôto	1411
màng thứ nhất	1002	chứng xử lý		đường nạp vào	1195	mặt bên ngoài	1413
màng thứ hai	1003	cửa xả buồng đối chứng	1132	vùng đệm kín để vỡ	1200	lỗ trung tâm của rôto	1415
nắp khay	1004	xử lý		vòng bit kín để vỡ thứ nhất	1201	các miêng ăn khớp	1417
nhãn khay	1005	nút đối chứng xử lý	1133	vòng bit kín để vỡ thứ hai	1202	bộ giới hạn nén	1418
phía lưu thể học	1006	cổng nạp	1140	vòng bit kín để vỡ thứ ba	1203	gờ ngoại vi	1422
phía tính năng	1007	bẫy chất lỏng	1145	vòng bit kín để vỡ thứ tư	1204	nắp đáy rôto	1430
người dùng	1010	đường dẫn khí	1150	vòng bit kín để vỡ thứ năm	1205	cửa nạp	1441
cần	1020	kênh	1160	vòng bit kín để vỡ thứ sáu	1206	cửa xả	1442
rãnh khắc	1021	kênh	1161	vòng bit kín để vỡ thứ bảy	1207	ống dẫn thứ nhất	1443
dấu hiệu can thiệp	1022	kênh	1165	cum lọc	1330	ống dẫn thứ hai	1444
vùng nhãn bệnh nhân	1040	cửa thông khí	1170	bộ lọc	1331	giá đỡ chất rắn	1445
cửa sổ mẫu	1050	bộ khớp nối khí nén của	1171	đường nạp	1332	buồng hỗ trợ chất rắn	1446
các lỗ thủng nhãn vùng	1051	khay		đường xả	1333	xả ra từ buồng hỗ trợ	1448
lỗ thủng nhãn khớp nối	1052	đường khí nén chính	1172	bộ định hướng dòng	1334	chất rắn	
khí nén		bộ khớp nối nắp đáy khí		khoang biến dạng	1335	miếng chêm kênh dòng	1449
mã nhìn có thể đọc được	1053	nén	1173	nút lọc	1336	chảy	
trên máy tính		nút lọc cửa nạp		kênh	1360	stato	1450
ống nhỏ giọt	1060	cửa nạp khí nén	1174	kênh	1361	mặt lắp van stato	1452
bộ phận cổng lấy mẫu	1100	đường khí nén	1175	kênh	1362	cửa stato	1453
buồng nạp đầy	1101	cửa nạp khí nén buồng	1176	đường	1370	đoạn dẫn	1454
mẫu		mẫu		buồng phân giải	1371	đường nạp dịch rửa	1460
đường khí nén	1102	đường khí nén	1177	đường	1372	đường xả dịch rửa	1461
đường khí nén	1108	đường khí nén	1178	cửa nạp buồng trộn	1373	đường nạp	1462
cổng thoát buồng định	1110	lượng		kênh chuyển mẫu	1386	đường xả	1463
lượng	1111	nắp đáy	1180	kênh lọc hạt	1387	bộ phận thu gom chất	1470
bóng	1113	phía trên của nắp đáy	1181	kênh xả mẫu	1388	thải	
buồng xả tràn	1114	đường nạp khí	1182	thanh khuấy	1390	cửa nạp chất thải	1471
Cửa nạp buồng chảy tràn	1120	đường xả khí	1190	van quay	1400	kênh thông khí	1472
kênh chảy tràn	1121	đường	1191	Giao diện khớp nối rôto	1402	cửa thông khí	1473
cửa nạp kênh xả tràn	1122	đường xả khí		stato		cửa xả chất thải	1474
	1123	đường	1192	Giao diện khớp nối vành	1404	ngăn chứa dung dịch	1475
				đệm stato		đệm rửa	

FIG. 103

cửa nạp dịch rửa	1476	kênh định lượng	1557	thiết bị	2000	vỏ	2106
cửa xả dịch rửa	1477	cửa thông khí định lượng	1560	cum giá đỡ cố định	2010	bề mặt bên ngoài của pittông	2107
nút lọc cửa xả	1478	đường	1580	khung giá đỡ cố định	2011	bề mặt bên trong của vỏ	2108
miếng đệm	1480	đường	1581	bề mặt thứ nhất của khung giá đỡ cố định	2012	dầu hiệu năng bậc	2109
đầu vào miếng đệm	1484	đường định lượng	1582	bề mặt thứ hai của khung giá đỡ cố định	2013	khe hở	2110
đầu ra miếng đệm	1485	cửa thông khí	1583	bộ phát động tuyến tính	2014	phần hệ khí nén	2130
chỉ tiết giữ	1490	vùng phản ứng	1600	rãnh khác	2015	bơm	2131
vòng giữ	1491	sự hạn nhiệt	1603	vít dẫn hướng	2016	bộ điều chỉnh áp lực	2132
phần có ren của vòng giữ	1492	nền nhỏ	1605	cảm biến	2017	van phân phối tỷ lệ	2133
mép vòng giữ	1493	đoạn uốn hình chữ U	1607	các chốt	2018	cảm biến áp suất	2134
chỉ tiết làm lệch	1496	đường dẫn lưu thể học độc lập	1610	cảm biến bộ hãm cứng	2019	binh điện	2135
dấu hiệu nghiêng	1497	buồng thử nghiệm phân tích	1621	cum giá đỡ di chuyển	2040	van lựa chọn đầu ra	2136
ngăn chứa dung dịch đệm rửa giải	1500	ống dẫn vào	1622	khối kẹp giữ	2041	khối phân phối	2137
nạp ngăn chứa dung dịch rửa giải	1501	buồng khí	1631	bề mặt thứ nhất của khối kẹp giữ	2042	bảng điều khiển	2138
xả ngăn chứa dung dịch rửa giải	1502	ống dẫn khí nén	1632	cầu trượt tuyến tính	2043	bộ lọc bơm	2160
đường nạp dung dịch giải hấp	1503	cửa nạp hình nêm	1641	đai ốc dẫn hướng	2044	cửa nạp bộ điều chỉnh	2161
đường xả nước giải hấp	1504	cửa xả hình nêm	1642	lò xo kéo	2045	bộ lọc cửa xả bơm	2162
buồng bù nước	1520	kênh	1670	phần gờ	2046	đường ống	2190
cửa nạp buồng bù nước	1521	kênh chính	1671	mẫu	2047	lỗ trích xả	2191
cửa xả buồng bù nước	1522	kênh nạp	1672	vỏ thiết bị	2070	vòng đệm cách ly	2194
nút chất phản ứng	1523	đường vào phân tích	1680	tấm kim loại	2071	cum then và chốt	2210
bóng từ	1524	đường ra phân tích	1681	khe	2072	bộ hãm cứng	2211
kênh	1550	vùng kẹp giữ nhiệt	1690	mặt trước	2073	then	2212
kênh	1551	ngách	1752	chân	2074	lò xo	2213
kênh	1552	nút	1770	bộ khớp nối khí nén	2100	cần nhả then	2214
kênh	1553	mặt bích của nắp đáy nút	1773	pittông thép	2101	khe cần nhả then	2215
kênh	1554	khoang bên trong nắp đáy nút	1774	lò xo nén	2102	chốt	2216
kênh	1555	bề mặt đáy nút	1776	cử chặn mở rộng	2103	vấu	2217
kênh	1556	lỗ cửa trung tâm	1777	bề mặt pittông	2104	bộ phận nạp	2230
		thành bên lỗ cửa trung tâm	1778	miếng chêm	2105	đường ray	2231
		vành nhỏ	1797			đường răng cưa	2232
						bánh răng	2233

