



(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)



1-0024029

(51)⁷ G01N 35/02; G01N 33/53; G01N 33/58 (13) B

(21) 1-2012-03585

(22) 12/04/2011

(86) PCT/KR2011/002563 12/04/2011

(87) WO2011/136485A2 03/11/2011

(30) 10-2010-0040370 29/04/2010 KR

(45) 25/06/2020 387

(43) 27/05/2013 302A

(73) SAMSUNG ELECTRONICS CO., LTD. (KR)

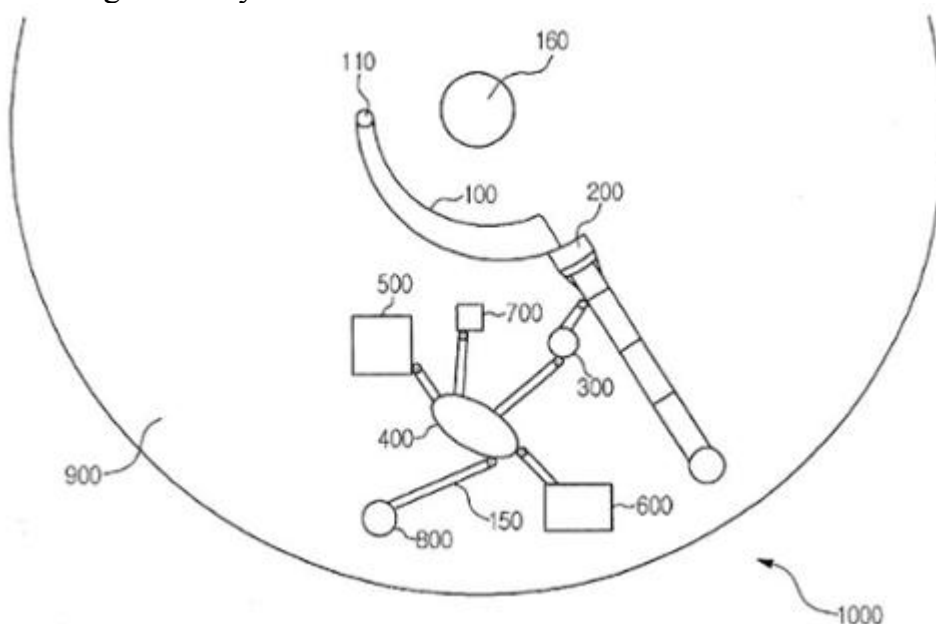
129, Samsung-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 443-742, Republic of Korea

(72) In Wook KIM (KR)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) THIẾT BỊ VI LƯU VÀ PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH BẰNG CÁCH SỬ DỤNG THIẾT BỊ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị vi lưu ly tâm và phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị này. Thiết bị vi lưu theo sáng chế gồm ít nhất một cấu trúc vi lưu, cấu trúc vi lưu này gồm: khoang chứa mẫu tiếp nhận mẫu chất lưu; khoang phản ứng thứ nhất nối với khoang chứa mẫu và chứa ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu; khoang phản ứng thứ hai nối với khoang phản ứng thứ nhất và chứa chất kết dính bất giữ; khoang chứa dung dịch đệm nối với khoang phản ứng thứ hai và chứa dung dịch đệm rửa giải; khoang phát hiện nối với khoang phản ứng thứ hai và tiếp nhận ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu; các kênh mà qua đó khoang phản ứng thứ nhất, khoang phản ứng thứ hai, khoang chứa dung dịch đệm và khoang phát hiện được nối với nhau; và ít nhất một van đặt trong ít nhất một trong các kênh, và mở và đóng kênh này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị vi lưu ly tâm và phương pháp xét nghiệm miễn dịch bằng thiết bị này và cụ thể hơn là đến thiết bị vi lưu để phát hiện các chất phân tích trong một mẫu chất lưu sử dụng các hạt nano huỳnh quang, cũng như phương pháp xét nghiệm miễn dịch bằng thiết bị này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thiết bị vi lưu là một thiết bị được dùng để tiến hành các phản ứng sinh học hoặc hóa học sử dụng một lượng nhỏ chất lưu.

Nói chung, cấu trúc vi lưu của thiết bị vi lưu có ít nhất một chức năng độc lập và gồm có khoang mà trong đó chứa chất lưu, kênh mà chất lưu chảy qua đó và van để điều tiết dòng chất lưu. Cấu trúc vi lưu có thể được chế tạo bằng cách kết hợp các thành phần này theo nhiều cách khác nhau. Cụ thể, một thiết bị được gọi là “phòng thí nghiệm trên một chip” (“lab-on-a-chip”) bao gồm một cấu trúc vi lưu gắn trên một đế trong một nền dạng chip. Với phòng thí nghiệm trên một chip này, một số xét nghiệm liên quan đến phản ứng sinh học hoặc hóa có thể được tiến hành trên một chip nhỏ để thực hiện một số quy trình và/hoặc công đoạn xét nghiệm trên cấu trúc này. Để vận chuyển chất lưu trong cấu trúc vi lưu, thường cần đến áp lực dẫn động. Áp lực dẫn động có thể là áp lực mao dẫn hoặc áp lực được tạo ra nhờ sử dụng thêm một bơm. Trong những năm gần đây, thiết bị vi lưu dạng đĩa gọi là “phòng thí nghiệm trên CD” (“Lab CD” (compact disc)) hoặc “phòng thí nghiệm trên đĩa” (“lab-on-a-disc”), đã được đề xuất. “Phòng thí nghiệm trên đĩa” gồm một cấu trúc vi lưu gắn trên một nền quay dạng đĩa sử dụng lực ly tâm để vận chuyển chất lưu trong cấu trúc vi lưu để thực hiện một loạt thao tác. Đang có nhiều nỗ lực để phát triển các thiết bị vi lưu dạng đĩa có thể tiến hành một cách nhanh chóng và chính xác các thao tác mong muốn trong các nền dạng đĩa sử dụng lực ly tâm.

Tuy nhiên, đối với các xét nghiệm miễn dịch được tiến hành ở các phòng xét nghiệm lâm sàng sử dụng các thiết bị vi lưu dạng đĩa thông thường, các trình tự tiến hành xét nghiệm thường là phức tạp và đòi hỏi thời gian xét nghiệm tương đối dài.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất thiết bị vi lưu để phát hiện các chất phân tích trong mẫu chất lưu, như mẫu chất lỏng sử dụng các hạt nano huỳnh quang, cũng như phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, thiết bị vi lưu được đề xuất, thiết bị này phát hiện chất phân tích trong mẫu chất lưu, bao gồm: ít nhất một cấu trúc vi lưu có nhiều khoang; gồm có khoang chứa mẫu để tiếp nhận mẫu chất lưu; khoang phản ứng thứ nhất nối với khoang chứa mẫu, trong đó khoang phản ứng thứ nhất chứa ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu; khoang phản ứng thứ hai nối với khoang phản ứng thứ nhất, trong đó khoang phản ứng thứ hai chứa chất kết dính bất giữ; khoang chứa dung dịch đệm nối với khoang thứ hai, trong đó khoang chứa dung dịch đệm chứa dung dịch đệm rửa giải; khoang phát hiện nối với khoang phản ứng thứ hai, trong đó khoang phát hiện nhận ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu; các kênh qua đó khoang phản ứng thứ nhất, khoang phản ứng thứ hai, khoang chứa dung dịch đệm và khoang phát hiện được nối với nhau; và ít nhất một van được đặt ở ít nhất một trong số các kênh, ít nhất một van mở và đóng kênh này.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể bao gồm ít nhất một chất đánh dấu được chọn từ nhóm gồm: các latanit (III) chelat hoặc các hạt nano chứa latanit (III) chelat; các hạt nano polyme nhuộm màu; các chất huỳnh quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; chất lân quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các liposome chứa chất nhuộm màu; các enzym (HRP, ALP, v.v.); các chất siêu thuận từ hoặc các hạt nano chứa các chất này; các hạt nano kim loại; các hạt nano cacbon, v.v.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể ở trạng thái rắn khô.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể bao gồm chất đánh dấu tạo ra sự biểu thị các tín hiệu quang của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu, và trong đó chất đánh dấu được kết hợp với ít nhất một chất phân tích.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể chứa ít nhất một trong các chất tiếp hợp đánh dấu khác nhau có các chất đánh dấu riêng, để phát hiện đồng thời các chất phân tích khác nhau.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể gồm một chất kết dính và một chất đánh dấu, trong

đó chất kết dính được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

Chất kết dính bắt giữ có thể được liên kết với một vị trí phản ứng của chất phân tích mà khác với vị trí phản ứng khác nơi chất tiếp hợp đánh dấu phản ứng với chất phân tích.

