



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104755169 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201380055844. X

代理人 王艳江 侠晖霞

(22) 申请日 2013. 11. 12

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

B01L 3/00(2006. 01)

2012-248320 2012. 11. 12 JP

G01N 35/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/006657 2013. 11. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/073218 EN 2014. 05. 15

(71) 申请人 精工爱普生株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 村山寿郎 齐藤祐司 高城富美男

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

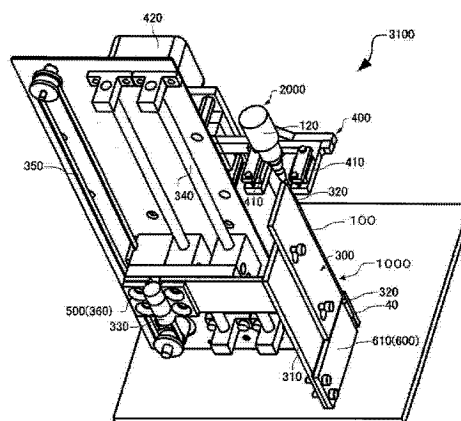
权利要求书2页 说明书28页 附图17页

(54) 发明名称

操纵固体载体的方法及操纵固体载体的设备

(57) 摘要

本发明提供了一种操纵固体载体的方法以及操纵固体载体的设备,其中,固体载体穿过容器中的液体中的多个区域。更具体地,操纵固体载体的方法为操纵容纳在容器 100 中的液体中的固体载体 M 的方法,固体载体 M 是磁性的并且能够携带物质,该方法包括:利用适于向容器 100 中的固体载体 M 施加磁力的磁力施加单元 400 来操纵固体载体 M,使得磁力施加单元 400 与容器 100 之间的相对位置以以下方式而随时间改变:在沿着容器 100 的纵向方向以及与容器 100 的纵向方向相交的方向中的任一方向上或它们的矢量合成方向上引导固体载体 M。



1. 一种操纵容纳在容器中的液体中的固体载体的方法,所述固体载体是磁性的并且能够携带物质,所述方法包括:

利用以下磁力施加单元来操纵所述固体载体,所述磁力施加单元适于向所述容器中的所述固体载体施加磁力,使得通过以下方式使所述磁力施加单元与所述容器之间的相对位置随时间改变:在沿着所述容器的纵向方向以及与所述容器的纵向方向相交的横截面方向中的任一方向上或它们的矢量合成方向上引导所述固体载体。

2. 根据权利要求 1 所述的操纵固体载体的方法,其中,

所述磁力施加单元包括至少一个永磁体。

3. 根据权利要求 2 所述的操纵固体载体的方法,其中,

通过将所述永磁体移动至所述容器的外周表面的一个位置、然后将所述永磁体移动远离所述位置以将所述永磁体移动得更靠近所述容器的外周表面的另一个位置而在所述容器中改变所述固体载体的位置。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的操纵固体载体的方法,其中,

利用以一定距离彼此相对的两个永磁体来引导所述固体载体。

5. 根据权利要求 1 至 3 中的任一项所述的操纵固体载体的方法,其中,

由于所述磁力施加单元与所述容器之间的相对旋转而在所述容器内引导所述固体载体。

6. 根据权利要求 2 或 3 所述的操纵固体载体的方法,其中,

设置有至少三个永磁体,并且由于所述容器与所述永磁体之间的位置的相对移位而在垂直于所述容器的纵向方向的平面中沿至少两个方向引导所述固体载体。

7. 一种操纵容纳在容器中的液体中的固体载体的设备,所述固体载体是磁性的并且能够携带物质,所述设备包括:

磁力施加单元,所述磁力施加单元适于向所述容器中的所述固体载体施加磁力,所述固体载体被操纵成使得通过以下方式使所述磁力施加单元与所述容器之间的相对位置随时间改变:在沿着所述容器的纵向方向以及与所述容器的纵向方向相交的横截面方向中的任一方向上或它们的矢量合成方向上引导所述固体载体。

8. 一种操纵容纳液体的容器中的磁性固体载体的方法,所述容器具有纵向方向,所述方法包括以下步骤:

随时间改变适于从所述容器外部向所述固体载体施加磁力的磁力施加单元与所述容器之间的相对位置,从而沿以下方向中的一个方向引导所述固体载体:与所述容器的纵向方向相交的平面方向、所述容器的纵向方向、以及通过将所述容器的纵向方向和与所述容器的纵向方向相交的平面方向进行矢量合成而确定的方向。

9. 根据权利要求 8 所述的操纵固体载体的方法,其中,

所述磁力施加单元包括至少一个永磁体。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的操纵固体载体的方法,所述方法包括:

将所述磁体移动得更靠近所述容器的第一位置;

将所述磁体移动远离所述第一位置;

将所述磁体移动得更靠近所述容器的第二位置,所述第二位置与所述第一位置不同;
以及

将所述磁体移动远离所述第二位置,由此在所述容器中引导所述固体载体。

11. 根据权利要求 9 或 10 所述的操纵固体载体的方法,其中,

所述磁体为以一定距离彼此相对的两个永磁体。

12. 根据权利要求 11 所述的操纵固体载体的方法,所述方法包括:

减小第一磁体与所述容器之间的相对距离,同时增大第二磁体与所述容器之间的相对距离,所述第二磁体与所述第一磁体相对;以及

增大所述第一磁体与所述容器之间的相对距离,同时减小所述第二磁体与所述容器之间的相对距离;由此在所述容器中引导所述固体载体。

13. 根据权利要求 8 或 9 所述的操纵固体载体的方法,其中,

通过使所述磁力施加单元绕所述容器旋转而在所述容器中引导所述固体载体。

14. 根据权利要求 9 所述的操纵固体载体的方法,其中,

设置有至少三个永磁体,并且第一距离、第二距离以及第三距离中的一者确定为小于其余两个距离,所述第一距离表示所述容器与第一磁体之间的距离,所述第二距离表示所述容器与所述第二磁体之间的距离,并且所述第三距离表示所述容器与所述第三磁体之间的距离;由此在与所述容器的纵向方向垂直的平面中引导所述固体载体。

15. 一种操纵容纳液体的容器中的磁性固体载体的设备,所述容器具有纵向方向,所述设备包括:

磁力施加单元,所述磁力施加单元适于从所述容器外部向所述固体载体施加磁力,其中,所述磁力施加单元被操纵成使得所述磁力施加单元与所述容器之间的相对位置随时间改变,从而通过利用所述磁力施加单元而沿以下方向中的一个方向引导所述固体载体:与所述容器的纵向方向相交的平面方向、所述容器的纵向方向、以及通过将所述容器的纵向方向和与所述容器的纵向方向相交的所述平面方向进行矢量合成而确定的方向。

16. 根据权利要求 15 所述的操纵固体载体的设备,其中,

所述容器为管,所述管在其纵向方向上具有第一油栓塞、洗涤溶液栓塞、第二油栓塞、洗脱溶液栓塞以及第三油栓塞。

操纵固体载体的方法及操纵固体载体的设备

[0001] 相关领域的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2012 年 11 月 12 日提交的日本特许申请 No. 2012-248320 的优先权，其全部内容通过参引并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及操纵固体载体的方法以及操纵固体载体的设备。

背景技术

[0004] 由于近年来基因技术的进展，诸如基因诊断和基因治疗之类的利用基因的医疗受到了越来越多的关注。除此之外，已经研发出使用基因以在农业和畜牧业中进行繁殖和品种鉴定的许多方法。PCR（聚合酶链反应）已经广泛地用作利用基因的技术。近年来，PCR 为用于显示生物物质的信息的主要工具。在 PCR 中，通过对包含待扩增的核酸（目标核酸）的溶液（反应液）以及试剂进行热循环，目标核酸被扩增。用于 PCR 的典型热循环在两个或三个不同的温度处执行。

[0005] 一方面，在医疗实践中，目前对于包括流行性感冒在内的传染病的诊断，用于诸如免疫层析法之类的简单且快速的测试工具已经成为主流。然而，这种简单且快速的测试通常准确性较低，并且因此期望将 PCR——PCR 预计会提供准确性更高的诊断——应用于传染病的诊断中。此外，由于临床检查的时间有限，通常在医疗机构的门诊实践中只能使用很短的时间来进行医疗检查。因此，目前利用诸如免疫层析法之类的简单方法以检查的准确性为代价，快速地执行例如流行病毒等的检查。

[0006] 在这种情况下，在医疗实践领域中，必须减小反应所需的时间以执行 PCR 检查，PCR 检查预计可提供准确性更高的结果。例如，作为在短时间内执行 PCR 的装置，公开了一些作为 PCR 技术的方法，如利用磁粒的方法（日本特许公开 No. 2009-207459）；将磁粒用作移动液滴——液滴在基板上的温度改变的区域中移动——的工具来执行 PCR 的热循环的方法（日本特许公开 No. 2008-012490）；以及通过以下方式提取核酸的方法：将磁粒和试剂倒入具有漏斗的形状的容器中，并且利用两个或更多个磁体从外部形成磁场以操纵容器的磁粒，以及通过在操纵磁粒的同时用吸液管更换容器中的试剂而执行不同的反应（日本特许公报 No. 2008-507705T）。

[0007] 根据日本特许公开 No. 2009-207459，与流体一起在流动通道中行进的生物样品被吸附到磁粒上。磁粒用于使生物样品散开。在这种情况下，从流动通道的外侧向磁粒施加磁力以操纵磁粒或将磁粒保持在预定位置处。另外，该公报还描述了一种将核酸吸附到保持在流体通道中的磁粒上的方法。在这些方法中，磁粒被用作可以被操纵的障碍物。生物物质由穿过流动通道流动的溶液携带。这导致了废弃液体的清除问题以及试剂难以混合的问题。

[0008] 日本特许公开 No. 2008-012490 描述了以下方法：通过从外部向包裹有磁粒的液滴施加磁力，以通过利用磁粒与磁粒周围的液体之间施加的物理力而使液滴移动穿过基板

上的点——这些点的温度不同——来执行 PCR。该公报还描述了一种将核酸吸附到磁粒上并使它们在不同的试剂之间移动以以类似的方式吸附并洗涤这些核酸的方法。在该公报中,磁粒被封闭在具有自由界面的液滴中并且这些磁粒沿与基板的表面平行的方向移动。然而,磁粒周围所可能存在的液体的量是有限的并且磁粒与液体的运动彼此完全同步。结果是磁粒只能在有限的洗涤区域中被试剂洗涤,并且因此难以提高洗涤操作的效率。

[0009] 日本特许公报 No. 2008-507705T 使用了用于布置在容器中的磁粒的多于一个磁体,以随时间改变容器附近的接受最大磁力的位置,从而操纵容器中的磁粒。因此,提高了核酸提取所需的洗涤和洗脱的步骤。另外,在该公报中,磁粒在容器中的预定区域中被摇晃。周围试剂利用诸如吸液管之类的吸入/注入装置来更换以实现若干洗涤操作。这种方法需要非常麻烦的操作来更换试剂、使磁粒与用于更换的试剂分离、或者适当地保持磁粒和试剂,这可能会对操作效率的提高有不利的影

发明内容

[0010] 实施本发明以克服前述问题中的至少某些问题,并且本发明可以实施为以下模式或实施方式。

[0011] [实施方式 1] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为操纵容纳在容器中的液体中的固体载体的方法,该固体载体是磁性的并且能够携带物质,该方法包括:利用磁力施加单元来操纵固体载体,磁力施加单元适于向容器中的固体载体施加磁力使得通过以下方式使磁力施加单元与容器之间的相对位置随时间改变:在沿着容器的纵向方向以及与容器的纵向方向相交的横截面方向中的任一方向上或它们的矢量合成方向上引导使固体载体。

[0012] 根据该实施方式,通过随时间改变磁力施加单元与容器之间的相对位置并且随时间改变固体载体和容器附近的磁场来操纵容器中的固体载体。固体载体在容器中沿容器的纵向方向和水平方向移动,从而允许固体载体在容器中的液体中穿过多个区域。

[0013] [实施方式 2] 在如前述实施方式中描述的操纵固体载体的方法中,磁力施加单元包括至少一个永磁体。

[0014] 根据该实施方式,不太可能产生热,使得可以以更高效的方式引导固体载体。

[0015] [实施方式 3] 在如前述实施方式中描述的操纵固体载体的方法中,通过将永磁体移动至容器的外周表面的一个位置、然后将永磁体移动远离该位置以将永磁体移动得更靠近容器的外周表面的另一个位置而在容器中改变固体载体的位置。

[0016] 根据该实施方式,可以以更高效的方式引导固体载体。

[0017] [实施方式 4] 在如前述实施方式中描述的操纵固体载体的方法中,利用以一定距离彼此相对的两个永磁体来引导固体载体。

[0018] 根据该实施方式,能够以更高效的方式引导固体载体。

[0019] [实施方式 5] 在如前述实施方式中描述的操纵固体载体的方法中,由于磁力施加单元与容器之间的相对旋转而在容器内引导固体载体。

[0020] 根据该实施方式,固体载体沿着容器的内表面移动。通过改变永磁体与容器之间的距离,容器附近的磁力的大小被改变。固体载体的颗粒在容器中被反复聚集及分散。因此,固体载体漂浮在液体中的多个区域中,这提高了洗涤操作的效率。

[0021] [实施方式 6] 在如前述实施方式中描述的操纵固体载体的方法中,设置有至少三

个永磁体,并且由于容器与永磁体之间的位置的相对移位而在垂直于容器的纵向方向的平面中沿至少两个方向引导固体载体。

[0022] 根据该实施方式,以二维和三维的方式执行用于在从外部施加磁力时使用的永磁体的晃动运动。因此,可以高效地执行移位。

[0023] [实施方式 7] 根据该实施方式的操纵固体载体的设备为操纵容纳在容器中的液体中的固体载体的设备,该固体载体是磁性的并且能够携带物质,该设备包括:磁力施加单元,该磁力施加单元适于向容器中的固体载体施加磁力,固体载体被操纵成使得通过以下方式使磁力施加单元与容器之间的相对位置随时间改变:在沿着容器的纵向方向以及与此容器的纵向方向相交的横截面方向中的任一方向上或它们的矢量合成方向上引导固体载体。

[0024] 根据该实施方式,通过随时间改变磁力施加单元与容器之间的相对位置并且改变固体载体和容器附近的磁场来操纵固体载体。以此方式,可以提供一种操纵固体载体的设备,在该设备中,磁力施加单元与容器之间的相对位置随时间改变,并且固体载体在容器中沿容器的纵向方向和水平方向移动,从而允许固体载体穿过容器中的液体中的多个区域。

[0025] [实施方式 8] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为操纵容纳液体的容器中的磁性固体载体的方法,该容器具有纵向方向,该方法包括以下步骤:随时间改变适于从容器外部向固体载体施加磁力的磁力施加单元与容器之间的相对位置,从而沿以下方向中的一个方向引导固体载体:与容器的纵向方向相交的平面方向、容器的纵向方向、以及通过将容器的纵向方向和与容器的纵向方向相交的平面方向进行矢量合成而确定的方向。

[0026] 根据该实施方式,通过随时间改变磁力施加单元与容器之间的相对位置并且随时间改变固体载体和容器附近的磁场而在容器中操纵固体载体。可以通过使固体载体在容器中沿以下方向中的一个方向移动而使固体载体穿过容器中的多个区域:与容器的纵向方向相交的平面方向、容器的纵向方向、以及通过将容器的纵向方向和与容器的纵向方向相交的平面方向进行矢量合成而确定的方向。

[0027] [实施方式 9] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 8 的操纵固体载体的方法,其中:磁力施加单元包括至少一个永磁体。

[0028] 根据该实施方式,不太可能产生热,使得能够以更高效的方式引导固体载体。

[0029] [实施方式 10] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 8 或 9 的操纵固体载体的方法,该方法包括:将磁体移动得更靠近容器的第一位置;将磁体移动远离第一位置;将磁体移动得更靠近容器的第二位置,第二位置与第一位置不同;以及将磁体移动远离第二位置,由此在容器中引导固体载体。

[0030] 根据该实施方式,能够以更高效的方式引导固体载体。

[0031] [实施方式 11] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 8 至 10 中的任一项的操纵固体载体的方法,其中,磁体为以一定距离彼此相对的两个永磁体。

[0032] 根据该实施方式,能够以更高效的方式引导固体载体。

[0033] [实施方式 12] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 11 的操纵固体载体的方法,该方法包括:减小第一磁体与容器之间的相对距离,同时增大第二磁体与容器之间的相对距离,第二磁体与第一磁体彼此相对;以及增大第一磁体与容器之间的相对距离,同时减小第二磁体与容器之间的相对距离;由此在容器中引导固体载体。

[0034] 根据该实施方式,能够以更高效的方式引导固体载体。

[0035] [实施方式 13] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 8 或 9 的操纵固体载体的方法,其中,通过使磁力施加单元绕容器旋转而在容器中引导固体载体。

[0036] 根据该实施方式,使固体载体沿着容器的内表面移动。通过改变永磁体与容器之间的距离,容器附近的磁力的大小被改变。固体载体的颗粒在容器中被反复聚集及分散。因此,固体载体漂浮在液体中的多个区域中,这提高了洗涤操作的效率。

[0037] [实施方式 14] 根据该实施方式的操纵固体载体的方法为根据实施方式 8 或 9 的操纵固体载体的方法,其中,设置有至少三个永磁体,并且第一距离、第二距离、以及第三距离中的一者确定为小于其余两个距离,第一距离表示容器与第一磁体之间的距离,第二距离表示容器与第二磁体之间的距离,并且第三距离表示容器与第三磁体之间的距离;由此在与容器的纵向方向垂直的平面中引导固体载体。

[0038] 根据该实施方式,以二维和三维的方式执行用于在从外部施加磁力时使用的永磁体的晃动运动。因此,可以高效地执行移位。

[0039] [实施方式 15] 根据该实施方式的操纵固体载体的设备为操纵容纳液体的容器中的磁性固体载体的设备,该容器具有纵向方向,该设备包括:磁力施加单元,磁力施加单元适于从容器外部向固体载体施加磁力,其中,磁力施加单元被操纵成使得磁力施加单元与容器之间的相对位置随时间改变,从而通过利用磁力施加单元沿以下方向中的一个方向引导固体载体:与容器的纵向方向相交的平面方向、容器的纵向方向、以及通过将容器的纵向方向和与容器的纵向方向相交的平面方向进行矢量合成而确定的方向。

[0040] 根据该实施方式,通过随时间改变磁力施加单元与容器之间的相对位置并且改变固体载体和容器附近的磁场来操纵固体载体。以此方式,可以提供一种操纵固体载体的设备,在该设备中,磁力施加单元与容器之间的相对位置随时间改变,并且固体载体在容器中沿容器的纵向方向和水平方向移动,从而允许固体载体穿过容器中的液体中的多个区域。

[0041] [实施方式 16] 根据该实施方式的操纵固体载体的设备为根据实施方式 15 的操纵固体载体的设备,其中,容器为管,该管在其纵向方向上具有第一油栓塞、洗涤溶液栓塞、第二油栓塞、洗脱溶液栓塞以及第三油栓塞。

[0042] 根据该实施方式,可以容易地从样品中提纯核酸。

附图说明

[0043] [图 1] 图 1 为示出了根据实施方式 1 的核酸提取设备的示例的立体图。

[0044] [图 2] 图 2 为示意性地示出了根据实施方式 1 的核酸提取装置的主要部件的视图。

[0045] [图 3] 图 3 为示意性地示出了根据变型的核酸提取装置的主要部件的视图。

[0046] [图 4] 图 4 为示意性地示出了根据变型的核酸提取装置的主要部件的视图。

[0047] [图 5] 图 5 为示意性地示出了根据变型的核酸提取装置的视图。

[0048] [图 6] 图 6 为示意性地示出了根据变型的核酸提取装置的主要部件的视图。

[0049] [图 7] 图 7 为示意性地示出了根据实施方式 1 的核酸提取工具的示例的视图。

[0050] [图 8] 图 8 为示意性地示出了根据实施方式 1 的核酸提取工具的示例的视图。

[0051] [图 9] 图 9 为示出了根据实施方式 1 的从外部施加磁力来移动磁粒的方法的视图。

- [0052] [图 10] 图 10 为示出了根据实施方式 1 的从外部施加磁力来移动磁粒的方法的视图。
- [0053] [图 11] 图 11 为示出了根据实施方式 1 的从外部施加磁力来移动磁粒的方法的视图。
- [0054] [图 12] 图 12 为示出了在实验 1 中获得的结果的曲线图。
- [0055] [图 13] 图 13 为示出了根据实验 4 的洗脱温度与 DNA 的产率之间的关系的曲线图。
- [0056] [图 14] 图 14 为示出了根据实施方式 2 的永磁体和管的示例构型的视图。
- [0057] [图 15] 图 15 为示出了根据实施方式 2 的永磁体和管的示例构型的视图。
- [0058] [图 16] 图 16 为示出了根据实施方式 3 的永磁体和管的示例构型的视图。
- [0059] [图 17] 图 17 为示出了根据变型 3 的核酸提取设备的示例的立体图。
- [0060] [图 18] 图 18 为示意性地示出了变型 4 的核酸提取装置的视图。
- [0061] [图 19] 图 19 为用于在示出根据变型 5 的核酸提取方法时使用的示意性图示。

