(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101687155 B
(45)授权公告日 2013.01.09

(21)申请号 200880020591.1
(22)申请日 2008.04.16
(30)优先权数据
60/912,309 2007.04.17 US
60/987,674 2007.11.13 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.12.17
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2008/060444 2008.04.16
(87)PCT申请的公布数据
WO2008/130980 EN 2008.10.30
(73)专利权人 动力连接有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 奥斯曼·基巴
米里亚纳斯·查奇斯维利斯
尤金·图 托马斯·H·马西尔杰
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 封新琴
(51)Int.Cl.
G01N 33/00(2006.01)
审查员 王义刚

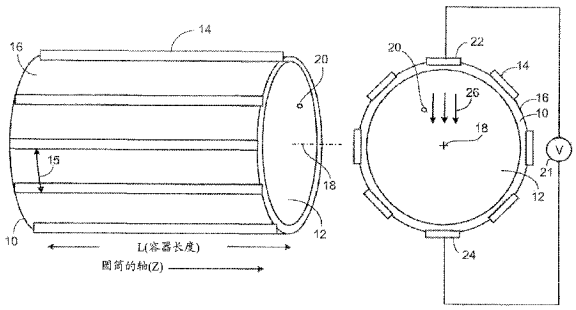
权利要求书 6 页 说明书 24 页 附图 16 页

(54)发明名称

手性物体的分离和操控

(57)摘要

为了使混合物中的手性物体在腔室中定向移动，将场相对于腔室旋转，从而使手性物体旋转。该物体的旋转致使该物体基于其手性而定向移动。



CN 101687155 B

1. 用于使混合物中的手性物体定向移动的方法，该方法包括：在腔室中施加穿过该腔室的场，所述腔室含有在所述混合物中的所述手性物体，所述场具有场方向且相对于该腔室旋转以使所述手性物体旋转，每个手性物体的手性特征起到微小推进器的作用，通过所述场施加的扭矩引起的微小推进器的旋转转变为所述手性物体的平移运动，且所述手性物体以净速度沿着所述场的旋转轴移动。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述场传递不足以损害所述手性物体的能量。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述旋转的频率致使定向移动以足够高的速度进行，从而在不超过预定量的时间内使所述手性物体中的一部分从混合物中以预定的浓度达到预定的分离程度。

4. 权利要求 1 的方法，其中选择所述场的强度和所述场的旋转速度，从而达到所述定向移动的预定效率水平。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述电场的强度低于 10^5V/m。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述电场的旋转频率高于 100M 转 / 秒。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述定向移动的速度为至少 0.1 埃 / 转。

8. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括手性分子。

9. 权利要求 8 的方法，其中所述分子包括立体异构体。

10. 权利要求 9 的方法，其中所述立体异构体包括对映异构体。

11. 权利要求 9 的方法，其中所述立体异构体包括差向异构体。

12. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括手性或非手性分子的聚集体或者手性和非手性分子的聚集体。

13. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括具有轴向手性的分子。

14. 权利要求 8 的方法，其中所述分子包括药物分子。

15. 权利要求 8 的方法，其中所述分子包括药物中间体分子。

16. 权利要求 9 的方法，其中所述立体异构体具有多个立构中心。

17. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体具有一种类型。

18. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体具有两种类型。

19. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体具有多于两种的类型。

20. 权利要求 1 的方法，还包括基于所述定向移动分析所述手性物体的手性。

21. 权利要求 1 的方法，还包括基于所述定向移动探测存在或者不存在手性物体。

22. 权利要求 1 的方法，还包括基于所述定向移动分离两种或者更多种类型的手性物体。

23. 权利要求 22 的方法，其中所述手性物体被分离成两个组。

24. 权利要求 22 的方法，其中所述手性物体被分离成多于两个组。

25. 权利要求 22 的方法，其中所述两种或者更多种类型的所述手性物体沿相对的方向移动。

26. 权利要求 22 的方法，其中所述两种或者更多种类型的所述手性物体沿相同的方向以不同的平均速度移动。

27. 权利要求 22 的方法，其中所述两种或者更多种类型的所述手性物体被实时分离。

28. 权利要求 22 的方法，其中所述手性物体被分离是方法的终点。

29. 权利要求 1 的方法，其中所述场包括电场。

30. 权利要求 1 的方法，其中所述场包括磁场。

31. 权利要求 1 的方法，其中使所述场相对于所述腔室的旋转以不连续的阶段进行。

32. 权利要求 1 的方法，其中使所述场相对于所述腔室的旋转连续进行。

33. 权利要求 1 的方法，其中使所述场的旋转围绕固定的腔室进行。

34. 权利要求 1 的方法，其中使所述场旋转包括使所述腔室相对于具有固定取向的场旋转。

35. 权利要求 1 的方法，其中所述混合物包括外消旋混合物。

36. 权利要求 1 的方法，其中使所述场相对于所述腔室的旋转以连续的角坐标围绕所述腔室的中心部分进行。

37. 权利要求 1 的方法，其中所述场由设置在所述腔室的外壁上的电极施加。

38. 权利要求 1 的方法，其中所述电场以以下方式施加 ：以使所述电场围绕所述腔室按照选定的旋转频率分布旋转的间隔，以连续的角取向穿过所述腔室进行施加。

39. 权利要求 38 的方法，其中所述旋转频率分布是以下范围中的至少一种 ：小于 1kHz，1kHz 至 10kHz，10kHz 至 100kHz，100kHz 至 1MHz，1MHz 至 10MHz，10MHz 至 100MHz，100MHz 至 1GHz，1GHz 至 10GHz，或高于 10GHz。

40. 权利要求 38 的方法，其中所述旋转频率在 RF 范围内。

41. 权利要求 38 的方法，其中所述旋转频率在微波范围内。

42. 权利要求 1 的方法，其中所述场通过与所述腔室的轴共线的电磁束施加。

43. 权利要求 42 的方法，其中所述电磁束是圆偏振的。

44. 权利要求 42 的方法，其中所述旋转频率分布在以下范围内 ：小于 1kHz，1kHz 至 10kHz，10kHz 至 100kHz，100kHz 至 1MHz，1MHz 至 10MHz，10MHz 至 100MHz，100MHz 至 1GHz，1GHz 至 10GHz，或者高于 10GHz。

45. 权利要求 42 的方法，其中所述旋转频率在 RF 范围内。

46. 权利要求 42 的方法，其中所述旋转频率在微波范围内。

47. 权利要求 1 的方法，其中将所述手性物体在沿着所述腔室的特定点处装载在所述腔室中。

48. 权利要求 1 的方法，其中将所述手性物体装载在所述腔室中，而不考虑所述手性物体沿着所述腔室的进入点。

49. 权利要求 1 的方法，还包括施加所述场以使所述手性物体的浓度达到稳定状态。

50. 权利要求 1 的方法，还包括施加所述场，然后在所述手性物体的浓度达到稳定状态之前切断所述场。

51. 权利要求 1 的方法，其中在所述腔室中所述混合物中的所述手性物体的浓度梯度具有指数分布。

52. 权利要求 1 的方法，其中在所述腔室中所述混合物中的所述手性物体的浓度梯度具有线性分布。

53. 权利要求 1 的方法，其中在所述腔室中所述混合物中的所述手性物体的浓度梯度具有非线性分布。

54. 权利要求 1 的方法，其中与所述定向移动相关的参数在移动的方向上不是常数。

55. 权利要求 1 的方法，还包括使手性标记物与所述手性物体结合。

56. 权利要求 55 的方法，还包括将实体连接到所述手性物体上，以增加所述手性物体的偶极矩。

57. 权利要求 55 的方法，还包括将实体连接到所述手性物体上，以增加旋转 / 平移耦合因子。

58. 权利要求 1 的方法，还包括使所述手性物体中的至少一部分共同移动。

59. 权利要求 1 的方法，其中所述混合物包括流体，所述手性物体在所述流体中移动。

60. 权利要求 59 的方法，其中所述流体包括气体。

61. 权利要求 59 的方法，其中所述流体包括极性溶液。

62. 权利要求 59 的方法，其中所述流体包括非极性溶液。

63. 权利要求 59 的方法，其中所述流体包括高压流体。

64. 权利要求 59 的方法，其中所述流体处于超临界状态。

65. 权利要求 59 的方法，其中所述流体的组成或者性质是受控制的。

66. 权利要求 61 的方法，其中所述手性物体显示出比所述极性溶液的分子小的偶极矩。

67. 权利要求 59 的方法，其中所述定向移动如下实现 ：使所述流体的分子旋转以赋予所述物体角动量，从而使所述物体旋转。

68. 权利要求 1 的方法，其中所述定向移动在所述混合物的液流中进行。

69. 权利要求 1 的方法，还包括使所述混合物以与所述手性物体的定向移动相逆的方式流动。

70. 权利要求 1 的方法，其中所施加的场沿着所述腔室的方向的分布不是恒定的。

71. 权利要求 70 的方法，其中所述腔室的方向沿着所述腔室的长度方向或者与所述腔室的长度方向垂直。

72. 权利要求 1 的方法，还包括使用反馈控制所述定向移动。

73. 权利要求 1 的方法，还包括监视所述定向移动的结果。

74. 权利要求 1 的方法，其中使用泵在腔室之间转移所述手性物体的各部分。

75. 权利要求 74 的方法，其中所述泵是机械的。

76. 权利要求 74 的方法，其中所述泵不是机械的。

77. 权利要求 1 的方法，其中以化学方式监测结果。

78. 权利要求 1 的方法，其中以光学方式监测结果。

79. 权利要求 1 的方法，其中以电子方式监测结果。

80. 权利要求 1 的方法，还包括使用软件控制、管理或显示结果。

81. 权利要求 80 的方法，其中所述软件计算或者预测期望的性能或者性能极限。

82. 权利要求 81 的方法，其中所述软件计算或者预测所述手性物体的平均速度。

83. 权利要求 81 的方法，其中所述软件计算或者预测一种或多种所述手性物体的移动方向。

84. 权利要求 1 的方法，该方法是全自动的。

85. 权利要求 1 的方法，该方法是模块化的。

86. 权利要求 1 的方法，还包括控制或者优化环境参数。

87. 权利要求 86 的方法，其中所述环境参数之一是温度。

88. 权利要求 86 的方法，其中所述环境参数之一是压力。

89. 权利要求 86 的方法，其中所述环境参数之一是远程控制的。

90. 权利要求 1 的方法，还包括优化，校准或监测控制参数。

91. 权利要求 90 的方法，其中控制参数包括施加的电压。

92. 权利要求 90 的方法，其中控制参数包括旋转频率。

93. 权利要求 90 的方法，其中控制参数包括所施加的场的持续时间。

94. 权利要求 90 的方法，其中控制参数包括流体介质的选择。

95. 权利要求 1 的方法，还包括优化或监测操作性能参数。

96. 权利要求 95 的方法，其中性能参数包括可靠性。

97. 权利要求 95 的方法，其中性能参数包括可重复性。

98. 权利要求 95 的方法，其中性能参数包括再现性。

99. 权利要求 1 的方法，还包括进行多个并行运转。

100. 权利要求 1 的方法，还包括容许进行或者管理多个串行运转。

101. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体的环境是各向同性的。

102. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体的环境是各向异性的或者在所述腔室的至少一个尺寸方向上是不对称的。