Chất kết dính bắt giữ có thể được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

Khoang phản ứng thứ hai có thể có một vùng phát hiện trong đó chất kết dính bắt giữ gắn lên đó.

Thiết bị vi lưu cũng có thể có một khoang tách nối với khoang phản ứng thứ nhất, trong đó khoang tách để tách dịch nối chứa chất phân tích từ mẫu chất lưu.

Bộ phát hiện có thể được bố trí bên ngoài cấu trúc vi lưu, trong đó bộ phát hiện bao gồm: bộ phận phát ánh sáng phát ánh sáng vào khoang phát hiện của cấu trúc vi lưu; bộ phận thu ánh sáng thu ánh sáng phát ra từ bộ phận phát ánh sáng và đi qua khoang phát hiện; và bộ phận phân tích phân tích ít nhất một đặc tính quang của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng và tính toán nồng độ của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị vi lưu ly tâm được đề xuất, phương pháp này bao gồm các bước: bơm mẫu chất lưu vào thiết bị vi lưu, quay ly tâm mẫu chất lưu để thu được dịch nối, và chuyển dịch nối vào khoang phản ứng thứ nhất; kết hợp chất phân tích có trong dịch nối với chất tiếp hợp đánh dấu chứa trong khoang phản ứng thứ nhất, để tạo thành phức hợp miễn dịch thứ nhất; kết hợp phức hợp miễn dịch thứ nhất với chất kết dính bắt giữ chứa trong khoang phản ứng thứ hai để tạo thành phức hợp miễn dịch thứ hai; chuyển phức hợp miễn dịch thứ hai vào khoang phát hiện; phân ly chất tiếp hợp đánh dấu từ phức hợp miễn dịch thứ hai bằng dung dịch đệm rửa giải nhận được từ khoang chứa dung dịch đệm; và xác định huỳnh quang của chất tiếp hợp đánh dấu sử dụng bộ phát hiện được bố trí bên ngoài thiết bị vi lưu, do đó nồng độ của chất phân tích có thể được tính.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể gồm ít nhất một chất đánh dấu được chọn từ nhóm

gồm: các latanit (III) chelat hoặc các hạt nano chứa latanit (III) chelat; các hạt nano polyme nhuộm màu; các chất huỳnh quang hoặc các hạt nano chứa chất này; các chất lân quang hoặc các hạt nano chứa chất này; các liposome chứa chất nhuộm màu; các enzym (HRP, ALP, v.v.); các chất siêu thuận từ hoặc các hạt nano chứa chất này; các hạt nano kim loại; các hạt nano cacbon, v.v.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể ở trạng thái rắn khô.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể bao gồm một chất đánh dấu tạo ra sự biểu thị các tín hiệu quang của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu, và trong đó chất đánh dấu này được kết hợp riêng với ít nhất một chất phân tích.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể là ít nhất một trong các chất tiếp hợp đánh dấu khác nhau có các chất đánh dấu riêng, để phát hiện đồng thời các chất phân tích khác nhau.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể gồm một chất kết dính và một chất đánh dấu, trong đó chất kết dính có thể được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

Chất kết dính bắt giữ có thể được liên kết với một vị trí phản ứng của chất phân tích mà khác với vị trí phản ứng khác nơi chất tiếp hợp đánh dấu phản ứng với chất phân tích.

Chất kết dính bắt giữ có thể được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

Khoang phản ứng thứ hai có thể còn gồm một vùng phát hiện trong đó chất kết dính bắt giữ được gắn lên đó.

Mẫu chất lưu, dịch nổi hoặc dung dịch đậm có thể được vận chuyển bởi áp lực dẫn động, như lực ly tâm được tạo ra bằng cách quay cấu trúc vi lưu.

Việc xác định huỳnh quang của chất tiếp hợp đánh dấu có thể được thực hiện nhờ sự đo huỳnh quang phân giải thời gian mà cho phép chia nhỏ (tức là phân giải) thời gian, và đo huỳnh quang của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng trong thời gian phân giải.

Huỳnh quang thu được bởi bộ phận thu ánh sáng được đo sau một độ trễ thời gian định trước.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Thiết bị vi lưu và phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo các phương án làm ví dụ, có đặc trưng ở chỗ: i) nhiều chất tiếp hợp đánh dấu chứa các chất đánh dấu riêng có thể đồng thời, mà cho phép phát hiện đồng thời nhiều chất phân tích; ii) chất tiếp hợp đánh dấu được dùng ở trạng thái rắn khô và có thể được bảo quản ở nhiệt độ phòng thay vì phải bảo quản lạnh, vì vậy làm gia tăng khả năng áp dụng đối với môi trường lâm sàng thực tế; iii) số lần rửa và số lượng chất đệm và van dùng để mở và đóng các kênh được giảm, vì vậy đơn giản hơn so với các trình tự xét nghiệm thông thường; iv) latanit (III) chelat - chứa các hạt nano có sự khác biệt đáng kể giữa bước sóng kích thích và bước sóng bức xạ được dùng làm chất đánh dấu, và huỳnh quang của ánh sáng phát ra được xác định nhờ sự đo huỳnh quang phân giải thời gian, nhờ đó nâng cao đáng kể độ chính xác và độ nhạy trong việc đo huỳnh quang chất đánh dấu. Vì vậy, thiết bị vi lưu và phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị này theo các phương án làm ví dụ có thể được dùng dưới dạng công nghệ xét nghiệm nhanh tại chỗ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các khía cạnh nêu trên và/hoặc các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng và dễ hiểu hơn nhờ phần mô tả các phương án ví dụ, cùng với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 là sơ đồ minh họa kết cấu của cấu trúc vi lưu, theo một phương án làm ví dụ;

Fig.2 đến Fig.5 là các hình vẽ minh họa quy trình kết hợp chất phân tích với chất tiếp hợp đánh dấu và chất kết dính bất giữ, theo một phương án làm ví dụ;

Fig.6 là lưu đồ minh họa phương pháp xét nghiệm miễn dịch, theo một phương án làm ví dụ;

Fig.7 là sơ đồ khối minh họa bộ phát hiện, theo một phương án làm ví dụ;

Fig.8 là sơ đồ minh họa các đặc tính quang học của chất đánh dấu, theo một phương án làm ví dụ;

Fig.9 là sơ đồ minh họa phương pháp đo huỳnh quang phân giải thời gian, theo một phương án làm ví dụ; và

Fig.10 là sơ đồ minh họa đường cong chuẩn, theo một phương án làm ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, thiết bị vi lưu ly tâm và phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị này theo các phương án làm ví dụ sẽ được mô tả có dựa vào các hình vẽ kèm theo.

Các ký hiệu chỉ dẫn giống nhau trên các hình vẽ dùng để chỉ các chi tiết kết cấu giống nhau. Các kết cấu riêng biệt như khoang, kênh, và tương tự được minh họa đơn giản và các tỷ lệ kích thước của chúng có thể khác với tỷ lệ thực, thay vào đó được phóng to hay thu nhỏ. Các thuật ngữ “thiết bị vi lưu,” “vi hạt,” v.v., “micro” không nên hiểu là đơn vị kích thước mà được dùng để phân biệt với “macro.”

Fig.1 là sơ đồ minh họa kết cấu của cấu trúc vi lưu, theo một phương án làm ví dụ.

Theo phương án làm ví dụ trên Fig.1, thiết bị vi lưu ly tâm được đề xuất bao gồm: thân xoay 900 và ít nhất một cấu trúc vi lưu 1000. Ít nhất một cấu trúc vi lưu 1000 còn bao gồm khoang chứa mẫu 100 để tiếp nhận mẫu chất lưu; khoang tách 200 để quay ly tâm mẫu chất lưu để tách dịch nổi chứa chất phân tích; khoang phản ứng thứ nhất 300 chứa ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu; khoang phản ứng thứ hai 400 chứa chất kết dính bất giữ; khoang chứa dung dịch đệm 500 chứa dung dịch đệm rửa giải; khoang chất thải 600 để tiếp nhận các tạp chất gồm phức hợp miễn dịch thứ nhất cũng như chất phân tích thừa; khoang rửa 700 chứa dung dịch rửa; và khoang phát hiện 800 để tiếp nhận chất tiếp hợp đánh dấu. Cấu trúc vi lưu này cũng bao gồm các kênh 120 qua đó các khoang nối với nhau; ít nhất một van (không được thể hiện) để mở và đóng các kênh; và ít nhất một bộ phát hiện 10 (xem Fig.4).