具体实施方式

[0062] 现在,将描述本发明的某些实施方式。下述实施方式用于示出本发明的示例。本发明不限于以下实施方式,并且包括在不改变本发明范围的情况下所能实现的各种改型。下述部件和零件未必是本发明的必要部件和零件。

[0063] 作为操纵固体载体的设备的实施方式,描述了一种核酸提取设备,其用于通过安装在其上的核酸提取工具来提取核酸。

[0064] (实施方式 1)

[0065] 1. 核酸提取设备

[0066] 图 1 为示出了根据本实施方式的核酸提取设备的示例的立体图。本实施方式的核酸提取设备 3000 可以适当地应用于稍后描述的核酸提取工具、核酸提取装置以及核酸提取方法。

[0067] 本实施方式的核酸提取设备 3000 包括管安装件 300、磁力施加单元 400 以及移动机构 500,管安装件 300 接纳形成了核酸提取装置 1000 的管(容器)100。在管 100 安装在管安装件 300 上之后,磁力施加单元 400 从外部、特别是从管 100 的侧部向管 100 施加磁力。移动机构 500 改变管安装件 300 与磁力施加单元 400 在管 100 的纵向方向上的相对位置。

[0068] 以下将描述安装在核酸提取设备 3000 的管安装件 300 上的管 100。

[0069] 管安装件 300 为安装管 100 的位置。连接至管 100 的吸附室 120 也可以与管 100 一起安装在管安装件 300 上。用于在管安装件 300 中接纳管 100 的结构和机构可以适当地设计,只要可以通过磁力施加单元 400 向管 100、并且如果必要的话向吸附室 120 施加磁力即可。管安装件 300 可以构造成当管 100 为柔性的并且呈弯曲姿态时,使得管 100 由管安装件 300 拉直并支承。管安装件 300 在示出的实施方式中具有支承板 310。管 100 靠着支承板 310 设置。尽管支承板 310 并非是必要的元件,但是其可以抑制管 100 的振动。另外,管安装件 300 在示出的实施方式中具有用于在两个位置处紧固管 100 的夹持机构 320。

[0070] 管安装件 300 和磁力施加单元 400 构造成使得它们的相对位置沿管 100 的纵向方向改变。因此,当管安装件 300 设计成在磁力施加单元 400 没有任何运动的情况下相对于磁

力施加单元 400 运动时,如所示出的,核酸提取设备 3000 具有作为移动机构的 500 的移动机构 360 以移动管安装件 300。替代性地,当磁力施加单元 400 具有移动机构时,管安装件 300 的移动机构 360 可以被省去。在示出的实施方式中,管安装件包括铰链 330、导轨 340、传动带 350 以及未被示出的马达。

[0071] 尽管该实施方式中的核酸提取设备 3000 具有一个管安装件 300,但是其也可以具有两个或更多个管安装件。在这种情况下,可以设置两个或更多个磁力施加单元 400。所述两个或更多个管安装件 300 可以构造成使得其功能彼此独立或彼此配合。

[0072] 磁力施加单元 400 构造成在管 100 安装在管安装件 300 上之后向管 100、并且如果必要的话向吸附室 120 施加磁力。磁力施加单元 400 例如包括永磁体、电磁体或其组合。尽管磁力施加单元 400 具有至少一个磁体,但是也可以设置两个或更多个磁体。优选的是将永磁体用于磁力施加单元,这是因为相比使用电磁体的情况,这种构型不太产生热。所使用的永磁体可以是例如镍基、铁基、钴基、钕基或钕基永磁体。

[0073] 磁力施加单元 400 可以向设置在吸附室 120 和管 100 中的磁粒(固体载体)M 施加磁力。通过改变管安装件 300 与磁力施加单元 400 之间的相对位置,磁粒 M 可以在吸附室 120 和管 100 中移动。

[0074] 在示出的实施方式中,磁力施加单元 400 具有一对永磁体 410。永磁体 410 关于吸附室 120 和管 100 彼此相对。永磁体 410 彼此分离了比管 100 的直径更大的距离。永磁体 410 的极性方向并没有具体的限制。磁力施加单元 400 构造成使得磁力施加单元 400 与管安装件 300 的相对位置沿管 100 的纵向方向改变。当磁力施加单元 400 设计成在管安装件 300 没有任何运动的情况下相对于管安装件 300 移动时,核酸提取设备 3000 具有移动磁力施加单元 400 的移动机构作为移动机构 500。

[0075] 在示出的实施方式中,磁力施加单元 400 构造成使得当永磁体 400 中的一个永磁体靠近管 100 时,另一永磁体离开管 100。马达 420 用于使所述一对永磁体 410 相对于管 100 横向地移动。马达 420 的操作使磁粒 M 沿与管 100 的纵向方向相交的方向在管 100 中横向晃动。

[0076] 无论磁力被施加至吸附室 120 或管 100 的哪部分,都可以在任何适当的时间操作马达 420。然而,应当注意,可以通过在永磁体 410 定位在管 100 中的第二栓塞 20 或第四栓塞 40 的高度处时操作马达 420 来提高洗涤和洗脱管 100 中的磁粒 M 的效率。

[0077] 每个磁粒 M 均可以具有磁性并且携带物质。磁粒 M 在容纳在管 100 中的溶液中被操纵。更具体地,通过利用向磁粒 M 施加磁力的磁力施加单元 400 沿以下方向引导管 100 中的磁粒 M 而操纵磁粒 M,使得磁力施加单元 400 与磁粒 M 的相对位置随时间改变,所述方向为以下三个方向之一:(1) 管 100 的纵向方向、(2) 与管 100 的纵向方向相交的横截面方向、以及 (3) 通过将管 100 的纵向方向和与管 100 的纵向方向相交的横截面方向进行矢量合成而确定的方向,或者以下三个方向之一:(1) 与管 100 的纵向方向相交的横向方向、(2) 管 100 的纵向方向、以及 (3) 通过将管 100 的纵向方向和与管 100 的纵向方向相交的横向方向进行矢量合成而确定的方向。

[0078] 操纵管 100 中的磁粒 M 需要改变磁力施加单元 400 与管 100 的相对位置。这可以通过使管 100 或磁力施加单元 400 中的任一者保持固定并使另一者移动来实现,或者替代性地通过移动管 100 和磁力施加单元 400 两者来实现。本实施方式描述了管 100 在安装在

管安装件 300 之后被固定并且磁力施加单元 400 移动的情况。

[0079] 在该实施方式中,液体的“栓塞”指示容器(管 100)的内部空间的仅由目标液体大致填充的部分。容器的内部空间在纵向上被栓塞分隔开。本文中所使用的术语“大致”指的是在栓塞包围——也就是说,在容器的内壁上或栓塞的界面上——可能会存在少量(例如,作为薄膜或泡沫)的另一物质(例如液体或气体)。另外,容器指的是可以被变形的中空部件。容器的横截面尺寸允许液体在毛细管内保持栓塞的形状。

[0080] 本实施方式的核酸提取设备 3000 使得能够实现 PCR 的预处理的自动化,这大幅度地减小了预处理所需的时间和劳动。另外,在本实施方式的核酸提取设备 3000 中,磁力施加单元 400 可以被晃动。这提供了磁粒 M(其携带有所吸附的核酸)的更高效的洗涤(纯化),从而进一步提高 PCR 的准确性。

[0081] 2. 核酸提取装置

[0082] 图 2 为示意性地示出了根据本实施方式的核酸提取装置 1000 的主要部件的视图。

[0083] 核酸提取装置 1000 具有管 100、第一栓塞 10、第二栓塞 20、第三栓塞 30、第四栓塞 40 以及第五栓塞 50。核酸提取装置 1000 具有纵向方向并且具有管(容器)100,由油(液体)制成的第一栓塞 10、由与油呈相分离的第一洗涤溶液(液体)制成的第二栓塞 20、由油制成的第三栓塞 30、由与油呈相分离的洗脱溶液(液体)制成的第四栓塞 40 以及由油制成的第五栓塞 50 依次设置在管(容器)100 中,但是也可以设置稍后描述的第六栓塞和第七栓塞。

[0084] 2.1 管

[0085] 管 100 形成了核酸提取装置 1000 的主要部分。核酸提取装置 1000 可以包括除管 100 以外的各种部件和零件。核酸提取装置 1000 可以包括例如连接至管 100 的管路、止挡部、接头、泵或控制器,这些未在文中示出。

[0086] 管 100 为具有腔的中空部件,液体可以沿管 100 的纵向方向穿过该腔。尽管管 100 在其纵向方向上是直的,但是其也可以是弯曲的。管 100 中的腔的形状和尺寸没有具体的限制,只要液体可以在管 100 中保持栓塞的形状即可。管 100 中的腔的尺寸以及腔的垂直于管 100 的纵向方向的横截面形状可以沿着管 100 的纵向方向改变。液体是否可以在管 100 中保持栓塞的形状取决于包括管 100 的材料以及液体的类型在内的因素。管 100 的垂直于其纵向方向的横截面形状适当地设计成使得液体可以在管 100 中保持栓塞的形状。

[0087] 在垂直于管 100 的纵向方向的横截面中观察到的管 100 的外周缘的形状没有具体的限制。管 100 的厚度(从内腔的侧部至外表面的长度)也没有限制。当管 100 中的腔在与腔的纵向方向垂直的方向上具有圆形横截面时,管 100 的内径(腔的垂直于其纵向方向的横截面中的圆的直径)可以例如等于或大于 0.5mm 但不大于 3mm。直径在这个范围内的管 100 是优选的,这是因为对于多种材料的管 100 以及对于多种液体,都容易形成液体栓塞。

[0088] 管 100 的材料没有具体的限制。示例包括玻璃、聚合物或金属。然而,优选的是将对于可见光而言透明的材料,如玻璃或聚合物,用于管 100,这是因为能够从管 100 的外侧观察到(腔内的)内部。优选的是将传递磁力的材料或者非磁性材料用于管 100,这是因为从管 100 的外侧施加磁力有助于磁粒 M 在管 100 内移动。

[0089] 在管 100 中依次设置有由第一油制成的第一栓塞 10、由与油呈相分离的第一洗涤

溶液制成的第二栓塞 20、由与第一洗涤溶液呈相分离的第二油制成的第三栓塞 30、由与油呈相分离的洗脱溶液制成的第四栓塞 40 以及由与洗脱溶液呈相分离的第三油制成的第五栓塞 50。

[0090] 2.2 第一栓塞、第三栓塞以及第五栓塞

[0091] 第一栓塞 10、第三栓塞 30 以及第五栓塞 50 中的每一者均由油制成。第一栓塞 10、第三栓塞 30 以及第五栓塞 50 的油可以彼此相同或不同。油可以从以下油中选择：例如二甲甲基硅之类的硅油、石蜡油、矿物油及其混合物。第一栓塞 10、第二栓塞 20、第三栓塞 30、第四栓塞 40 以及第五栓塞 50 的液体选择成使得相邻的栓塞彼此呈相分离。

[0092] 第二栓塞 20 设置在第一栓塞 10 与第三栓塞 30 之间。可以在与第二栓塞 20 相反的一侧与第一栓塞 10 相邻地设置由另一液体制成的栓塞。尽管第一栓塞 10 优选地既不包含气泡也不包含任何其他液体，但是也可以存在气泡或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以穿过第一栓塞 10 即可。另外，优选的是在第一栓塞 10 与第二栓塞 20 之间不存在空气或液体。然而，可以存在空气或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以从第一栓塞 10 穿入第二栓塞 20 即可。同样地，优选的是在第二栓塞 20 与第三栓塞 30 之间不存在空气或液体。然而，可以存在空气或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以从第二栓塞 20 穿入第三栓塞 30 即可。

[0093] 第四栓塞 40 设置在第三栓塞 30 与第五栓塞 50 之间。可以在与第四栓塞 40 相反一侧与第五栓塞 50 相邻地设置由另一液体制成的栓塞。尽管第三栓塞 30 优选地既不包含气泡也不包含任何其他液体，但是也可以存在气泡或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以穿过第三栓塞 30 即可。另外，优选的是在第三栓塞 30 与第四栓塞 40 之间不存在空气或液体。然而，可以存在空气或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以从第三栓塞 30 穿入第四栓塞 40 即可。同样地，优选的是在第四栓塞 40 与第五栓塞 50 之间不存在空气或液体。然而，可以存在空气或另一液体，只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以从第四栓塞 40 穿入第五栓塞 50 即可。此外，优选的是在第五栓塞 50 中不存在空气或液体。

[0094] 管 100 的纵向方向上的液柱的长度（高度）没有具体的限制，只要可以形成第一栓塞 10、第三栓塞 30、第五栓塞 50 即可。第一栓塞 10、第三栓塞 30、第五栓塞 50 中的每一者在管 100 的纵向方向上的具体长度等于或大于 1mm 但不大于 50mm。该长度优选地等于或大于 1mm 但不大于 30mm，并且更加优选地等于或大于 5mm 但不大于 20mm，从而避免磁粒 M 的行进距离变得过长。其中，当第三栓塞 300 在管 100 的纵向方向上的长度较长时，在第四栓塞 40 在第五栓塞 50 侧从管 100 排出的情况下，第二栓塞 20 不太可能被排出。在这种情况下，第三栓塞 30 的具体长度可以等于或大于 10mm 但不大于 50mm。

[0095] 第一栓塞 10 和第五栓塞 50 各自具有以下功能：即使在管 100 的至少一个端部打开时，也能防止形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液以及形成第四栓塞 40 的洗脱溶液与外部材料接触（蒸发）或者被污染。因此，即使在管 100 的至少一个端部暴露于外部空气时，第一洗涤溶液和洗脱溶液的体积也能保持恒定。这有助于减小各种液体的浓度的波动以及各种液体的污染。因此，在核酸提取期间，可以更加精确地提取核酸和各种其他物质。

[0096] 第三栓塞 30 用于防止形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液与形成第四栓塞 40 的洗脱溶液彼此混合。第三栓塞 30 可以由粘度更大的油制成，这增大了当磁粒 M 移动穿过油与

形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液之间的界面时、油的“擦拭效果”。因此,当磁粒从形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液栓塞朝向形成第三栓塞 30 的油移动时,磁粒 M 表面上的更少的水溶成分被带入形成第三栓塞 30 的油中。

[0097] 2.3 第二栓塞

[0098] 第二栓塞 20 在管 100 中定位在第一栓塞 10 与第三栓塞 30 之间。第二栓塞 20 由第一洗涤溶液制成。第一洗涤溶液为与形成第一栓塞 10 的油以及形成第三栓塞 30 的油呈相分离的液体。第一洗涤溶液的示例包括水和缓冲液,其溶质的浓度为 10mM 或更小、优选地为 7mM 或更小、并且更优选地为 5mM 或更小。缓冲液的成分没有具体的限制,一种示例为 tris-HCl 缓冲液。缓冲液可以包含 EDTA(乙二胺四乙酸)。这种第一洗涤溶液能够实现携带有所吸附的核酸的磁粒 M 的高效洗涤。

[0099] 第二栓塞 20 的体积没有具体的限制并且可以基于例如携带有所吸附的核酸的磁粒 M 的量来适当地确定。例如,当磁粒 M 的体积等于 0.5uL 时,对于第二栓塞 20 而言 10uL 或更大的体积是足够的。优选的是体积等于或大于 20uL 但不大于 50uL,并且更优选地等于或大于 20uL 但不大于 30uL。在第二栓塞 20 的体积在这个范围内的情况下,当磁粒 M 的体积等于 0.5uL 时,磁粒 M 能够得到充分洗涤。尽管对于洗涤磁粒 M 而言,更大体积的第二栓塞 20 更加优选,但是该体积可以考虑以下情况而适当地确定:考虑管 100 的长度和宽度,以及第二栓塞 20 的在管 100 的纵向方向上取决于此的长度。

[0100] 第二栓塞 20 可以由被油栓塞彼此分离的两个或更多个较小栓塞制成。当第二栓塞 20 由与油栓塞分离的两个或更多个栓塞制成时,这意味着形成了由第一洗涤溶液制成的两个或更多个栓塞。在第二栓塞 20 通过油栓塞分离的情况下,在由第一洗涤溶液制成的栓塞中实现的水溶物质(在这种水溶物质受到洗涤的情况下)的浓度小于在由具有相同体积的第一洗涤溶液制成的单个栓塞中实现的水溶物质的浓度。第二栓塞 20 可以被分成任何数目的较小栓塞。例如,当第二栓塞 20 被分成具有相等的体积的两个较小的栓塞时,经计算,水溶物质(在这种水溶物质受到洗涤的情况下)的浓度可以减小至在没有分离第二栓塞 20 的情况下获得的浓度的 1/4。第二栓塞 20 的分割数目例如考虑以下情况而适当地确定:管 100 的长度以及待洗涤的物质。

[0101] 2.4 第四栓塞

[0102] 第四栓塞 40 在管 100 中定位在第三栓塞 30 与第五栓塞 50 之间。第四栓塞 40 由洗脱溶液制成。

[0103] 洗脱溶液为用于在将吸附在磁粒 M 上的核酸从磁粒 M 释放到溶液中时使用的液体。洗脱溶液的示例包括诸如无菌水、蒸馏水、离子交换水之类的纯化水或者包含至少一种酶、dNTP、探针、引物或缓冲液的这种水的溶液。洗脱溶液为与形成第三栓塞 30 的油以及形成第五栓塞 50 的油呈相分离的液体。

[0104] 当将水或水溶液用作洗脱溶液时,在携带有所吸附的核酸的磁粒 M 被捕集在洗脱溶液中的同时,吸附在磁粒 M 上的核酸可以释放(洗脱)到洗脱溶液中。当将溶解有至少一种酶、dNTP、探针、引物或缓冲液的溶液选择为洗脱溶液时,吸附在磁粒 M 上的核酸可以被释放(洗脱),并且在洗脱溶液中可以包含 PCR 反应液所需的所有成分或某些成分。这还减少了利用洗脱溶液制备 PCR 反应液的时间和劳动。溶解在形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中的至少一种酶、dNTP、探针、引物或缓冲液的浓度没有具体的限制并且可以根据待制备的

PCR 反应液来确定。

[0105] 应当注意,本文中使用的 dNTP 为四种碱磷酸去氧核苷酸的混合物:(dATP(脱氧腺苷三磷酸)、dCTP(脱氧胞苷三磷酸)、dGTP(脱氧鸟苷三磷酸)以及 dTTP(脱氧胸苷三磷酸))。

[0106] 第四栓塞 40 的体积没有具体的限制,并且可以基于例如携带有所吸附的核酸的磁粒 M 的量来适当地确定。例如,当磁粒 M 的体积等于 0.5uL 时,对于第四栓塞 40 而言 0.5uL 或更小的体积是足够的。优选的是体积等于或大于 0.8uL 但不大于 5uL,并且更优选地等于或大于 1uL 但不大于 3uL。在第四栓塞 40 的体积在这个范围内的情况下,当磁粒 M 等于 0.5uL 时,能够充分地将核酸从磁粒 M 洗脱。用于从磁粒 M 洗脱核酸的第四栓塞 40 的体积可以在考虑管 100 的长度和宽度以及 PCR 的快速热循环过程的情况下适当地确定,以使得反应液的热容不会过度增大。