103. 权利要求 1 的方法，还包括减少所述腔室内的扩散。

104. 权利要求 1 的方法，还包括减少所述腔室内的对流。

105. 权利要求 1 的方法，其中所述毛细管包括聚合物。

106. 权利要求 1 的方法，其中所述腔室中含有化学基质。

107. 权利要求 106 的方法，其中所述基质包括玻璃。

108. 权利要求 106 的方法，其中所述基质包括二氧化硅。

109. 权利要求 106 的方法，其中所述基质包括硅藻土。

110. 权利要求 106 的方法，其中所述基质包括聚合物。

111. 权利要求 1 的方法，其中监测所述手性物体的移动方向，以确定所述手性物体的绝对构型。

112. 权利要求 111 的方法，其中所述混合物不是纯的。

113. 权利要求 111 的方法，其中所述混合物是对映体纯的。

114. 权利要求 111 的方法，其中所述手性物体仅具有一个立构中心。

115. 权利要求 111 的方法，其中所述手性物体具有多个立构中心。

116. 权利要求 111 的方法，其中使所述场的方向反转，以确认相同手性物体的所述绝对构型。

117. 权利要求 111 的方法，其中使用软件计算或者预测手性物体的运动速度或者方向。

118. 权利要求 1 的方法，其中所述方法用作独立的系统。

119. 权利要求 1 的方法，其中所述方法用作另一手性分离工具的附加方法。

120. 权利要求 119 的方法，其中将所述场施加到手性 HPLC 柱上。

121. 权利要求 119 的方法，其中所述方法用作标准 HPLC 柱的附加方法。

122. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于分析化学。

123. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于药物发现中。

124. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于药物开发中。

125. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于药物制造中。

126. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于工艺监测中。

127. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于医学诊断中。

128. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于精细化学品或合成中间体制造中。

129. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于农用化学品中。

130. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于石油化工产品中。

131. 权利要求 1 的方法，还包括将结果用于香料和芳香剂中。

132. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括连接有手性标记物的非手性物体。

133. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括未知分子。

134. 权利要求 1 的方法，其中所述手性物体包括已知分子。

135. 权利要求 1 的方法，还包括使用结果来量化所述手性物体的具体性质。

136. 权利要求 135 的方法，其中所述手性物体的具体性质包括它的推进器推进效率。

137. 权利要求 135 的方法，其中所述手性物体的具体性质包括它的绝对构型。

138. 权利要求 135 的方法，其中所述手性物体的具体性质包括它在所述溶液中存在或者不存在。

139. 权利要求 135 的方法，其中所述手性物体的具体性质包括它的偶极矩的量值或取向。

140. 权利要求 1 的方法，其中所述系统或得到的分离物用于电旋转化学中。

141. 权利要求 140 的方法，其中所述电旋转化学包括手性合成。

142. 权利要求 140 的方法，其中所述电旋转化学包括涉及催化作用的反应或者应用。

143. 权利要求 140 的方法，其中所述电旋转化学包括研究或者探测分子间相互作用。

144. 权利要求 8 的方法，其中改变所述手性分子的空间浓度分布，从而操控它们所涉及的化学反应。

145. 权利要求 8 的方法，其中所述系统用于将所述手性分子与所述溶液中的非手性杂质分离或者纯化所述手性分子。

146. 权利要求 132 的方法，其中所述手性标记物是自组装的。

147. 权利要求 132 的方法，其中所述手性标记物是自活化的。

148. 权利要求 132 的方法，其中所述手性标记物是预活化的。

149. 权利要求 132 的方法，其中所述非手性物体包括分子。

150. 权利要求 149 的方法，其中所述分子为 DNA，RNA，肽，蛋白质或者氨基酸。

151. 权利要求 132 的方法，其中所述非手性物体包括活的有机体。

152. 权利要求 151 的方法，其中所述活的有机体为病毒，细菌或者细胞。

153. 权利要求 132 的方法，其中多种类型的手性标记物用于多路测定。

154. 权利要求 132 的方法，其中手性标记物用于集中或者富集样品基质。

155. 权利要求 132 的方法，其中所述手性标记物包括推进器实体。

156. 权利要求 155 的方法，其中所述推进器实体共轭连接至抗体或者核酸。

157. 权利要求 155 的方法，其中所述推进器实体包括至少两种组分。

158. 权利要求 132 的方法，其中所述手性标记物包括适体。

159. 权利要求 158 的方法，其中所述适体与非手性物体结合之后变得具有手性或者手性倒转。

160. 权利要求 1 的方法，其中诱导分子间相互作用，以使非手性物体转变成手性物体。

161. 权利要求 1 的方法，其中诱导分子间相互作用，以改变手性物体的推进器效率。

手性物体的分离和操控

[0001] 本申请要求 2007 年 4 月 17 日提交的美国临时申请 60/912,309,和 2007 年 11 月 13 日提交的美国临时申请 60/987,674 的申请日的权益,在此引入所述申请的全部内容作为参考。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及手性物体的分离和操控。

[0004] 术语手性物体(或者体系)的使用非常广泛,其包括例如与其镜像不同而使其镜像不能够与原始物体重合的任何物体或体系。一种手性物体是手性分子,也称为对映异构体。手性分子的共同特征是它们的"手性"(即,右旋或左旋(right handed or left handed))。对映异构体是称为立体异构体的手性物体的亚类。立体异构体是一组异构体分子之一,其原子具有类似的连接性,但是原子在空间中的排列方式不同。立体异构体包括至少一个立构中心,所述立构中心是带有多个基团而使得交换任意两个基团均产生立体异构体的任意原子。立体异构体可具有一个或者多个立构中心。例如,对于具有 3 个立构中心(例如 S,S,S)的分子,它的对映异构体是 (R,R,R) ;差向异构体是立体异构体,其仅有一个立构中心不同而不是所有的立构中心不同(例如 S,S,R 代替 S,S,S)。分子没有立构中心也可能是手性的(在有机化合物中这是手性最常见的形式)。在轴向手性中,例如,分子不具有立构中心,但是具有手性轴,即在不能够与其镜像重合的空间布局中一组取代基所围绕的轴。一个实例是分子 1,1′ -二 -2- 萘酚 (BINOL)。虽然本文的讨论提及对映异构体,但所述讨论也适用于其它立体异构体(即使它们不能够被当作对映异构体)。我们广义地使用术语立体异构体。

[0005] 分子混合物如果含有等量的右旋和左旋对映异构体则常常被称为外消旋的,如果在该混合物中仅一种类型的对映异构体居多则被称为对映体纯的 (enantiopure)(或光学纯的)。但是在本文中我们所称的外消旋混合物更宽泛地包括非对映体纯的立体异构体的任意不纯混合物,无论立体异构体的量是否相等。

[0006] 手性在化学中是重要的,对于生物和药物应用尤其重要。通常发现天然生物分子仅是一种对映异构体形式(例如蛋白质、肽和氨基酸是左旋的,而糖是右旋的)。药物发现、开发和制造领域关注的是对映体纯的分子,这是因为一种形式或者对映异构体可能在体内更好地发挥作用,而其相对的形式可能是毒性的或者可能造成副作用。其它基于化学的领域也得益于对映体纯的分子,包括(为了说明的目的)但不限于 :香料和芳香剂、农用化学品、精细化学品、石油化工产品等。

[0007] 对映体纯的样品有时通过不对称合成制备,在不对称合成中由原料化学合成了仅仅一种形式的对映异构体。另一方法是合成两种对映异构体(例如外消旋混合物的形式),然后例如通过柱色谱法从混合物中分离出所需的对映异构体,在柱色谱法中混合物反复通过手性选择体(例如优选结合一种对映异构体,而不易结合其相对物的化学基质),直到达到期望的纯度。

[0008] 一些分子分离技术对于手性分子并不有效,因为两种相对的对映异构体通常具有相同的物理性质,包括化学组成、电荷、尺寸、电偶极矩和磁偶极矩、以及能级。通常通过使

手性分子与手性介质（例如化学基质）相互作用，来探测和分离手性分子。还可通过使对映异构体与手性（例如圆偏振的）电磁场相互作用，来确定对映异构体。

发明内容

[0009] 一般而言，一方面，使场相对于腔室旋转，以使腔室内混合物中的手性物体定向移动，从而使所述手性物体旋转。手性物体的旋转致使该手性物体基于其手性定向移动。

[0010] 本发明的实施可包括以下特征中的一种或多种。所述场传递不足以损害所述手性物体的能量。所述旋转的频率致使定向移动以足够高的速度进行，从而在预定量的时间内使所述手性物体中的一部分从混合物中以预定的浓度达到预定的分离程度。选择所述场的强度和所述场的旋转速度，以达到所述定向移动的预定效率水平。所述电场的强度低于 10^5V/m。所述电场的旋转频率高于 100M 转 / 秒。所述定向移动的速率为至少 0.1 埃 / 转（即，在 1 亿转 / 秒时为 1 毫米 / 秒）。

[0011] 所述手性物体包括手性分子。所述分子包括立体异构体。所述立体异构体包括对映异构体。所述立体异构体包括差向异构体。所述手性物体包括手性或非手性分子的聚集体或者手性和非手性分子的聚集体。所述手性物体包括具有轴向手性的分子。

[0012] 所述分子包括药物分子。所述分子包括药物中间体分子。所述立体异构体具有多个立构中心。所述手性物体具有一种类型。所述手性物体具有两种类型。所述手性物体具有多于两种的类型 .