FIG. 104

bộ điều chỉnh trường nam châm được dẫn động thứ nhất	2352	bộ điều chỉnh từ trường được dẫn động thứ hai	2357	2361	2365	2377	2380	2400	2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2510	2550	2551	2552	2553	2554	2600	2601	2602	2603	2604	bộ điều chỉnh từ trường được dẫn động thứ hai	2605	2606	2607	2620	2621	2622	2623	2624	2640	2641	2642	2643	2644	2645	2660	2661	2662	2680	2681	2682	2683	2684	2685	2686	2700	2701	2702	2703	bộ điều chỉnh từ trường được dẫn động thứ hai	2704	2705	2706	2707	2710	2711	2730	2731	2732	2733	2734	2735	2736	2737	2738	2739	2750	2751	2752	2760	2770	2771	2772	2773	2774	2800	2810	2820	bộ điều chỉnh từ trường được dẫn động thứ hai	2821	2822	2823	2824	2825	2826	2827	2828	2829	2830	2831	2832	2833	2834	2835	2836	2837	2838	2839	2840	2841	2842	2843	2844	2845	2846	2847	2848	2849	2850	2851	2852	2853	2854	2855	2856	2857	2858	2859	2860	2861	2862	2863	2864	2865	2866	2867	2868	2869	2870	2871	2872	2873	2874	2875	2876	2877	2878	2879	2880	2881	2882	2883	2884	2885	2886	2887	2888	2889	2890	2891	2892	2893	2894	2895	2896	2897	2898	2899	2900	2901	2902	2903	2904	2905	2906	2907	2908	2909	2910	2911	2912	2913	2914	2915	2916	2917	2918	2919	2920	2921	2922	2923	2924	2925	2926	2927	2928	2929	2930	2931	2932	2933	2934	2935	2936	2937	2938	2939	2940	2941	2942	2943	2944	2945	2946	2947	2948	2949	2950	2951	2952	2953	2954	2955	2956	2957	2958	2959	2960	2961	2962	2963	2964	2965	2966	2967	2968	2969	2970	2971	2972	2973	2974	2975	2976	2977	2978	2979	2980	2981	2982	2983	2984	2985	2986	2987	2988	2989	2990	2991	2992	2993	2994	2995	2996	2997	2998	2999	3000	3001	3002	3003	3004	3005	3006	3007	3008	3009	3010	3011	3012	3013	3014	3015	3016	3017	3018	3019	3020	3021	3022	3023	3024	3025	3026	3027	3028	3029	3030	3031	3032	3033	3034	3035	3036	3037	3038	3039	3040	3041	3042	3043	3044	3045	3046	3047	3048	3049	3050	3051	3052	3053	3054	3055	3056	3057	3058	3059	3060	3061	3062	3063	3064	3065	3066	3067	3068	3069	3070	3071	3072	3073	3074	3075	3076	3077	3078	3079	3080	3081	3082	3083	3084	3085	3086	3087	3088	3089	3090	3091	3092	3093	3094	3095	3096	3097	3098	3099	3100	3101	3102	3103	3104	3105	3106	3107	3108	3109	3110	3111	3112	3113	3114	3115	3116	3117	3118	3119	3120	3121	3122	3123	3124	3125	3126	3127	3128	3129	3130	3131	3132	3133	3134	3135	3136	3137	3138	3139	3140	3141	3142	3143	3144	3145	3146	3147	3148	3149	3150	3151	3152	3153	3154	3155	3156	3157	3158	3159	3160	3161	3162	3163	3164	3165	3166	3167	3168	3169	3170	3171	3172	3173	3174	3175	3176	3177	3178	3179	3180	3181	3182	3183	3184	3185	3186	3187	3188	3189	3190	3191	3192	3193	3194	3195	3196	3197	3198	3199	3200	3201	3202	3203	3204	3205	3206	3207	3208	3209	3210	3211	3212	3213	3214	3215	3216	3217	3218	3219	3220	3221	3222	3223	3224	3225	3226	3227	3228	3229	3230	3231	3232	3233	3234	3235	3236	3237	3238	3239	3240	3241	3242	3243	3244	3245	3246	3247	3248	3249	3250	3251	3252	3253	3254	3255	3256	3257	3258	3259	3260	3261	3262	3263	3264	3265	3266	3267	3268	3269	3270	3271	3272	3273	3274	3275	3276	3277	3278	3279	3280	3281	3282	3283	3284	3285	3286	3287	3288	3289	3290	3291	3292	3293	3294	3295	3296	3297	3298	3299	3300	3301	3302	3303	3304	3305	3306	3307	3308	3309	3310	3311	3312	3313	3314	3315	3316	3317	3318	3319	3320	3321	3322	3323	3324	3325	3326	3327	3328	3329	3330	3331	3332	3333	3334	3335	3336	3337	3338	3339	3340	3341	3342	3343	3344	3345	3346	3347	3348	3349	3350	3351	3352	3353	3354	3355	3356	3357	3358	3359	3360	3361	3362	3363	3364	3365	3366	3367	3368	3369	3370	3371	3372	3373	3374	3375	3376	3377	3378	3379	3380	3381	3382	3383	3384	3385	3386	3387	3388	3389	3390	3391	3392	3393	3394	3395	3396	3397	3398	3399	3400	3401	3402	3403	3404	3405	3406	3407	3408	3409	3410	3411	3412	3413	3414	3415	3416	3417	3418	3419	3420	3421	3422	3423	3424	3425	3426	3427	3428	3429	3430	3431	3432	3433	3434	3435	3436	3437	3438	3439	3440	3441	3442	3443	3444	3445	3446	3447	3448	3449	3450	3451	3452	3453	3454	3455	3456	3457	3458	3459	3460	3461	3462	3463	3464	3465	3466	3467	3468	3469	3470	3471	3472	3473	3474	3475	3476	3477	3478	3479	3480	3481	3482	3483	3484	3485	3486	3487	3488	3489	3490	3491	3492	3493	3494	3495	3496	3497	3498	3499	3500	3501	3502	3503	3504	3505	3506	3507	3508	3509	3510	3511	3512	3513	3514	3515	3516	3517	3518	3519	3520	3521	3522	3523	3524	3525	3526	3527	3528	3529	3530	3531	3532	3533	3534	3535	3536	3537	3538	3539	3540	3541	3542	3543	3544	3545	3546	3547	3548	3549	3550	3551	3552	3553	3554	3555	3556	3557	3558	3559	3560	3561	3562	3563	3564	3565	3566	3567	3568	3569	3570	3571	3572	3573	3574	3575	3576	3577	3578	3579	3580	3581	3582	3583	3584	3585	3586	3587	3588	3589	3590	3591	3592	3593	3594	3595	3596	3597	3598	3599	3600	3601	3602	3603	3604	3605	3606	3607	3608	3609	3610	3611	3612	3613	3614	3615	3616	3617	3618	3619	3620	3621	3622	3623	3624	3625	3626	3627	3628	3629	3630	3631	3632	3633	3634	3635	3636	3637	3638	3639	3640	3641	3642	3643	3644	3645	3646	3647	3648	3649	3650	3651	3652	3653	3654	3655	3656	3657	3658	3659	3660	3661	3662	3663	3664	3665	3666	3667	3668	3669	3670	3671	3672	3673	3674	3675	3676	3677	3678	3679	3680	3681
--	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