[0107] 2.5 效果

[0108] 根据本实施方式的核酸提取装置 1000 具有管 100,管 100 容纳设置为栓塞的油、第一洗涤溶液以及洗脱溶液。因此,可以通过将携带有所吸附的核酸的磁粒 M 通过第一栓塞 10 而放入管 100 中、并将其移动至第四栓塞 40,而在非常短的时间内提取核酸。更具体地,携带有所吸附的核酸的磁粒 M 穿过第一栓塞 10 被导入管 100 中。磁粒穿过形成第一栓塞 10 的油、由形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液洗涤、并且随后穿过形成第三栓塞 30 的油。核酸从磁性 M 释放在形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中。这意味着本实施方式的核酸提取装置 1000 可以用于通过移动携带有所吸附的核酸的磁粒 M 穿过管 100 来获得包含呈高纯度形式的核酸的洗脱溶液。因此,核酸提取装置 1000 可以大幅减少 PCR 的预处理所需的时间和劳动。

[0109] (变型)

[0110] (核酸提取装置的构型)

[0111] 本实施方式的核酸提取装置 1000 包括管 100、第一栓塞 10、第二栓塞 20、第三栓塞 30、第四栓塞 40 以及第五栓塞 50。然而,该装置可以具有加入了其他功能的构型。本实施方式的核酸提取装置可以包括下述结构或者这些结构的变型的组合。

[0112] (管的端部)

[0113] 图 3 为示意性地示出了根据该变型的核酸提取装置的主要部件的视图。本实施方式的核酸提取装置 1010 可以具有管 100,管 100 在位于第五栓塞 50 侧的端部处敞开。更具体地,如图 3 中所示,核酸提取装置 1010 的管 100 在位于第五栓塞 50 侧的端部处敞开。在核酸提取装置 1010 中,通过在管 100 的第一栓塞 10 侧向管 100 的内侧施加压力而相继排出第五栓塞 50 和第四栓塞 40。这使得能够容易地利用核酸提取装置 1010 将包含目标核酸的形成第四栓塞 40 的洗脱溶液移除到例如用于 PCR 的反应室中。

[0114] (止挡部)

[0115] 图 4 为示意性地示出了根据该变型的核酸提取装置的主要部件的视图。如在图中所示,本实施方式的核酸提取装置 1020 还可以包括例如止挡部 110,止挡部 110 可以密封管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部。止挡部 110 可以自由地配装至管 100 的端部以及从管 100 的端部移除。止挡部 110 可以例如由橡胶、弹性体或聚合物制成。当管 100 由止挡部 110 密封时,止挡部 110 可以与第五栓塞 50 接触,或者可以在第五栓塞 50 与止挡部 110

之间存在诸如空气之类的气体。另外,尽管止挡部 110 可以自由地配装至管 100 以及从管 100 移除,但是实现它的机构没有具体的限制。在图 4 中示出的实施方式中,止挡部 110 的一部分插入管 100 中并紧固至管 100。然而,止挡部 110 可以呈盖帽状。

[0116] 当止挡部 110 从核酸提取装置 1020 移除时,管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部打开。这对应于图 3 中示出的核酸提取装置 1010。因此,能够使用核酸提取装置 1020 容易地将包含目标核酸的形成第四栓塞 40 的洗脱溶液移除到例如用于 PCR 的反应室中。另一方面,在管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部由止挡部 110 密封时(如图 4 中所示),提供了防止每个栓塞在管 100 中移位的效果。因此,当磁粒 M 在管 100 中移动时,栓塞不随磁粒 M 一起运动。

[0117] 应当注意,在试剂被填充到管 100 中之后,管 100 的端部(位于第五栓塞 50 侧)由止挡部 110 密封或连接至另一容器,以避免液体在管 100 内由于重力而有任何移位。

[0118] (吸附室)

[0119] 图 5 为示意性地示出了根据该变型的核酸提取装置的视图。根据图 5 中所示,核酸提取装置 1030 还包括吸附室(容器)120,该吸附室(容器)120 可以以彼此连通的方式自由地连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部以及从该端部自由地移除。

[0120] 吸附室 120 可以为独立构件。吸附室 120 可以容纳液体。吸附室 120 具有开口,液体或固体可以穿过该开口被放入吸附室 120 中以及从该吸附室 120 移除。在图 5 中示出的实施方式中,吸附室 120 中的开口 121 与管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部连通。另外,吸附室 120 可以具有两个或更多个开口 121。这些开口 121 中的一个开口可以与管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部连通。

[0121] 吸附室 120 的内部容积没有具体的限制,并且可以等于或大于 0.1mL 但不大于 100mL。吸附室 120 的开口 121 可以具有在适当时由盖 122 密封的结构。吸附室 120 的材料没有具体的限制并且可以例如为金属或聚合物。

[0122] 吸附室 120 中的开口 121 可以连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部。吸附室 120 与管 100 之间连接的类型没有具体的限制,只要其中的内容物不会从其离开即可。在吸附室 120 与管 100 连接的情况下,吸附室 120 中的内部空间与管 100 中的内部空间连通。吸附室 120 如果必要的话可以从管 100 移除。

[0123] 通过在核酸提取装置 1030 的情况下设置吸附室 120,磁粒 M、吸附溶液以及样品可以容纳在吸附室 120 中以允许磁粒 M 吸附核酸。随后,吸附室 120 连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部。以此方式,磁粒 M 可以通过第一栓塞被容易地导入管 100 中。

[0124] 吸附溶液指的是下述溶液:在该溶液中,核酸被吸附到磁粒 M 上。吸附溶液为包含例如离液剂的水溶液。吸附溶液可以包含螯合剂或表面活性剂。更具体地,吸附溶液可以具有溶解在其中的乙二胺四乙酸二氢二钠或其二水合物,或者吸附溶液可以包含例如单月桂酸聚乙二醇山梨醇酐酯。

[0125] 本文中使用的离液剂指的是破坏水分子之间的分子间力并使水分子的结构弱化的物质。离液剂的具体示例包括胍鎓离子、尿素以及碘化物离子。与被水分子围绕相比,当暴露于包含离液剂的水中时,核酸在热力学上更有利地吸附到固体上。因此,水中的核酸被吸附到磁粒 M 的表面上。在水中具有离液序列高特性的物质的示例包括盐酸胍和碘化钠。

[0126] 吸附室 120 可以在没有连接至管 100 的情况下被摇晃以充分地混合吸附室 120 中

的液体。这允许将核酸快速地吸附到磁粒 M 上。吸附室 120 可以具有密封开口 121 的盖 122。此外,还可以通过适当地改变待导入吸附室 120 中的样品的量以及管 100 中的液体(具体为第四栓塞 40)的体积而定量浓缩形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中的样品中的核酸。

[0127] 通过将诸如橡胶、弹性体或聚合物之类的弹性材料用作吸附室 120 的材料,在吸附室 120 连接至管 100 的情况下,吸附室 120 可以变形并且管 100 的内侧可以被加压。以此方式,可以容易地从第一栓塞 10 侧向管 100 施加压力,从而将形成第四栓塞 40 的洗脱溶液从管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部排出。这种构型使得可以将洗脱溶液移除到例如用于 PCR 的反应室中。

[0128] 通过先前将磁粒 M 导入到填充有核酸和吸附溶液的吸附室 120 中、将盖 122 布置在吸附室 120 上、并且通过利用搅拌器或者用手摇晃吸附室 120 以使吸附室 120 中的吸附溶液与磁粒 M 充分地混合,而将核酸吸附到磁粒 M 的表面上。本文中的磁粒 M 没有具体的限制,只要该磁粒 M 为这样的磁性固体载体即可:其吸引目标并具有能够吸引核酸——即当存在离液序列高的离子时通过可逆物理吸附而保持核酸——的亲水表面。更具体地,磁粒 M 优选地为包含二氧化硅的物质,如硅石、玻璃、硅藻土或其化学变型。更加优选地,磁粒 M 为与磁性物质或超顺磁金属氧化物的合成物。

[0129] 在磁粒 M 和吸附溶液充分地混合之后,盖 122 打开以将吸附室 120 连接至管 100 或者将吸附室 120 中的包含磁粒 M 的吸附溶液倒入管 100 中。在这种情况下,管 100 平行于重力的方向。下文中,磁力施加单元 400 沿竖向向下方向的运动被称作下降,并且磁力施加单元 400 沿竖向向上方向(朝向吸附室 120)上的运动被称作上升。

[0130] (第六栓塞和第七栓塞)

[0131] 根据该实施方式的核酸提取装置可以在管 100 中包括第六栓塞和第七栓塞。

[0132] 图 6 为示意性地示出了该变型的核酸提取装置的主要部件的视图。更具体地,图 6 为示意性地示出了在管 100 中具有第六栓塞 60 和第七栓塞 70 的核酸提取装置 1100 的视图。

[0133] 核酸提取装置 1100 自第三栓塞 30 开始依次具有由与油呈相分离的第二洗涤溶液制成的第六栓塞 60 以及由油制成的第七栓塞 70,第六栓塞 60 和第七栓塞 70 加在前述核酸提取装置的管 100 中的第三栓塞 30 与第四栓塞 40 之间。

[0134] 第六栓塞 60 在管 100 中在与第二栓塞 20 相反的一侧与第三栓塞 30 相邻地设置。第六栓塞 60 由第二洗涤溶液制成。第二洗涤溶液为与形成第三栓塞 30 的油以及形成第七栓塞 70 的油呈相分离的液体。第二洗涤溶液的示例包括水以及缓冲液,其溶质的浓度为 10mM 或更小、优选地为 7mM 或更小、并且更优选地为 5mM 或更小。缓冲液的成分没有具体的限制,并且一种示例为 tris-HCl。缓冲液可以包含 EDTA(乙二胺四乙酸)。第二洗涤溶液的成分可以与第一洗涤溶液相同或不同。

[0135] 第六栓塞 60 的体积没有具体的限制并且可以基于例如携带有所吸附的核酸的磁粒 M 的量来适当地确定。例如,当磁粒 M 的体积等于 0.5uL 时,对于第六栓塞 60 而言 10uL 或更大的体积是足够的。优选的是体积等于或大于 20uL 但不大于 50uL,并且更优选地等于或大于 20uL 但不大于 30uL。在第六栓塞 60 的体积在这个范围内的情况下,当磁粒 M 的体积等于 0.5uL 时,磁粒 M 能够得到充分洗涤。尽管对于洗涤磁粒 M 而言,更大的体积的第六栓塞 60 更加优选,但是该体积可以考虑以下情况而适当地确定:考虑管 100 的长度和宽

度,以及第六栓塞 60 在管 100 的纵向方向上的取决于此的长度。

[0136] 第六栓塞 60 可以由被油栓塞彼此分离的两个或更多个较小栓塞制成。当第六栓塞 60 由与油栓塞分离的两个或更多个栓塞制成时,这意味着形成了由第二洗涤溶液制成的两个或更多个栓塞。在第六栓塞 60 通过油栓塞分离的情况下,在由第二洗涤溶液制成的栓塞中实现的水溶物质(在这种水溶物质受到洗涤的情况下)的浓度小于在由具有相同体积的第一洗涤溶液制成的单个栓塞中实现的水溶物质的浓度。第六栓塞 60 可以被分成任何数目的较小栓塞。例如,当第六栓塞 60 被分成具有相等的体积的两个更小的栓塞时,经计算,水溶物质(在这种水溶物质受到洗涤的情况下)的浓度可以减小至在没有分离第六栓塞 60 的情况下获得的浓度的 1/4。第六栓塞 60 的分割的数目例如考虑以下情况而适当地确定:管 100 的长度以及待洗涤的物质。当形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液与形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液相同时,可以获得与将不具有前述第六栓塞 60 和第七栓塞 70 的核酸提取装置中的第二栓塞 20 分割所获得效果类似的效果。

[0137] 第七栓塞 70 由与第六栓塞 60 以及形成第四栓塞 40(它们与第七栓塞 70 相邻)的洗脱溶液呈相分离的油制成。形成第七栓塞 70 的油可以为与形成第一栓塞 10、第三栓塞 30 以及第五栓塞 50 的中的每一者的油不同的油。这种油可以与结合第一栓塞 10 描述的油类似。

[0138] 尽管第七栓塞 70 优选地既不包含气泡也不包含任何其他液体,但是也可以存在气泡或另一液体,只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以穿过第七栓塞 70 即可。另外,优选的是在第七栓塞 70 与相邻的第四栓塞 40 之间以及在第七栓塞 70 与相邻的第六栓塞 60 之间不存在空气或液体。然而,可以存在空气或另一液体,只要携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以穿过管 100 即可。优选的是在第七栓塞 70 中不存在空气或液体。

[0139] 第七栓塞 70 在管 100 的纵向方向上的长度没有具体的限制,只要可以形成第七栓塞 70 即可。第七栓塞 70 在管 100 的纵向方向上的具体长度等于或大于 1mm 但不大于 50mm。该长度优选地等于或大于 1mm 但不大于 30mm,并且更加优选地等于或大于 5mm 但不大于 20mm,从而避免磁粒 M 的行进距离变得过长。在核酸提取装置 1100 中,当第七栓塞 70 在管 100 的纵向方向上的长度较长时,在第四栓塞 40 在第五栓塞 50 侧从管 100 排出的情况下,第六栓塞 60 不太可能被排出。在这种情况下,第七栓塞 70 的具体长度可以等于或大于 10mm 但不大于 50mm。

[0140] 第七栓塞 70 用于防止形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液与形成第四栓塞 40 的洗脱溶液彼此混合。第七栓塞 70 可以由粘度更大的油制成,这增大了当磁粒 M 穿过油与形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液之间的界面移动时、油的“擦拭效果”。因此,当磁粒从形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液栓塞朝向形成第七栓塞 70 的油移动时,磁粒 M 表面上的更少的水溶成分被带入第七栓塞 70(油)中。

[0141] 在核酸提取装置 1100 中,携带有所吸附的核酸的磁粒 M 可以在第二栓塞 20 和第六栓塞 60 中被洗涤。这进一步提高了洗涤磁粒 M 的效率。

[0142] 另外,在核酸提取装置 1100 中,形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液可以包含离液剂。例如,当形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液中包含盐酸胍时,磁粒 M 可以在第二栓塞 20 中受到洗涤,同时保持或增强核酸在磁粒 M 上的吸附。包含在第二栓塞 20 中的盐酸胍的浓度例如等于或大于 3mol/L 但不大于 10mol/L,并且优选地等于或大于 5mol/L 但不大于

8mol/L。在盐酸胍的浓度在这个范围内的情况下,任何异物都可以在核酸保持稳定吸附在磁粒 M 上的同时被洗涤掉。

[0143] 此外,水或缓冲液被用于形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液。这允许在以下情况下进行洗涤:核酸在形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液中更加稳定地吸附在磁粒 M 上。另外,可以在稀释了形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液中的离液剂的情况下,进一步洗涤磁粒 M。

[0144] 将容易理解,在管 100 中具有第六栓塞 60 和第七栓塞 70 的核酸提取装置 1100 可以具有如上所述的止挡部和吸附室以及稍后描述的储液器,从而实现了与上述效果类似的效果。

[0145] 3. 核酸提取工具

[0146] 图 7 为示意性地示出了根据本实施方式的核酸提取工具的示例的视图。图 7 中示出的核酸提取工具 2000 包括形成前述核酸提取装置 1000 的主要部件的部件。结合标题为“2. 核酸提取装置”的一节描述的类似的部件由类似的附图标记指示并且将省略其详细描述。

[0147] 该实施方式的核酸提取工具 2000 具有管 100 和吸附室 120。管 100 依次容纳由油制成的第一栓塞 10、由与油呈相分离的第一洗涤溶液制成的第二栓塞 20、由油制成的第三栓塞 30、由与油呈相分离的洗脱溶液制成的第四栓塞 40 以及由油制成的第五栓塞 50。吸附室 120 可以连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部并与该端部连通。

[0148] 管 100 在其端部打开的情况下与核酸提取装置 1000 的管 100 类似。管 100 呈其中形成有腔的中空形状,液体可以沿管 100 的纵向方向穿过该腔。管 100 的内部形状、外部形状、尺寸、特征以及材料与核酸提取装置 1000 的管 100 类似。设置在管 100 内的栓塞与设置在用于核酸提取装置 1000 的管 100 中的栓塞类似。另外,管 100 的两个端部都可以被止挡部 110 密封,止挡部 110 可以自由地配装至管 100 以及从管 100 自由地移除。当管 100 的端部由止挡部 110 密封时,核酸提取工具 2000 可以被更容易地储存并输送。此外,在止挡部 110 密封管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部时,在管 100 的使用期间,能够在使磁粒 M 在管 100 中移动的同时限制栓塞在管 100 中的任何移位,这进一步有助于洗涤和提取。此外,止挡部 110 可以自由地配装至管 100 以及从管 100 移除,使得管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部可以打开。因此,易于从管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部排出形成第四栓塞 40 的洗脱溶液——核酸被洗脱在该洗脱溶液中。

[0149] 吸附室 120 与结合核酸提取装置 1000 描述的吸附室 120 类似。

[0150] 在图 7 的实施方式中,管 100 的两个端部都被可以自由地配装至管 100 以及从管 100 自由地移除的止挡部 110 密封。另外,核酸提取工具 2000 可以包括能够密封吸附室 120 中开口 121 的盖 122,该盖 122 可以自由地附接至开口 121 以及从该开口 121 自由地移除。因此,吸附室 120 中的开口 121 可以被能够自由地附接至吸附室 120 以及从吸附室 120 自由地移除的盖 122 密封。此外,在核酸提取工具 2000 中,吸附室 120 中可以包含吸附溶液(液体)的某些成分或所有成分。

[0151] 在核酸提取工具 2000 中,吸附室 120 可以保持吸附溶液和磁粒 M。这使得可以在吸附室 120 中执行下述步骤:在样品被导入到吸附室 120 中之后,使磁粒 M 能够吸附样品(物质)中的核酸。因此不需要其他容器,使得可以更加快速地执行用于 PCR 的预处理。在这种情况下,如果必要的话,吸附室 120 中的开口 121 可以由能够自由地附接至吸附室 120

以及从吸附室 120 自由地移除的盖 122 密封。稍后将描述磁粒 M。

[0152] 通过将弹性材料用作上述吸附室 120 的材料,在吸附室 120 连接至管 100 的情况下,吸附室 120 可以被变形并且管 100 的内侧可以被加压。以此方式,可以容易地从第一栓塞 10 侧向管 100 施加压力,从而将形成第四栓塞 40 的洗脱溶液(其中包含洗脱的核酸)从管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部排出。这种构型使得可以容易地将洗脱溶液移除到例如用于 PCR 的反应室中。

[0153] 除管 100 和吸附室 120 以外,核酸提取工具 2000 还可以其它部件,如止挡部、盖、指导手册、试剂、外壳等。示出的实施方式描述了管 100 中具有五个栓塞的示例。然而,容易理解,如果必要的话,管 100 中可以设置有第六栓塞 60、第七栓塞 70 或其他栓塞。

[0154] 本实施方式的核酸提取工具 2000 具有吸附室 120,吸附室 120 可以与管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部连接并连通。因此,可以通过将磁粒 M 和样品保持在吸附室 120 中而使得磁粒 M 能够吸附核酸。通过将吸附室 120 连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部,磁粒 M 可以容易地从管 100 的第一栓塞 10 侧导入到管 100 中。此外,本实施方式的核酸提取工具 2000 具有吸附室 120,使得吸附室 120 可以被摇晃以将吸附室 120 中的液体充分地混合。这使得能够将核酸快速吸附到磁粒 M 上。

[0155] 另外,通过将吸附室 120 连接至管 100,可以容易地将携带有所吸附的核酸的磁粒 M 通过第一栓塞 10 导入管 100 中并将这些磁粒 M 移动至第四栓塞 40。这使得能够在很短的时间内提取核酸。核酸提取工具 2000 可以用于通过使携带有所吸附的核酸的磁粒 M 移动穿过管 100 来获得包含呈高纯度形式的核酸的洗脱溶液。因此,核酸提取工具 2000 可以大幅减小 PCR 的预处理所需的时间和劳动。

[0156] 4. 核酸提取方法

[0157] 以上所描述的核酸提取设备 3000、核酸提取工具 2000 以及核酸提取装置 1000 以及稍后将描述的其变体都适用于作为本实施方式的操纵固体载体的方法的核酸提取方法。

[0158] 作为本实施方式的核酸提取方法的示例,描述了一种利用前述核酸提取工具 2000 的方法。

[0159] 本实施方式的核酸提取方法包括以下步骤:将包含核酸的样品导入容纳有磁粒 M 和吸附溶液的柔性吸附室 120 中;摇晃吸附室 120 以允许磁粒 M 吸附核酸;将吸附室 120 连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部以使得吸附室 120 与管 100 连通,管 100 具有依次设置在管 100 中的由油制成的第一栓塞 10、由与油呈相分离的第一洗涤溶液制成的第二栓塞 20、由油制成的第三栓塞 30、由与油呈相分离的洗脱溶液制成的第四栓塞 40 以及由油制成的第五栓塞 50;施加磁力以使磁粒 M 从吸附室 120 的内侧穿过管 100 移动至第五栓塞 50 的位置;以及将核酸从磁粒 M 洗脱到形成第四栓塞的洗脱溶液中。