[0013] 基于所述定向移动分析所述手性物体的手性。基于所述定向移动探测存在或者不存在手性物体。基于所述定向移动分离两种或者更多种类型的手性物体。所述手性物体被分离成两个组。所述手性物体被分离成多于两个组。所述两种或者更多种类型的所述手性物体沿相反的方向移动。所述两种或者更多种类型的所述手性物体沿相同的方向以不同的平均速度移动。所述两种或者更多种类型的所述手性物体被实时分离。所述手性物体被分离是方法的终点 (The chiral objects are separated as end-point.)。所述场包括电场。所述场包括磁场。使所述场相对于所述腔室的旋转以不连续的阶段进行。使所述场相对于所述腔室连续旋转。使所述场围绕固定的腔室旋转。使所述腔室相对于具有固定取向的场旋转。所述混合物包括外消旋混合物。使所述场相对于所述腔室以连续的角坐标围绕所述腔室的中心部分旋转。所述场由设置在所述腔室的外壁上的电极施加。所述电场以以下方式施加 :以使所述电场围绕所述腔室按照选定的旋转频率分布旋转的间隔，以连续的角取向穿过所述腔室进行施加。所述旋转频率分布是以下范围中的至少一种 :小于 1kHz，1kHz 至 10kHz，10kHz 至 100kHz，100kHz 至 1MHz，1MHz 至 10MHz，10MHz 至 100MHz，100MHz 至 1GHz，1GHz 至 10GHz，或高于 10GHz。所述旋转频率在 RF 范围内。所述旋转频率在微波范围内。所述场通过与所述腔室的轴共线的电磁束施加。所述电磁束是圆偏振的。所述旋转频率在 RF 范围内。所述旋转频率在微波范围内。

[0014] 将所述手性物体在沿着所述腔室的特定点处装载在所述腔室中。将述手性物体装载在所述腔室中，而不考虑它们沿着所述腔室的进入点。施加所述场以使所述手性物体的浓度达到稳定状态。施加所述场，然后在所述手性物体的浓度达到稳定状态之前切断所述场。

[0015] 所述腔室内混合物中的手性物体的浓度梯度具有指数分布。所述梯度包括线性分

布。所述梯度包括非线性分布。与所述定向移动相关的参数在移动的方向上不是常数。

[0016] 使手性标记物与所述手性物体结合。将实体连接到所述手性物体上，以增加所述手性物体的偶极矩。将实体连接到所述手性物体，以增加旋转 / 平移耦合因子 (rotational/translational coupling factor)。

[0017] 使所述手性物体中的至少一部分共同移动。

[0018] 所述混合物包括流体，其中所述手性物体在所述流体中移动。所述流体包括气体。所述流体包括极性溶液。所述流体包括非极性溶液。所述流体包括高压流体。所述流体处于超临界状态。所述流体的组成或者性质是受控制的。

[0019] 所述手性物体显示出比所述极性溶液的分子小的偶极矩。所述定向移动如下实现：使所述流体的分子旋转，以赋予所述物体角动量，从而使所述物体旋转。所述定向移动在混合物流中进行（例如沿着所述腔室）。使所述混合物以与所述手性物体的定向移动相逆的方式流动。所施加的场沿着所述腔室的方向的分布不是恒定的。所述方向与所述腔室的长度方向垂直。

[0020] 使用反馈控制所述定向移动。监测所述定向移动的结果。

[0021] 一般地，一方面，通过分离腔室串列之中每个腔室内的两种对映异构体的分子，提高混合物中的所述两种对映异构体中至少一种的纯度，在所述连续的腔室中的至少一部分之中所述对映异构体的纯度处于越来越高的水平，以及将被分离的所述对映异构体中至少一种的一部分从各腔室转移至所述腔室串列之中该腔室的前一腔室或后一腔室。

[0022] 本发明的实施可包括以下特征中的一个或多个。所述提高在处理期间进行，所述转移间隔地进行，所述间隔至少部分没有与所述处理期间重叠。各腔室中所述被分离的对映异构体被转移的部分是浓度高于或低于该腔室中平均浓度的部分。各腔室中所述每种对映异构体各自的平均浓度基本上不随时间而改变。存在多个平行操作的这种腔室串列。两种所述对映异构体的纯度均得到了提高。所述腔室具有相同的尺寸。所述对映异构体处于混合物中，并且将所述混合物在腔室之间转移。所述对映异构体处于混合物中，并且在将所述混合物在腔室之间转移之前，从所述混合物中提取所述对映异构体。被转移的部分为四分之一。被转移的部分小于四分之一。转移到后一腔室的部分不同于转移到前一腔室的部分。附加腔室串列与主串列具有不同的长度。将所述附加腔室串列的输出转移至主串列中的第一个腔室或者最后一个腔室。确定各腔室中所述对映异构体的初始纯度水平。所述处理连续进行以用于一种或者两种对映异构体的实时纯化。使用泵在腔室之间转移所述手性物体的各部分。所述泵是机械的。所述泵不是机械的。以化学方式监测结果。以光学方式监测结果。以电子方式监测结果。使用软件控制、管理或显示 (compliment) 结果。所述软件计算或者预测期望的性能或者性能极限。所述软件计算或者预测所述手性物体的平均速度。所述软件计算或者预测一种或多种所述手性物体的运动方向。该系统是全自动的。该系统是模块化的 (modular)。

[0023] 控制或者优化环境参数，包括温度或压力。所述环境参数之一是远程控制的。优化、校准或监测控制参数。所述控制参数包括施加的电压、旋转频率、施加的场的持续时间或流体介质的选择。还优化或监测性能参数。所述性能参数包括可靠性、可重复性或再现性。

[0024] 进行多个并行运转。允许进行或者管理多个串行运转。所述手性物体的环境是各

向同性的。所述手性物体的环境是各向异性的，或者至少在所述腔室的至少一个尺寸方向上是不对称的。减少所述腔室内的扩散。减少所述腔室内的对流。一般地，一方面，腔室，其用来容纳含有一种或者多种对映异构体的混合物。场源，其用来向所述混合物施加旋转场。所述腔室具有用来接收所述混合物的入口和用来取出一部分所述混合物的出口，所述的一部分所述混合物含有至少一种所述对映异构体，该对映异构体的浓度相对于它在腔室中的混合物之中的平均浓度升高。本发明的实施可包括以下特征中的一个或多个。所述腔室容纳一种对映异构体。所述腔室容纳两种对映异构体。所述腔室容纳多于两种的对映异构体。所述腔室的直径为毫米级。所述腔室的直径为微米级。所述腔室的直径为纳米级。所述腔室具有圆形的横截面。所述腔室具有非圆形的横截面。所述电极位于所述腔室的内壁上与所述混合物接触。所述电极位于所述腔室的内壁上，且没有布置成与所述混合物接触。所述电极位于所述腔室的外壁上，但不与所述混合物接触。所述电极包括金属或半导体。所述电极具有圆形的横截面。所述电极具有非圆形的横截面。所述电极具有不对称的横截面。有两个电极。有三个电极。有多于三个电极。所述电场一次仅施加于所述电极中的两个电极之上。所述电场一次施加于所述电极中多于两个的电极之上。

[0025] 所述腔室是一次性制品或者是一次性制品的一部分。所述一次性制品包括套筒。所述套筒包括用于容纳样品的腔室。所述套筒包括多个用于容纳样品的腔室。所述腔室横截面是圆形的。所述腔室横截面是非圆形的。所述腔室包括毛细管。所述毛细管包括玻璃。所述毛细管包括石英。所述毛细管包括聚合物。所述毛细管包括不为玻璃、石英或聚合物的材料。所述毛细管的内表面是经涂覆的。所述腔室包括芯片上的微流体通道。所述通道通过光刻形成。所述通道通过层压材料的多个层而形成。所述通道通过光刻和层压材料的多个层两者而形成。所述套筒包括围绕所述腔室布置以产生旋转电场的电极。所述电极以轴向几何关系放置于所述腔室的周围。所述电极以垂直几何关系放置于所述腔室的周围。所述电极以非轴向或者垂直的角度放置于所述样品腔室的周围。所述电极包括线圈。所述电极包括每个样品腔室的连续的电极组。所述电极包括每个样品腔室的不连续的电极组。所述电极包括用于圆偏振微波场的波导管。所述电极产生旋转场，其旋转轴与流动方向垂直。所述旋转场在 T- 接头 (junction) 和 / 或 Y- 接头处产生。

[0026] 所述套筒包括一个或者多个注入和 / 或提取所述样品的端口。所述端口包括流体互连件。所述互连件包括套口装配件 (luer fittings)。所述互连件包括螺杆装配件。所述套筒包括用来监测样品的浓度的探测区。所述套筒包括用来控制和 / 或监测环境参数的控制器。所述环境参数包括压力。所述环境参数包括温度。所述套筒包括与所述电极电接触的连接件。所述连接件包括电互连件。所述毛细管被电极包围，所述电极产生轴线与所述毛细管的长度共线的旋转场。所述毛细管和电极容纳在较大的管件中。所述管件包括金属。所述管件包括介电材料。

[0027] 所述电极和 / 或所述电连接件集成在板上。所述板包括印刷电路板。所述板包括用于毛细管的通孔。所述套筒包括微流体器件。所述器件包括玻璃。所述器件包括石英。所述器件包括聚合物。所述聚合物包括环氧。所述器件包括弹性体。

[0028] 所述电极设置在所述通道的顶部之上或者附近。将所述电极设置为与所述样品腔室中的介质接触。所述电极设置为与所述样品腔室中的介质隔绝。所述通道横截面是方形的。所述样品腔室包括通道。所述样品腔室包括多个通道。所述样品腔室包括一个或者多

个 T- 接头或者 Y- 接头。所述腔室中含有化学基质。所述基质包括玻璃。所述基质包括二氧化硅。所述基质包括硅藻土。所述基质包括聚合物。监测所述手性物体的运动方向，以确定所述手性物体的绝对构型。

[0029] 所述混合物不是纯的。所述混合物是对映体纯的。所述手性物体仅具有一个立构中心。所述手性物体具有多个立构中心。使所述场的方向反转，以确认相同手性物体的所述绝对构型。使用软件计算或者预测手性物体的运动速度或者方向。所述装置用作独立的系统。所述装置用作另一手性分离工具的附加装置。所述场被施加到手性 HPLC 柱上。所述装置用作标准 HPLC 柱的附加装置。将结果用于分析化学中。将结果用于药物发现中。将结果用于药物开发中。将结果用于药物制造中。将结果用于医学诊断中。将结果用于精细化学品或合成中间体制造中。将结果用于农用化学品中。将结果用于石油化工产品中。将结果用于香料和芳香剂中。将结果用于工艺监测中。

[0030] 所述手性物体包括连接有手性标记物的非手性物体。所述手性物体包括未知分子。所述手性物体包括已知分子。

[0031] 使用结果来量化所述手性物体的具体性质。所述手性物体的具体性质包括它的推进器推进效率。所述手性物体的具体性质包括它的绝对构型。所述手性物体的具体性质包括它在所述溶液中存在或者不存在。所述手性物体的具体性质包括它的偶极矩的量值或取向。所述系统或得到的分离物用于电旋转化学 (electro-rotary chemistry) 中。所述电旋转化学包括手性合成。所述电旋转化学包括涉及催化作用的反应或者应用。所述电旋转化学包括研究或者探测分子间相互作用。改变所述手性分子的空间浓度分布，从而操控它们所涉及的化学反应。所述系统用于将所述手性分子与所述溶液中的非手性杂质分离或者纯化所述手性分子。所述手性标记物是自组装的。所述手性标记物是自活化的。所述手性标记物是预活化的。所述非手性物体包括分子，例如 DNA、RNA、肽、蛋白质或者氨基酸。所述非手性物体包括活的有机体，例如病毒、细菌或者细胞。多种类型的手性标记物用于多路测定 (multiplex assays)。手性标记物用于集中 (debulking) 或者富集样品基质。

[0032] 所述手性标记物包括推进器实体。所述推进器实体共轭连接至抗体或者核酸。所述推进器实体包括至少两种组分。所述手性标记物包括适体 (aptamers)。所述适体在结合到非手性物体之后变得具有手性或者它们的手性倒转。诱导分子间相互作用，从而使非手性物体转变成手性物体。诱导分子间相互作用，从而改变手性物体的推进器效率。