FIG. 105

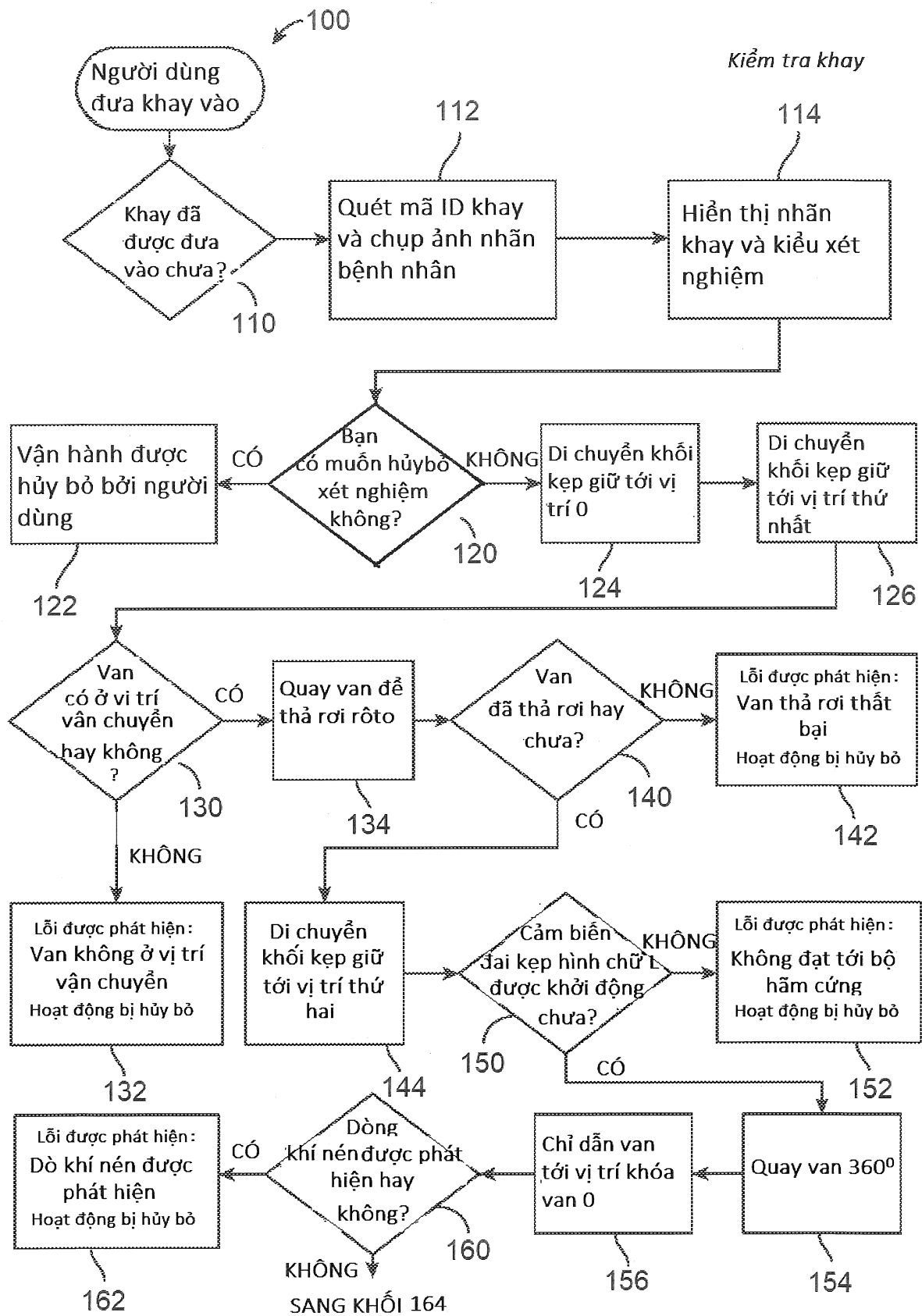


FIG. 106A

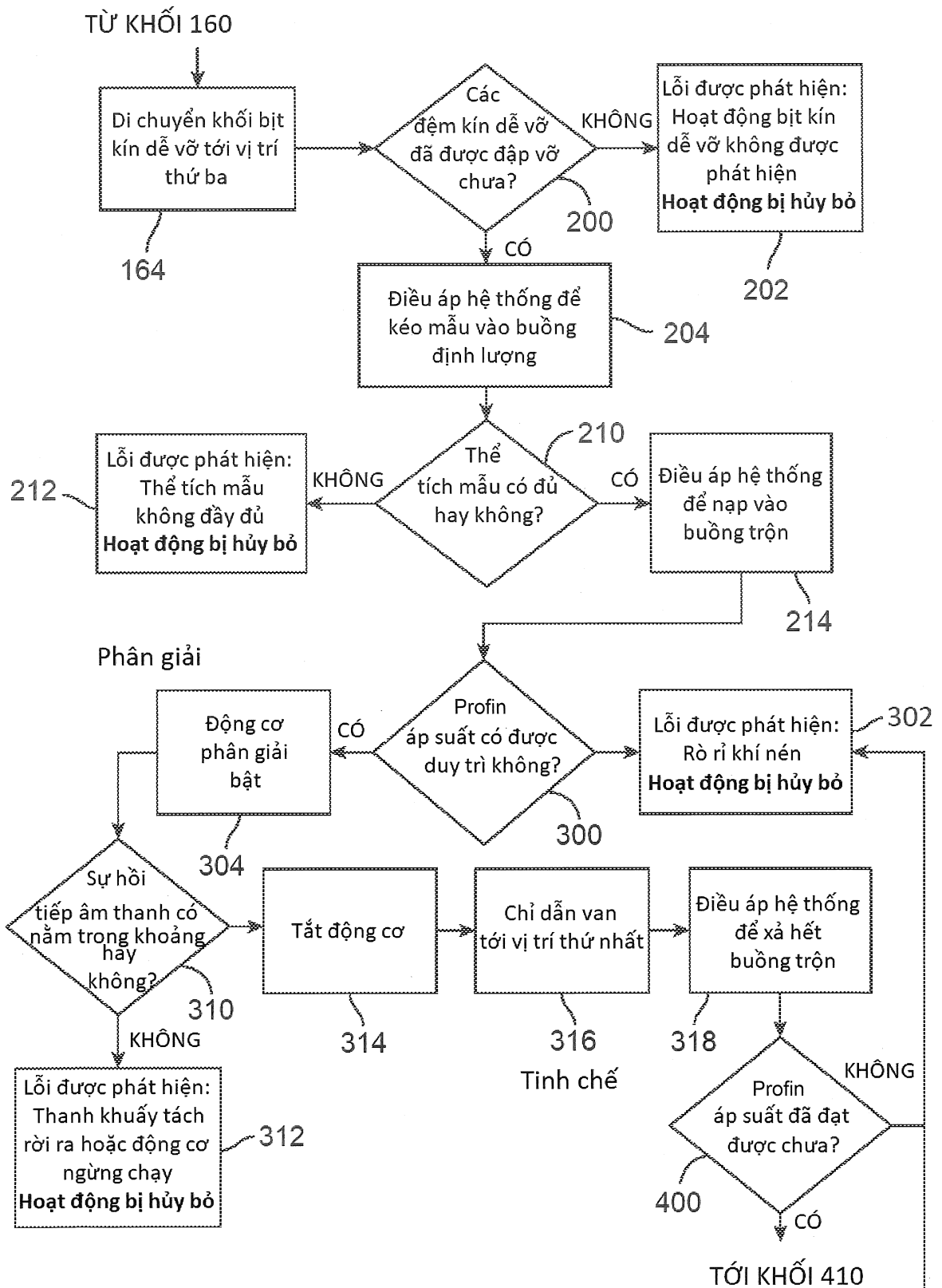