Theo Fig.1, thân xoay 900 được dùng trong các phương án làm ví dụ có thể gồm một dạng đĩa tròn nền. Tuy nhiên, hình dạng của nền không giới hạn ở dạng đĩa tròn này. Có nghĩa là, thân xoay có thể có dạng tròn tuyệt đối có thể tự xoay hoặc dạng hình quạt xoay được đặt trên một khung quay. Nền có thể được chế tạo bằng cách sử dụng acryl hoặc chất dẻo khác, chất này dễ định hình và có bề mặt không có hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, vật liệu thô dùng để chế tạo phần thân xoay được không bị giới hạn ở bất kỳ vật liệu cụ thể nào và có thể là mọi loại vật liệu có tính bền về mặt hoá học hoặc sinh học, trong suốt về mặt quang học và/hoặc dễ gia công chế tạo.

Nền có thể được chế tạo bằng cách sử dụng ít nhất một vật liệu được chọn trong số rất nhiều vật liệu, như chất dẻo, polymethylmetacrylat (“PMMA”), thủy tinh, mica, silic oxit, vật liệu phiên silic oxit, v.v.. Chất dẻo được sử dụng vì có tính kinh tế và dễ gia công. Các chất dẻo tiềm năng có thể là polypropylen, polyacrylat, rượu polyvinyl, polyetylen, polymethylmetacrylat, polycacbonat, v.v..

Một hoặc nhiều cấu trúc vi lưu có thể được bố trí trên nền. Ví dụ, sau khi chia nền thành một số phần, các cấu trúc vi lưu riêng biệt có thể lần lượt được bố trí độc lập với nhau trên các phần.

Ngoài ra, nền có thể gồm nhiều lớp tấm (không được thể hiện). Nếu một cấu trúc đập nổi tương ứng với một khoang hoặc một kênh được tạo ra trên một mặt mà tại đó hai tấm đối diện với nhau và hai hay nhiều cấu trúc đập nổi được kết hợp lại, thì một khoảng trống và/hoặc kênh có thể được tạo ra trong nền. Sự kết hợp các tấm như vậy có thể được thực hiện bằng keo, băng keo hai mặt, hàn bằng siêu âm, v.v..

Thuật ngữ “cấu trúc vi lưu” như được dùng ở đây để chỉ cấu trúc tổng quát gồm nhiều khoang, kênh và van được thiết kế để tạo ra dòng chảy chất lưu, thay vì là chất có cấu trúc cụ thể. Vì vậy, “cấu trúc vi lưu” có thể tạo thành một thiết bị đặc biệt có các chức năng hoặc tính năng khác nhau theo dấu hiệu đặc trưng được tạo ra bởi cách bố trí các khoang, kênh và/hoặc van, và/hoặc các loại vật liệu được tiếp nhận trong cấu trúc đó.

Do đó, thiết bị vi lưu có thể được sử dụng rộng rãi trong nhiều ứng dụng, như phát hiện các hợp chất hoá học, các chất có hại cho môi trường, phân tích máu, xét nghiệm nước tiểu, thử nghiệm miễn dịch dựa trên đáp ứng kháng nguyên-kháng thể, nghiên cứu về các loại thuốc mới dựa trên liên kết phối tử-thụ thể, phân tích ADN/ARN, và v.v. Hơn nữa, thiết bị vi lưu có thể phát hiện và phân tích đồng thời ít nhất hai chất phân tích.

Một mẫu chất lưu như mẫu máu, dịch nổi của mẫu chất lưu, dung dịch đậm, v.v., có thể được vận chuyển vào các khoang riêng biệt nhờ lực ly tâm được tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động.

Khi mẫu chất lưu được đưa vào cấu trúc vi lưu 1000 qua cửa nạp mẫu vào 110, mẫu chất lưu có bản được tiếp nhận bởi khoang chứa mẫu 100.

Khoang chứa mẫu 100 có thể tạo ra một khoảng trống trong đó chứa mẫu chất lưu như mẫu máu. Khoang chứa mẫu 100 có cửa nạp mẫu vào 110 qua đó mẫu được đưa vào cấu trúc vi lưu 1000, và bộ phận chứa mẫu (không được thể hiện). Bộ phận chứa mẫu còn có một cửa ra nối với khoang tách 200. Mặc dù không được minh họa trên hình vẽ, cửa ra này có thể được thiết kế để tạo ra lực mao dẫn, để ngăn không cho mẫu chất lưu chảy về phía khoang tách 200 khi không có lực ly tâm. Theo cách khác, một van có thể được lắp ở cửa ra để điều tiết dòng chảy của mẫu chất lưu. Ngoài ra, khoang chứa mẫu 100 được chế tạo có đường kính mặt cắt ngang tăng dần từ cửa nạp mẫu vào 100 đến cửa ra, cho phép mẫu chứa trong bộ phận chứa mẫu dễ dàng chảy về phía khoang tách 200 nhờ lực ly tâm. Để tạo thuận lợi cho mẫu chảy vào bộ phận chứa mẫu nhờ áp lực bơm mẫu qua cửa nạp mẫu vào 110, một cấu trúc khác để tạo ra áp suất mao dẫn có thể được bố trí giữa cửa nạp mẫu vào 110 và bộ phận chứa mẫu. Một cấu trúc thay thế khác có thể là cấu trúc kiểu van mao dẫn chỉ cho mẫu đi qua khi một áp lực cần thiết được đặt vào, và nó cũng có thể dùng để chặn dòng chảy ngược của mẫu từ bộ phận chứa mẫu tới cửa nạp mẫu vào 110.

Mẫu chất lưu được vận chuyển tới khoang tách 200 nhờ lực ly tâm được tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động. Khoang tách 200 được đặt bên ngoài khoang chứa mẫu 100; tức là, xa tâm 160 của thân xoay 900 hơn so với khoang chứa mẫu 100. Khoang tách 200 có thể ly tâm mẫu chất lưu thành dịch nổi (huyết thanh, huyết tương, v.v.) và chất lắng (các tế bào máu). Mẫu chất lưu trong khoang tách 200 được tách nhờ lực ly tâm thành dịch nổi chứa chất phân tích và chất lắng chứa các chất khác.

Khoang tách 200 để quay ly tâm mẫu chất lưu có thể được tạo cấu hình theo các dạng khác nhau. Cụ thể là, khoang tách 200 có thể bao gồm ống thu dịch nổi (không được thể hiện) và ống thu chất lắng (không được thể hiện) là một khoảng trống được tạo ra ở một đầu của ống thu dịch nổi để thu chất lắng có tỷ trọng tương đối cao. Ống thu dịch nổi có một kênh rót dịch nổi được ly tâm vào khoang phản ứng thứ nhất 300. Một van có thể điều tiết dòng chảy của mẫu qua kênh này. Van này có thể là loại bất kỳ được chọn từ các loại van vi lỏng khác nhau. Ví dụ, van này có thể là “van thường đóng” trong đó một kênh mà van được đặt trong đó được đóng để ngăn không cho chất lưu chảy qua trừ khi van mở nhờ năng lượng bên ngoài.

Một khoang đo dịch nổi (không được thể hiện) có thể được đặt trên khoang tách

200 để đo lượng dịch nổi. Khoang đo dịch nổi này có thể được thiết kế có thể tích đủ để chứa lượng dịch nổi cần cho việc xét nghiệm.

Dịch nổi chứa chất phân tích có thể được vận chuyển từ khoang tách 200 tới khoang phản ứng thứ nhất 300 qua kênh 150 nhờ lực ly tâm được tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động. Khoang phản ứng thứ nhất 300 chứa chất tiếp hợp đánh dấu, như được minh họa bằng hình thể hiện phần khuất 310 của khoang phản ứng thứ nhất 300 trên Fig.2 và được mô tả dưới đây.

Khoang phản ứng thứ nhất 300 là một kết cấu để phát hiện những chất cụ thể như protein, glucoza, cholesterol, axit uric, creatinin, rượu, v.v., có trong dịch nổi. Sự phát hiện này có thể được thực hiện nhờ đáp ứng kháng nguyên-kháng thể, liên kết phối tử-thụ thể, và v.v..