[0033] 通常，另一方面的特征是富集对映体的组合物，其包括过量的 (+)-5-[3,5- 二甲基苯氧基) 甲基] 噁唑烷 -2- 酮。通常，另一方面的特征在于富集对映体的组合物，其包括过量的 (-)-5-[3,5- 二甲基苯氧基) 甲基] 噁唑烷 -2- 酮。

[0034] 该技术使得能够分离前述的未分离的外消旋药物，例如美他沙酮 (metaxalone)。因此，本发明的另一方面的特征在于富集 + 美他沙酮或 - 美他沙酮对映体的组合物。富集对映体是指存在明显过量的指定立体异构体。优选的是，不存在物理上显著量的另一立体异构体，或者不存在任意可探测量的另一立体异构体。

[0035] 这些和其它特征、方面和应用以及它们的组合可表述为方法、装置、系统、程序产品、发挥作用的手段、组合物、纯化的实体、分子以及其它方式。

[0036] 其它方面、特征和优点将通过以下描述和权利要求变得显而易见。

附图说明

[0037] 图 1 是圆筒的侧透视图和端视图。

[0038] 图 2 示出了示意性的高电压（(a)，上面）和低电压（(b)，下面）的经时分布（从左到右）。

[0039] 图 3 是梯度图。

[0040] 图 4 是多个分离腔室的示意图。

[0041] 图 5 是表示分离序列表。

[0042] 图 6 示出了使用高电压（(a)，上面）和低电压（(b)，下面）的示意性线性（左）和三角形（右）分布。

[0043] 图 7 是多个分离腔室的示意图。

[0044] 图 8 是方框图。

[0045] 图 9 是腔室的截面图。

[0046] 图 10 和 11 是腔室束的的截面图和侧视图。

[0047] 图 12 是线束的顶视图。

[0048] 图 13 是连接件的顶视图。

[0049] 图 14 和 15 是毛细管和电极的透视图和侧视图。

[0050] 图 16 是方框图。

[0051] 图 17 是一次性腔室的透视图。

[0052] 图 18 和 19 是一组腔室的示意性截面端视图和截面顶视图。

[0053] 图 20 和 21 是腔室的示意性透视图和示意性截面侧视图。

[0054] 图 22 和 23 是 T- 接头腔室和 T- 接头腔室树的示意图。

[0055] 图 24 和 25 是腔室的流体互连件的侧视图和顶视图。

[0056] 图 26 至 28 是实验结果图。

[0057] 图 29 是理论图。

[0058] 如本申请所讨论的，手性物体的分离和操控可不使用手性介质，而依赖物体对外力的敏感度 (susceptibility) 和物体的手性而实现。例如，旋转外电磁场易于使表征手性分子的偶极矩旋转。并且例如可利用相反的对映异构体的左手性或右手性使所述对映异构体的旋转运动转变为两种相反的对映异构体沿相反方向上的平移（即定向的）运动。例如，一些分子的螺旋手性类似于左旋和右旋宏观推进器 (macroscopic propellers) 的相反手性，宏观推进器（当旋转时）能够沿相反的方向推进其自身和与其连接的物体通过介质（所述推进器和与其连接的物体保持在该介质中）。

[0059] 每个分子的推进器的特征在于它的手性特征的空间构型。随着推进器的旋转，这些空间特征对抗容纳该分子的混合物的流体阻力，以迫使推进器和该分子在某个方向上移动。有时根据推进器的手性将推进器的旋转运动向定向移动的转变称为推进器效应。

[0060] 在一些实例中，将旋转外电场施加到手性分子样品上。每个手性分子的电偶极沿着外电场排列并随其旋转，进而使手性分子旋转。所述分子的手性（即手性或手性特征）（可看作微小的推进器）将这种旋转转变为线性（即定向或者平移）移动 (E.M.Purcell, " The efficiency of propulsion by a rotationflagellum, " Proc. Natl.Acad.Sci.USA,Biophysics,v94,pp 11307-11311,Oct.1997)。

[0061] 在分子水平上以及在流体（其特征在于具有非常低的雷诺数）中，作用于手性分子的惯性力可以忽略。由旋转引起的分子运动类似于左旋或右旋螺旋运动。对于分子在混合物中旋转所施加的特定的力，S 和 R 对映异构体将获得大小相等但方向相反的速度。两种对映异构体的浓度梯度基于这些速度相对于分子在混合物中的固有扩散通量（inherent diffusive flux）的大小而建立，所述固有扩散通量由扩散常数表征。

[0062] 每种对映异构体的浓度梯度的量值和分布以及由此实现的富集取决于对映异构体推进器的效率（即对映异构体的空间构型转变为作用于分子的线性力的效率，其与推进器的尺寸、形状和取向等有关），容纳该混合物的容器的有效长度，所施加的场的持续时间，电场的强度，旋转的频率，将对映异构体容纳在混合物中的流体的性质等。有时将推进器效率称为推进器推进效率。

[0063] 描述了如何利用推进器效应来相对价格低廉地（因为使用简单的设备）分离或操控手性物体（例如手性分子），获得较高的处理量（即在较短的时间内达到较高的纯度），适用于种类广泛的物体和分子，并且产生（任意）高的纯度水平。

[0064] 还描述如何放大（如有需要）所述分离，以例如对于所述对映异构体的一种或者两种达到任意高的纯度水平，而不牺牲其它性能参数。应当注意的是，虽然在本文中使用对映异构体对一些实施方案进行了描述，但是这些原理宽泛地适用于任意手性分子或手性物体。

[0065] 在一些实施方案中，为了分离所述相反的对映异构体，将外消旋混合物 12（保持在流体，例如以溶剂形式保持在溶液中）填充在圆筒形（例如玻璃）容器 10 中（图 1）。平行的纵向电极条 14 围绕容器的外表面 16 以规则的间隔角度 15 隔开，并且平行于所述纵向圆筒轴 18。外消旋混合物中的每个分子 20 都具有永久电偶极矩。有时称容器中的空间为腔室。虽然常常描述所述手性物体在含有溶剂的溶液中，但是意图通过这种描述来述及分子或其它手性物体在其中能够移动的任一类型的流体或介质。

[0066] 将电压的经时分布 21 顺次施加于电极对之间。首先，将电压施加在位于容器相对侧的两个电极（例如电极 22，24）上，所述电极在容器内形成电场（26），该电场使得两种对映异构体的电偶极矩沿着圆筒的长度方向与所述电场平行。将电压施加在位于容器相对侧的一系列电极对上（图 2）。例如，电极 32，34 在图 2 中的中间时刻接收到电压，电极 36，38 在图 2 中稍后的时刻接收到电压。由此，在均匀间隔的时控步骤中，所施加的电压（和该电压引起的场的方向）28，30 围绕圆筒以固定的旋转频率旋转（例如围绕圆筒每秒旋转多圈）。可控制电压的步进（stepping），以使旋转频率在 kHz 至 GHz 的范围内，或者在该较宽范围的特定子范围内。在一些实例中，所述旋转频率可随时间变化。

[0067] 外场的旋转导致连续的扭矩施加到每个分子的偶极矩上，进而使各分子随着该场旋转。在该实例中，两种对映异构体以相同的角方向旋转。在旋转的过程中，它们的手性特征（即代表它们的手性的空间特征）起到微小推进器的作用。当然，所述两种相反的对映异构体的分子的右旋和左旋手性特征将使它们分别表现为相反手性的推进器。

[0068] 通过所述场施加的扭矩引起的微小推进器的旋转转变为所述两种对映异构体沿相反方向的平移运动（即线性运动）。例如，如果右旋分子被推至容器的右端，那么扭矩将会使左旋分子被推至左端。

[0069] 基于电场的强度和旋转频率、分子的偶极矩及其相对于分子推进器轴的角度、溶

液的性质和其它参数，所述两种对映异构体将以净速度 (v) 在相反方向上沿着圆筒轴移动（即一个是 +v，另一个是 -v）。对于每个对映异构体，将沿着容器的长度 L（即沿着圆筒轴）建立浓度梯度 40，42（图 3）。

[0070] 各对映异构体的梯度沿相反的方向。如果右手手性分子的速度为 +v（向右移动），它们的浓度将向右增加；对于左手手性分子则相反。对于给定的一组参数能够建立的浓度梯度的大小受分子扩散常数限制（给定设置的性质，例如温度和分子在其中移动的流体的选择）。经过足够长的时间之后（即对于扩散或富集足以达到稳定状态的时间），在容器的两端，对映异构体的浓度比取决于因子 exp(+vL/D)，其中 exp 代表指数，v 是外加场引起的分子线速度，L 是容器的有效长度，D 是分子在溶解外消旋混合物的特定溶剂中的扩散常数（虽然有时使用措辞溶剂，但是所述原理适用于容纳分子的任意流体）。任意位置 x 处的稳定态浓度的公式由下式给出：

[0071] $$C(x) = C_{Ave} \frac{v \cdot L}{D \cdot \left(e^{\frac{v \cdot L}{D}} - 1 \right)} e^{\frac{v}{D} x},$$

[0072] 其中 C_{Ave} 是腔室内的平均浓度，x 是与该腔室的一个边缘的距离。

[0073] 为了理解推进器效应如何以函数关系取决于分子参数和实验构型，可应用旋转扩散通量理论 (rotational diffusive flux theory) 计算利用推进器移动进行手性分离的效率。对映异构体分子的分离效率取决于 (1) 每完整旋转一周移动的平均距离 (L_{rev})；(2) 旋转频率 (f)；(3) 旋转电场 (E) 的大小。

[0074] 因子 L_{rev} 由分子的性质决定，所述分子的性质包括分子的几何形状、构像状态 (conformational state)、分子的偶极矩相对其推进器轴的取向、溶剂、温度和速度等。根据我们的分子动力学模拟，对于大多数手性分子 L_{rev} 通常为 0.1 至 4 Å / 转。对于给定的手性分子和溶剂组合（假设与溶解度相关的问题可忽略）的选择，L_{rev} 是基本上固定的参数。

[0075] 因此，利用推进器效应进行的对映异构体分离（或操控）的优化取决于获知（和利用）分离效率与其它两个参数 (f 和 E) 的关系。因为室温时在溶液（混合物）中小分子的分子旋转弛豫时间（分子响应旋转电场充分旋转所需的时间）通常为 1-100ps 量级，所以大多数小分子应能够跟随频率至多为～ 10GHz 的电场旋转而旋转。因此，推进器效应引起的平均定向速度与所述场的旋转频率的依赖关系预期直至～ 10GHz 均呈线性关系，并且（假设 f 保持低于～ 10GHz）可表示为：