[0160] 在本实施方式的核酸提取方法中,可以使用各种磁粒(例如,硅石磁粒、聚合物磁粒以及磁性物质的颗粒),只要它们能够在吸附溶液中吸附核酸并且能够利用磁力在管 100 中移动即可。在下述核酸提取方法的实施方式中,这种磁粒被用作包含磁性物质并且可以将核酸吸附在其表面上的磁粒 M。当除磁粒以外的颗粒在管中移动时,也可以使用重力或电位差。

[0161] 在本实施方式的核酸提取方法中,选择传递磁力的材料用于吸附室 120 和管 100。磁力从外侧施加至吸附室 120 和管 100 以在吸附室 120 和管 100 内移动磁粒 M。

[0162] 样品包含目标核酸。下文中,样品将被简单称作目标核酸。目标核酸可以为例如 DNA 或 RNA (DNA 为脱氧核糖核酸,并且 / 或者 RNA 为核糖核酸)。目标核酸利用本实施方式的核酸提取方法从样品中提取并且被洗脱到洗脱溶液中,并且随后例如被用作 PCR 的模板。样品的示例包括血液、鼻黏液、口腔黏液以及各种其他生物样品。

[0163] 4.1 将样品导入容器中的步骤

[0164] 将样品导入吸附室 120 中的步骤可以通过例如以下方式实现:用棉签采样、将棉签穿过开口 121 插入到吸附室 120 中,并将棉签浸到吸附溶液中。样品可以例如利用吸液管穿过开口 121 被导入吸附室 120 中。当样品为糊状或固体材料时,其可以例如利用插入开口 120 中的勺子或镊子而被放到吸附室 120 中或者粘附至吸附室 120 的内表面。

[0165] 4.2 使磁粒吸附核酸的步骤

[0166] 在摇晃吸附室 120 的同时执行使磁粒吸附核酸的步骤。该步骤可以通过利用盖 122 密封吸附室 120 (在使用盖 120 的情况下,盖 120 用于密封吸附室 120 中的开口 121) 而被更加高效地执行。在该步骤期间,目标核酸因离液剂的作用而吸附到磁粒 M 的表面上。除目标核酸以外的蛋白质或核酸在该步骤中也可以被吸附到磁粒 M 的表面上。

[0167] 吸附室 120 的摇晃可以通过利用诸如涡旋混合器之类的设备来执行。替代性地,吸附室 120 可以由操作者利用他或她的手来手动地摇晃。另外,可以在利用磁粒 M 的磁性从外部施加磁力的同时摇晃吸附室 120。吸附室 120 摇晃的时间可以适当地确定。例如,当吸附室 120 的近似形状为直径约 10mm 而高度约 30mm 的中空圆筒形形状时,通过用手将吸附室 120 摇晃 10 秒来充分地混合吸附室 120 的内容物,并且核酸被吸附到磁粒 M 的表面上。

[0168] 4.3 将容器连接至管的步骤

[0169] 图 8 为示意性地示出了根据本实施方式的核酸提取工具的示例的视图。

[0170] 如图 8 中所示,吸附室 120 连接至管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部。即使在止挡部 110 从位于第一栓塞 10 侧的端部移除之后,管 100 中的栓塞也不太可能在管中移动,这是因为在位于第五栓塞 50 侧的端部处保留有止挡部 110。如果在管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部处设置有止挡部 100 的话,则在移除该止挡部 100 之后执行本步骤。吸附室 120 和管 100 连接以使得其内容物不会从中离开即可。吸附室 120 与管 100 连通以使得内容物可以在它们之间流动。

[0171] 4.4 移动磁粒的步骤

[0172] 在上述步骤之后,吸附室 120 中的携带有所吸附的核酸的磁粒 M 预备好被导入管 100 中。在容纳在管 100 中的液体中,能够携带核酸的具有磁性的磁粒 M 被操纵。将携带有所吸附的核酸的磁粒 M 导入管 100 中的方法没有具体的限制,并且例如可以使用重力或离心力。然而,该实施方式利用从外部向吸附室 120 和管 100 施加的磁力。磁力可以例如利用永磁体或电磁体来施加。优选的是出于本申请的目的使用永磁体,因为产生的热更少。当使用永磁体时,磁体可以由操作者通过他或她的手来移动,或者替代性地通过机械装置来移动。磁粒 M 被磁力吸引,使得利用这种特性来改变吸附室 120 和管 100 与永磁体之间的相对位置以将磁粒 M 从吸附室 120 移动至管 100。磁粒 M 利用磁力施加单元 300 来操纵,磁力施加单元 300 适于向管 100 中的磁粒 M 施加磁力,使得通过沿以下方向引导磁粒 M 而使磁力施加单元 400 与磁粒 M 之间的相对位置随时间改变:该方向为沿着管 100 的纵向方

向、和与管 100 的纵向方向相交的方向中的任一方向或它们的矢量合成方向。因此,磁粒 M 从第一栓塞 10 顺序地移动至第四栓塞 40。磁粒 M 在其穿过每个栓塞时在栓塞中的停留时间没有具体的限制。另外,磁粒 M 可以沿管 100 的纵向方向在单个栓塞内晃动。

[0173] 现在描述从外部施加磁力的方法的示例,在该示例中,通过从外侧将向本实施方式的吸附室 120 和管 100 施加磁力来移动磁粒 M。

[0174] 图 9 至图 11 为示出了根据本实施方式的从外部施加磁力以移动磁粒 M 的方法的视图。如图 9(A) 中所示,磁力施加单元 400 包括以一定距离彼此相对的一对永磁体 410A、410B。在管 100 安装在管安装件 300 上之后(参见图 1),永磁体 410A、410B 关于布置在它们之间的管 100 彼此相对。

[0175] 首先,为了将吸附室 120 中的磁粒 M 导入管 100 中,磁力施加单元 400 从吸附室 120 的高度降低,直到磁力施加单元 400 的所述一对永磁体 410A、410B 到达管 100 中的第二栓塞 20 的高度为止。

[0176] 接下来,为了洗涤磁粒 M,如图 9(B) 中所示,磁力施加单元 400 在沿水平方向反复移动永磁体的同时沿管 100 的纵向方向降低。更具体地,永磁体被移动成使得一个永磁体 410A(或永磁体 410B)移动得更靠近管 100 的侧部,而另一永磁体 410B(或永磁体 410A)移动远离管 100 的侧部,并且随后沿相反的方向移动,使得由永磁体 410A、410B 施加至管 100 的磁力的大小关系交替地反转。优选的是,在使磁粒 M 穿过形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液行进较长的距离的同时,执行形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液对磁粒 M 的洗涤。通过现有的方法,可以通过在横向移动磁粒 M 的同时使磁粒 M 沿管 100 的纵向方向下降,而使磁粒 M 在液体中行进以下距离:该距离足以实现通过位于管 100 中的形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液对磁粒 M 表面的洗涤效果。

[0177] 接下来,为了将磁粒 M 从第二栓塞 20 移动至第三栓塞 30,如图 10(A) 中所示,磁力施加单元 400 的一个永磁体 410A(或永磁体 410B)移动得更靠近管 100 的侧部,并且随后磁力施加单元 400 被降低至第三栓塞 30 的高度。由于磁力因永磁体更靠近管而在管 100 的侧部的一部分上更大,因此磁粒 M 被聚集或收集在管 100 的侧部上的该位置处。这些聚集的磁粒 M 可以被移动至第三栓塞 30 而没有卡在形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液与形成第三栓塞 30 的油之间的界面处。

[0178] 接下来,为了将磁粒 M 从第三栓塞 30 移动至第四栓塞 40,在保持一个永磁体 410A(或永磁体 410B)更靠近管 100 的侧部的同时,磁力施加单元 400 被降低,直到磁力施加单元 400 的永磁体 410A(或永磁体 410B)到达第四栓塞 40 的高度为止,如图 10(A) 中所示。因此,磁粒 M 可以从第三栓塞 30 移动至第四栓塞 40。

[0179] 随后,如图 10(B) 所示,当磁粒 M 存在于第四栓塞 40 中时,一个永磁体 410A(或永磁体 410B)移动得更靠近管 100 的侧部,而另一永磁体 410B(或永磁体 410A)移动远离管 100 的侧部,并且随后沿相反的方向移动,以使通过永磁体 410A、410B 施加至管 100 的磁力的相对大小交替反转。换句话说,磁粒 M 在第四栓塞 40 中沿垂直于管 100 的纵向方向的方向在至少在两个不同的点之间移位。因此,吸附在磁粒 M 上的核酸可以在形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中被洗脱。除磁力施加单元 400 的前述横向运动以外,其可以沿管 100 的纵向方向竖向移动。这确保了磁粒 M 停留在第四栓塞 40 中。

[0180] 在磁粒 M 在第四栓塞 40 中被充分地晃动之后,如图 11 中所示,磁力施加单元 400

的一个永磁体 410A (或永磁体 410B) 移动得更靠近管 100 的侧部, 并且永磁体 410A 和 410B 向上移动, 磁力施加单元 400 的永磁体 410A (或永磁体 410B) 到达第二栓塞 20 的高度。磁力在管 100 的侧部的一部分上更大, 并且因此, 磁粒 M 在永磁体 410A (或永磁体 410B) 附近聚集在管 100 的内表面上。因此, 磁粒 M 可以被移动至第二栓塞 20 而没有被卡在形成第四栓塞 40 的洗脱溶液与形成第三栓塞的油之间的界面处以及形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液与形成第三栓塞 30 的油之间的界面处。

[0181] 然后, 含有洗脱的核酸的、形成第四栓塞 40 的洗脱溶液从管 100 分注或者直接导入用于 PCR 的反应室中。以此方式, 从样品中提取了期望的核酸以用于 PCR 反应。

[0182] 4.5 洗脱核酸的步骤

[0183] 在磁粒 M 到达第四栓塞 40 之后, 磁粒 M 上携带的核酸因洗脱溶液的作用被洗脱到形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中。在该步骤期间, 核酸从样品洗脱到洗脱溶液中。因此, 从样品中提取了核酸。

[0184] 4.6 从管中排出第四栓塞的步骤

[0185] 本实施方式的核酸提取方法可以包括通过使吸附室变形而从管 100 的与连接至吸附室 120 的一端相反的端部排出第五栓塞 50 和第四栓塞 40 的步骤。

[0186] 该步骤可以通过在“4.5 洗脱核酸的步骤”之后使吸附室 120 变形来执行。第五栓塞 50 在第四栓塞 40 的挤出之前被首先排出。应当注意, 对管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部进行密封的止挡部 110 在该步骤之前被移除, 以使管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部打开。

[0187] 当将外部力施加至吸附室 120 以通过内压力的增大使吸附室 120 变形时, 由于管 100 中的从第一栓塞 10 至第五栓塞 50 的方向上的压力, 栓塞被向下推动并移动。因此, 第五栓塞 50 和第四栓塞 40 依次穿过管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部被排出。第三栓塞 30 (或第七栓塞 70) 也可以被排出, 但是防止了第二栓塞 20 (或第六栓塞 60) 排出。在这种情况下, 例如, 当第三栓塞 30 (或第七栓塞 70) 的体积大于其他栓塞的体积并且第三栓塞 30 (或第七栓塞 70) 在管 100 的纵向方向上足够长时, 容易防止第二栓塞 20 (或第六栓塞 60) 被排出。

[0188] 第四栓塞 40 和第五栓塞 50 例如被排入用于 PCR 的反应室中。因此, 洗脱溶液和油被移除到用于 PCR 的反应室中, 但是油通常不会影响 PCR 的反应。因此, 可以在用于 PCR 的反应室中预先容纳与形成第五栓塞 50 的油类似的油。在这种情况下, 可以在将管 100 的端部浸到油中的情况下执行本步骤。这允许在没有将溶液暴露于外部空气的情况下将包含目标核酸的洗脱溶液导入用于 PCR 的反应室中。当本实施方式的核酸提取方法包括该步骤时, 包含目标核酸的洗脱溶液可以例如被容易地移除到用于 PCR 的反应室中。

[0189] 4.7 效果

[0190] 在该实施方式的核酸提取方法中, 可以在非常短的时间内容易地执行核酸的提取。利用该实施方式的核酸提取方法, 可以通过将携带有所吸附的核酸的磁粒 M 移动穿过管 100 来获得包含呈高纯度形式的核酸的洗脱溶液。因此, 本实施方式的核酸提取方法可以大幅地减小 PCR 的预处理所需的时间和劳动。

[0191] 5. 实验

[0192] 现在将描述实验并且以下将更详细地描述本发明, 但是本发明不限于这些实验。

[0193] 5.1 实验 1

[0194] 在实验 1 中,前述核酸提取工具 2000 与设置在管 100 中的第一栓塞 10 至第七栓塞 70 一起使用。

[0195] 首先,在体积为 3mL 的聚乙烯容器(吸附室 120)中含有由 375uL 的吸附溶液以及 1uL 的磁粒(磁粒 M)制成的悬浮液。吸附溶液的成分为由质量百分比为 76%的盐酸胍、质量百分比为 1.7%的乙二胺四乙酸二氢二钠二水合物以及质量百分比为 10%的聚氧乙烯失水山梨醇单月桂酸酯(TOYOB0、MagExtractor-Genome-、NPK-1)制成的水溶液。另外,包含体积百分比为 50%的磁性硅石颗粒以及质量百分比为 20%的氯化锂的悬浮液被用作磁粒的悬浮液。

[0196] 利用吸液管将从受试人收集的 50uL 的血液穿过吸附室 120 中的开口加入吸附室 120 中。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物通过手被充分地混合了 30 秒。此后,吸附室 120 的盖 122 被移除并且吸附室 120 连接至管 100。管 100 在其两端处具有止挡部 110,并且更靠近第一栓塞 10 的一端处的止挡部 110 在将吸附室 120 连接至管 100 之前被移除。

[0197] 硅油被用作第一栓塞 10、第三栓塞 30、第七栓塞 70 以及第五栓塞 50。由质量百分比为 76%的盐酸胍制成的水溶液被用作第二栓塞 20 的第一洗涤溶液。另外,具有 PH8.0 的 tris-HCl 缓冲液(5mM 的溶质浓度)被用作第六栓塞 60 的第二洗涤溶液。无菌水被用作第四栓塞 40 的洗脱溶液。

[0198] 永磁体 410 通过手来移动,并且吸附室 120 中的磁粒 M 被导入管 100 中。随后,磁粒 M 移动至第四栓塞 40。磁粒 M 在管 100 中的栓塞中存在于近似下述时间:在第一栓塞 10、第三栓塞 30 以及第七栓塞 70 中各 3 秒、在第二栓塞 20 中 20 秒、第六栓塞 60 中 20 秒、以及在第四栓塞 40 中 30 秒。在第二栓塞 20 和第六栓塞 60 中,磁粒 M 没有横向移动。另外,第二栓塞 20、第六栓塞 60 以及第四栓塞 40 的体积分别为 25uL、25uL 以及 1uL。

[0199] 接下来,管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部处的止挡部被移除,并且容器通过手被变形以将第五栓塞 50 和第四栓塞 40 排入用于 PCR 的反应室中。该操作在利用永磁体 410 将磁粒 M 向回移动至第二栓塞 20 之后执行。

[0200] 然后,19uL 的 PCR 试剂被加入洗脱溶液中以执行根据普通方法的实时 PCR。使用的 PCR 试剂为由以下制成的混合物:4uL 的 LightCycler 480Genotyping master(罗氏诊断 4707524)、用无菌水稀释至 1/1000 的 0.4uL 的 SYBR Green I(可从 Life Technologies 购买的 S7563)、0.06uL 的 100uM 的 β -actine 引物(F/R)以及 14.48uL 的无菌水。图 12 中示出了实验 1 中的 PCR 扩增曲线。

[0201] 图 12 为示出了在该实验中获得的结果的曲线图。图 12 中的纵坐标表示荧光强度,而横坐标表示 PCR 循环数。

[0202] 5.2 实验 2

[0203] 在实验 2 中,利用普通的核酸提取方法来提取核酸。

[0204] 首先,在体积为 1.5mL 的聚乙烯容器(吸附室 120)中容纳有由 375uL 的吸附溶液以及 20uL 的磁粒(磁粒 M)制成的悬浮液。吸附溶液与磁粒制成的悬浮液的成分类似于上述实验中描述的成分。

[0205] 利用吸液管将从受试人收集的 50uL 的血液穿过吸附室 120 中的开口加入吸附室 120 中。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物利用振荡器充分地混合了 10 秒。随后利用磁

性支架和吸液管来执行 B/F 分离。在这种情况下,磁粒 M 和少量的吸附溶液被留在吸附室 120 中。

[0206] 接下来,与实验 1 中成分相同的 450uL 的第一洗涤溶液被导入吸附室 120 中,并且盖 122 配装至吸附室 120。内容物利用涡旋混合器被充分混合了 5 秒。第一洗涤溶液利用磁性支架和吸液管被移除。该操作重复了两次。在这种情况下,磁粒 M 和少量的第一洗涤溶液被留在吸附室 120 中。

[0207] 接下来,与实验 1 中的成分相同的 450uL 的第二洗涤溶液被导入吸附室 120 中,并且盖 122 配装至吸附室 120。内容物利用涡旋混合器被充分混合了 5 秒。第二洗涤溶液利用磁性支架和吸液管被移除。该操作重复了两次。在这种情况下,磁粒 M 和少量的第二洗涤溶液被留在吸附室 120 中。

[0208] 此外,50uL 的无菌水(洗脱溶液)被加入吸附室 120 中。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物利用涡旋混合器被充分混合了 10 分钟。利用磁性支架和吸液管收集上层液。上层液包含目标核酸。

[0209] 然后,1uL 的洗脱溶液被移除到新的管中,并且 19uL 的 PCR 试剂被加入洗脱溶液中以执行根据普通方法的实时 PCR。所使用的 PCR 试剂为由以下制成的混合物:4uL 的 LightCycler 480Genotyping master(罗氏诊断 4707524)、通过无菌水稀释至 1/1000 的 0.4uL 的 SYBR Green I(可从 Life Technologies 购买的 S7563)、0.06uL 的 100uM 的 β -actine 引物(F/R)以及 14.48uL 的无菌水。图 12 中示出了该实验中的 PCR 扩增曲线。

[0210] 5.3 实验 3

[0211] 在实验 3 中,前述核酸提取工具 2000 与设置在管 100 中的第一栓塞 10 至第五栓塞 50 一起使用。

[0212] 由吸附溶液与磁粒制成的悬浮液的成分类似于实验 1 中使用的成分。并且如实验 1 中那样将硅油用作第一栓塞 10、第三栓塞 30 以及第五栓塞 50。

[0213] 具有 PH8.0 的 tris-HCl 缓冲液(5mM 的溶质浓度)被用作第二栓塞 20 的第一洗涤溶液。无菌水被用作第四栓塞 40 的洗脱溶液。

[0214] 利用吸液管将从受试人收集的 50uL 的血液穿过吸附室 120 中的开口加入吸附室 120。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物通过手被充分地混合了 30 秒。此后,吸附室 120 的盖 122 被移除并且吸附室 120 连接至管 100。管 100 在其两端处具有止挡部 110,并且更靠近第一栓塞 10 的一端处的止挡部 110 在将吸附室 120 连接至管 100 之前被移除。

[0215] 永磁体 410 通过手来移动,并且吸附室 120 中的磁粒 M 被导入管 100 中。随后,磁粒 M 移动至第四栓塞 40。磁粒 M 在管 100 中的栓塞中存在于近似下述时间:在第一栓塞 10 和第三栓塞 30 中各 3 秒、在第二栓塞 20 中 20 秒、以及在第四栓塞 40 中 30 秒。在第二栓塞 20 中,磁粒 M 没有横向移动。另外,第二栓塞 20 和第四栓塞 4 的体积分别为 25uL 和 1uL。

[0216] 接下来,管 100 的位于第五栓塞 50 侧的端部处的止挡部 110 被移除,并且吸附室 120 通过手被变形以将第五栓塞 50 和第四栓塞 40 排入用于 PCR 的反应室中。该操作在利用永磁体 410 将磁粒 M 向回移动至第二栓塞 20 之后被执行。