Chất tiếp hợp đánh dấu gồm chất đánh dấu và chất kết dính. Các chất đánh dấu của chất tiếp hợp đánh dấu có thể gồm, ví dụ, các hạt latec, các chất keo chứa kim loại như chất keo chứa vàng, chất keo chứa bạc, v.v.; các enzym (enzym, HRP, ALP, v.v.); các chất nhuộm màu; các chất huỳnh quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các chất lân quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các chất phát sáng; các chất phát quang; các liposome chứa chất nhuộm màu; các hạt nano kim loại; các hạt nano cacbon; các hạt nano polyme nhuộm màu; các chất siêu thuận từ hoặc các hạt nano chứa các chất này; latanit (III) chelat hoặc các hạt nano chứa chất này; các chất đồng vị phóng xạ; v.v.. Tuy nhiên, các chất đánh dấu không bị giới hạn ở đó. Theo một phương án làm ví dụ, các hạt nano chứa latanit (III) chelat được dùng làm chất đánh dấu. Các ví dụ không nhằm giới hạn về các latanit (III) chelat có thể gồm europi (Eu), samari (Sm), dysprosi (Dy), tebi (Tb), v.v.. Chất kết dính có thể bao gồm kháng thể, kháng nguyên, phối tử, thụ thể, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame; mỗi chất có thể liên kết riêng với chất phân tích trong dịch nổi.

Theo một phương án làm ví dụ, khoang phản ứng thứ nhất 300 của thiết bị vi lưu có thể chứa một chất tiếp hợp đánh dấu duy nhất chứa một loại chất đánh dấu để phát hiện một chất phân tích; tuy nhiên, khoang phản ứng thứ nhất 300 cũng có thể chứa một số chất tiếp hợp đánh dấu chứa các chất đánh dấu khác nhau để phát hiện đồng thời nhiều chất phân tích. Chẳng hạn, để phát hiện bốn loại chất phân tích riêng biệt đồng thời, bốn loại chất tiếp hợp đánh dấu chứa bốn latanit (III) chelat khác nhau dưới

dạng các chất đánh dấu, như Eu, Sm, Dy và Tb, có thể cùng được chứa trong khoang phản ứng thứ nhất 300.

Cấu hình nêu trên có thể có lợi ở chỗ một cấu trúc vi lưu 1000 duy nhất có thể được dùng để phát hiện nhiều chất phân tích. Nhiều chất phân tích cũng có thể được phát hiện đồng thời nhờ sử dụng chỉ một thiết bị vi lưu có một số cấu trúc vi lưu được tạo trong đó. Cấu hình này là có lợi so với các thiết bị vi lưu thông thường được cần đến để phát hiện nhiều chất phân tích.

Như mô tả ở trên, thiết bị vi lưu theo các phương án làm ví dụ có thể phát hiện đồng thời nhiều chất phân tích đem lại giá trị về mặt kinh tế và cho phép kiểm tra nhanh, và vì vậy có thể ứng dụng trong những tình huống cần xét nghiệm nhanh tại chỗ.

Chất tiếp hợp đánh dấu có thể có ở pha lỏng hoặc pha rắn khô. Vì pha lỏng của chất tiếp hợp đánh dấu đòi hỏi bảo quản và vận chuyển lạnh để giữ được tính ổn định của nó, các yêu cầu này làm cho chất tiếp hợp đánh dấu dạng lỏng ít có giá trị trong các môi trường lâm sàng thực tế. Vì vậy, chất tiếp hợp đánh dấu tốt hơn là ở pha rắn khô.

Khi chất tiếp hợp đánh dấu ở pha rắn ở trong khoang phản ứng 300, chất tiếp hợp đánh dấu có thể tạm thời gắn lên thành trong của khoang phản ứng 300 hoặc mang trên tấm xốp trong đó (không được thể hiện). Chất tiếp hợp đánh dấu gắn vào khoang phản ứng 300 được dung giải nhờ sự thấm của dịch nổi, sau đó chất tiếp hợp được dung giải được kết hợp với chất phân tích chứa trong dịch nổi để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ nhất 170, như được minh họa trên Fig.2. Phức hợp miễn dịch thứ nhất 170 trở thành một sản phẩm lưu động. Trong trường hợp này, để tạo thuận lợi cho sự kết hợp của chất tiếp hợp đánh dấu và chất phân tích trong dịch nổi, thân xoay 900 tốt hơn là có thể được lắc một số lần sang phải và trái.

Lực ly tâm được tạo ra nhờ xoay thân xoay 900 được dùng làm áp lực dẫn động để vận chuyển dịch nổi chứa phức hợp miễn dịch thứ nhất 170 tới khoang phản ứng thứ hai 400 qua một kênh 150.

Khoang phản ứng thứ hai 400 là một cấu trúc để phát hiện một số chất chứa trong dịch nổi bao gồm, ví dụ, những chất cụ thể như protein, glucoza, cholesterol, axit uric, creatinin, rượu, v.v. Các chất này có thể được phát hiện nhờ sử dụng đáp ứng kháng

nguyên-kháng thể hoặc liên kết phối tử-thụ thể, v.v.

Khoang phản ứng thứ hai 400 có thể chứa chất kết dính bắt giữ trong vùng phát hiện, trong đó chất kết dính bắt giữ được kết hợp riêng với chất phân tích chứa trong dịch nổi được cấp từ khoang phản ứng thứ nhất 300.

Phức hợp miễn dịch thứ nhất trong dịch nổi được vận chuyển từ khoang phản ứng thứ nhất 300 được kết hợp với chất kết dính bắt giữ trong vùng phát hiện để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ hai 180, như được minh họa bởi hình thể hiện phần khuất 410 của khoang phản ứng thứ hai 400 trên Fig.3. Trong trường hợp này, để tạo thuận lợi cho việc kết hợp phức hợp miễn dịch thứ nhất 170 và chất kết dính bắt giữ, thân xoay 900 có thể được lắc một số lần sang phải và trái. Chất tiếp hợp đánh dấu không bị phản ứng trong dung dịch phản ứng cũng như các chất cặn phản ứng được vận chuyển tới khoang chất thải 600 cùng với dung dịch rửa được cấp từ khoang rửa 700, trong khi phức hợp miễn dịch thứ hai 180 vẫn ở trong khoang phản ứng thứ hai 400, như được minh họa bởi hình thể hiện phần khuất 410 của khoang phản ứng thứ hai trên Fig.4.

Khi phức hợp miễn dịch thứ hai 180 còn lại sau quy trình rửa, dung dịch đệm rửa giải được vận chuyển từ khoang chứa dung dịch đệm 500 nằm trên khoang phản ứng thứ hai 400 tới khoang phản ứng thứ hai 400 nhờ lực ly tâm dưới dạng áp lực dẫn động. Dung dịch đệm rửa giải được chuyển đến phân ly các liên kết kháng nguyên-kháng thể hoặc các liên kết phối tử-thụ thể của phức hợp miễn dịch thứ hai gắn vào vùng phát hiện trong khoang phản ứng thứ hai 400, nhờ đó cho phép phân ly (hay tách) chất tiếp hợp đánh dấu và các chất phân tích từ chất kết dính bắt giữ. Nói cách khác, cả chất tiếp hợp đánh dấu lẫn chất kết dính bắt giữ được phân ly để tách các chất phân tích, như được minh họa bởi hình thể hiện phần khuất 410 của khoang phản ứng thứ hai trên Fig.5.

Các công nghệ truyền thống nói chung i) xác định trực tiếp các đặc tính quang học của chất đánh dấu mà không phân ly chất tiếp hợp đánh dấu từ phức hợp miễn dịch; hoặc ii) đo huỳnh quang của chất đánh dấu sau khi phân ly chất đánh dấu.

Tuy nhiên, các phương án làm ví dụ mô tả ở đây phân ly chất đánh dấu và chất kết dính bắt giữ từ phức hợp miễn dịch thứ hai nhờ sử dụng dung dịch đệm rửa giải từ khoang chứa dung dịch đệm 500, để tách chất phân tích trong phức hợp miễn dịch thứ hai (xem Fig.5).

Các trình tự tiến hành như vậy được đề xuất bởi các phương án làm ví dụ ở đây có thể nâng cao độ nhạy và độ chính xác trong việc đo các chất đánh dấu. Các phương pháp khác để phân ly chất đánh dấu thường bao gồm sự gắn ít nhất một chất hóa học tương ứng với chất đánh dấu với một chất tiếp hợp đánh dấu và phân ly nó. Các trình tự tiến hành này có thể gặp phải những trở ngại kỹ thuật và có thể không cải thiện được độ chính xác và độ nhạy trong việc đo chất đánh dấu so với việc đo một nhóm các chất đánh dấu khác nhau.