[0076] $\langle v \rangle = L_{rev} \cdot f \cdot F(E)$，（方程 1），

[0077] 其中 F(E) 是引入推进器效应与电场强度的依赖关系的函数。

[0078] 经过经验论证，推进器效应对电场的依赖关系在低场值时应为二次关系 (Baranova, N. B. &Zeldovich, B. Y. Separation of Mirror Isomeric Moleculesby Radio-Frequency Electric-Field of Rotating Polarization. Chemical PhysicsLetters 57, 435-437(1978))，即对于小的 E，$F(E) \sim E^2$（其中 " 小 " 是指场能够施加在分子上的势能差（～ μE，其中 μ 是分子的电偶极矩）与 k_BT（单位热能）相比的比率。Baranova 假设（未证明）在旋转电场中推进器效应引起的分子平移速度应与电场和电场的时间导数的乘积成比例 (Baranova 方程 2a)。

[0079] 后来的其它研究(Gelmukhanov,F.K.&Ilichov,L.V.Orientation ofStereoisomers by Electromagnetic-Field.Optics Communications 53,381-384(1985);和Evans,M.W.&Evans,G.J.The Effect of External Electric-Fieldson Molecular Liquids and Induced Translational Motion.Journal of MolecularLiquids 29,11-35(1984))没有对Baranova方程2a提出置疑。Evans的研究解释了Baranova所述的推进器效应,将该效应解释为源于"粒子在圆偏振场中的磁取向",但是Baranova仅考虑了电偶极水平的相互作用。Baranova的理论分析依靠二维(2D)随机Langevin方程描述具有电偶极矩并经受旋转电场作用的手性分子。在电场中的平均平移速度通过Langevin方程的二阶扰动解(perturbative solution)得到,由此建立了与电场大小的二次依赖关系(Baranova方程6)。

[0080] 现在我们证实了,旋转电场中的推进器运动能够精确求解而无需经验假设,并且精确推导的结果与Baranova的推理直接相反。我们推断,最初的经验假设(Baranova方程2a)未经证实,因此Baranova的结论是不正确的并引起了误解。我们得到了在2D和3D情形下该问题的完整分析解,所述分析解在任意电场强度下均得到了证实。

[0081] 我们进行分析的起始点是经受旋转电场作用的具有偶极矩的分子的旋转扩散方程(rotational diffusion equation)。我们假设电场旋转频率远低于旋转弛豫时间(即分子能够容易地跟随电场旋转而旋转)。这使得我们能够利用静态扩散方程建立分子偶极矩的平衡角分布与电场取向和大小的函数关系。描述推进器效应与电场依赖关系的函数F(E)的解可通过两种方法得到,所述两种方法产生实际上相同的结果。

[0082] 第一种方法依靠计算跟随电场旋转的分子的百分数。该百分数依赖于温度。在较高的温度时这种易变的或者相互关联的百分数较小,因为分子具有较大的动能脱离与电场的平行排列。

[0083] 另一方法依靠计算电场取向无穷小的变化引起的净旋转扩散通量。

[0084] 对于2D和3D的情况,分别表述为:

[0085] $$F(E)\approx 1-\frac{1}{e^{\frac{\mu E}{k_B T}} I_0\left(\frac{\mu E}{k_B T}\right)}$$ (方程2)和 $$F(E)\approx 1-\frac{2\mu E}{k_B T\left(e^{\frac{2\mu E}{k_B T}}-1\right)}$$ (方程3),

[0086] 其中μ是对映异构体的电偶极矩,k_B是Boltzman常数,T是温度,I_0是修正的第一类Bessel方程。

[0087] 3D情况下的解应包括偶极矩在平行于电场旋转平面的平面内的优先取向对推进器效应的贡献;但是,我们已证实这种贡献是小的(在弱场下因子至多为～1.274),因此没有包括在方程3中。当电偶极矩与电场的相互作用能与kBT相比较小(即μE＜＜kBT)时,方程2和3得到以下渐近解,对于2D和3D的情况分别为:

[0088] $$F(E)\approx 1-\frac{\frac{\mu E}{k_B T}}{1+\frac{\mu E}{k_B T}}$$ (方程4)和 $$F(E)\approx 1-\frac{\frac{2\mu E}{k_B T}}{1+\frac{2\mu E}{k_B T}}$$ (方程5)。

[0089] 这些表达式表明,对于小的电场,推进器效应随着电场大小线性变化。因此,在低

电场下，推进器效应与旋转频率和电场大小两者线性成比例。换句话说，对于推进器效应的优化，该场的旋转频率和强度是可互换的变量（<v> ～ Exf）。这一结果与 Baranova 的结论（<v> ～ E^2xf）直接相反。此外，这一结果表明在任意实际电场强度下推进器效应的大小均明显大于 Baranova 的结论预测的大小。F(E) 作为 E 的函数的两个可选表达式的理论比较如图 29 中所示。

[0090] 我们的结论证明，与 Baranova 推理的含义相反，推进器效应的效率能够通过将电场频率增至高达 GHz 的范围而得到改善，即使可获得的电场在这种高频率下量值较低的情况下也是这样。换句话说，我们发现，能够获得达到可用于实现经济实用分离的水平的推进器效率，而与产生高频率相关的较低电场量值无关，只要通过旋转频率因子的等量增加（例如相同量的增加）补偿电场量值的减小即可。

[0091] 基于 Baranova 的（不正确的）效率与电场振幅的二次依赖关系，为了获得实用水平的效率，这种低电场量值和高频率的结合似乎是不可能的。根据所述二次依赖关系，可推出较高的效率能够较好地通过较高的电场强度实现，而不是通过增加旋转频率（实践中通常伴随较低的电场强度）来实现。例如，增加微波场的功率是不实际的，因为达到二次依赖关系所隐含的所需电场量值（10^6-10^8V/m）所需的功率（～ 1GW）远远超过由于在溶剂中的介电损失所被释放的能量（这会导致不可接受的加热，甚至是溶剂的沸腾）。

[0092] 但是，根据我们的表达式（方程 4 和 5），低至 10^4V/m 的电场能够引起有效的推进器运动，如果电场旋转的频率成比例地增加，例如对于这种低场增至 100MHz-10GHz 的范围，该范围可通过可获得的电子元件和电路达到。然后，可降低施加在电极上的电压，同时可使电场的旋转频率增加相同的因数，从而产生相当的手性分子线速度（即对于对映异构体相同或者甚至更高的 <v>）。例如，通过 +/-5000V 产生的 10kHz 的旋转场预期与 1MHz 时的 +/-50V 一样有效。

[0093] 我们的理论和实验分析表明，推进器效应即使在低的电场量值下仍然有效，从而可通过旋转电场或旋转电磁场（即圆偏振的），在宽泛的频率范围内（例如 RF、微波、红外、可见光、UV 或者其它频率），使分子旋转。如果所施加的场是电磁场，则可使用提供低电场的实用功率水平（例如来源或加热都不是问题的水平），并且由所述实用功率水平引起的较低分子速率能够不止通过提高电场旋转频率（例如 MHz 范围（对于 RF）直到 GHz 范围（对于微波））得到弥补。通过采用例如通过多电极装置（图 1）产生的旋转频率较低（＜ 1GHz）且功率水平较低的旋转电场，减少或者消除了外消旋溶液对外加场能量的吸收（这种吸收可造成不期望的溶液加热）。这种方法还简化了整个装置并降低了成本，因为所述电场能够纯粹通过电子方式产生。

[0094] 例如，假设在 1mm 长的容器上能够获得两种对映异构体浓度的 2％的组成富集（composite enrichment）（即在容器相对的两端两种对映异构体的浓度水平之比为 51-49，L ＝ 1mm）。富集达到稳定状态所需的时间期间的上限（换句话说，在该时间之后不再发生进一步的富集）与 L^2 成比例（即 $t_{稳定态}$～ L^2/D），所以对于 L ＝ 1mm 和 D ～ $10^{-5}cm^2/s$，$t_{稳定态}$～ 10^3s ～半小时。如果推进器效应的特征长度（D/v）显著小于容器的长度（L）（即，D/v ＜＜ L），那么分离所需的时间由～ L/v 给定。可增大容器长度（L）以获得任意期望的纯度水平。扩散达到稳定态所需的时间随着 L 以二次方式增加。但是，推进器效应引起的分子位移（displacement）与时间成线性关系，而扩散传播与时间的平方根成比例。给定足够的时间，

线性运动始终压倒扩散。因此，在足够长的容器中可获得高的纯度水平（例如 99％ -1％），而无需建立浓度平衡。

[0095] 为了在较少的时间内获得较高的纯度，可采用多步放大。在一个容器中放大任意低的纯度水平以获得任意高的所需纯度水平（在合理的时间内）的一种方式如图 4 中所示。在该实例中，为了简化起见，假设为线性浓度梯度（而不是指数梯度），但是可改进所讨论的放大算法以用于任何类型的梯度分布。

[0096] 在该实例中，具有～ 2N 个腔室，N ＝ 10，所述腔室连续排列并且编号为 N_{-10} 至 N_{+10} 出了它们中的一些）。50％ -50％浓度的严格外消旋混合物 60 在中间的腔室 N_0 中。使用例如泵和屏障（未示出）将相邻的腔室彼此连接，储槽（未示出）操作用于临时储存在纯化步骤的时间序列 (time succession) 中获得的溶液。在各纯化步骤过程中，使各腔室的内含物与其相邻腔室的内含物保持隔离（即不允许内含物相互作用）。在连续的纯化步骤之间的时间当中，可将各腔室的所有或者部分内含物转移至腔室序列中的后一相邻腔室和 / 或前一相邻腔室。

[0097] 相邻腔室通过壁 62 隔开。为了描述对映异构体的浓度，每个腔室具有中点 64、左侧点 66 和右侧点 68。例如，沿图 1 中腔室顶部所示的数字表示右旋对映异构体的浓度，沿该腔室底部所示的数字表示左旋对映异构体的浓度。

[0098] 最初，各腔室含有每种对映异构体的预定平均浓度，例如，平均浓度在 N_0 中为 100，在 N_1 中为 105，在 N_2 中为 110（对于浓度水平使用任意单位）。例如，在图 4 中，在腔室 N_2 中，右旋对映异构体的平均浓度水平是 100-110-120，平均为 110。我们仅讨论一种类型的对映异构体例如右旋分子的浓度水平，它们的浓度水平随着腔室从腔室 N_0 至腔室 N_{+10} 而被放大。左旋分子的浓度同时随着腔室向左（从 N_0 至 N_{-10}）被纯化。以下将说明各腔室中的初始浓度如何可在短的建立时间内建立。

[0099] 在分离步骤的每个时间序列之中，将旋转场单独施加到上文所述的各腔室上。假设施加在各腔室上的场产生作用于右旋分子的净力（对应于分子的定向速度）上，所述净力在给定步骤的时间段结束时造成 20（同样以任意单位）的浓度梯度。所以，在该步骤结束时，在 N_0 腔室（其平均浓度为 100）内部，右旋分子的浓度在腔室的左侧远端为 90，在中部为 100，在右侧远端为 110。对于后一腔室 (N_1)，假设平均值为 105，梯度为 95 至 115 ；对于 N_2，在中点处梯度的平均值为 110，在任一末端分别为 100 和 120，等等。