FIG. 106B

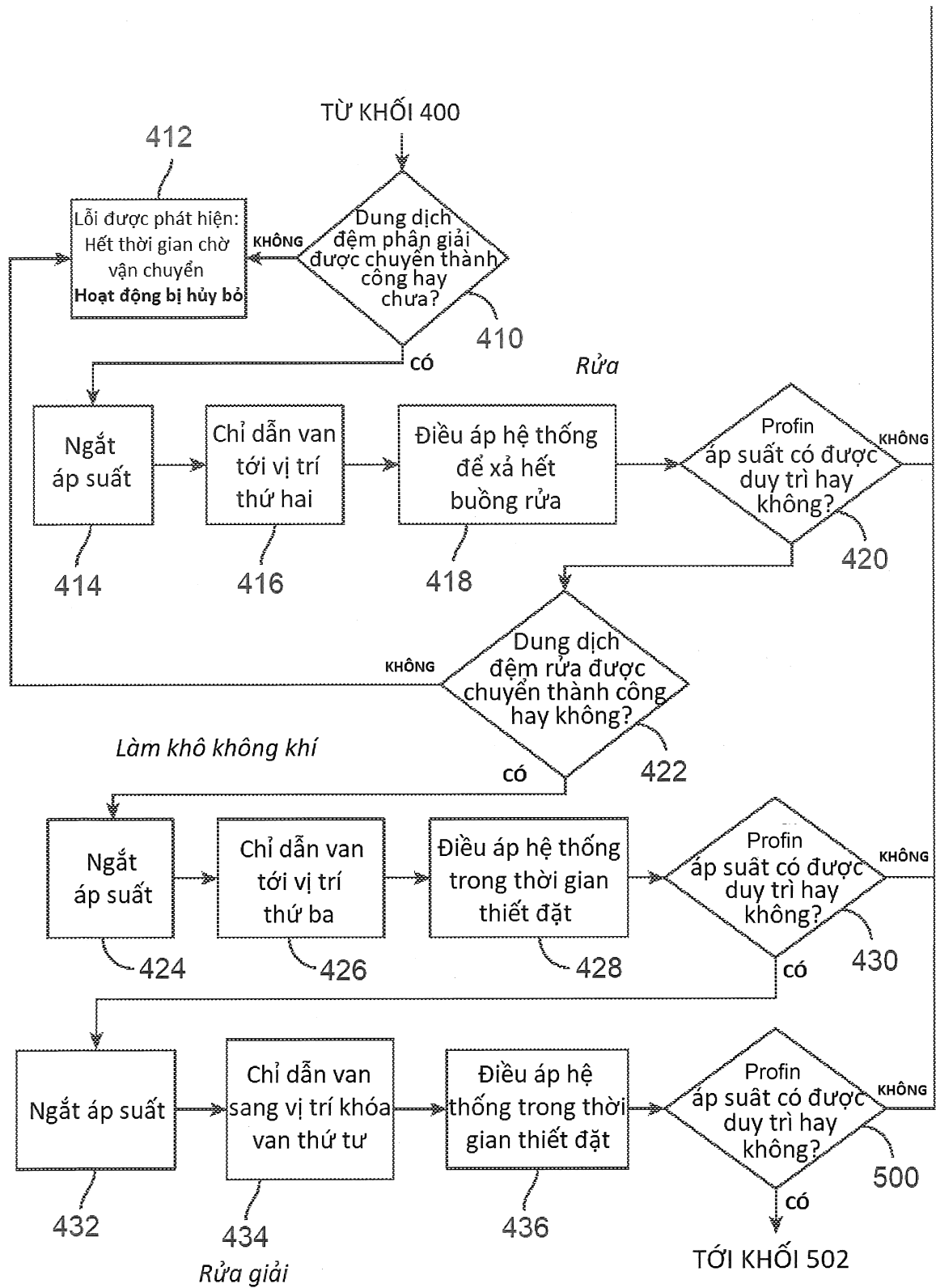


FIG. 106C

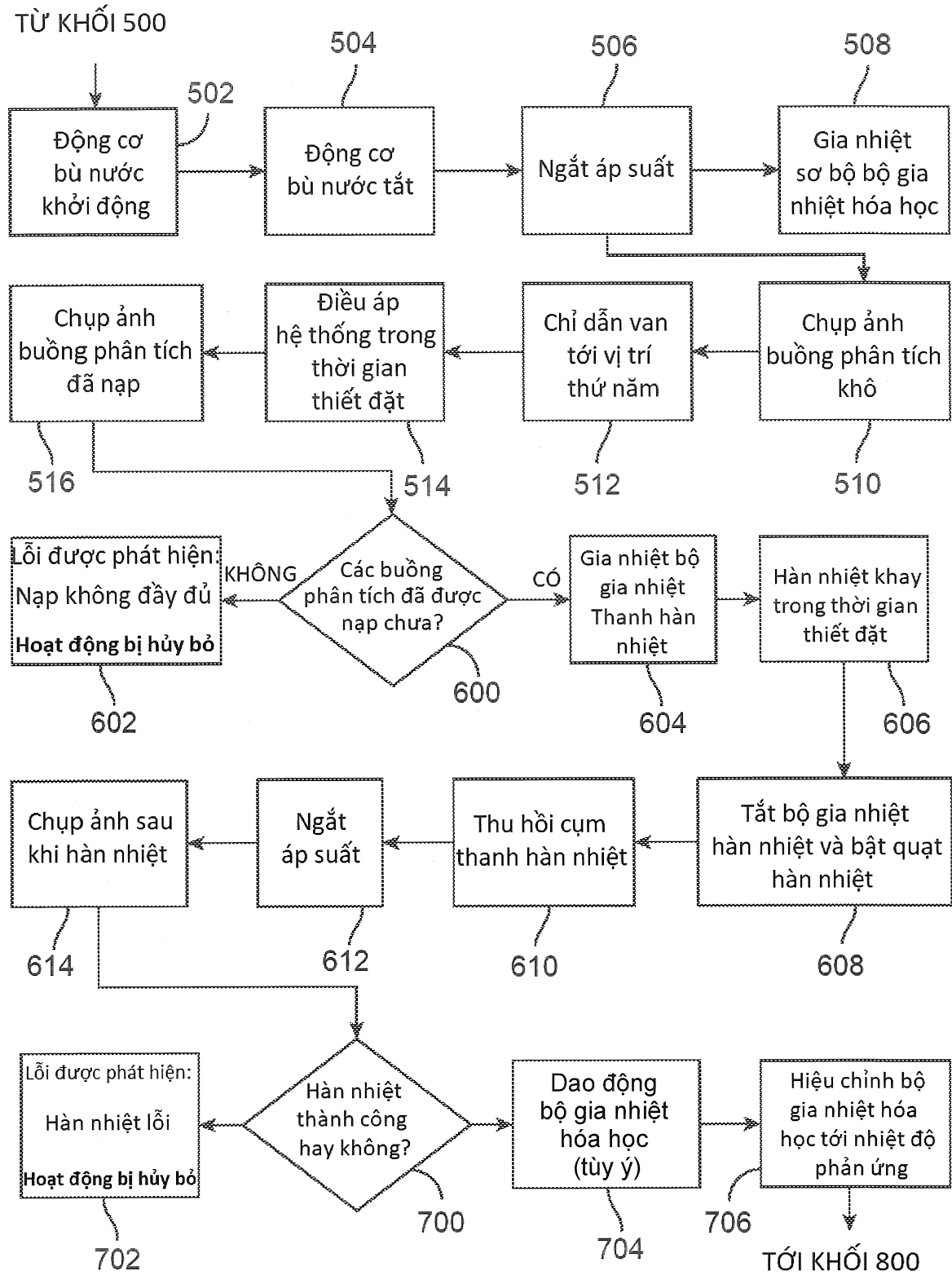