[0217] 然后,19uL 的 PCR 试剂被加入洗脱溶液中以执行根据普通方法的实时 PCR。使用的 PCR 试剂为由以下制成的混合物:4uL 的 LightCycler 480Genotyping master(罗氏诊断 4707524)、通过无菌水稀释至 1/1000 的 0.4uL 的 SYBR Green I(可 Life Technologies

购买的 S7563)、0.06uL 的 100uM 的 β -actine 引物 (F/R) 以及 14.48uL 的无菌水。

[0218] 扩增曲线与图 12 中示出的扩增曲线类似。在该实验中,当将质量百分比为 76% 的盐酸胍用作第二栓塞的第一洗涤溶液来执行类似的实验时,相比在实验 1 中获得的扩增曲线,可以观察到对应于 10 循环数或更多循环数的陡升边缘的延迟。

[0219] 5.4 实验 4

[0220] (洗脱温度对 DNA 的产率的影响)

[0221] 在实验 4 中,利用普通的核酸提取方法来提取核酸。

[0222] 首先,在体积为 1.5mL 的聚乙烯容器(吸附室 120)中容纳有由 375uL 的吸附溶液以及 20uL 的磁粒(磁粒 M)制成的悬浮液。由吸附溶液与磁粒制成的悬浮液的成分类似于前述实验中描述的成分。

[0223] 接下来,利用吸液管将被调节至 1ng/uL 的 50uL 的基因组 DNA 溶液穿过吸附室 120 中的开口加入吸附室 120 中。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物利用涡旋混合器充分地混合了 10 秒。随后利用磁性支架和吸液管执行 B/F 分离。在这种情况下,磁粒 M 和少量的吸附溶液被留在吸附室 120 中。

[0224] 接下来,与实验 1 中成分相同的 450uL 的第一洗涤溶液被导入吸附室 120 中,并且盖 122 配装至吸附室 120。内容物利用涡旋混合器被充分混合了 5 秒。第一洗涤溶液利用磁性支架和吸液管被移除。该操作重复了两次。在这种情况下,磁粒 M 和少量的第一洗涤溶液被留在吸附室 120 中。

[0225] 接下来,与实验 1 中成分相同的 450uL 的第二洗涤溶液被导入吸附室 120 中,并且盖 122 配装至吸附室 120。内容物利用涡旋混合器被充分混合了 5 秒。第二洗涤溶液利用磁性支架和吸液管被移除。该操作重复了两次。在这种情况下,磁粒 M 和少量的第二洗涤溶液被留在吸附室 120 中。

[0226] 此外,50uL 的无菌水(洗脱溶液)被加入吸附室 120 中。吸附室 120 与盖 122 配装并且内容物利用涡旋混合器被充分混合了 5 秒,然后利用管加热器被加热了 2 分钟。此后,内容物利用涡旋混合器被充分地混合了另外 10 秒。利用磁性支架和吸液管收集上层液。可以使用三种不同温度来加热管加热器:23°C(允许放置在室温处)、45°C 以及 65°C。

[0227] 然后,1uL 的洗脱溶液被移除到新的管中,并且 19uL 的 PCR 试剂被加入洗脱溶液中以执行根据普通方法的实时 PCR。作为比较样品,被调节至 1ng/uL 的基因组 DNA 溶液也被加入 PCR 样品中。所使用的 PCR 试剂为由以下制成的混合物:4uL 的 LightCycler 480 Genotyping master(罗氏诊断 4707524)、通过无菌水稀释至 1/1000 的 0.4uL 的 SYBR Green I(可从 Life Technologies 购买的 S7563)、0.06uL 的 100uM 的 β -actine 引物 (F/R) 以及 14.48uL 的无菌水。

[0228] 图 13 中示出了洗脱温度与 DNA 的产率之间的关系。

[0229] 图 13 为示出了在该实施方式中洗脱温度与 DNA 的产率之间的关系的曲线图。该结果通过实时 PCR 的陡升边缘的循环数来计算。DNA 的产率作为相对于比较样品的比率(对应于 1) 通过等式 $2^{(Ct0-Ct1)}$ 来给出,其中, $Ct0$ 表示比较样品的陡升边缘的循环数,并且 $Ct1$ 表示提取样品的陡升边缘的循环数。

[0230] 5.5 实验的结果

[0231] 通过前述实验发现了以下情况。

[0232] (1) 当比较核酸的提取——也就是说 PCR 的预处理——所需的时间时,将样品插入吸附室 120 中之后、将目标核酸导入用于 PCR 的反应室中之前的时间在实验 1 中为近似 2 分钟。在实验 2 中为近似 30 分钟。从这些结果中,可以发现与实验 2 的核酸提取方法相比,在实验 1 的核酸提取方法中,核酸提取所需的时间显著更短。

[0233] (2) 另外,实验 1 中的洗涤溶液的量 of 实验 2 中的量的 1/18。此外,实验 1 中洗脱溶液的量 of 实验 2 中的量的大约 1/50。因此,可以发现实验 1 在洗涤溶液和洗脱溶液的量的方面比实验 2 少得多。

[0234] (3) 此外,当在假设吸附溶液与洗脱溶液的量相同的情况下比较目标核酸在洗脱溶液中的浓度时,理想情况下实验 1 中的浓度是实验 2 中的 50 倍高。然而,在上述实验中,血液样品包含大量的核酸,其超过了可以吸附到 1 μ L 的磁粒 M 上的最大量。因此,并非包含在血液样品中的所有核酸都被收集,因此实验 1 中的浓度并非为实验 2 中的浓度的 50 倍。对于包含少量核酸并且这些核酸都可以吸附到 1 μ L 的磁粒 M 上的样品而言,实验 1 中的浓度将为实验 2 中的浓度的 50 倍高。

[0235] (4) 从图 12 中示出的曲线图中发现:即使在包含了大量核酸的全血样品中也可以观察到核酸扩增曲线的陡升边缘在实验 1 中比在实验 2 中早了大约 0.6 循环数。换句话说,发现:实验 1 中使用的用于 PCR 的反应液比实验 2 中使用的用于 PCR 的反应液中包含更大浓度的目标核酸。这证明目标核酸在洗脱溶液中的浓度在实验 1 中比在实验 2 中更大。

[0236] (5) 从图 3 中的结果中发现:即使在第二栓塞 20 包含缓冲液的情况下,也可以充分地提取核酸。当胍溶液被用作第二栓塞 20 时,发现:由于酶反应的抑制而发生了 PCR 扩增曲线的陡升边缘的显著延迟。另外还发现:可以通过将洗脱溶液稀释至少 1000 倍来减小胍溶液中的酶反应的抑制作用。

[0237] (6) 从实验 4 中的结果中发现:当第四栓塞的温度为约 40 $^{\circ}$ C 或更大时,DNA 的产率大到足以用于在 PCR 中使用。

[0238] (实施方式 2)

[0239] 根据本发明的操纵的方法,描述与实验 1 中所描述的方法不同的从外部施加磁力的方法。

[0240] 图 14 和图 15 为示出了根据该实施方式的永磁体 410 和管 100 的示例构型的视图。图 14 示出了结构,并且图 15 示出了移动过程。

[0241] 永磁体 410 连接至磁力施加单元 400。永磁体 410 和管 100 中的一者或者两者连接至可以改变永磁体 410 与管 100 之间的相对位置的移动机构。如实施方式 1 中所示,作为将携带有所吸附的核酸的磁粒 M 导入管 100 中并在管 100 中移动磁粒 M 的方法——该管 100 填充有形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液以及形成第四栓塞 40 的洗脱溶液,它们作为被形成第三栓塞 30 的油分离的栓塞,具有这种单个永磁体 410 的磁力施加单元 400 的永磁体 410 移动得更靠近管 100 的侧部。在这种情况下,如果由永磁体 410 产生的磁力作用在管 100 内的磁粒 M 上,则管 100 和永磁体 410 并非必须彼此接触。在永磁体 410 移动得更靠近管 100 的侧部之后,如图 15 中所示,永磁体 410 在绕管 100 的侧部(图中的 A 至 H)旋转的同时沿管 100 的纵向方向向下移动。因此,磁粒 M 穿过多个试剂(形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液或形成第四栓塞 40 的洗脱溶液)区域,这些试剂设置成由管 100 的内壁围绕的栓塞。以此方式,磁粒以高效的方式被试剂洗涤。

[0242] 在该实施方式中,为了在管 100 中移动磁粒 M,需要改变永磁体 410 与管 100 的靠近永磁体的侧部之间的相对位置。如本实施方式中所述,具有永磁体 410 的磁力施加单元 400 可以绕管 100 的侧部移动,或者替代性地,管 100 可以关于管 100 的纵向轴线旋转而不是使磁力施加单元 400 绕管 100 旋转。替代性地,磁力施加单元 400 的旋转可以与管 100 的旋转相结合。

[0243] (实施方式 3)

[0244] 根据本发明的操纵的方法描述与前述实施方式中描述的方法不同的从外部施加磁力的方法。

[0245] 图 16 为示出了根据该实施方式的永磁体 410A、410B、410C 和管 100 的示例构型的视图。图 16(A) 示出了结构,并且图 16(B) 示出了移动过程。

[0246] 永磁体 410A、410B、410C 连接至磁力施加单元 400。永磁体 410A、410B、410C 和管 100 中的任一者或者替代性地其两者都连接至可以改变永磁体 410A、410B、410C 与管 100 之间的相对位置的移动机构。在该实施方式中,使用至少三个永磁体 410A、410B、410C 利用以下过程将导入管 100 中的磁粒 M 移动至在垂直于管 100 纵向方向的横截面中的至少三个点。以此方式,如图 16(B) 中所示,磁粒 M 可以通过允许磁粒 M 穿过试剂的下述区域而更加高效地被试剂洗涤:当磁粒 M 在管 100 中的液体中仅在两个永磁体之间行进时不会经过的区域。

[0247] 下文为对以下方法的过程的描述:利用至少三个永磁体 410A、410B、410C 从外部施加磁力以用于在管 100 中的液体中操纵磁粒 M 的方法。在该示例中,管 100 与三个或更多个永磁体 410A、410B、410C 中的任一者之间的距离小于管 100 与其余永磁体之间的距离。

[0248] 1. 在步骤 1 处,永磁体 410A 移动得更靠近管 100 的侧部上的第一位置(即点“a”)附近,并且永磁体 410A 相对于管 100 的相对距离由此减小。其余永磁体 410B 和 410C 比磁体 410A 距管 100 更远。因此,围绕管 100,磁场在点“a”处以及其附近最强。

[0249] 2. 在步骤 2 处,永磁体 410A 移动远离点“a”附近的位置,并且因此增大了相对于管 100 的相对距离。另一方面,永磁体 410B 移动得更靠近管 100 的侧部上的第二位置(即点“b”)附近。点“b”不同于点“a”并且位于下述位置处:从该位置产生的磁场可以充分地到达点“a”。因此永磁体 410B 与管 100 之间的相对距离减小。如在步骤 1 中那样,其余永磁体 410A、401C 比永磁体 410B 距管 100 更远的距离,使得在绕管 100 的空间中,磁场在点“b”处以及其附近最强。

[0250] 3. 在步骤 3 处,永磁体 410B 移动远离点“b”附近的位置,并且因此永磁体 410B 相对于管 100 的相对距离增大。另一方面,永磁体 410C 移动得更靠近管 100 的侧部上的第三位置——即点“c”。点“c”不同于点“a”和点“b”并且位于下述位置处:从该位置产生的磁场可以充分地到达点“b”。因此永磁体 410C 与管 100 之间的相对距离减小。如在步骤 1 中那样,其余永磁体 410A、401B 比永磁体 410C 距管 100 更远的距离,使得在绕管 100 的空间中,磁场在点“c”处以及其附近最强。

[0251] 4. 该操作返回至步骤 1。管 100 的侧部上的被永磁体 410A 靠近的点“a”可以与步骤 1 中的点“a”相同或不同。然而,应当注意,点“a”为与步骤 2 和 3 中的点“b”和点“c”不同的位置。另外,优选的是点“a”位于下述位置处:从该位置产生的磁场可以充分地到达点“c”。

[0252] 可以通过利用上述过程移动具有永磁体 410A、410B、401C 的磁力施加单元 400,而使磁粒 M 在垂直于管 100 的纵向方向的平面中的至少三个点之间在管 100 中的液体中移动。另外,在前述步骤中,具有永磁体 410A、410B、410C 的磁力施加单元 400 移动。然而,磁力施加单元 400 和管 100 中的一者或两者可以移动,只要永磁体 410A、410B、410C 中的每一者与管 100 之间的相对位置以类似的方式改变即可。此外,除磁粒 M 的在管 100 的上述横截面中的运动以外,也可以进行磁粒 M 在管 100 的纵向方向上的运动。磁粒 M 在穿过液体中的多个区域以进行预期洗涤的同时、顺序地移动穿过具有不同功能的试剂。

[0253] 尽管已经具体地描述了多个实施方式,但是本发明不限于前述实施方式,并且可以进行各种其他修改。

[0254] (变型 1)

[0255] 在所述实施方式中,使用组合运动:其中,永磁体 410 绕管 100 的周缘的旋转运动、与改变永磁体 410 与管 100 的轴线之间的距离的相对运动相结合。因此,磁粒 M 沿着管 100 的侧部的内表面行进。通过改变永磁体 410 与管 100 之间的距离,管 100 周围的磁力的大小也被改变。管 100 中的磁粒 M 被反复地聚集及分散。因此,磁粒 M 停留在试剂中的多个区域中,这提高了洗涤的效率。

[0256] (变型 1)

[0257] 尽管前述实施方式描述并示出了单个管 100 周围的磁场如何改变,但是也可以平行地或环形地设置两个或更多个管 100。可以使用类似的改变磁力的方法同时操纵这些管 100 中磁粒 M。

[0258] 在这种情况下,与实施方式 1 中的所述一对永磁体 410A、410B 类似的永磁体相对于平行地设置的管 100 设置。所述两对或更多对永磁体 410A、410B 以与上述方式类似的方式操作,以使管 100 中的磁粒 M 沿前后方向以及沿上下方向同时移动。

[0259] 另外,永磁体靠近由环形地设置的管 100 形成的圆的中心轴线附近布置。圆筒形永磁体设置在由管 100 形成的圆外侧的位置。外永磁体沿偏心路径移动,并且中央附近的永磁体以与外永磁体同步的方式沿偏心路径移动。以此方式,在环形地设置的管 100 的外侧与内侧之间,磁场的大小随时间变化。

[0260] (变型 3)

[0261] (核酸提取设备)

[0262] 图 17 为示出了根据该变型的核酸提取设备的示例的立体图。除加热单元 600 以外,核酸提取设备 3100 与前述核酸提取设备 3000 类似。因此,提供类似功能和操作的部件和零件由相似的附图标记表示,并且将省略其描述。

[0263] 加热管 600 用于在管 100 安装在管安装件 300 上之后加热管 100 的一部分。管 600 可以例如为热源、加热块、加热器以及用于电磁加热的线圈。加热单元 600 可以具有适于接纳插入其中的管 100 的形状或者适于与管 100 的侧部接触的任何形状,只要加热单元 600 可以加热管 100 中的液体即可。

[0264] 管 100 的由加热单元 600 加热的部分包括在管 100 的纵向方向上存在第四栓塞 40 的区域。加热单元 600 可以加热管 100 的其他部分。然而,优选的是加热单元 600 不加热在管 100 的纵向方向上与第二栓塞 20 对应的部分。

[0265] 在图 17 中示出的核酸提取设备 3100 中,将加热器 610 设置为加热单元 600。加

热器 610 与支承板 310 平行地设置并且适于加热包括管 100 中的第四栓塞 40 在内的位置。加热器 610 与管 100 的外周表面的大约一半相接触。

[0266] 即使当吸附在磁粒 M 上的核酸的量不太大时,核酸提取设备 3100 也可以借助于通过形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液以及形成第六栓塞 60 的第二洗涤溶液中的至少一者进行洗涤而将足够量的核酸洗脱到形成第四栓塞 40 的洗脱溶液中。这有助于提高洗涤效率并且有助于以足够用于 PCR 的浓度将核酸洗脱到洗脱溶液中。

[0267] (变型 4)

[0268] (储液器)

[0269] 图 18 为示意性地示出了根据该变型的核酸提取装置的视图。如图 18 中所示,核酸提取装置 1040 具有储液器(容器)130,储液器(容器)130 形成在管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部处并且与管 100 连通。储液器 130 与管 100 连通。

[0270] 储液器 130 中可以保持液体。储液器 130 具有开口 131——物质可以穿过开口 131 从外侧导入储液器 130 中。开口 131 形成在储液器 130 中的位置没有具体的限制。储液器 130 可以具有两个或更多个开口 131。储液器 130 的内部容积没有具体的限制,并且可以例如等于或大于 0.1mL 但不大于 100mL。用于制造储液器 130 的材料没有具体的限制,并且可以例如为聚合物或金属。其可以与用于制造管 100 的材料相同。

[0271] 通过在核酸提取装置 1040 的情况中设置储液器 130,磁粒 M、吸附溶液以及样品可以容纳在储液器 130 中以允许磁粒 M 吸附核酸。这些磁粒 M 可以穿过管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部容易地导入管 100 中。

[0272] 另外,储液器 130 可以与管 100 一起被摇晃以使储液器 130 中的液体充分地混合。这使得将核酸快速地吸附到磁粒 M 上。此外,通过适当地改变待导入储液器 130 中的样品的量以及管 100 中的液体的体积,样品中的核酸可以定量集中在洗脱溶液中。

[0273] 当在核酸提取装置 1040 情况中设置储液器 130 时,可以设置盖 132 来密封储液器 130 中的开口 131。盖 132 自由地附接至储液器 130 以及从储液器 130 自由地移除。当选择诸如橡胶、弹性体或聚合物之类的柔性且弹性的材料作为储液器 130 的材料时,可以通过在盖 132 配装至储液器 130 的情况下使储液器 130 变形来使管 100 的内侧加压。

[0274] 这有助于在管 100 的位于第一栓塞 10 侧的端部处向管 100 施加压力以将具有洗脱到其中的核酸的形成第四栓塞 40 的洗脱溶液穿过位于第五栓塞 50 侧的端部从管 100 中排出。因此,变得可以执行从将样品导入储液器 130 中的步骤至容易地将洗脱溶液移除到例如用于 PCR 的反应室中的步骤。另外,盖 132 可以用于防止在储液器 130 与管 100 一起被摇晃时、储液器 130 中的液体从储液器 130 泄漏,这改善了将核酸吸附到磁粒 M 上的效率。

[0275] (变型 5)

[0276] (移动磁粒的步骤的变体)

[0277] 图 19 为用于在示出根据该变型的核酸提取方法中使用的示意性表示。

[0278] 在前述“4.4 移动磁粒的步骤”中,通过从外部向磁粒 M 施加磁力而使磁粒 M 从第一栓塞 10 穿过中间栓塞移动至第四栓塞 40。然而,在磁粒 M 移动至第二栓塞 20 时,从外部施加的磁力可以变为摇晃、收集及分散第二栓塞 20 中磁粒 M。这可以改善利用形成第二栓塞 20 的第一洗脱溶液洗涤磁粒 M 的效率。

[0279] 更具体地,如图 19 中的 I 和 J 所示,当使用一对永磁体 410 作为磁力施加装置时,

利用永磁体 410 使磁粒 M 从吸附室 120 移动并且穿过第一栓塞 10。磁粒 M 随后到达第二栓塞 20。此时,其中一个永磁体 410 移动远离管 100 并且另一个永磁体 410 从相反侧移动得更靠近管 100。这使得磁粒 M 在第二栓塞 20 中沿与管 100 的纵向方向相交的方向摇晃(在图中的 I 与 J 之间反复)。这可以改善利用形成第二栓塞 20 的第一洗涤溶液洗涤磁粒 M 的效果。在第二栓塞 20 被分成较小的栓塞的情况下或者第六栓塞 60 设置在管 100 内的情况下,可以将这种利用磁粒 M 的洗涤操作应用于第二栓塞 20 和 / 或第六栓塞 60。

[0280] 另外,如图 19 中的 K 所示,可以仅借助于将永磁体 410 移动远离管 100 而将磁粒 M 扩散在第二栓塞 20 中。因为每个磁粒 M 均具有亲水表面,所以即使磁粒 M 在磁力较小的情况下扩散在第二栓塞 20 中时,磁粒 M 也不太可能会进入第一栓塞 10 或形成第三栓塞 30 的油中。因此,也可以利用这一方面。