Quy trình để xác định trực tiếp các đặc tính quang học của chất đánh dấu có trong phức hợp miễn dịch mà không tách chất tiếp hợp đánh dấu từ phức hợp miễn dịch sẽ dẫn đến độ chính xác và độ nhạy giảm trong việc đo các đặc tính quang học, so với kỹ thuật truyền thống để đo các đặc tính quang học của chất đánh dấu sau khi loại bỏ chất tiếp hợp đánh dấu. Ví dụ, do kết cấu cơ học (tức là, các hạt) mà phức hợp miễn dịch gắn vào đó có thể phản xạ ánh sáng tới để xác định các đặc tính quang học của chất đánh dấu, cấu trúc này có thể ảnh hưởng xấu đến việc đo các đặc tính quang học của chất đánh dấu.

Do đó, phương pháp để xác định các đặc tính quang học của chất đánh dấu trong chất tiếp hợp đánh dấu sau khi phân ly chất tiếp hợp đánh dấu và chất kết dính bắt giữ từ chất phân tích, như được mô tả trong phương án làm ví dụ, có thể dễ thực hiện so với các quy trình truyền thống. Chất đánh dấu có thể gồm các hạt nano chứa latanit (III) chelat (tức là Eu) dưới dạng chất đánh dấu. Phương pháp này có thể cải thiện độ chính xác và độ nhạy trong việc đo.

Dịch nổi chứa chất tiếp hợp đánh dấu phân ly từ phức hợp miễn dịch thứ hai được vận chuyển vào khoang phát hiện 800 dưới khoang phản ứng thứ hai 400 nhờ lực ly tâm được tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động. Đối với chất tiếp hợp đánh dấu cấp vào khoang phát hiện 800, các đặc tính quang học được xác định bởi bộ phát hiện 10 (xem Fig.7) đặt bên ngoài cấu trúc vi lưu 1000. Quy trình này sẽ rõ ràng hơn từ phần mô tả phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị vi lưu theo một phương án làm ví dụ dưới đây.

Fig.6 là lưu đồ minh họa phương pháp xét nghiệm miễn dịch sử dụng thiết bị vi lưu theo một phương án làm ví dụ. Trong phương án làm ví dụ này, quy trình phân tích máu được lấy làm ví dụ.

Ví dụ, toàn bộ máu được bơm vào khoang chứa mẫu 100 (S10), và cấu trúc vi lưu được quay để đưa toàn bộ máu tới khoang tách 200. Toàn bộ máu được chuyển từ khoang chứa mẫu 100 tới khoang tách 200 nhờ lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động.

Toàn bộ máu được cấp vào khoang tách 200 được tách bằng cách quay tốc độ cao (S20) thành dịch nổi chứa huyết thanh hoặc huyết tương và chất lắng chứa các tế bào máu. Về vấn đề này, các tế bào máu lớn hơn (hoặc nặng) hơn so với huyết thanh hoặc huyết tương có thể lắng và di chuyển tới ống thu chất lắng, trong khi dịch nổi, nhẹ hơn so với các tế bào máu, vẫn nằm trong ống thu dịch nổi.

Khi mở van, dịch nổi tách được được đưa tới khoang phản ứng thứ nhất 300 qua một kênh nhờ áp lực dẫn động, là lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900. Chất tiếp hợp đánh dấu ở trạng thái rắn khô, được chứa trong khoang phản ứng thứ nhất 300 và được tái hòa tan vào dòng vào của dịch nổi và kết hợp đặc hiệu với chất phân tích có trong dịch nổi để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ nhất (S30). Trong quy trình này, để tạo thuận lợi cho sự kết hợp của chất phân tích và chất tiếp hợp đánh dấu, thân xoay 900 có thể được lắc một số lần sang phải và trái.

Khi mở van, dịch nổi chứa phức hợp miễn dịch thứ nhất được đưa tới khoang phản ứng thứ hai 400 nhờ lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động. Chất kết dính bắt giữ được chứa trong khoang phản ứng thứ hai 400 và có thể và có thể gắn vào vùng phát hiện của khoang phản ứng thứ hai 400. Chất kết dính bắt giữ được kết hợp đặc hiệu với chất phân tích để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ hai (S40). Trong quy trình này, để tạo thuận lợi cho sự kết hợp của phức hợp miễn dịch thứ nhất và chất kết dính bắt giữ, thân xoay 900 có thể được lắc một số lần sang phải và trái.

Để chuyển chất tiếp hợp đánh dấu không bị phản ứng và chất cặn phản ứng vào khoang chất thải 600 đặt phía sau khoang phản ứng thứ hai 400, một van được nối với khoang rửa 700 trước khoang phản ứng thứ hai 400 được mở, và dung dịch rửa được cấp vào khoang phản ứng thứ hai 400 qua một kênh nhờ lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động (S50).

Sau quy trình rửa, một van khác nối với khoang chứa dung dịch đệm 500 đặt phía trước khoang phản ứng thứ hai 400 được mở, và dung dịch đệm rửa giải của khoang

chứa dung dịch đậm được cấp vào khoang phản ứng thứ hai 400 qua một kênh, nhờ lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động. Dung dịch đậm rửa giải cho phép phân ly chất tiếp hợp đánh dấu từ phức hợp miễn dịch thứ hai, để tách các chất phân tích có trong phức hợp miễn dịch thứ hai (S60).

Sau khi phân ly chất tiếp hợp đánh dấu bằng dung dịch đậm rửa giải, một van được mở và dịch nổi chứa chất tiếp hợp đánh dấu được vận chuyển vào khoang phát hiện 800 qua một kênh nhờ lực ly tâm tạo ra bởi sự quay của thân xoay 900 dưới dạng áp lực dẫn động (S70).

Sau khi dịch nổi chứa chất tiếp hợp đánh dấu được cấp vào khoang phát hiện 800, bộ phát hiện 10 đặt bên ngoài cấu trúc vi lưu 1000 bắt đầu đo và phân tích các đặc tính quang học của chất đánh dấu trong chất tiếp hợp đánh dấu (S80).

Việc đo và phân tích các đặc tính quang học như vậy của chất đánh dấu có thể được thực hiện bằng cách chiếu chất đánh dấu bằng ánh sáng ở một dải bước sóng đòi hỏi, đo huỳnh quang của ánh sáng phát ra từ chất đánh dấu ở một dải bước sóng cụ thể, phân tích giá trị đo được, và tính toán nồng độ của chất phân tích dựa vào kết quả phân tích.

Việc đo và phân tích các đặc tính quang học của chất đánh dấu có thể được tiến hành sử dụng bộ phát hiện 10 đặt bên ngoài cấu trúc vi lưu 1000, như minh họa trên Fig.7.

Bộ phát hiện 10 cơ bản được đặt bên ngoài cấu trúc vi lưu 1000, và có thể có nhiều bộ phát hiện. Bộ phát hiện này có thể gồm bộ phận phát ánh sáng 11 phát ánh sáng tới khoang phát hiện 800 của cấu trúc vi lưu 1000, bộ phận thu ánh sáng 12 để thu ánh sáng phát ra từ khoang phát hiện 800 hấp thu ánh sáng phát ra từ bộ phận thu ánh sáng 12, và bộ phận phân tích để phân tích các đặc tính quang học của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng 12 và tính toán nồng độ của chất phân tích dựa vào kết quả phân tích.

Bộ phận phát ánh sáng 11 có thể là một nguồn sáng chớp sáng ở một tần số cụ thể bao gồm, ví dụ, thiết bị phát sáng bán dẫn như LED hoặc điốt laze (LD), đèn phóng điện khí như đèn halogen hay đèn xenon, v.v..

Bộ phận thu ánh sáng 12 tạo ra các tín hiệu điện theo cường độ của ánh sáng phát

ra từ khoang phát hiện 800 và có thể gồm, ví dụ, điốt quang lớp nghèo, điốt quang kiểu thác (APD), đèn nhân quang (PMT), v.v.

Trong các phương án làm ví dụ này, bộ phận phát ánh sáng 11 được bố trí trên cấu trúc vi lưu 1000 trong khi bộ phận thu ánh sáng 12 được đặt dưới cấu trúc vi lưu 1000, tuy nhiên, vị trí của các bộ phận này có thể đổi lại. Ngoài ra, đường dẫn ánh sáng có thể được điều chỉnh nhờ gương phản xạ hoặc ống dẫn ánh sáng.