FIG. 106D

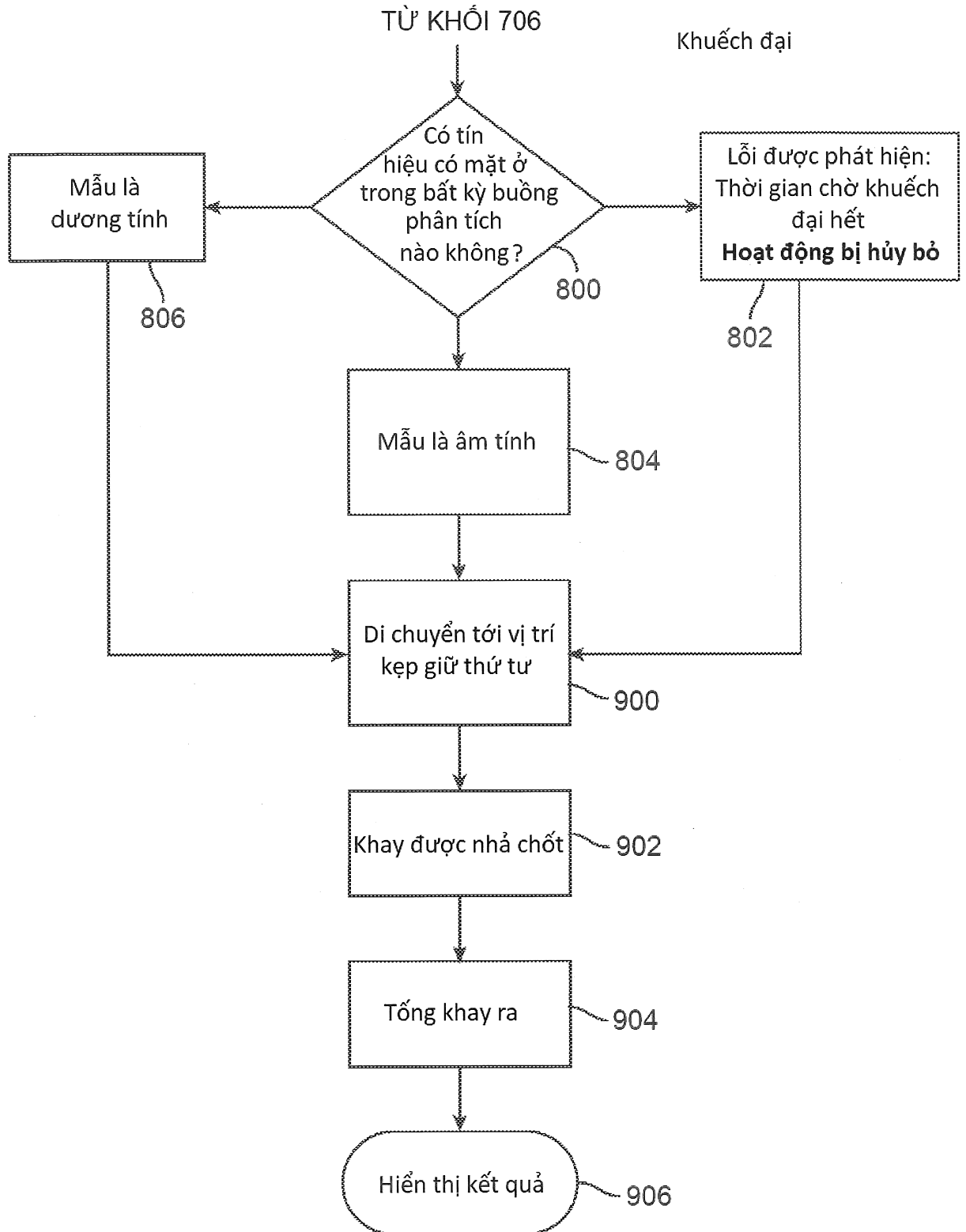


FIG. 106E

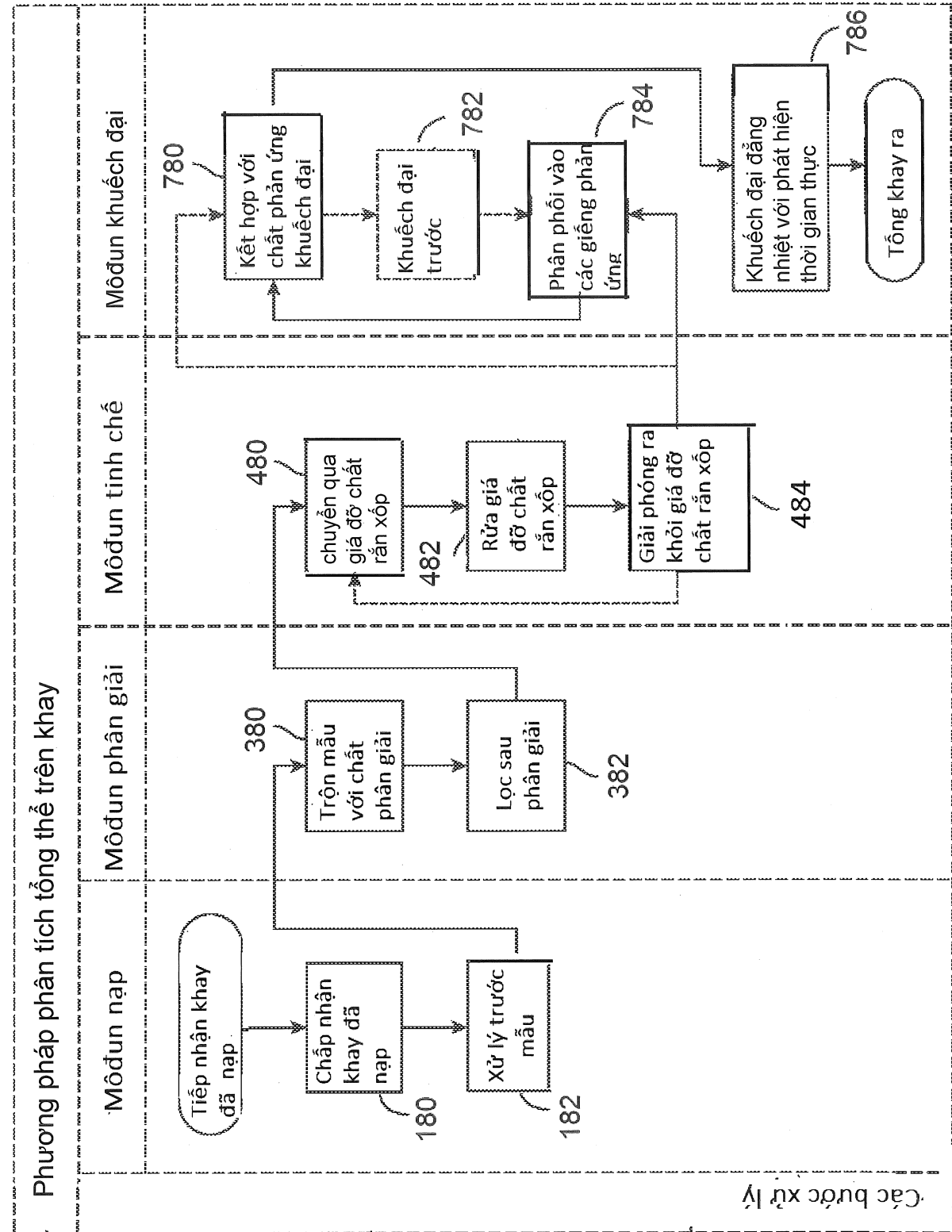