[0281] 更具体地,当利用永磁体 410 使磁粒 M 从吸附室 120 移动并穿过第一栓塞 10 之后、磁粒 M 到达第二栓塞 20 时,永磁体 410 移动远离管 100 以使磁粒 M 在第二栓塞 20 中扩散。磁粒 M 利用由永磁体 410 产生的磁力再次移动并穿过第三栓塞进入第四栓塞 40。

[0282] 改变外部施加的磁力以摇晃并反复地收集及分散磁力磁粒 M 这一方面可以应用于:在吸附室 120 中的吸附溶液中存在磁粒 M 的情况,或者在第四栓塞 40(洗脱溶液)中存在磁粒 M 的情况。

[0283] (修改类似 6)

[0284] (洗脱核酸的步骤的变体)

[0285] 前述“4.5 洗脱核酸的步骤”可以在加热第四栓塞 40 的同时执行。可以利用下述适当的方法中的一个方法来加热第四栓塞 40:这些方法例如包括通过使诸如加热块之类的热介质接触与管 100 中的第四栓塞 40 对应的位置、通过利用诸如加热器之类的热源、或者利用电磁加热。

[0286] 当第四栓塞 40 被加热时,除第四栓塞 40 以外的栓塞也可以被加热。然而,优选的是当在由洗涤溶液制成的栓塞中存在携带有所吸附的核酸的磁粒 M 时,该由洗涤溶液制成的栓塞不被加热。就洗脱的效率以及在洗脱溶液中包含酶时就抑制用于 PCR 的酶的失活而言,在加热第四栓塞 40 时达到的温度优选地等于或大于 35℃但不大于 85℃,更优选地等于或大于 40℃但不大于 80℃,并且更加优选地等于或大于 45℃但不大于 75℃。

[0287] 在洗脱核酸的步骤中,在第四栓塞 40 被加热的情况下,可以更高效地将由磁粒 M 携带的核酸洗脱到洗脱溶液中。另外,即使在第一洗涤溶液或第二洗涤溶液的成分与洗脱溶液的成分相同或类似时,也可以在没有在洗涤溶液中进行洗脱的情况下将留在磁粒 M 上的核酸洗脱到洗脱溶液中。换句话说,以吸附有核酸的磁粒 M 通过第一洗涤溶液或第二洗涤溶液洗涤之后,可以进一步将核酸洗脱到洗脱溶液中。因此,即使在洗涤溶液的成分与洗脱溶液的成分相同或类似时,也可以实现充分的洗涤并以足够的浓度洗脱到洗脱溶液中。

[0288] (变型 7)

[0289] (从管中排出第四栓塞的步骤的变体)

[0290] 当使用前述“4.6 从管中排出第四栓塞的步骤”时,在上述步骤中的将吸附的核酸洗脱到洗脱溶液之后,磁粒 M 会存在于第四栓塞 40 中。替代性地,磁粒 M 可以被输送至第一栓塞 10、第二栓塞 20 以及第三栓塞 30 中的任一者或者通过进一步施加磁力而输送至吸附室 120。这种过程使得可以在洗脱溶液中不包含任何磁粒 M 的情况下从管 100 中排出

第四栓塞 40。当磁粒 M 被输送至第二栓塞 20 或吸附室 120 时,在磁力被移除之后磁粒 M 不太可能会进入形成第三栓塞 30 的油中。因此,可以更容易地从管 100 中排出第四栓塞 40。

[0291] 本发明不限于前述实施方式,并且尽可以进行各种其他修改。例如,本发明包括与实施方式中描述的构型大致类似的构型(例如在功能、方法和结果方面相同的构型或者在目的和效果方面相同的构型)。另外,本发明包括下述构型:在该构型中,在一个实施方式中描述的构型的非主要部分被更换。此外,本发明包括与在一个实施方式中描述的构型具有相同效果或者实现了相同目的的构型。此外,本发明包括将实施方式中描述的构型与已知技术相组合的构型。

[0292] 附图标记列表

[0293] 10... 第一栓塞

[0294] 20... 第二栓塞

[0295] 30... 第三栓塞

[0296] 40... 第四栓塞

[0297] 50... 第五栓塞

[0298] 60... 第六栓塞

[0299] 70... 第七栓塞

[0300] 100... 管(容器)

[0301] 110... 止挡部

[0302] 120... 吸附室(容器)

[0303] 121... 开口

[0304] 122... 盖

[0305] 130... 储液器(容器)