Bộ phận phân tích 13 xác định huỳnh quang của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng và tính toán nồng độ của chất phân tích sử dụng một đường cong chuẩn định trước cho biết huỳnh quang được xác định của ánh sáng thu được.

Theo phương án làm ví dụ, các hạt nano chứa latanit (III) chelat được dùng làm chất đánh dấu. Dưới đây sẽ mô tả việc sử dụng Eu như một ví dụ về latanit (III) chelat. Eu có đặc tính quang học có sự khác biệt đáng kể giữa bước sóng kích thích và bước sóng bức xạ, như được minh họa trên Fig.8.

Đặc tính quang học của Eu là được kích thích bởi ánh sáng ở một bước sóng cụ thể và phát ánh sáng ở một bước sóng khác đáng kể so với bước sóng kích thích có thể cải thiện đáng kể độ chính xác trong việc đo huỳnh quang của ánh sáng phát ra.

Khác với Eu là chất đánh dấu, các chất khác chứa trong khoang phát hiện 800 cũng hấp thu và phát ánh sáng tới. Vì vậy, đặc tính quang học của Eu, tức là, sự phát ánh sáng ở bước sóng khác đáng kể so với bước sóng của ánh sáng tới có thể ngăn ngừa tác động của các chất khác đến ánh sáng phát ra trong việc đo ánh sáng phát ra từ chất đánh dấu. Kết quả là, huỳnh quang của ánh sáng phát ra từ chất đánh dấu có thể được xác định chính xác hơn.

Dựa vào các đặc điểm này của Eu, các ảnh hưởng của ánh sáng phát ra bởi các chất khác có thể được loại trừ và huỳnh quang của ánh sáng phát ra có thể được xác định bởi sự đo huỳnh quang phân giải thời gian, kết quả là cải thiện độ chính xác trong việc đo huỳnh quang.

Ở đây, ‘đo huỳnh quang phân giải thời gian’ là một phương pháp chia nhỏ (phân giải) một khoảng thời gian không đổi dành cho việc đo và đo huỳnh quang theo thời gian phân giải. Chẳng hạn, để đo huỳnh quang của ánh sáng phát ra trong 1 giây, huỳnh quang có thể được đo mỗi ms. Vì vậy, chu kỳ giống nhau có thể được lặp lại

1000 lần mỗi giây (xem Fig. 9).

Theo Fig.9, có thể thấy rằng việc đo huỳnh quang được thực hiện trong khoảng từ 400 micro-giây (μs) đến 800 μs . Nghĩa là, việc đo huỳnh quang được thực hiện sau một thời gian trễ không đổi, thay vì đo trực tiếp. Thực vậy, vì khoang phát hiện 800 chứa chất đánh dấu và/hoặc các chất khác có thể được cấp vào khoang phát hiện 800, ngoài chất đánh dấu, cũng có thể hấp thu ánh sáng đến và phát ánh sáng được hấp thu, thời gian trễ nêu trên là cần thiết để loại trừ ảnh hưởng của các chất khác và/hoặc khoang phát hiện.

Nhờ việc đo huỳnh quang, ảnh hưởng của ánh sáng phát ra bởi một số chất khác với chất đánh dấu có thể được loại trừ, nhờ đó cải thiện độ chính xác và độ nhạy trong việc đo huỳnh quang.

Các phương án làm ví dụ đề xuất phương pháp cải thiện đáng kể độ chính xác và độ nhạy trong việc đo huỳnh quang của chất đánh dấu nhờ: i) sử dụng latanit (III) chelat chứa các hạt nano (tức là, Eu) làm chất đánh dấu; và ii) áp dụng phép đo huỳnh quang phân giải thời gian. Tóm lại, phương án làm ví dụ mô tả phương pháp xét nghiệm miễn dịch các chất phân tích với độ chính xác và độ nhạy cao nhờ kết hợp các trình tự tiến hành nêu trên, so với các phương pháp thông thường để đo các chất phân tích trong các mẫu chất lưu.

Dựa vào huỳnh quang của chất đánh dấu được xác định theo phương pháp nêu trên, nồng độ của chất phân tích có thể được tính toán nhờ sử dụng đường cong chuẩn định trước mà thể hiện nồng độ của chất phân tích so với huỳnh quang của chất đánh dấu, như được minh họa trên Fig.10.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị vi lưu chứa ít nhất một cấu trúc vi lưu (1000), trong đó cấu trúc vi lưu (1000) này bao gồm:

khoang chứa mẫu (100) để tiếp nhận mẫu chất lưu;

khoang phản ứng thứ nhất (300) nối với khoang chứa mẫu (100) và chứa ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu;

khoang phản ứng thứ hai (400) nối với khoang phản ứng thứ nhất (300) và chứa chất kết dính bất giữ;

khoang chứa dung dịch đệm (500) nối với khoang phản ứng thứ hai (400) và chứa dung dịch đệm rửa giải;

khoang phát hiện (800) nối với khoang phản ứng thứ hai (400) và tiếp nhận ít nhất một chất tiếp hợp đánh dấu;

các kênh (120) mà qua đó khoang phản ứng thứ nhất (300), khoang phản ứng thứ hai (400), khoang chứa dung dịch đệm (500) và khoang phát hiện (800) được nối với nhau; và

ít nhất một van được bố trí ở ít nhất một trong số các kênh (120), và mở và đóng kênh này.

2. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm ít nhất một chất đánh dấu được chọn từ nhóm bao gồm: latanit (III) chelat hoặc các hạt nano chứa các chất này; các hạt nano polyme nhuộm màu; các chất huỳnh quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các chất lân quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các liposome chứa chất nhuộm màu; các enzyme; các chất siêu thuận từ hoặc các hạt nano chứa các chất này; các hạt nano kim loại; và các hạt nano cacbon.

3. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu ở trạng thái rắn khô.

4. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm một chất đánh dấu tạo ra sự biểu thị các tín hiệu quang của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu, và chất đánh dấu này được kết hợp với ít nhất một chất phân tích.

5. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu là ít nhất một trong các chất tiếp hợp đánh dấu khác nhau chứa các chất đánh dấu riêng.

6. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm một chất kết dính và một chất đánh dấu, và chất kết dính này được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) và aptame.

7. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất kết dính bắt giữ được liên kết với một vị trí phản ứng của chất phân tích trong mẫu chất lưu mà khác với một vị trí phản ứng khác vị trí chất tiếp hợp đánh dấu phản ứng với chất phân tích.

8. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó chất kết dính bắt giữ được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

9. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó khoang phản ứng thứ hai gồm một vùng phát hiện trong đó chất kết dính bắt giữ được gắn vào đó.

10. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó cấu trúc vi lưu còn gồm một khoang tách nối với khoang phản ứng thứ nhất, trong đó khoang tách này tách dịch nối chứa chất phân tích từ mẫu chất lưu.

11. Thiết bị vi lưu theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn gồm một bộ phát hiện (10) đặt bên ngoài cấu trúc vi lưu, bộ phát hiện (10) này gồm:

bộ phận phát ánh sáng phát ánh sáng (11) tới khoang phát hiện (800) của cấu trúc vi lưu (1000);

bộ phận thu ánh sáng (12) thu ánh sáng phát ra từ bộ phận phát ánh sáng (11) và đi qua khoang phát hiện (800); và

bộ phận phân tích (13) phân tích ít nhất một đặc tính quang học của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng (12) và tính nồng độ của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu.

12. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch bằng thiết bị vi lưu ly tâm theo các điểm từ 1 đến 11, trong đó phương pháp xét nghiệm miễn dịch này gồm các bước:

bơm mẫu chất lưu vào thiết bị vi lưu, ly tâm mẫu chất lưu để thu được dịch nối, vận chuyển dịch nối vào khoang phản ứng thứ nhất của thiết bị vi lưu;

kết hợp chất phân tích có trong dịch nối với một chất tiếp hợp đánh dấu có trong

khoang phản ứng thứ nhất để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ nhất;

kết hợp phức hợp miễn dịch thứ nhất với một chất kết dính bất giữ có trong khoang phản ứng thứ hai để tạo ra phức hợp miễn dịch thứ hai;

vận chuyển phức hợp miễn dịch thứ hai vào khoang phát hiện của thiết bị lưu;

phân ly chất tiếp hợp đánh dấu từ phức hợp miễn dịch thứ hai sử dụng dung dịch đệm rửa giải nhận được từ khoang chứa dung dịch đệm của thiết bị vi lưu; và

xác định huỳnh quang của chất tiếp hợp đánh dấu sử dụng bộ phát hiện đặt bên ngoài thiết bị vi lưu, nhờ đó nồng độ của chất phân tích có thể được tính toán.

13. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm ít nhất một chất đánh dấu được chọn từ nhóm gồm: các latanit (III) chelat hoặc các hạt nano chứa các chất này; các hạt nano polyme nhuộm màu; các chất huỳnh quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các chất lân quang hoặc các hạt nano chứa các chất này; các liposome chứa chất nhuộm màu; các enzym; các chất siêu thuận từ hoặc các hạt nano chứa các chất này; các hạt nano kim loại; và các hạt nano cacbon.

14. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu ở trạng thái rắn khô.

15. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm một chất đánh dấu tạo ra sự biểu thị các tín hiệu quang của ít nhất một chất phân tích trong mẫu chất lưu, và chất đánh dấu này được kết hợp với ít nhất một chất phân tích.

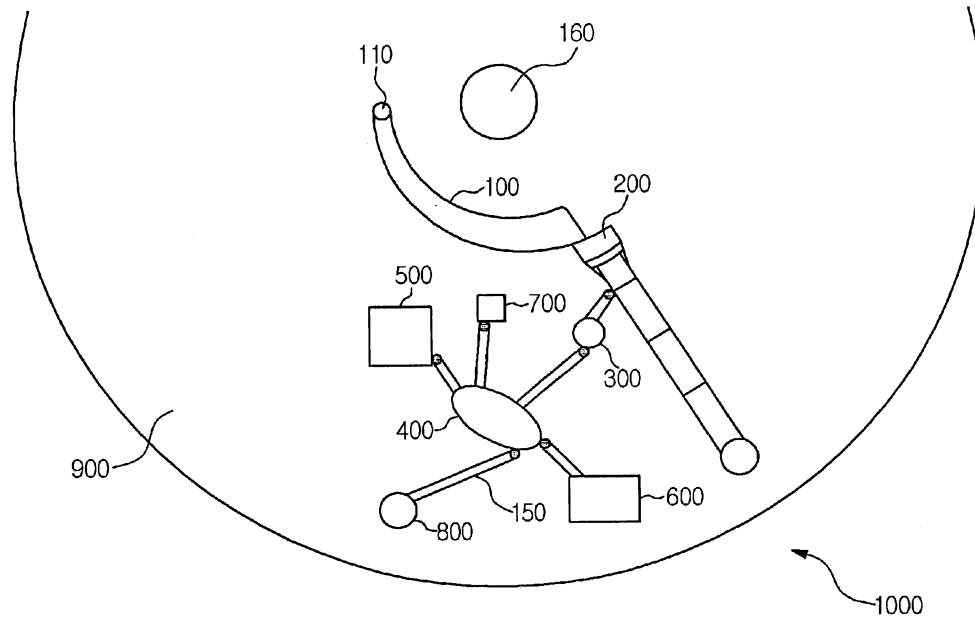
16. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu là ít nhất một trong các chất tiếp hợp đánh dấu khác nhau chứa các chất đánh dấu riêng.

17. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất tiếp hợp đánh dấu gồm một chất kết dính và một chất đánh dấu, và chất kết dính được chọn từ nhóm bao gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.

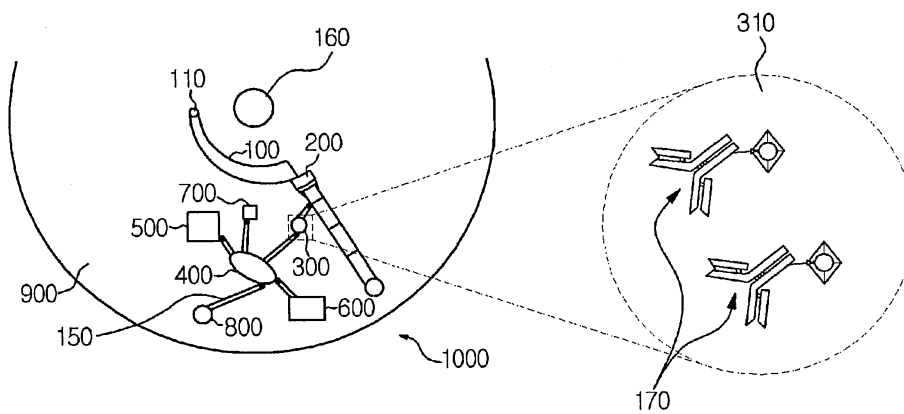
18. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất kết dính bất giữ được liên kết với một vị trí phản ứng của chất phân tích mà khác với một vị trí phản ứng khác nơi chất tiếp hợp đánh dấu phản ứng với chất phân tích.

19. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó chất kết dính bắt giữ được chọn từ nhóm gồm: kháng thể, kháng nguyên, thụ thể, phối tử, oligonucleotit, kháng nguyên không hoàn toàn (hapten) hoặc aptame.
20. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó khoang phản ứng thứ hai gồm một vùng phát hiện trong đó chất kết dính bắt giữ được gắn vào đó.
21. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó mẫu chất lưu, dịch nổi hoặc dung dịch đệm được vận chuyển nhờ lực ly tâm được tạo ra bởi sự quay của cấu trúc vi lưu.
22. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 12, trong đó phương pháp này còn gồm bước xác định huỳnh quang của chất tiếp hợp đánh dấu nhờ sự đo huỳnh quang phân giải thời gian để đo huỳnh quang của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng của bộ phát hiện trong thời gian trong thời gian phân giải.
23. Phương pháp xét nghiệm miễn dịch theo điểm 22, trong đó huỳnh quang của ánh sáng thu được bởi bộ phận thu ánh sáng được đo sau một độ trễ thời gian định trước.

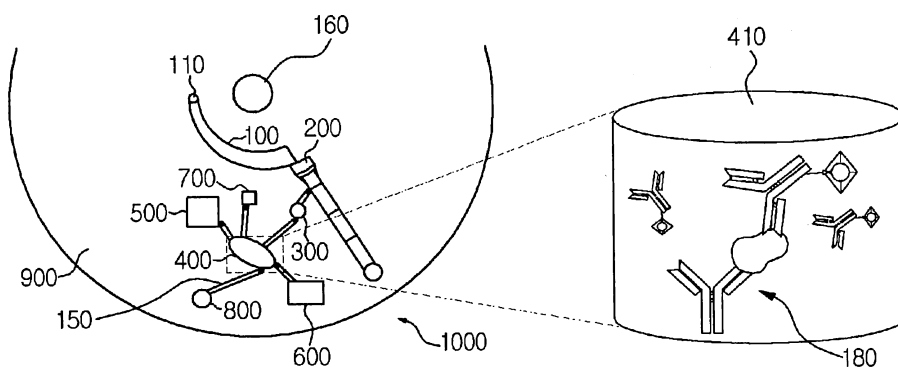
[Fig. 1]



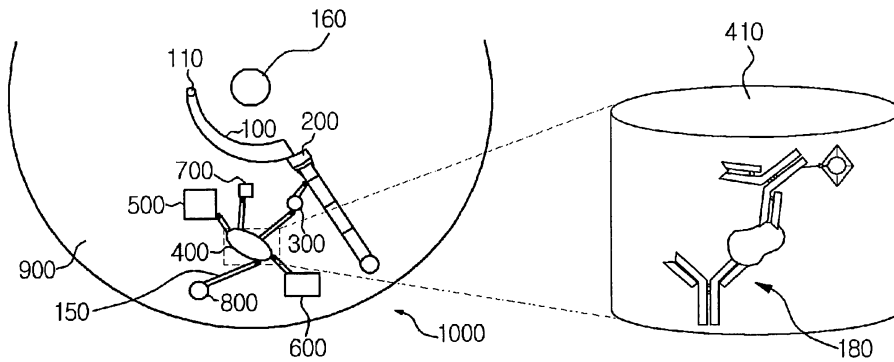
[Fig. 2]