FIG. 107

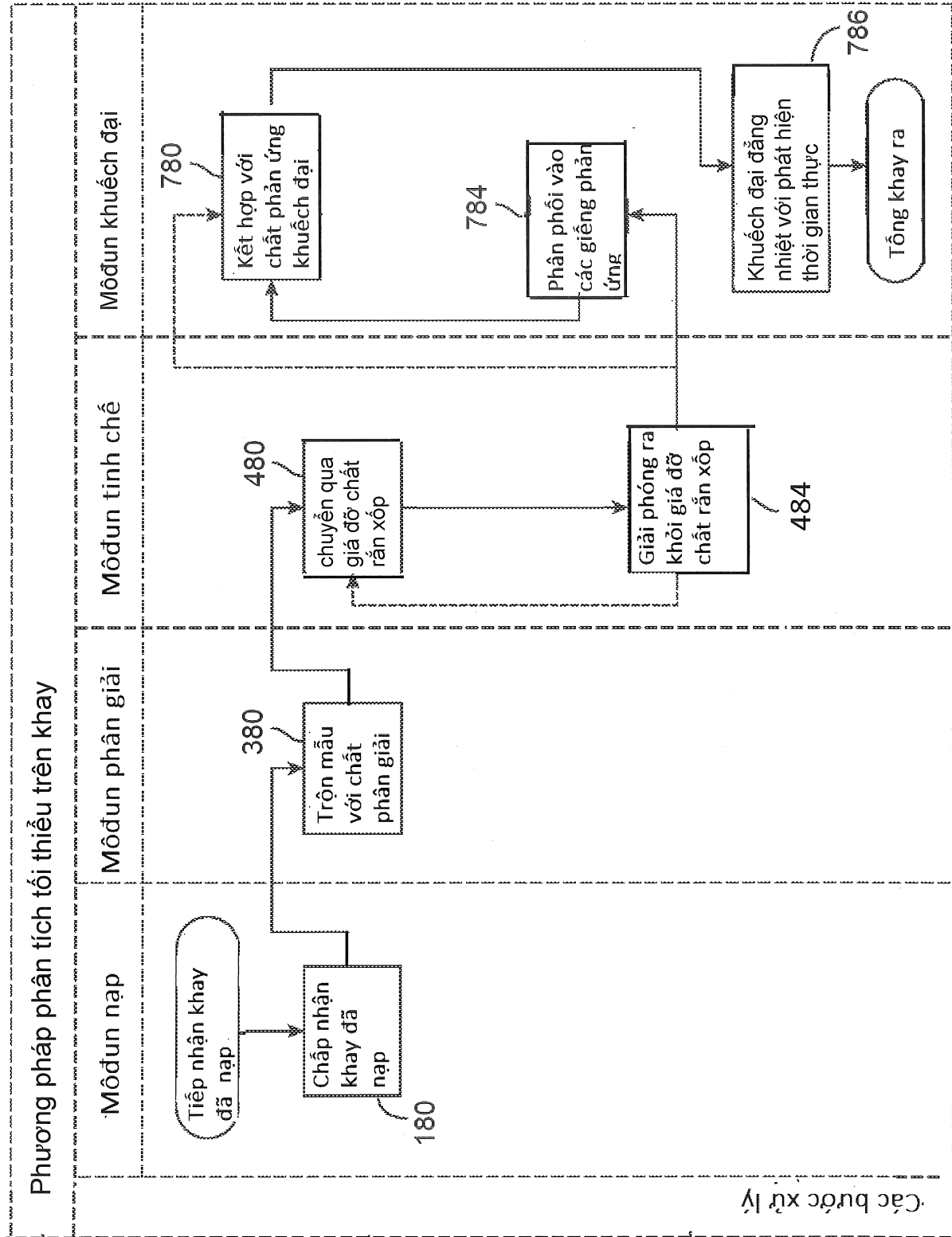


FIG. 108

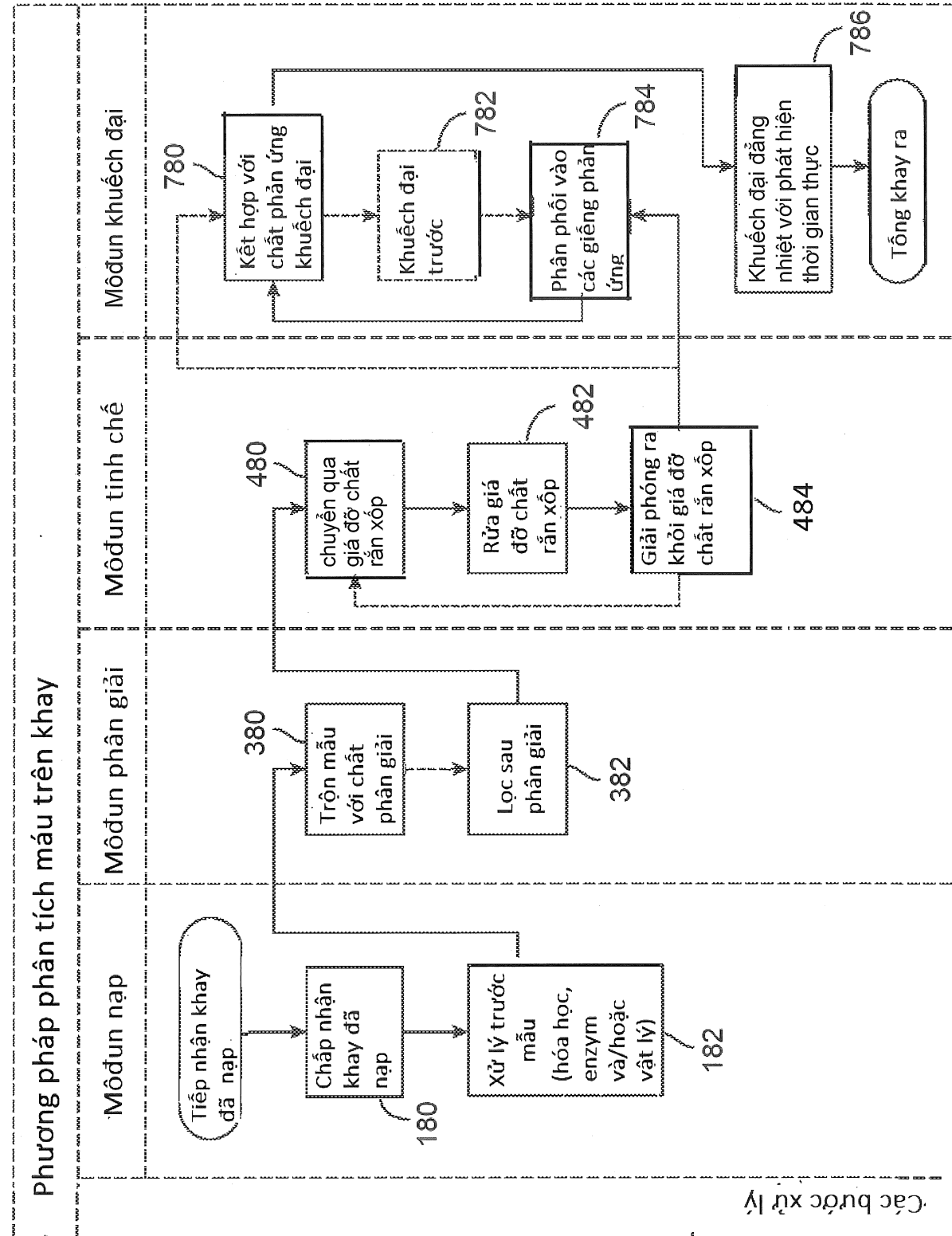