[0306] 131... 开口

[0307] 132... 盖

[0308] 300... 管安装件

[0309] 310... 支承板

[0310] 320... 夹持机构

[0311] 330... 铰链

[0312] 340... 导轨

[0313] 350... 传动带

[0314] 360... 移动机构

[0315] 400... 磁力施加单元

[0316] 410、410A、410B、410C... 永磁体

[0317] 420... 马达

[0318] 500... 移动机构

[0319] 600... 加热单元

[0320] 610... 加热器

[0321] 1000、1010、1020、1030、1040、1100... 核酸提取装置

[0322] 2000... 核酸提取工具

- [0323] 3000、3100... 核酸提取设备（操纵固体承载件的设备）
- [0324] M... 磁粒（固体载体）

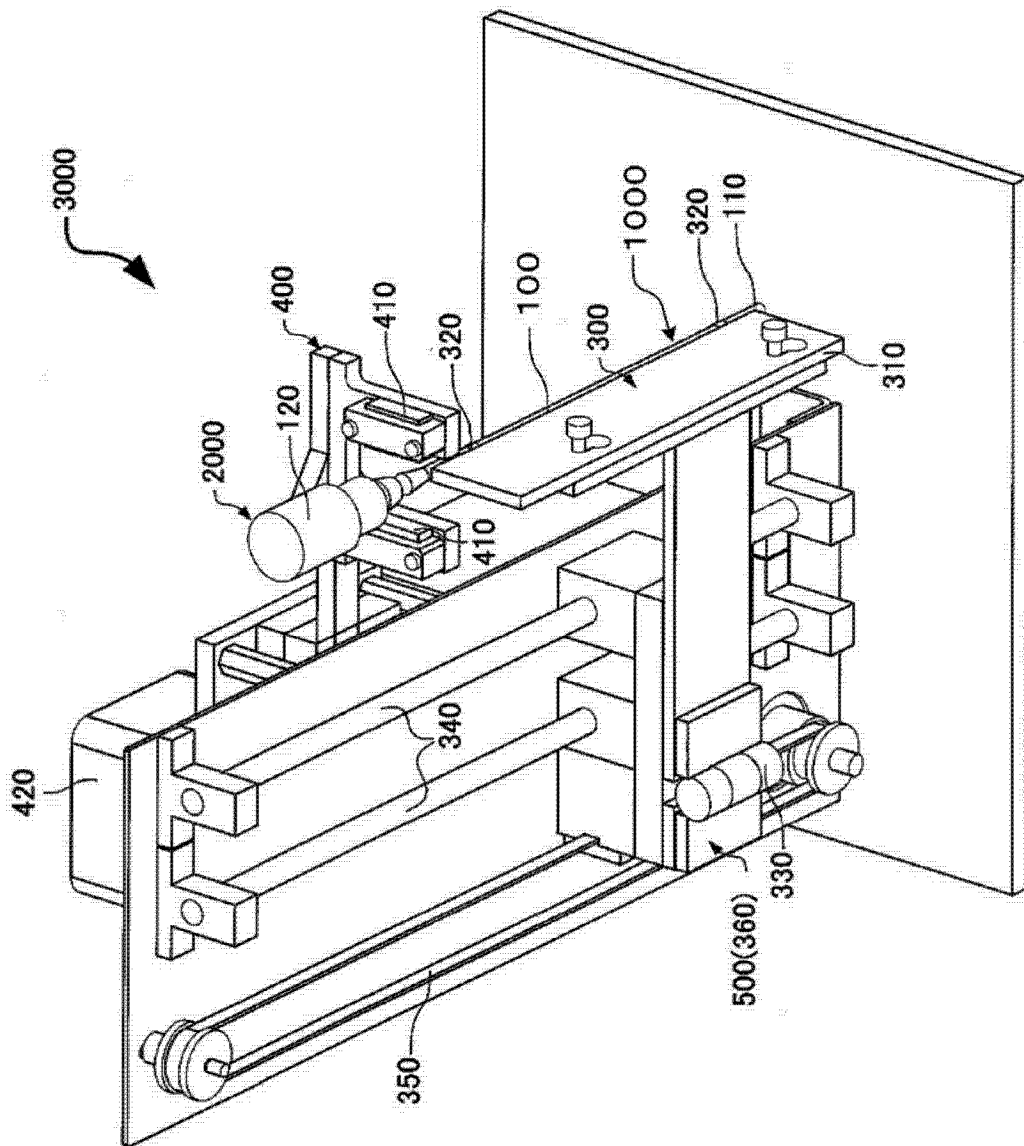


图 1

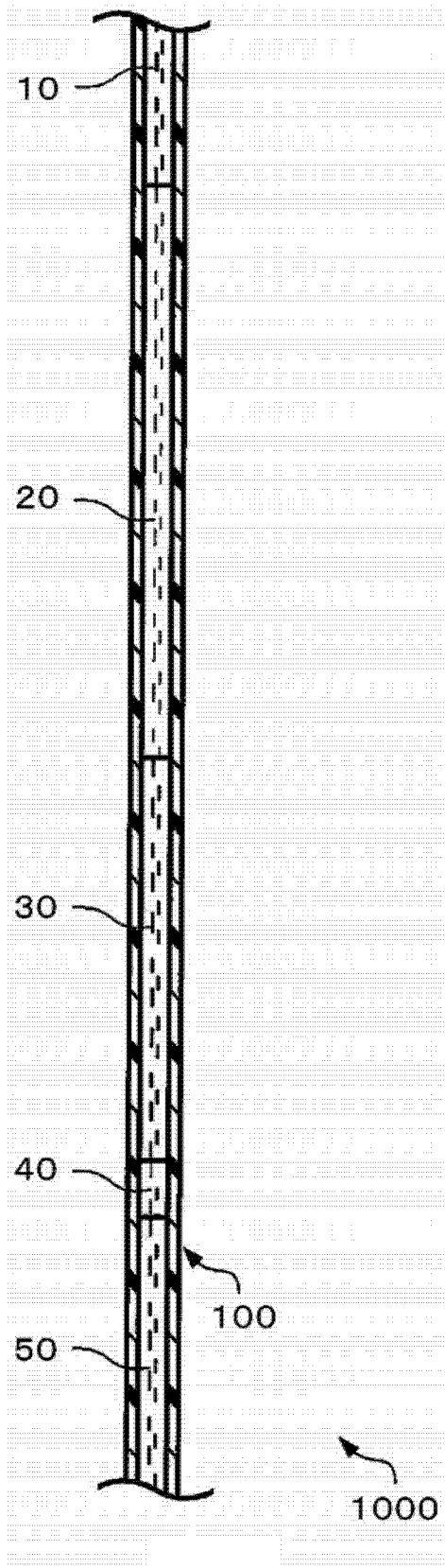


图 2

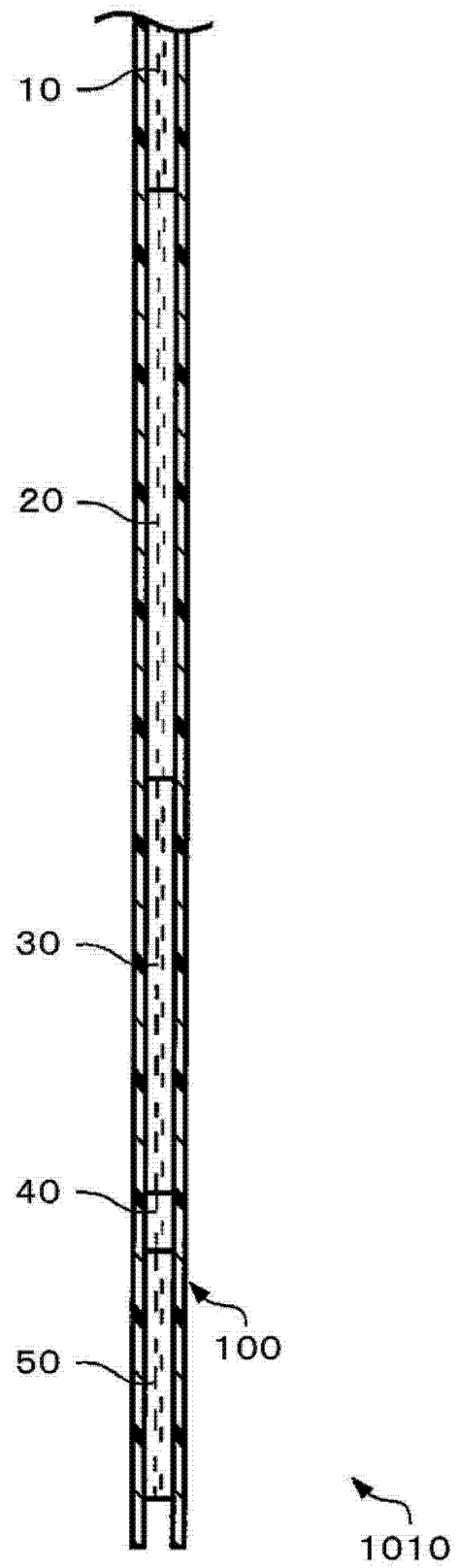


图 3

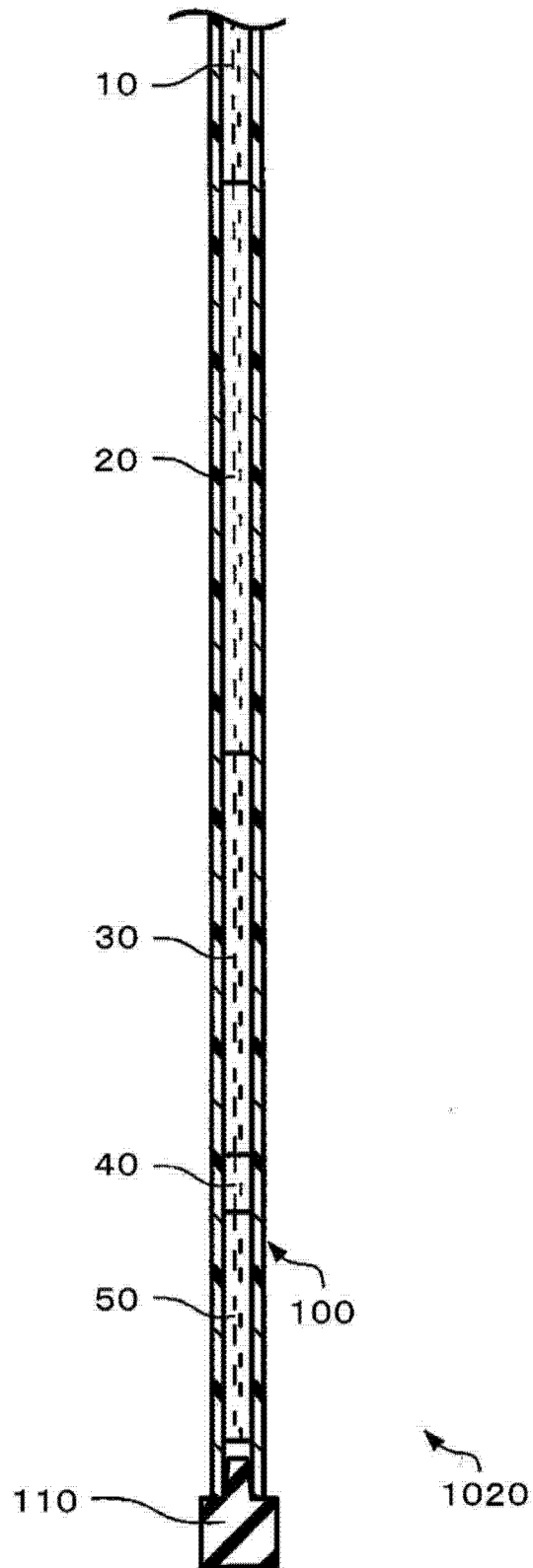


图 4

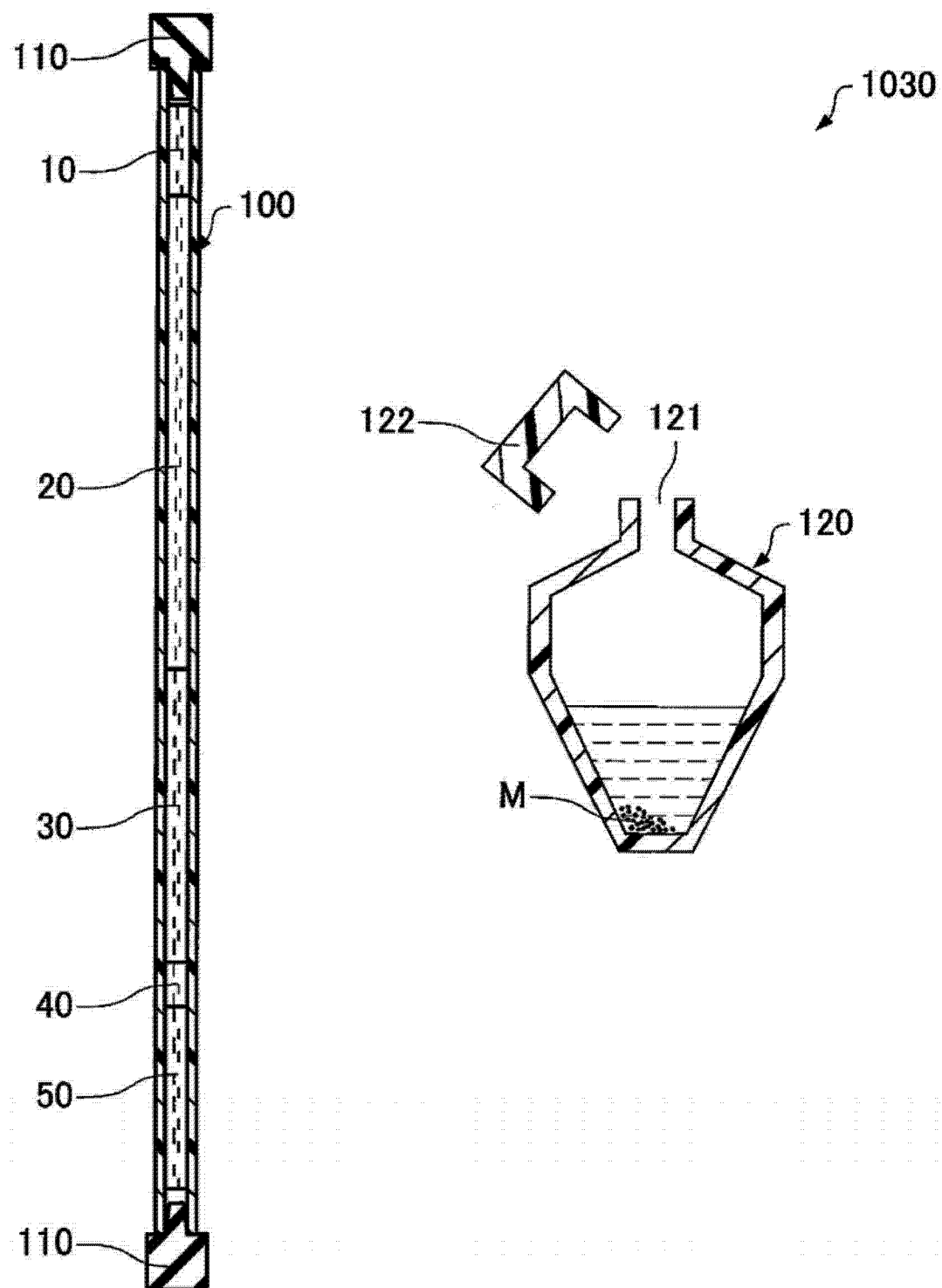