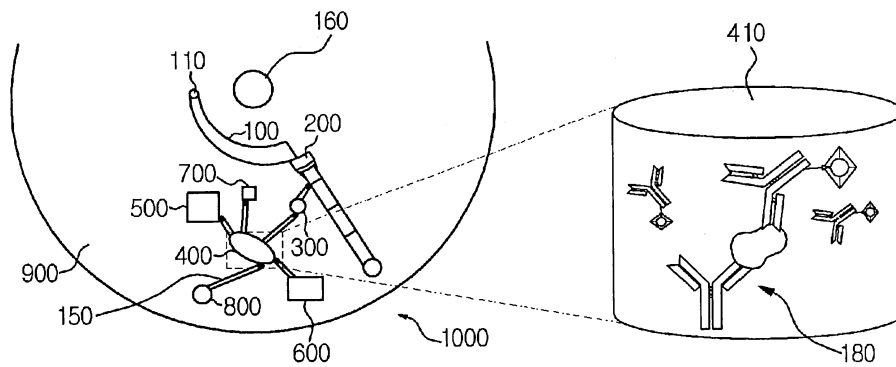
[Fig. 3]



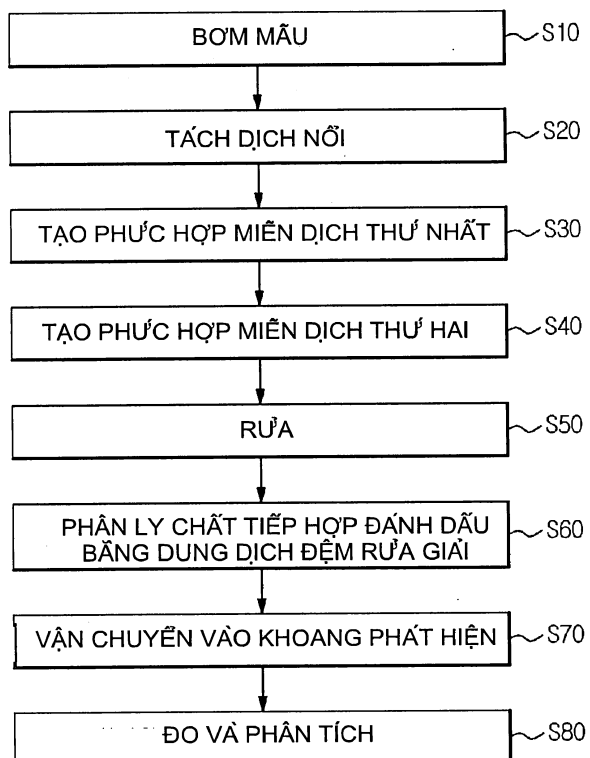
[Fig. 4]



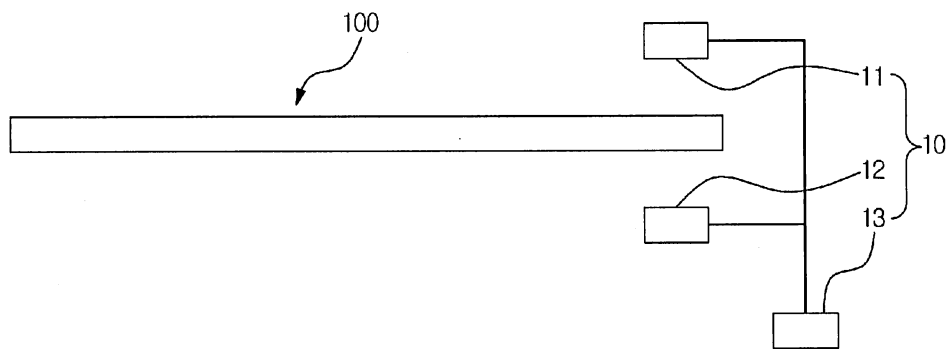
[Fig. 5]



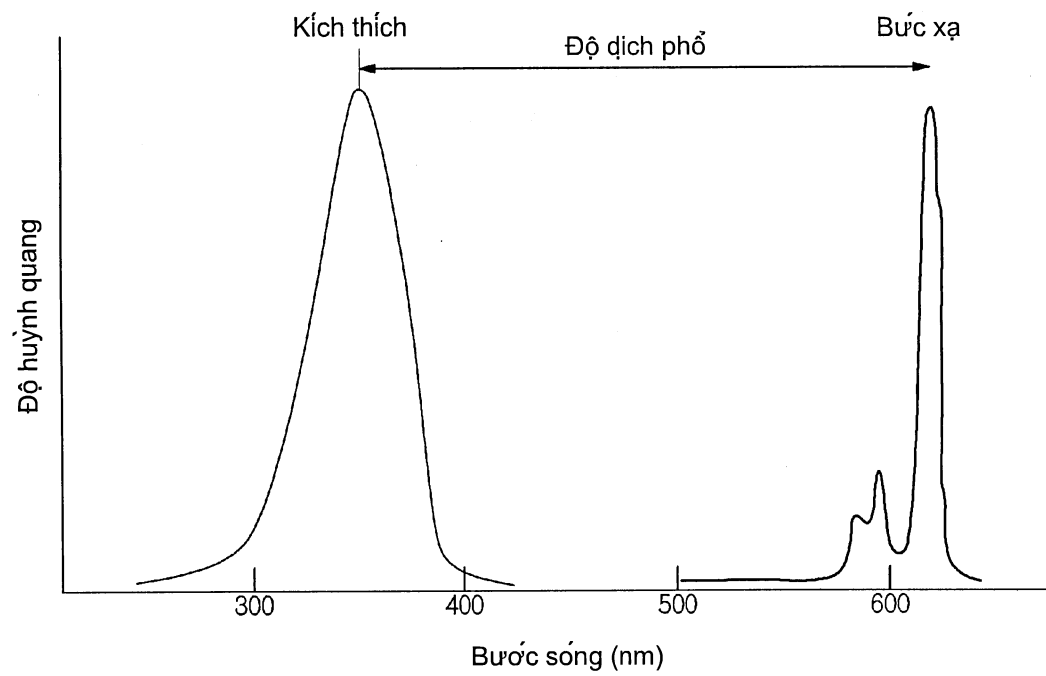
[Fig. 6]



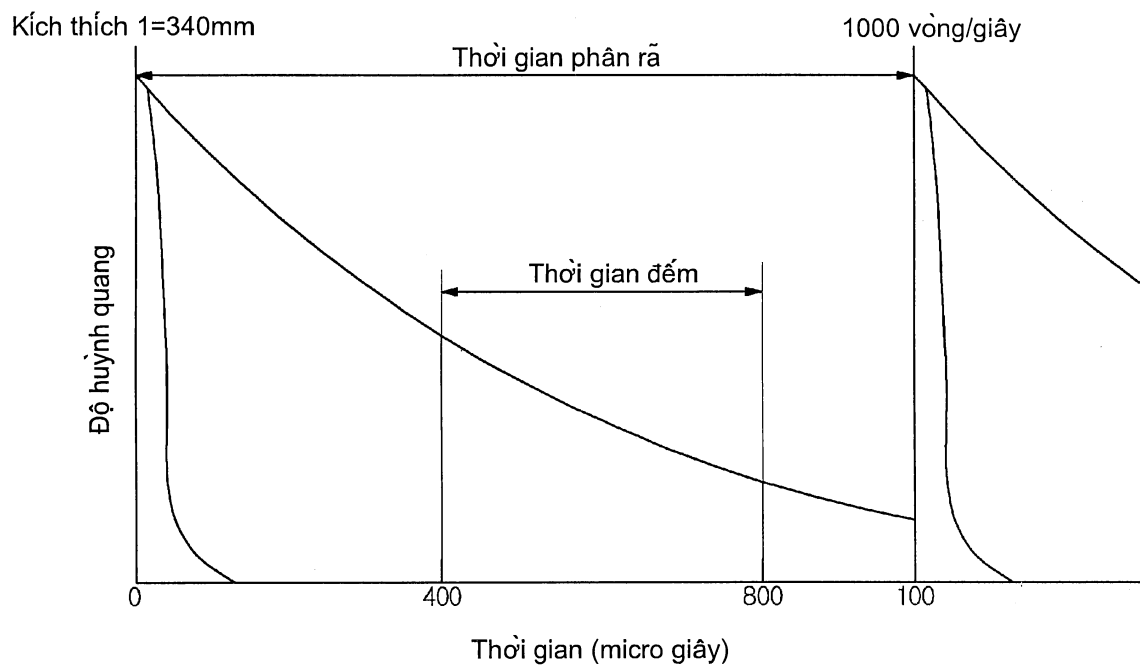
[Fig. 7]



[Fig. 8]



[Fig. 9]



[Fig. 10]