FIG. 109

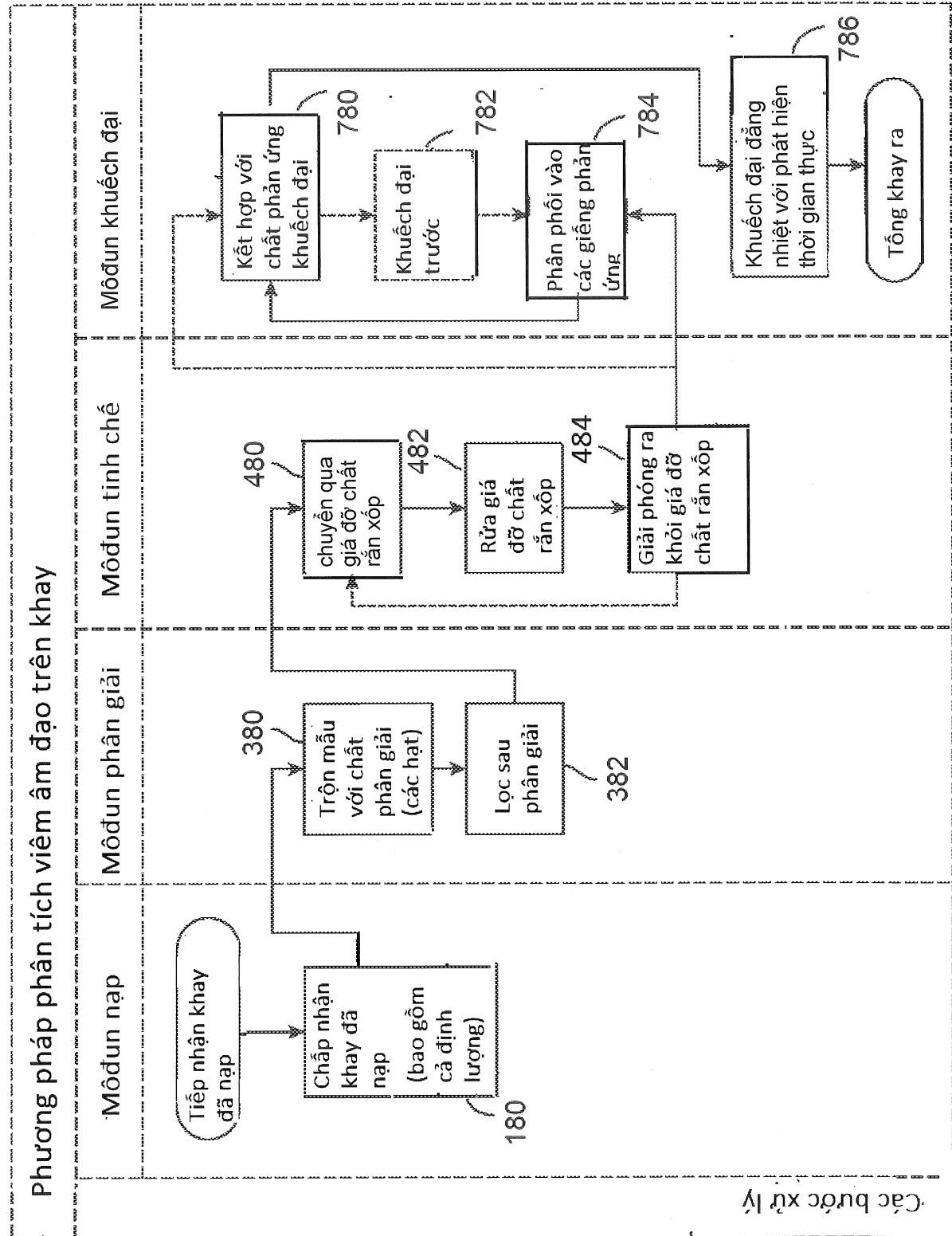


FIG. 110

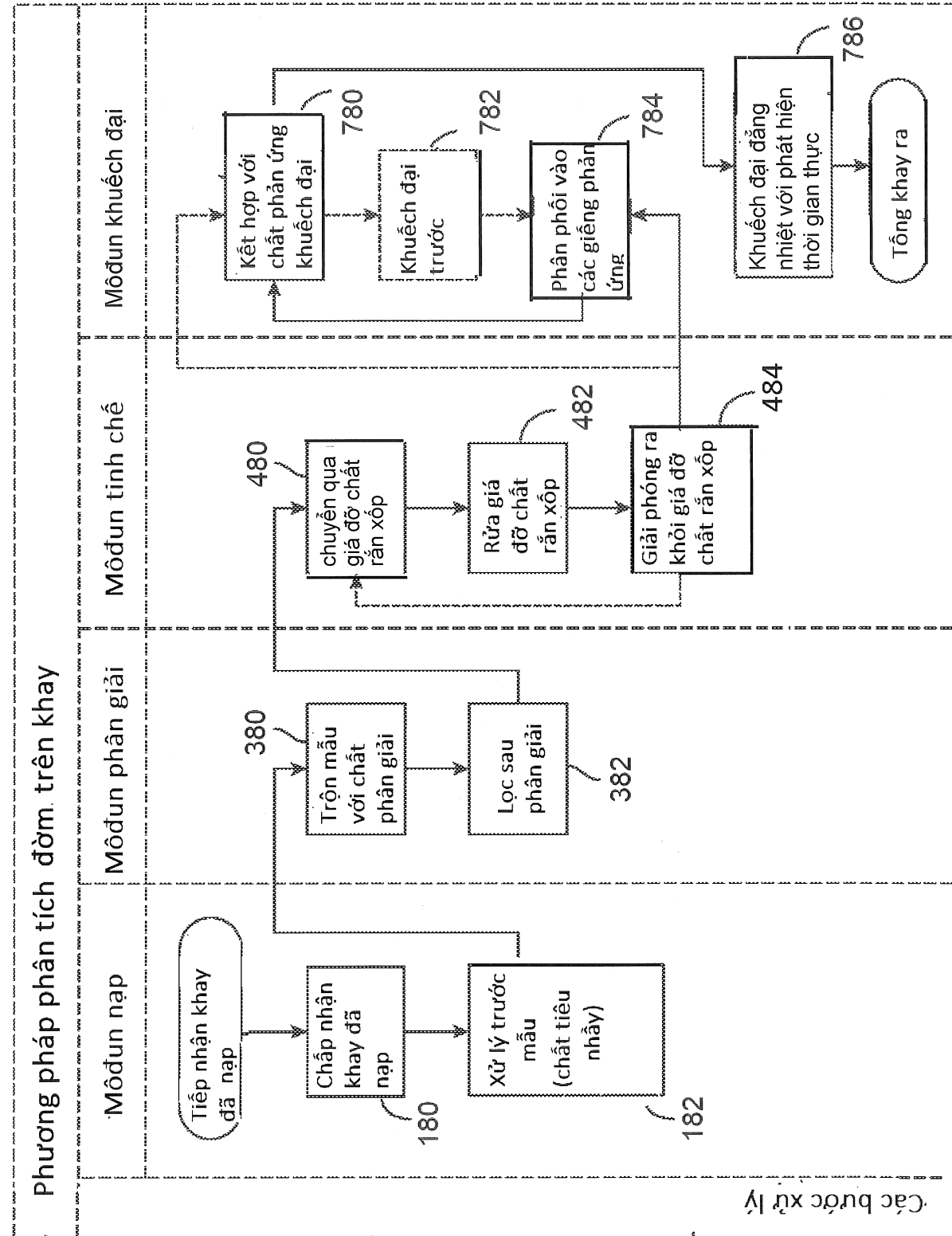


FIG. 111