图 5

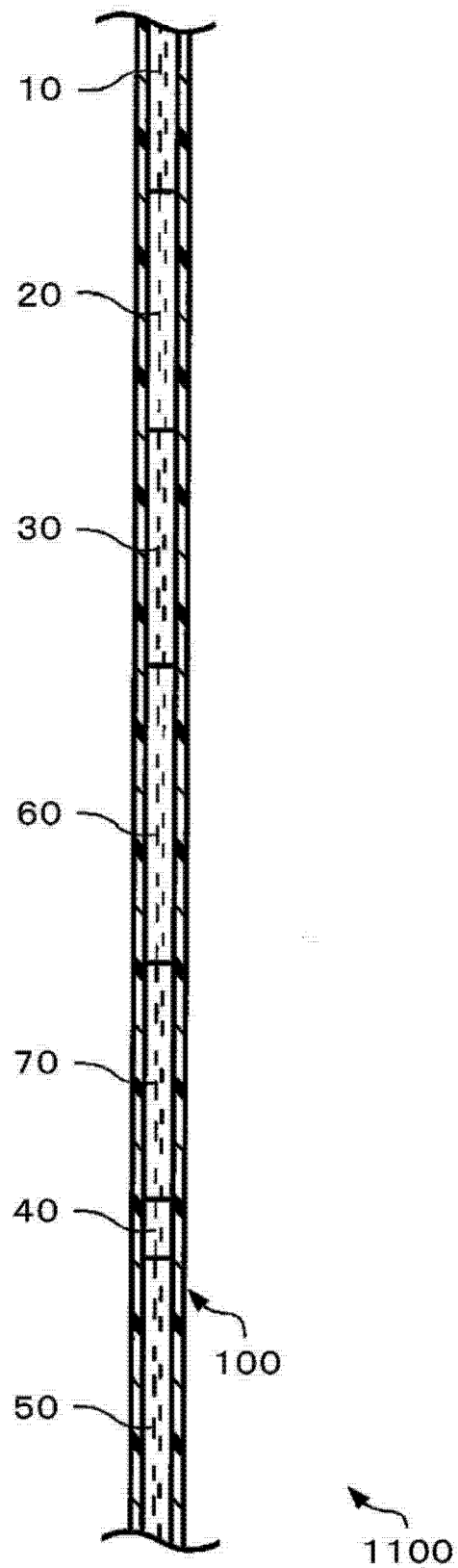


图 6

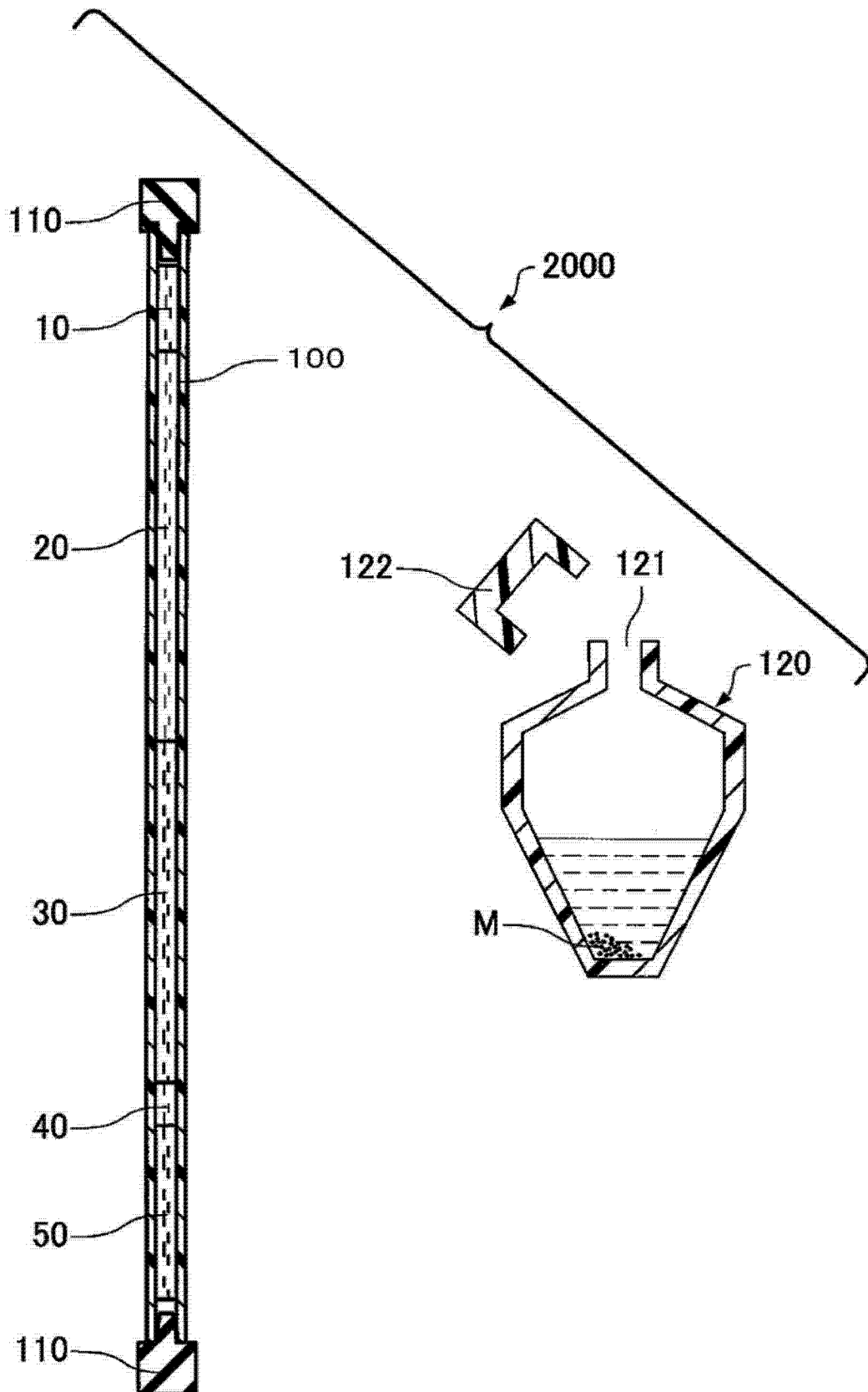


图 7

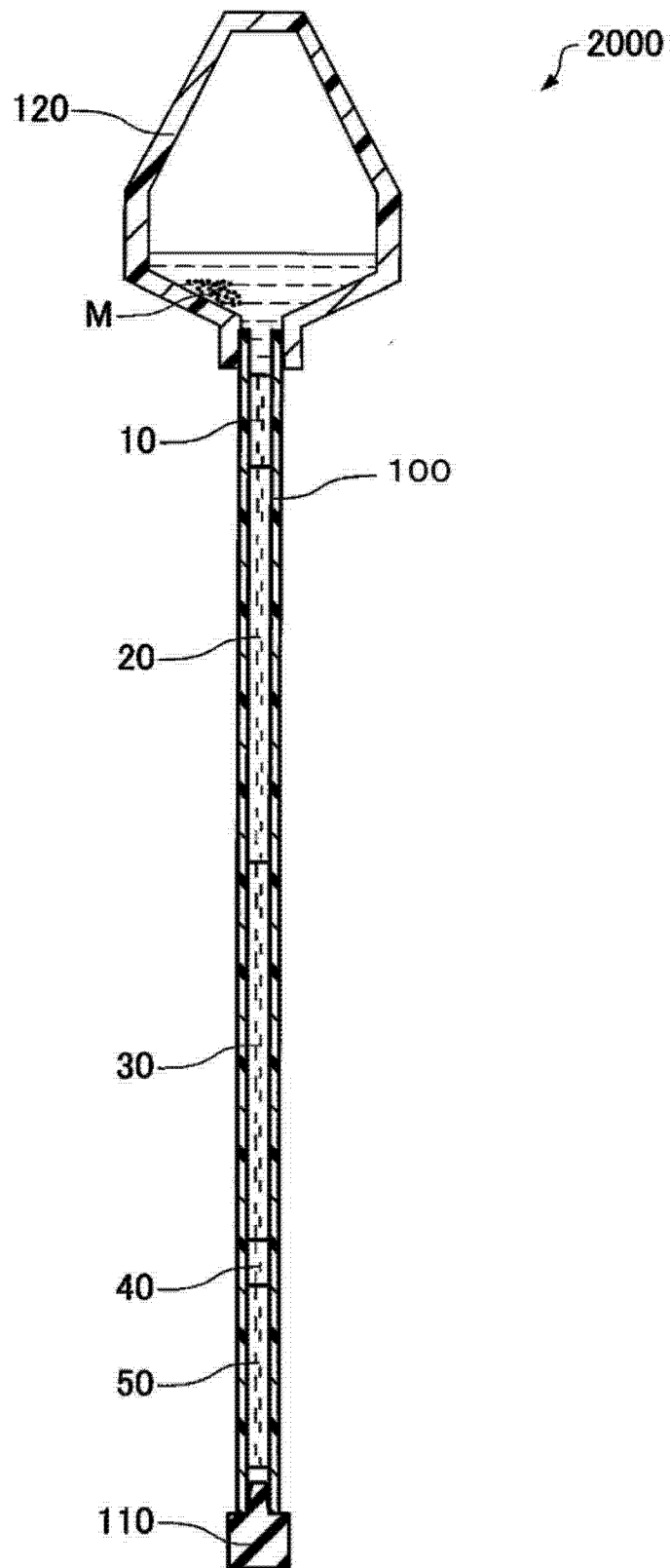


图 8

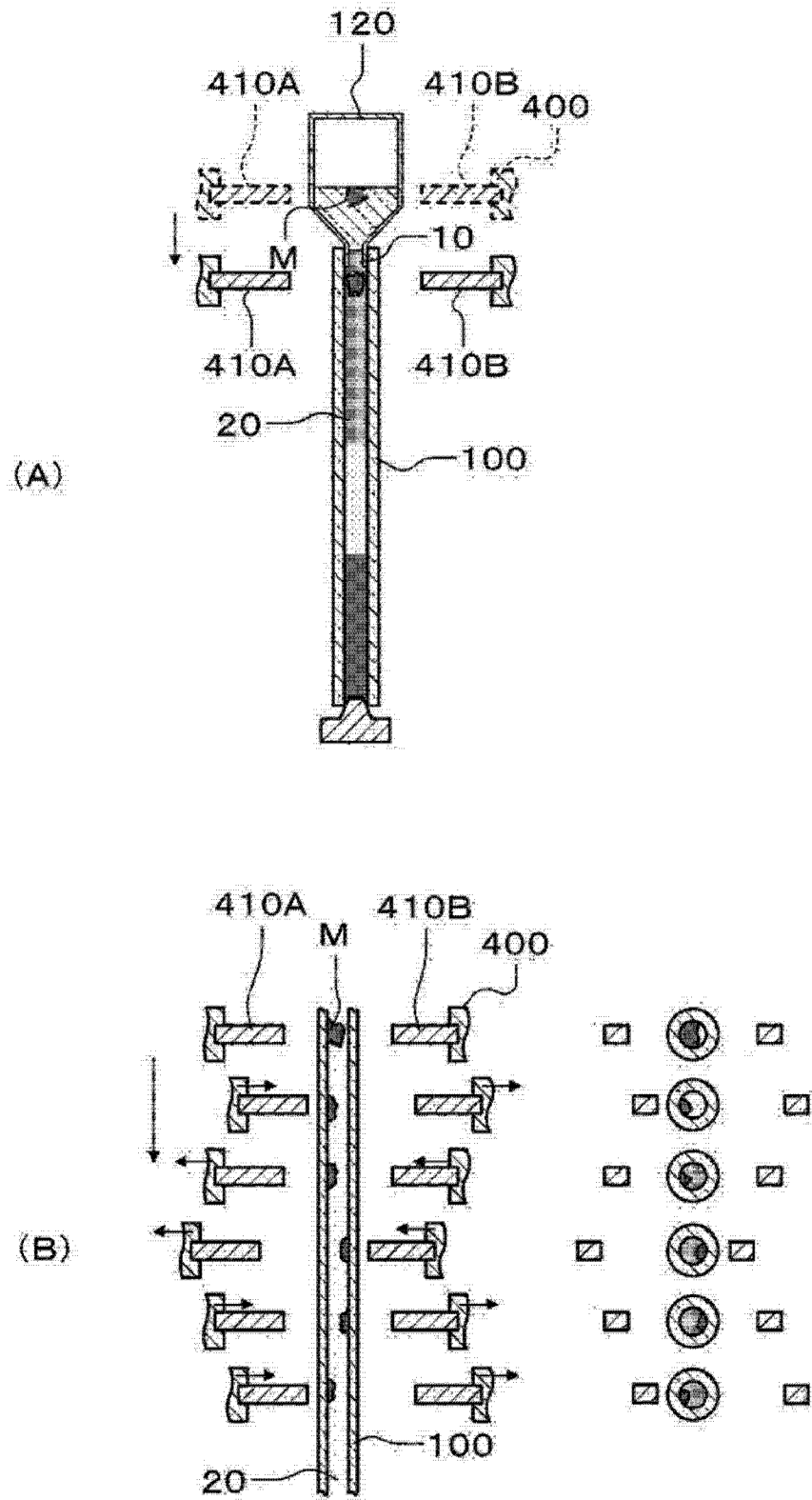


图 9

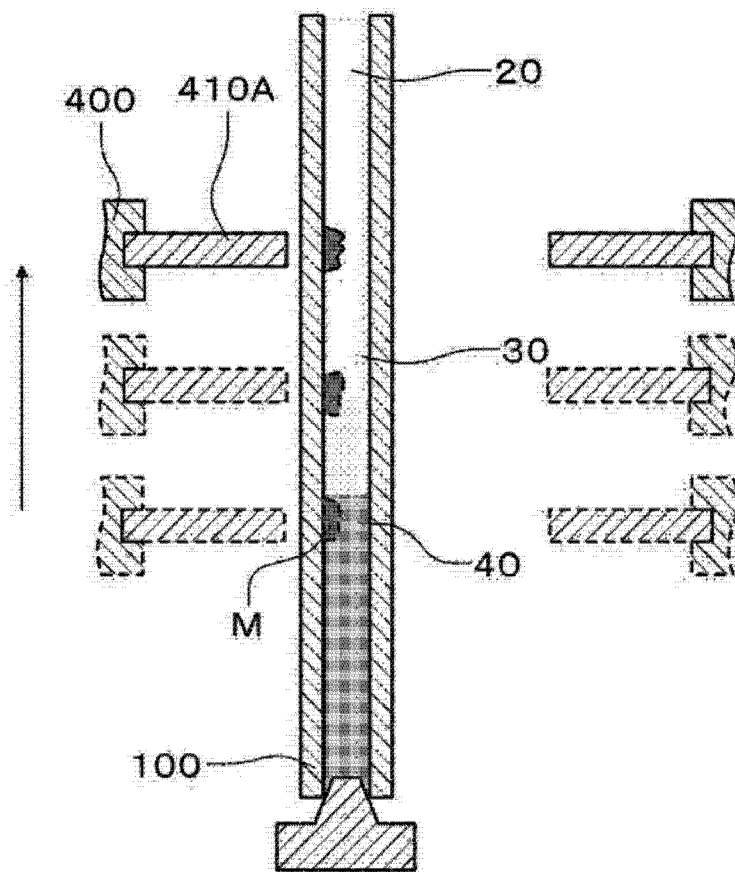


图 11

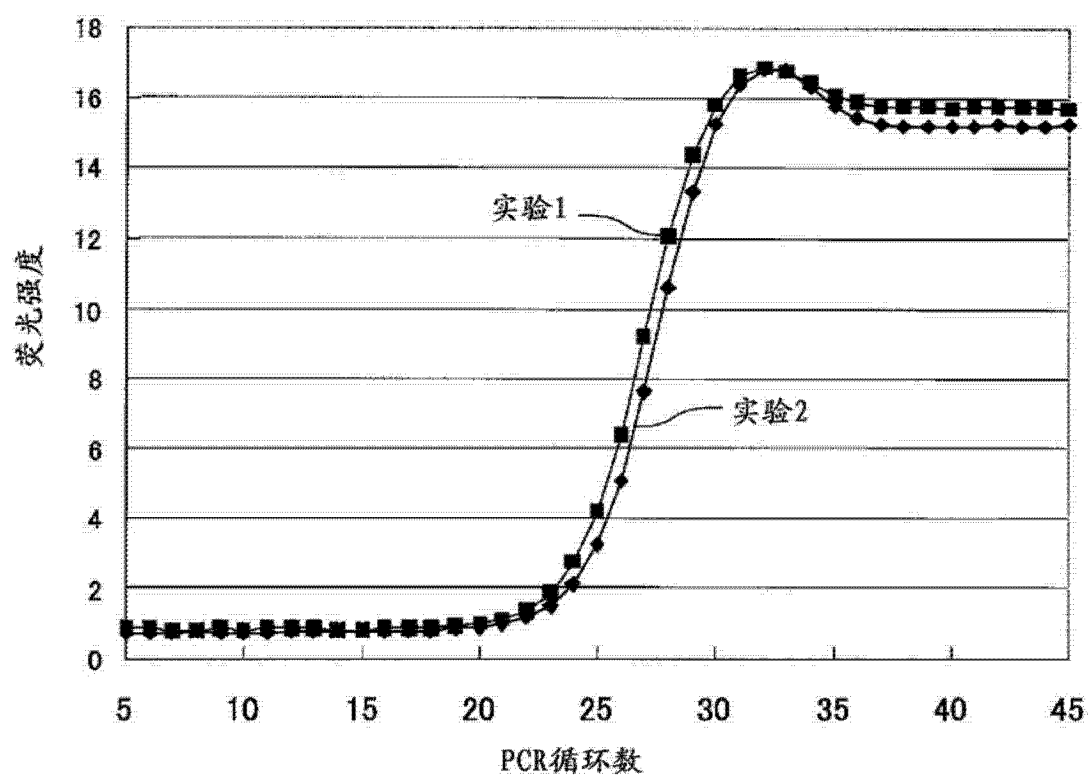


图 12

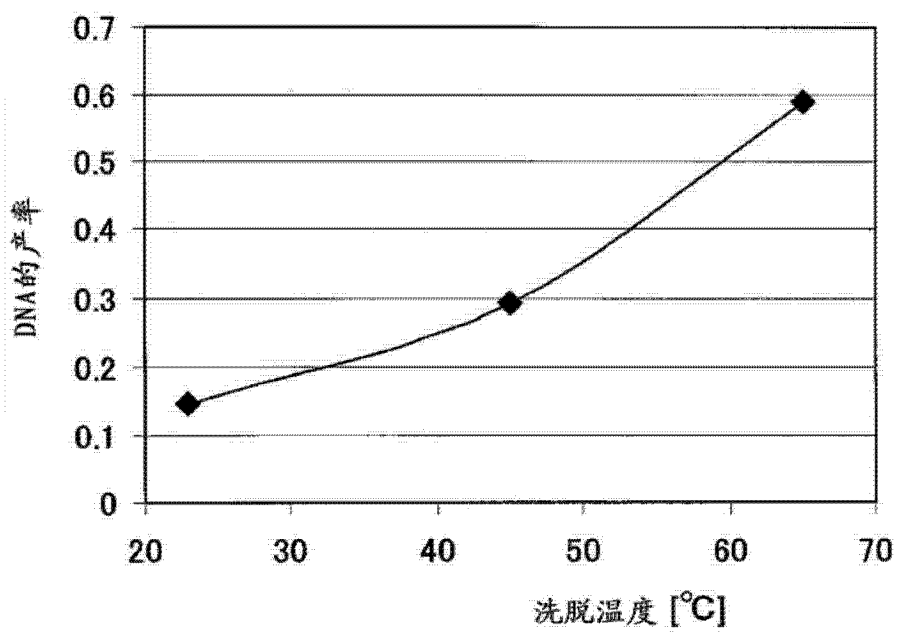


图 13

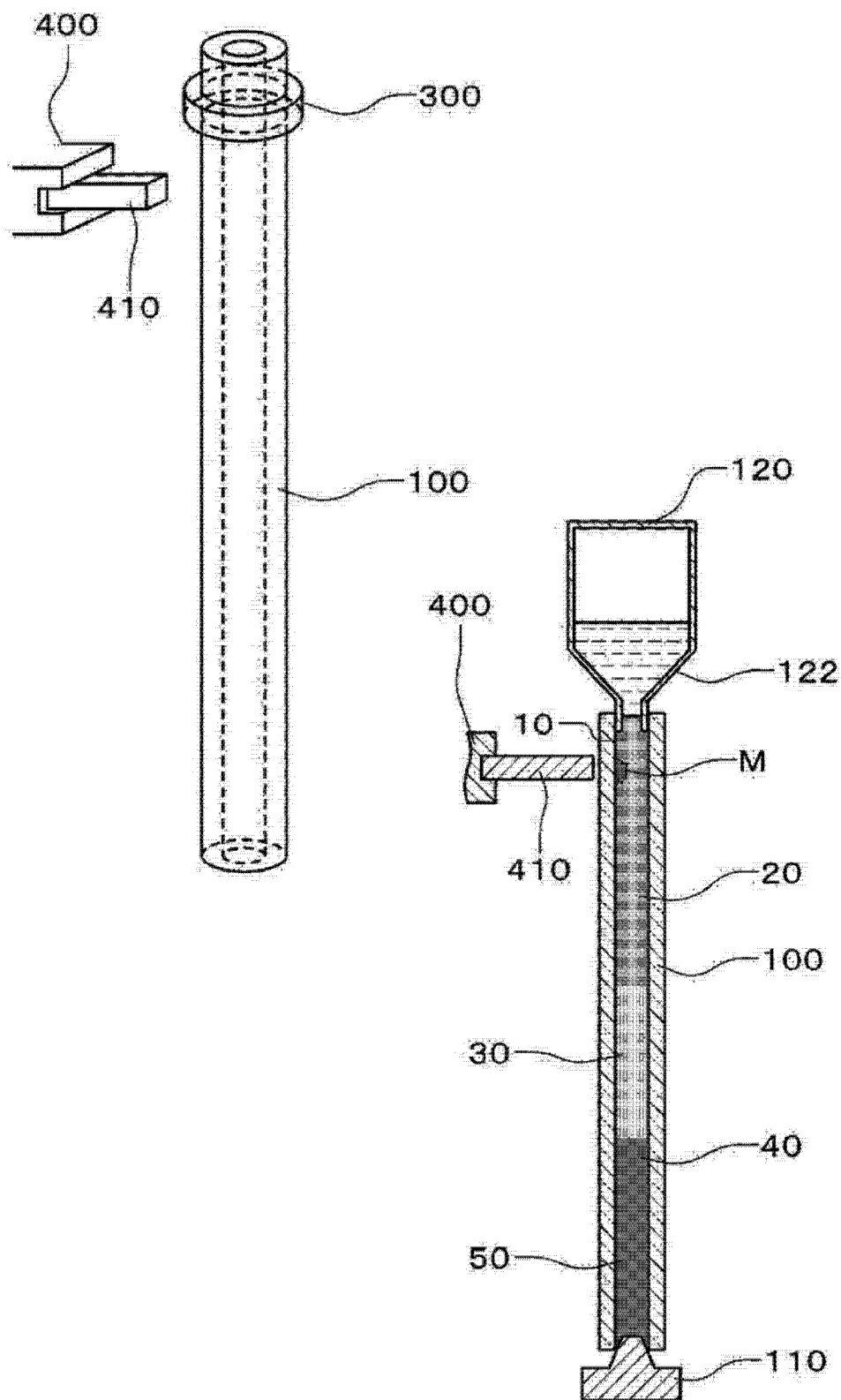


图 14

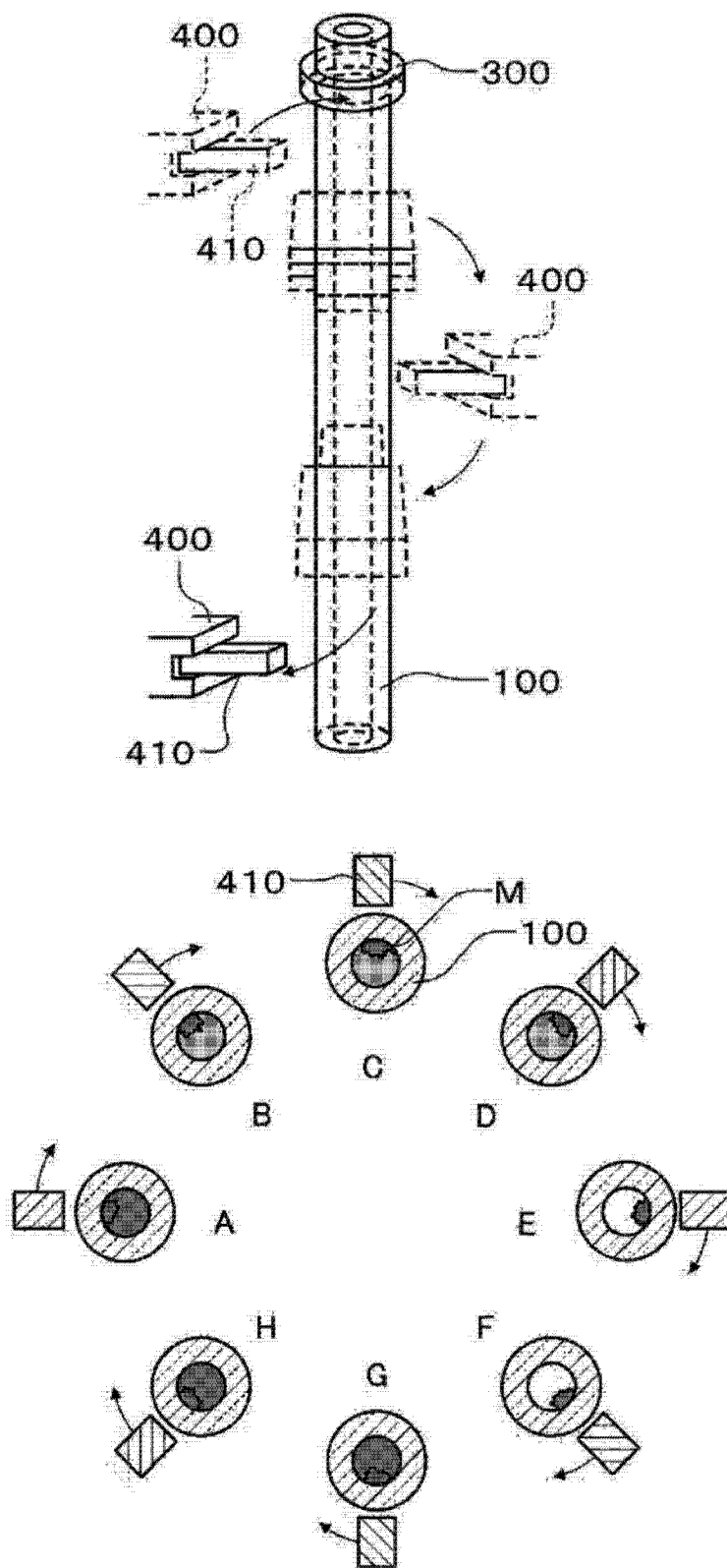


图 15

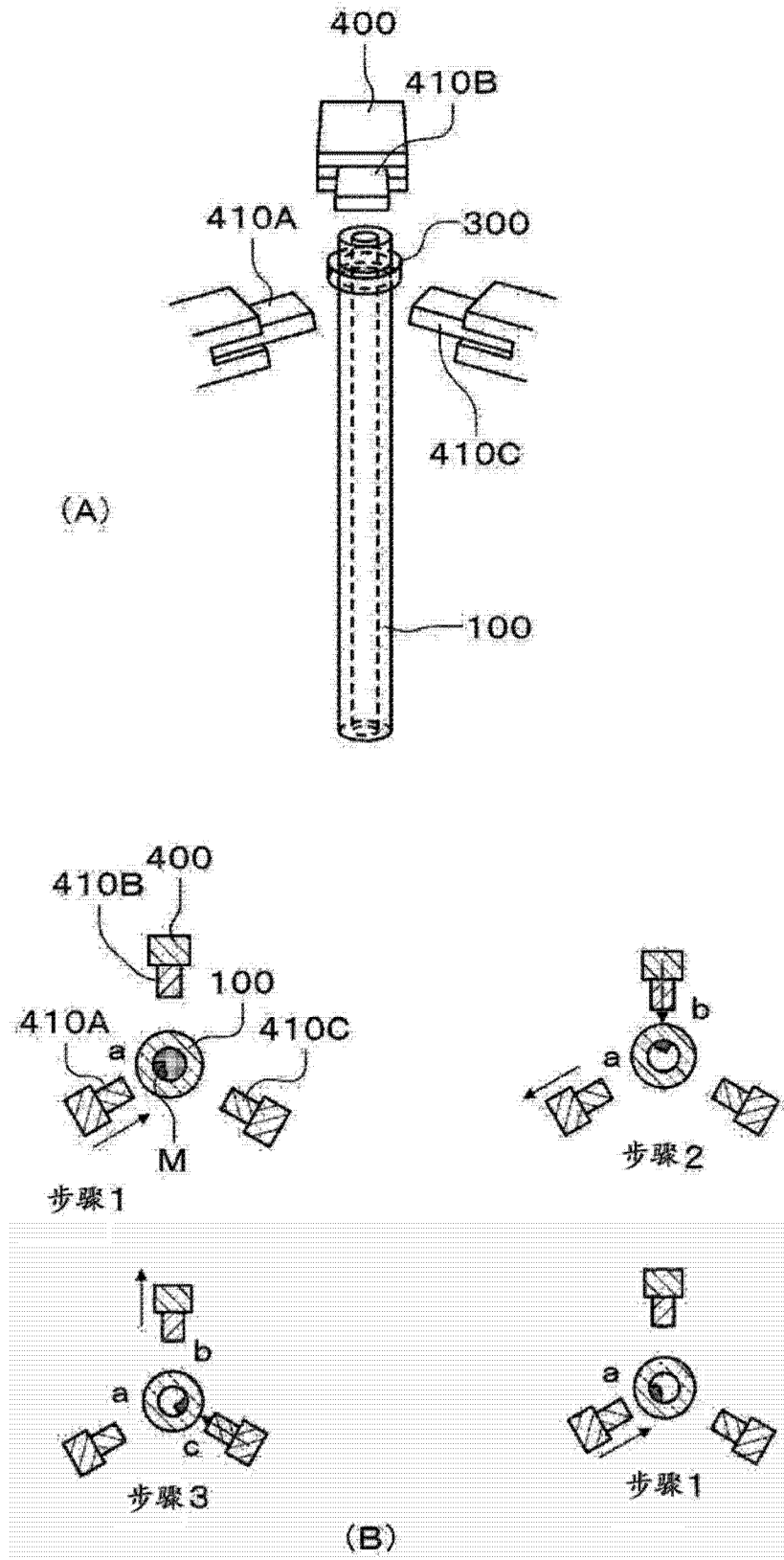


图 16

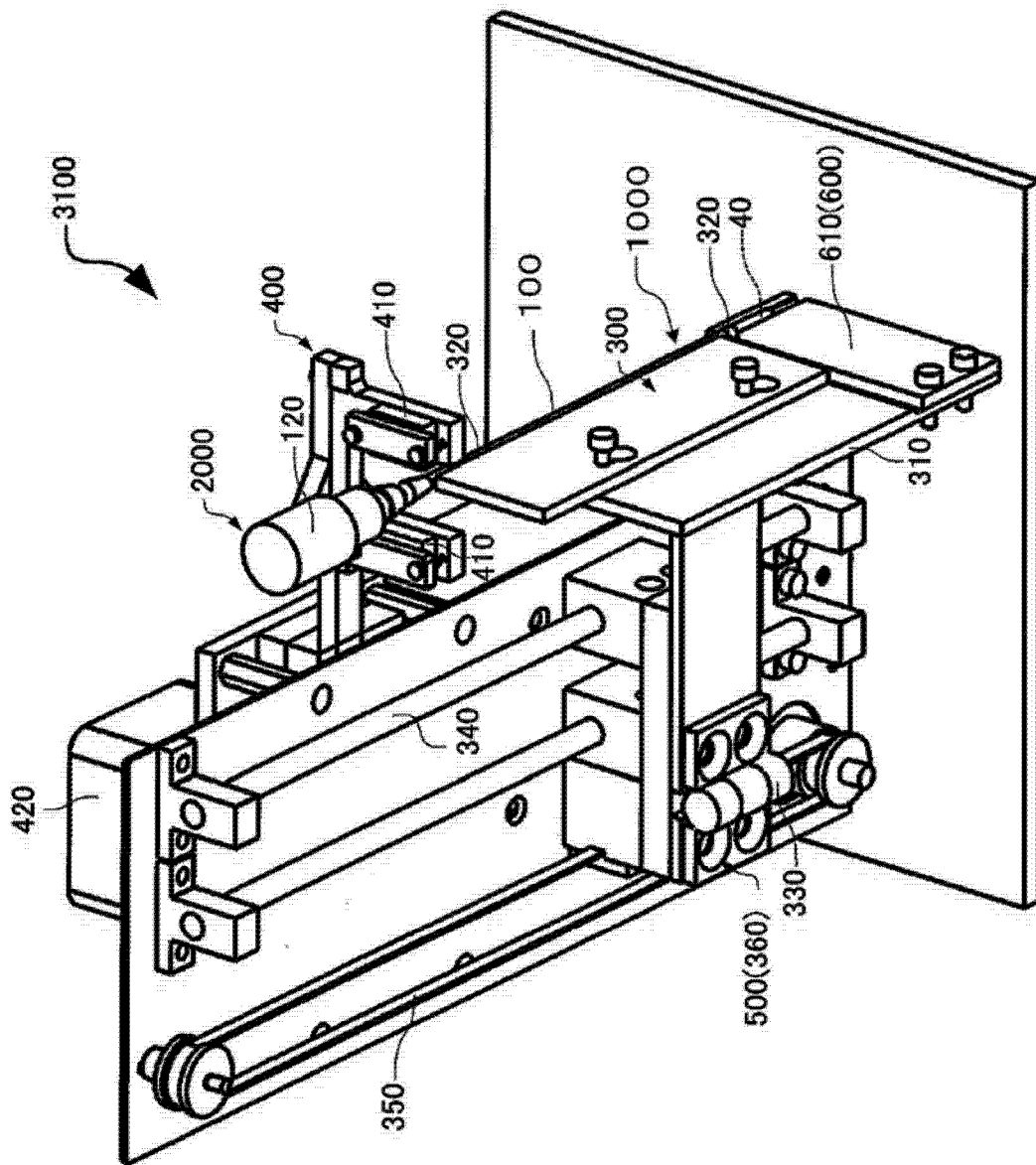


图 17

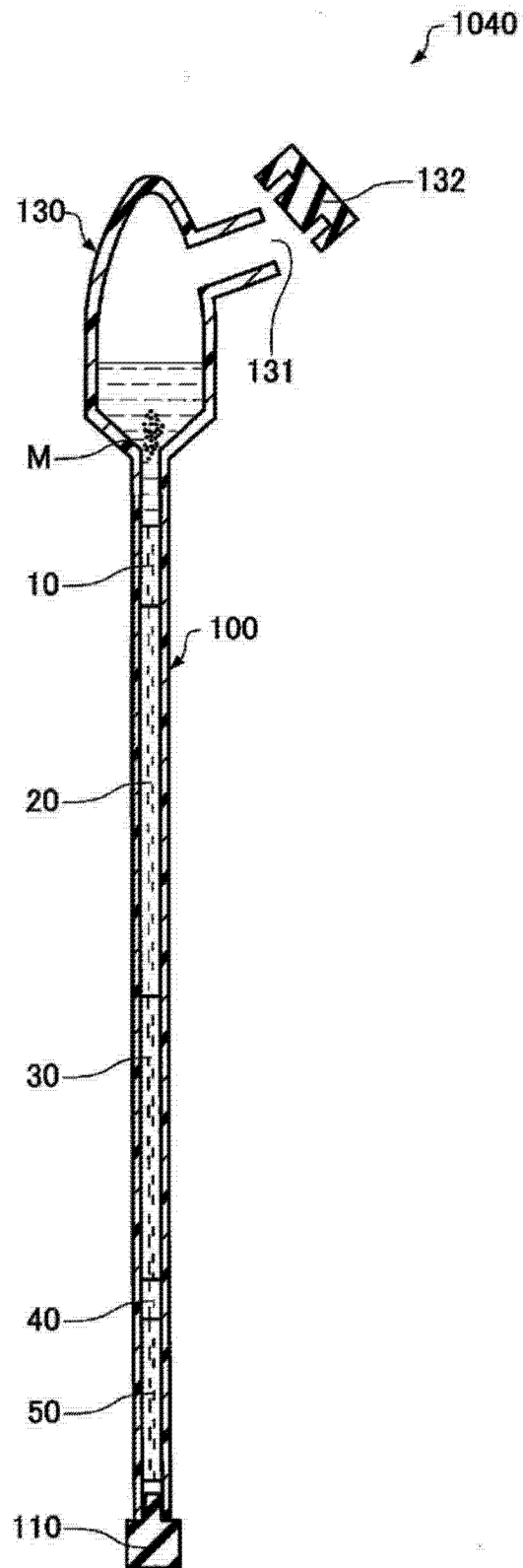


图 18

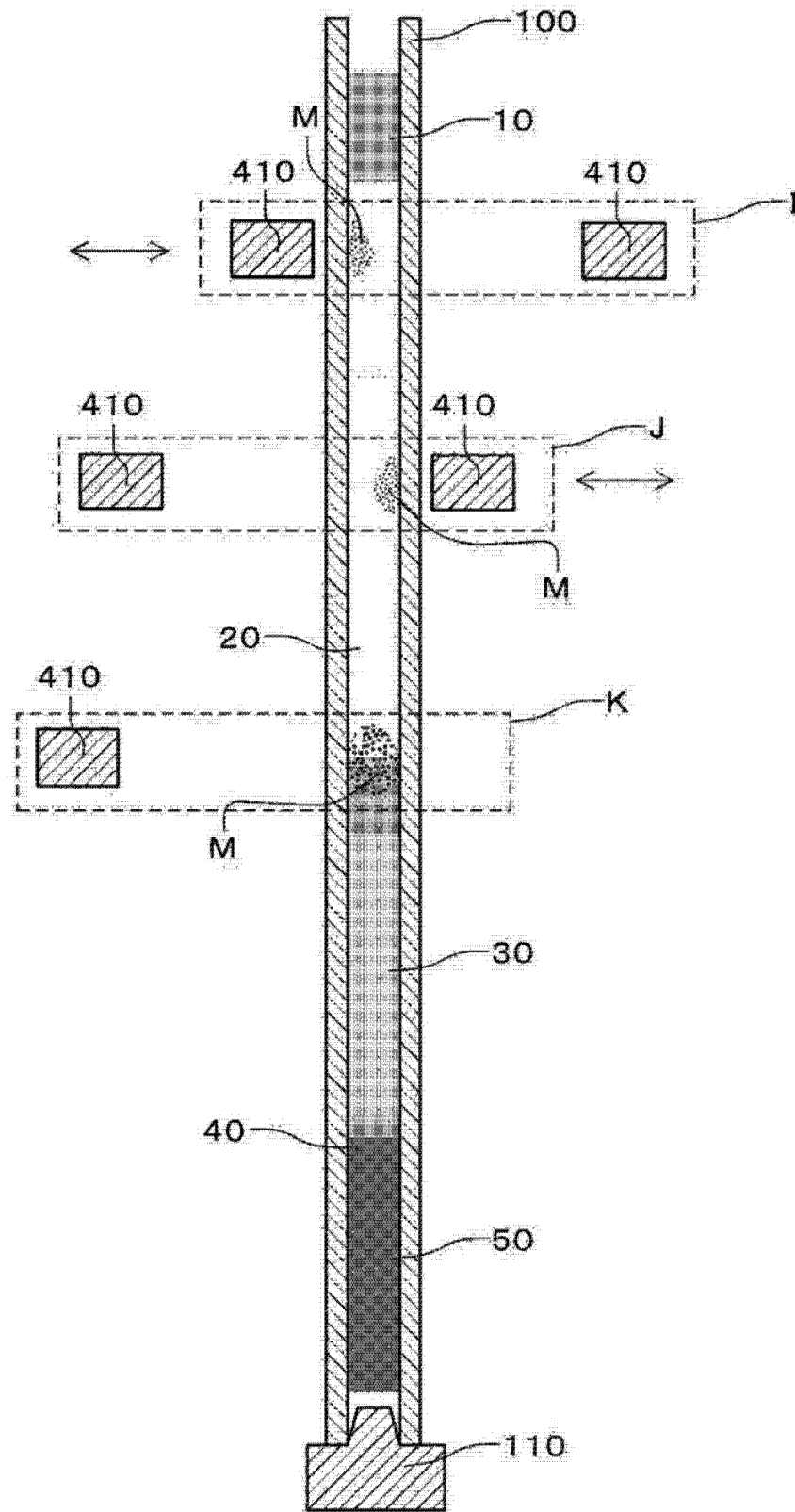


图 19