[0100] 在持续周期为 t_1 的纯化时间步骤过程中，将在每个腔室中产生等量值浓度梯度（在该实施例中为 20 个浓度点），中心处为该腔室的平均水平。

[0101] 在 t_1 结束时，将各腔室的左半部（例如半部 67）中的溶液体积转移 67 至前一腔室（左边下一个）的右半部。例如，将腔室 N_1 的左半部中的溶液（从左端到中点，包括其中的所有分子，其中右旋分子和左旋分子的浓度分别为 95 至 105 和 105 至 95）转移至前一腔室 N_0。类似地，将腔室 N_1 右半部中的溶液体积（从中点至右端，右旋分子和左旋分子的浓度分别为 105 至 115 和 95 至 85）转移 69 至腔室 N_2 的左半部，等等。从 N_1 和 N_3 两者转移至 N_2 的半体积的平均浓度对于右旋分子和左旋分子分别为 110 和 90，与整个 N_2 腔室在 t_1 之前的平均浓度相同。类似地，对于两种对映异构体 N_0 的平均值为 100，这恰好是 N_{-1} 的右半部体积的平均值，以及 N_1 的左半部体积的平均值。因此，从一个时间步骤到下一个时间步骤里，各腔室中的平均浓度和总体积保持恒定。

[0102] 总之，各腔室在各时间步骤中形成 20 的浓度梯度，通过在相邻腔室之间移动部分溶液（更常见地为混合物），对于远离中心腔室的腔室中的容积可达到期望的纯度水平。虽然各腔室产生较小量的富集，但是顺次操作多个腔室能够显著放大总纯度水平。使用多步放大步骤的优点（与单个长容器相对）在于达到特定处理量的总时间减少～ N 倍（即步骤数）。时间减少 10 倍，因为即使步骤数增加 N 倍，但单个容器达到稳定态所需的时间减少了 N^2 倍（因为该时间与容器长度成二次关系）。因而，对于各腔室的富集因子 X，各对映异构体富集 $(1+X)^N$ 倍，所以总纯度水平为 $(1+X)^{2N}$（因为总纯度等于两种对映异构体富集度的乘积）。例如，对于 X ＝ 1％，可通过～ 200 个步骤获得 99％ -1％的纯度。

[0103] 可从最终的腔室（即该实例中的 N_{10}）收集富集样品。在每个时间步骤的最后，没有 N_{11} 来接收 N_{10} 的右半部体积的转移。相反，收集 70 该 N_{10} 体积的少部分，将相同体积的外消旋混合物注入 72 到 N_{10} 中。可从最后的腔室中提取出来的部分溶液（具有富集的对映异构体）为～ V/2N（即每个时间步骤的处理量为 V/2N），其中 V 是单个腔室的体积（所以 V/2 是上半部分的体积），N 是放大步骤的数目（在该实例中为 10）。可通过提取出该体积的溶液并代替相同体积的外消旋溶液使最后的腔室中的体积和平均浓度两者在每个时间步骤之间保持恒定。这种方案使得能够连续纯化（富集）对映异构体。

[0104] 上述描述假设在各个连续腔室中提高的平均浓度在开始时预先建立。如图 5 中所示这些浓度初始在短时间内建立。首先用外消旋混合物填充 N_0（表中的第一行），即左旋和右旋分子的浓度都为 100-100。假设每个腔室中有 10（任意）单位的体积。使腔室 N_0 运行一个时间步骤（在 t_1 的过程中），将上半部体积（其右旋和左旋分子的平均浓度分别为 105 和 95）转移至 N_1，将下半部体积（其右旋和左旋分子的平均浓度分别为 95 和 105）转移至 N_{-1}。在经过所述转移之后，N_0 完全清空，而 N_1 和 N_{-1} 各自是半满的（即 $V_1 = V_{-1} = 5$），并且各自具有适当的平均浓度。

[0105] 然后再次用外消旋混合物填充 N_0（即 $V_0 = 10$）并在 t_2 的过程中重复该过程（该表的第 2 行，没有任何来自 N_1 和 N_{-1} 的转移）。在 t_2 的最后，N_1 和 N_{-1} 填充有（即 $V_1 = V_{-1} = 10$）它们操作平均浓度的两种对映异构体，而 N_0 为空的。重复初始过程（用外消旋混合物填充 N_0），在每个时间步骤中将最外面腔室（其为满的）的体积的一半转移至它们相邻的下一个腔室，直到将所有的腔室填满。应当注意的是，填充整个设备的总时间不是 2^N 的数量级，因为随着越来越多的腔室被填充可开始并行进行多个半体积转移。相反，初始建立时间与数量级为～ 4N 的步骤数成线性关系，其中 2N 来自于花费两个时间步骤来填充最外面的腔室，另外的 N 是因为需要等待第三时间步骤之后才能转移出最外面的腔室，以及另一最终的 N 来填满在初始建立结束时所有半填充的腔室。在图 5 中，可看到需要花费 3 个时间步骤将每个附加的腔室带入该体系的操作中（所以建立时间为～ 3N 的数量级）。需要最终阶段 t_{13} 来清除，其需要另一个～ N 的数量级。

[0106] 如图 16 中所示，用于接收和处理手性物体 228 和在处理之后传递例如富集手性物体 230 的系统 220 可包括一组 222 腔室 224、均与各腔室连接的流体子系统 226 和电学子系统 250、控制器 268，所述控制器 268 向子系统提供控制信号 234、264 并接收该子系统的反馈信号 232、266，从而使该组腔室安全、有效、有力和快速地产生富集手性物体。

[0107] 在该流体子系统中，储罐 244 暂时容纳物料 246，包括：流体、手性物体、富集手性物体和在处理过程中在腔室之间传递的流体体积。基于来自控制器的控制信号，通过电控

泵 236，使流体进出储罐，沿着导管 240 移动，通过阀门 240。传感器 248 能够探测到任何流体、手性物体或存在于该系统中或者移动通过该系统的其它物质的存在、移动、速度、体积和组成。可将相应的反馈信号送回控制器。

[0108] 在电学子系统中，驱动腔室中的电极的电压通过电源 260（该电源也为该电学子系统中的其它部件、流体子系统和控制器提供电力）提供。其它类型的场可通过场源 258 产生。电力沿着电导体 252 通过控制开关 254，并且能够被过滤、增强和通过电子器件 256 进行其它处理。传感器能够探测电压、电流、场强、旋转速度、计时和所有电学参数的其它特征，并将相应的反馈信号提供给控制器。所述控制信号控制电源、开关、场源、电子器件和传感器的操作。

[0109] 控制器 268 可包括处理器 270、存储器 272、网络连接器 275、输入 / 输出界面 274 和软件 276 等等。用户界面 287 使得用户能够观察并控制该系统的操作。软件 276 包括操作系统 278、数据库和其它应用 280、场旋转算法、流体流动算法 284 和处理算法 286。所述控制器能够通过网络 289 与其它设备和用户连通。

[0110] 在本说明书的其它部分，所提及的软件包括例如图 16 中软件 276 的部分。

[0111] 可对上述特征进行各种改进和增强，例如包括：

[0112] 所述手性物体例如可为手性分子、立体异构体、对映异构体、差向异构体、或者大量手性或非手性分子的聚集体。这些手性分子可为例如药物分子或药物中间体分子。所述手性物体可具有一个立构中心或多个立构中心。

[0113] 在该混合物中可仅有一种类型的手性物体，或者有两种或多于两种。

[0114] 基于分子的各种特征例如侧基、立构中心数、分子尺寸、3D 形状或结构、或者与溶剂或其它流体的相互作用分类，所述分子可属于不同的类型。

[0115] 提出的方法可用于分析物体的手性，来检测它们的存在和 / 或不存在，或者来分离两种或者更多种类型的手性物体。

[0116] 分子可具有多个立构中心。具有多个立构中心的分子可被分离成两个组，或者可被分离成多个组（每种立构中心组合对应于一个组）。可实时或者最终监测（即探测和 / 或分析）多个峰。

[0117] 差向异构体可基于在响应相同外加场时它们所经历的不同的旋转频率和 / 或不同的有效速率而分离，即使它们的速度具有相同的符号也是这样（即即使它们的线性移动沿相同的方向）。

[0118] 外加场可为电场或磁场。

[0119] 外加场可围绕固定的腔室旋转，或者相反，该外加场的取向可以是固定的（即静态电场或线性极化电磁场）并可旋转所述腔室。

[0120] 所述混合物可以是外消旋的、不纯的或对映体纯的。

[0121] 该外加场可通过布置在腔室周围的电极产生，或者可以是电磁束的场分量（例如与所述腔室共线）。所述场的旋转频率可为小于 1kHz，1-10kHz，10-100kHz，100kHz-1MHz，1-10MHz，10-100MHz，100MHz-1GHz，1-10GHz 或者高于 10GHz。所述频率可在 RF 范围内或者在微波范围内。

[0122] 两种手性物体的分离可持续进行，直到浓度梯度达到稳定态（持续的时间越长，梯度越稳定）。或者可使用时间选通切断方案 (time-gated cutoffscheme)，在该方案中将

分子从该腔室中的特定点（例如腔室的一端，或者从中点）释放。然后，该手性物体在选定的时间段内扩散通过容器的长度（根据它们的手性以不同的速度扩散），在该时间段结束时使扩散停止（通过中止所施加的场或者通过机械手段），并从达到期望纯度的区域（例如从分布曲线的尾部）收集分子。应当注意的是，期望的纯度越高，产率越低。

[0123] 可调节施加的时长，以权衡富集的浓度和处理量。即处理时间越长，浓度梯度越稳定（即浓度水平的统计噪声较低），但是处理量也较低，这是因为等量的物质将在更长的时长内富集。

[0124] 所述浓度梯度分布可以是指数分布、线性分布或非线性分布。

[0125] 可通过采用沿腔室长度方向不是常数的分离参数（例如场强，旋转频率，溶液性质例如粘度、pH 或者助溶剂浓度）获得非指数分布。

[0126] 可通过使化学分子（例如手性标记物）连接至所关注的分子来提高推进器效应（例如通过增大分子的偶极矩和 / 或它的旋转平移耦合因子）而改善（即提高）v/D 比（即分子的速度除以它的扩散常数）。还可连接该手性标记物，来改善其它系统性质（例如噪声、产率、纯度、处理量）。还可通过使分子经历共同的运动 (collective motion) 而改善（即提高）v/D 比，其中所述分子″感觉到″彼此并一致行动（从而作用于各个分子上的净力可相加，并且作用于该聚集体的扩散常数相对较小）。这种共同行动可通过化学技术（例如类液晶）或物理技术（例如铁磁性）或者它们的组合来实现。