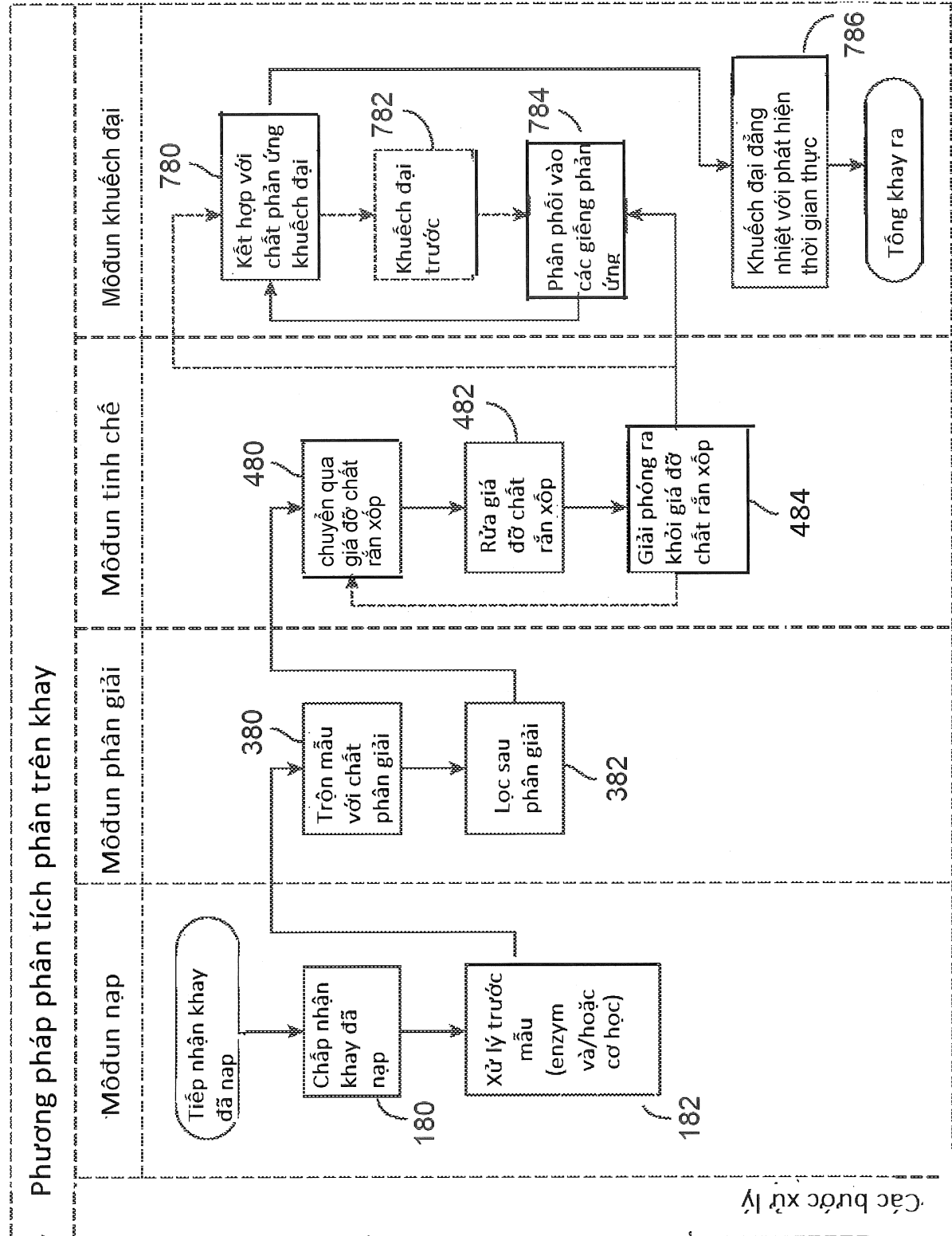


FIG. 112

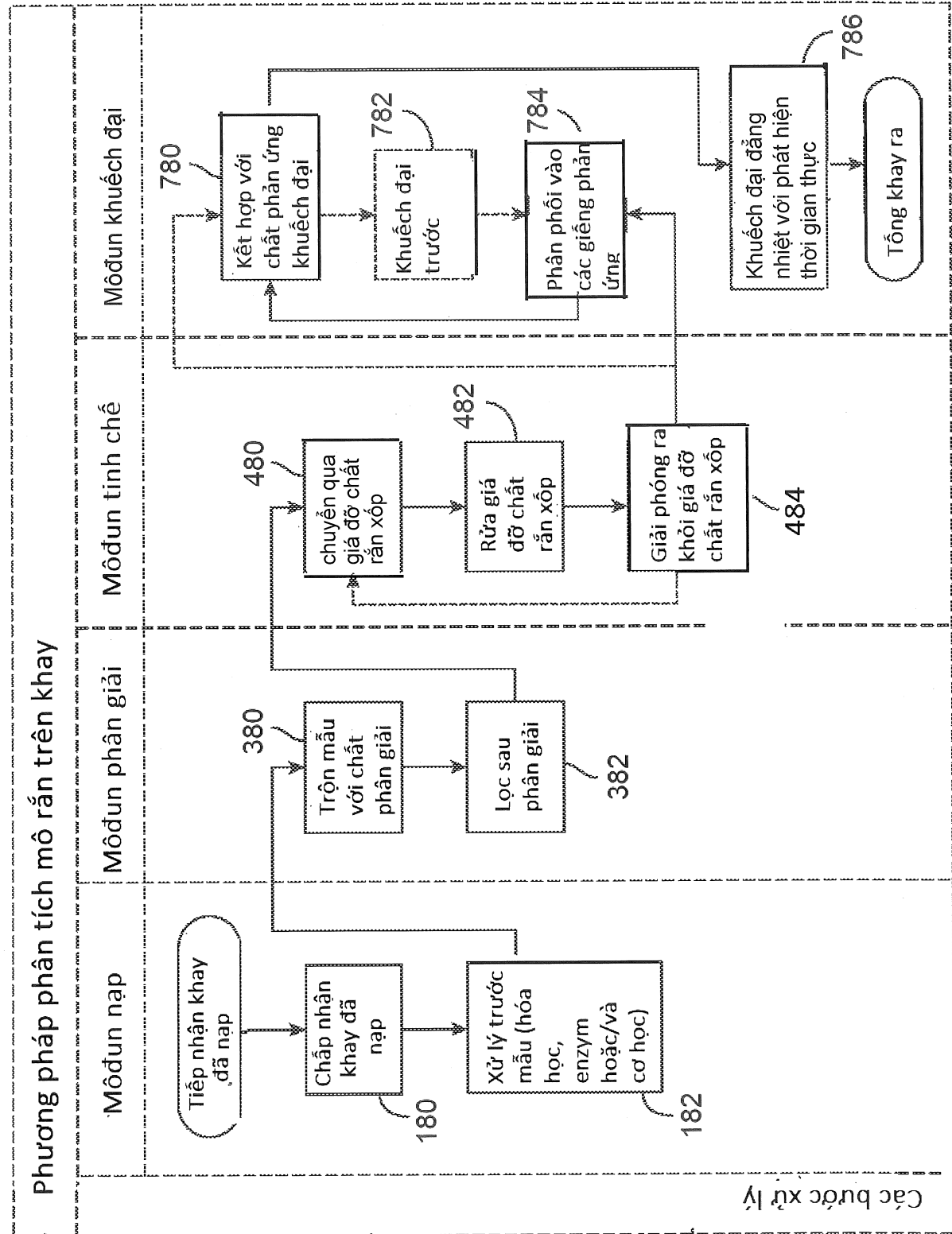


FIG. 113