[0127] 分子可处于溶液中、气体中或高压流体中（例如超临界 CO_2、N_2 或氩气）。

[0128] 可在容器中使用不同的溶剂。所述溶剂包括极性溶液，例如水，极性有机物（例如乙酸乙酯、乙腈、二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、醇 (R-OH，其中 R ＝ Cn)、二氯甲烷 (DCM)、甲氧基甲基醚、四氢呋喃 (THF) 等等），以及非极性溶液（例如四氯化碳 (CCl_4)，烷烃如环己烷、己烷或戊烷）等等。溶剂可具有不同的热动力学性质（例如温度、压力）或物理化学性质（例如不同的缓冲区、浓度、pH、分子溶解度、离子强度、粘度、同渗浓度）。

[0129] 可调节溶剂组成（例如 pH 水平）以优化推进器技术（例如中和该分子以确保每个分子的净电荷为 0）。

[0130] 如果溶剂是极性的（例如溶剂分子具有永久或者诱导电偶极），那么该溶剂分子可随着外加电场旋转，进而赋予所关注的分子（极性或者非极性的）角动量。并且凭借此角动量，所关注的分子可旋转并如上文所述基于它们的手性进行线性运动。

[0131] 该分离可在在腔室中沿着腔室的长度流动的溶液中或者在静态的（非流动的）溶液中完成。对于特定的应用，可在容器中建立逆流来对抗推进力，从而建立由分子克服的反作用阈值 (opposing threshold)。

[0132] 可改变和控制容器中的有效电场分布。这可通过固定的参数（例如管的形状、管的内径和外径、材料类型、溶剂的导电性或者 pH) 或者通过可调节的参数（例如通过调节外加场沿 z- 轴的频率，或者向环绕周围的各电极施加特定的电压，而不是仅向两个相对的电极施加峰值电压）来完成。两种示例性电压分布（对于顶部的高电压和底部的低电压，在左侧和右侧上的线性和三角法表示）示于图 6 中。

[0133] 纯化可以预定不变的模式进行（例如自动的，不使用反馈），或者可利用实时探测用于反馈的输出（或混合物的其它部分）的浓度（或其它参数）来控制和 / 或校准。

[0134] 所述设置可仅具有一个腔室或者具有多个腔室。可具有一个腔室串列或者多个并

行运转的串列。一个目标是在可能最短的时间内达到特定的纯度水平（即最大化处理量）。

[0135] 富集可仅沿一个方向进行（即仅一个对映异构体的浓度增加）或者沿两个方向进行（即纯化两种对映异构体）。

[0136] 串列中的所有腔室可具有相同的尺寸或者不同的尺寸（例如考虑到浓度的不均匀性）。

[0137] 从一个腔室到下一腔室，可仅转移分子或者可转移整个体积的溶液（流体混合物）。

[0138] 可将每个腔室体积的恰好一半转移至下一腔室，或者可转移小于该腔室一半的体积（即一部分特定腔室的体积保留在该腔室中）。

[0139] 可沿向前和向后的方向转移相同的体积（即对称转移），或者向前转移的体积可以与向后转移的体积不同（即不对称转移）。

[0140] 根据浓度梯度分布，可将不同的算法用于改善该系统的特定参数（例如纯度水平、纯度一致性、最短起始建立时间、总的处理量、在固定的时间内的处理量）。

[0141] 对于给定的腔室串列，可并行操作附加的腔室，以提高总的处理量。在图 7 的实例中，前三个腔室 202 是 204 的复制（除了最初的一组腔室之外；在这种情况下，N_0 的四个复制，N_1 的二个复制和 N_2 的一个复制），一部分所述复制的 N_2 的输出直接注入 80 最终的收集腔室中（而不是外消旋混合物）。然后对于每个时间步骤，可从最后的腔室中提取三倍的体积（即处理量增加了三倍），同时使最后的腔室的平均浓度在每个时间步骤之后保持恒定。复制的腔室能够补充在串列的开始、末端和 / 或中间的腔室的纯化。这些复制的腔室可在最初建立时仅为一个腔室或者为多个腔室提供复制腔室。

[0142] 在每个腔室中的浓度梯度最初可通过递增和顺次处理而建立（如图 5 中），或者对多个或者所有的腔室同时建立。所需的平均浓度也可在外部建立，然后同时装载到多个腔室中。

[0143] 这种梯度的最初建立可自动进行，或者可使用输出的实时探测和监视（或者溶液的其它部分）通过反馈来校准。

[0144] 可使用各种泵送机构（例如机械、压力或滤膜），将溶液和 / 或分子输入到每个容器中和 / 或从每个容器中收集（在富集之后）。

[0145] 输出的探测和监视可以光学方式进行（例如通过圆二色性、光学指数双折射、光学吸收或荧光），以化学方式进行（例如通过化学传感器或者手性柱或者选择器 (selectors) 或质谱）或以电子方式进行（例如通过手性选择电极）。所述探测和监视可实时进行或者在处理的终点进行。

[0146] 该系统（例如图 16 的软件 276) 可包括控制、管理或显示结果的软件。该系统还可包括计算和 / 或预测期望的性能或性能极限，或手性物体的平均速度，或手性物体的每种绝对构型的运动方向的软件。

[0147] 该系统可以是全自动的统包系统 (turnkey system)。该系统可包括特征或者模块例如样品制备、自动取样、微流体和级分收集。

[0148] 该系统可控制和 / 或优化环境参数（例如温度或压力）。可通过硬件或软件以及通过在线 / 远程访问调节这些参数。

[0149] 该系统可自动优化或者校准或监视各种控制参数（例如施加的电压、旋转的频

率、外加场的持续时间、使用哪种溶剂），从而优化性能参数（例如纯度、处理量、产率、总的运行时间、多步放大）。

[0150] 该系统可优化或监视各种运行的可靠性、可重复性和再现性。

[0151] 该系统可容许和／或管理使用不同的样品、溶剂或具有不同功能和应用的多个并行或者串行运转。

[0152] 分子的环境（流体、溶液或混合物）可以是不对称的或至少在一个尺寸方向上是各向异性的（例如各向异性凝胶）。

[0153] 各种扩散和对流减弱技术可用于溶剂、流体、介质或混合物（例如凝胶技术、成珠技术 (bead technology)、腔室的取向）。介质的性质是可变化的（例如用结合 C18 的二氧化硅和／或多孔与无孔介质装填）。

[0154] 可以小尺度（例如微观尺度）或者以大规模（例如批量）利用推进器效应。腔室可以是宏观尺度、微观尺度或者纳米尺度的。

[0155] 容器的横截面可以是圆形的、矩形的、三角形的或一些其它几何形状，从而使得能够进行实际的电极沉积并在内部获得最优的电场分布。

[0156] 如果外加场是旋转电场，可将电极置于外表面或内表面上，对于后者，电极可与溶液接触或者可将电极层叠以不与溶液接触。

[0157] 电极可为各种材料（例如金属、半导体），类型或形状（例如矩形、球形、从圆筒的中心向外径向蚀刻的），可选择电极的特征来优化电场分布和性质（例如改善击穿电压）。

[0158] 可减少电极数量以降低电子器件的成本，或者可增加电极数量以在容器内部获得更加均匀的电场分布。

[0159] 如图 8 所示，可通过提供电极 96（和电连接件 102）、流体连接件 94、环境监测器和控制器 100、探测区 98，完成腔室 92。根据应用，可大量制造这些部件，以组合形式和亚组合形式组装，以整体系统的方式送达或者以模块化子系统的方式送达，用户可以各种组合方式组合所述模块化子体系。部件的尺寸、构型、材料、成本和规模，以及它们的亚组合和组合可根据应用而变化。具体地，各个部件、亚组合和组合可以制成廉价的一次性形式，有时称为一次性部件或者简单称为一次性制品。有时还将部件或它们的亚组合（例如具有电极和流体连接件的腔室，或者一组具有电极和流体连接件的腔室）称为套筒 99。套筒可以是一次性制品。因此，在一些实例中，套筒可包括 (a) 容纳样品的一个或多个腔室 92（有时使用措辞“样品”来指代一定体积的含有手性物体的流体或溶液），(b) 周围所述一个或多个腔室布置以产生旋转电场的电极 96，(c) 注入样品或部分样品以及从所述一个或多个腔室提取样品或部分样品的流体互连件 94，(d) 监测样品或者部分样品的浓度的探测区 98，(e) 控制／监测环境参数（例如压力、温度）的一个或多个器件（例如局部传感器）100，和 (e) 与所述电极电接触的电互连件 102。

[0160] 可应用大量制造技术生产套筒。例如，腔室横截面可以是圆形的、矩形的、三角形的或一些其它几何形状，从而使得能够进行实际的电极沉积，并在内部获得最优的电场分布。如图 9 所示，所述一个或多个样品腔室 110 可为一个或多个毛细管。毛细管可为各种材料（例如玻璃、聚合物、石英），并且毛细管的所有或部分内表面可以是经涂覆的。样品腔室可为芯片上的微流体通道，所述微流体通道通过光刻形成或者通过层压多个材料层形成或者通过这两种方法的组合来形成。

[0161] 可将电极 112 放在样品腔室周围，并且沿轴向取向（即每个电极的长度尺寸方向平行于该腔室的纵轴），从而使得对映异构体（和容纳所述对映异构体的流体）沿纵向（沿着轴向）移动（流动）。在一些实例中，电极的取向可垂直于腔室的纵轴，从而使得对映异构体在分离期间以横切溶液或流体的流动方向的方式移动（例如横穿 Y- 接头）。可将电极以既不平行也不垂直的角度放在样品腔室的周围。所述电极中的一个或者多个电极可以是交流电驱动的线圈，当 AC 场的波长接近该线圈的直径时所述线圈使对映异构体沿着流体流动方向纵向移动。可将管状接地护罩 (tubular ground shield)114 置于电极周围。

[0162] 样品腔室可具有一组连续的电极，所述电极沿着腔室的全长延伸并一直沿着腔室的长度方向产生穿过所述腔室的均匀场。如图 20、21 所示，在一些实例中，样品腔室可具有离散的电极组 302、304、306、308（各电极组仅沿着腔室的长度占据特定的亚长度 (sub-length)）。不同的电极组可产生具有相同或者不同参数的旋转电场 310、312。

[0163] 除了使用电极之外，可通过沿着样品腔室轴向传播的圆偏振微波产生旋转电场，其中所述样品腔室起到波导管的作用。

[0164] 如图 22 所示，在一些制造套筒的方式中，芯片可具有多个腔室 120，所述腔室各自的末端为 T- 接头或 Y- 接头 122。相对于溶液（或流体）的流动方向 128 每个腔室上的电极 124 产生横向旋转场 126。在这种布置中，对映异构体通过推进器效应沿着每个样品腔室的边缘富集，然后在接头处物理分离 130、132，并在两个相对的方向上沿着导管 133 流走。如图 23 中所示，这种构型可以在单个（或者多个）芯片上重复 134，并组织成树，从而达到期望的富集因子。

[0165] 所述一次性套筒可以与可获得的具有合适流体互连件的液相色谱设备相容。典型的连接件可为套口或者螺杆装配件。

[0166] 例如，返回到图 9，毛细管 110 可被一组电极 112 包围。该组件可通过较大的管件 114 保持在一起。对于高频操作，该管件可以是金属的以用作接地护罩。对于高电压操作，较大的管件可为介电材料。如图 10 中所示，可将图 9 的两个或者多个组件编组，从而形成具有电极 115，117 的样品腔室的束 113（有时将所述束称为柱）。对于该柱，可能的几何结构是六方密排结构。

[0167] 如图 11 中所示，可将毛细管在柱 119 中捆束在一起，并终止于例如套口流体装配件 121、123，从而形成能够容易地插入和移出较大系统的一次性套筒。

[0168] 套筒的电极和电源（未示出）之间的电连接可通过一束金属线 130 完成（图 12）并且在电源末端具有连接件 133，所述金属线在柱上永久性连接于电极（并且在这种情况下为一次性套筒的一部分）。如图 13 中所示，在一些实施例中，所述连接可通过刚性或柔性印刷电路板 134 或者通过作为一次性制品的一部分的弹性体连接件完成。所述导体的一端或两端可终止于接头 (adapter)，以易于连接或者断开 (plug-n-play)。含有一个或者多个毛细管组件、流体连接件和电连接件的这种柱 119 能够以一次性制品的形式大量制备，可组装该一次性制品的多个复制品，以形成完整的分离设备。

[0169] 如图 14 和 15 中所示，在一些实施方案中，可将电极 136 和电连接件 138 集成在印刷电路板 140(PCB) 上，从而降低一次性制品的成本。例如，刚性 PCB 可具有 10 个电路层，并且可为 1/8″ 厚。PCB 中的通孔 142 将容许毛细管腔室 110 通过，并在 PCB 的每个层中形成电极图案。可将多个 PCB 堆叠，从而形成具有选定长度的样品腔室。流体和电互连件可

如上所述。在该实例中，该一次性制品可为毛细管和连接至该毛细管的流体互连件。

[0170] 如图 17 和 18 中所示，在更综合的集成方法中，微流体分离器件 150 可由以下物质制造：例如玻璃、石英、聚合物、环氧或弹性体。电极 152、154、156、158 沉积在每个通道 160 的角上或附近，以施加旋转电场 E，从而实现沿着该腔室长度的纵向分离 161。所述电极可与容纳在样品腔室中的介质（流体）接触或隔绝。在一些实施方案中，通道横截面是方形的，如图 17 中所示。样品腔室的侧壁 164、166 可以与顶部或者底部基板 168、170 是相同或者不同的材料。顶部和底部基板 168、170 可以是相同或者不同的材料。如图 18 和 19 中所示，这种具有电极的样品腔室的阵列 170 可通过光刻、LIGA(x- 射线平板印刷）、模塑、冲压和 / 或印刷方法制备。互连的样品腔室可限定直的或者盘旋的（如图 19）或者任何其它路径。样品腔室可为单通道或者可具有一个或者多个 T- 接头或 Y- 接头。在利用横向推进器效应操作的设备上，一系列通道和接头能够以高纯度递次分离对映异构体。

[0171] 如图 24 中所示，连接至腔室 184 的流体连接件 180、182 可包括管件端口，例如 Upchurch Nanoports。塑料外壳 183 可连接至微通道设备，从而提供用来连接管件的模塑装配件。

[0172] 如图 25 中所示，电连接件可为尾端连接件、弹性体连接件、弹簧单高跷针 (pogo pins) 或其它器件 190，以与图案化电极的接触垫片 192 接触。流体和电连接件两者均可使用蛤壳式设备 (clamshell device) 制成，该设备在流体端口周围机械地形成密封并与接合垫片良好地接触。在这种情况下，一次性制品可为没有蛤壳的微通道设备。

[0173] 本申请描述的分离技术具有极其宽泛的可能应用。

[0174] 在一些应用中，该系统能够通过测定分子响应外加电场而移动的方向来判定分子的绝对构型。在该应用中，混合物可为不纯的或者可为对映体纯的。

[0175] 可将电场的旋转反转（使用软件或者硬件），从而证实绝对构型的判定，这是因为当电场反转时所关注的手性分子应沿着相反的方向移动。

[0176] 本申请所述的分离技术（有时宽泛地简称为 " 该技术 "）可用作独立的分离系统或者作为另一手性分离技术（例如高效液相色谱、HPLC）的附加装置。例如，可将该电场施加到手性 HPLC 柱上（用于另外的富集）。

[0177] 该技术可用作标准 HPLC 柱的附加装置（从而一步实现尺寸和手性的分离）。

[0178] 该技术或者所实现的分离可用于分析化学（例如药物发现和药物开发）和 / 或药物制造。也可用于诊断应用，例如探测和 / 或定量蛋白质 / 肽上的各种翻译后修饰 (post-translational modifications)（例如糖基化、磷酸化），或者 DNA 上类似的修饰（例如甲基化）和其它次生应用，或者疾病状态的生物标记。该技术或者所实现的分离还可用于化学品制造应用（例如委托合成 (customsynthesis)、批量富集 (batch enrichment)），精细化学品或合成中间体制造，农用化学品，石油化工产品，或香料和芳香剂。

[0179] 该物体可为连接有手性标记物的非手性物体。

[0180] 可将该技术用于已知分子或者目前未知的分子或者在涉及到本申请所述的分离技术时具有未知性质的已知分子。

[0181] 对于已知分子，该系统可以预先模拟，以预测、调节和 / 或优化性能，或者探测所述分子在溶液中存在或者不存在。

[0182] 对于未知分子或者具有未知性质的分子，该系统可用于后期分析，以探测、判定和

/ 或量化所述手性物体的组成和 / 或具体特征。

[0183] 所述分析可包括测定分子的绝对构型，分子在混合物中存在或者不存在，分子的推进器效率，分子的立构中心数及其对分子的推进器性质的贡献，或者定量测量混合物的对映异构体过量。样品的手性可通过如下方法量化：例如以时间选通模式施加用于平移的力，然后测量作用于该分子用于线性移动或者对抗线性移动的阻力。

[0184] 可测量形成的梯度，来推断手性物体的电偶极矩特征、手性物体的推进器性质、和 / 或手性物体与溶剂或者其它分子的相互作用。

[0185] 该技术和 / 或类似的设置可用于电旋转化学 (electrorotary chemistry)(例如在旋转电场存在下和 / 或由于旋转电场引起的化学作用)，例如手性合成、催化作用以及其它催化反应和应用，通过分离和 / 或运送反应的中间体或产物使反应平衡偏移，或者通过配合反应物的旋转操控具体反应物的反应概率。该技术和 / 或类似的设置也可用于电旋转化学，以研究分子间相互作用，或者探测具体的分子和 / 或它们的反应 (例如将推进器物体连接到单个分子上，然后研究它在反应过程中的性质)。

[0186] 该系统和技术可用于手性分子和物体的分离、分选、运送、纯化和 / 或操控。

[0187] 此外，可操控某些涉及手性分子的化学反应 (例如通过改变手性分子在某个区域的浓度)。或者可利用连续的浓度梯度，将不同浓度的分子施加到平行的阵列 (例如表面受体阵列) 并同时获得多重结果 (而不必每次以不同浓度的手性分子进行实验)。

[0188] 在一些应用中，该方法可用于利用推进器效应从非手性杂质分离和 / 或纯化手性分子，从而从含有污染物的初始混合物中取出所关注的手性分子。

[0189] 可将类似的方法或者技术应用于除对映异构体之外的其它分子或者物体，无论是手性的还是非手性的 (在这种情况下可连接手性标记物以使之具有手性)，例如 DNA、RNA、蛋白质、蛋白质翻译后修饰 (PTM)、肽、氨基酸、病毒、细菌或细胞。这些手性标记物可为自组装的、自活化的或预活化的分子或物体。

[0190] 具有不同的离散推进器效率的多个手性标记物可用于多路测定 (multiplex assay)。

[0191] 手性标记物可用于集中和富集所关注的细胞和分子的样品基质。

[0192] 推进器分子可共轭连接至抗体或者核酸以提供分析物选择性。可通过推进器夹层构型来赋予额外的特异性，由此两个结合事件必须在功能化推进器形成之前发生。例如，非手性共轭物 (conjugate) 能够将配体上的离散表位作为目标。目标分子的存在导致两个相近的非手性共轭物结合，这种结合产生了手性推进器。

[0193] 适体结构可设计为目标活化手性标记物。未束缚的适体可为非手性或手性的，并在目标分子的存在下分别变成手性的或者相反手性的。

[0194] 也可在生物分子中诱导所述推进器效应，而不需要手性标记物。分子间相互作用 (抗体 - 抗原、蛋白质 - 蛋白质、蛋白质 - 核酸) 能够诱导构象变化。这些变化中的一些可改变复合物的表观推进器效率，并且能够利用。可调节物理化学条件来提高束缚和未束缚的目标分子之间的效应。例如，高压能够减小分子的波动并使复合物刚性化。

[0195] 该技术使得能够以各种方式发现治疗组合物。一些实例如下所述。

[0196] 此前已分离出了 Skelaxin™(美他沙酮，(+-)-5-[(3,5- 二甲基苯氧基) 甲基] 噁唑烷 -2- 酮，CAS 登录号 = [1665-48-1])(附录 B)，并确定为它的两种对映异构体的外消

旋混合物。本申请所述的方法/装置能够将前述已知的外消旋混合物（美他沙酮）分离成它的纯化立体异构体组分（该组分具有不同的生物学性质和/或毒理学性质）以及具有治疗用途优选的性质的对映异构体。掺入了美他沙酮的优选对映异构体的"活性试剂"，当以单独或者与其它化合物、单质或混合物组合的方式对患者给药时，会直接或者间接地给予患者期望的生理学效果。间接的生理学效果可通过代谢或者其它间接机理产生。当活性试剂是化合物时，包括盐，游离的化合物或盐的溶剂化物（包括水合物），该化合物的结晶形式、非结晶形式和任何多晶形物。所有的形式都是可预期的，与获得该形式所使用的方法无关。美他沙酮或其它活性试剂的优选立体异构体的所有形式（例如活性试剂的溶剂化物、旋光异构体、对映异构体形式、多晶形物、游离化合物和盐）可单独或者以组合的形式使用。

[0197] 除了纯化和分离美他沙酮的未知光学纯的对映异构体之外，所述技术还可用于纯化或者分离其它已知的光学活性分子。

[0198] 该技术将生物活性物质的立体异构体混合物分离成纯化的立体异构体组分，所述组分具有不同的生物学和/或毒理学性质，这使得一种纯化的立体异构体对于治疗用途而言可指定为"优选的"。掺入了这种对于治疗用途优选的立体异构体的"活性试剂"，当以单独或者与另一化合物、单质或者混合物结合的方式向患者给药时，直接或者间接地给予患者期望的生理学效果。间接的生理学效果可通过代谢或者其它间接机理产生。当活性试剂是化合物时，包括盐，游离的化合物或盐的溶剂化物（包括水合物），该化合物的结晶形式、非结晶形式和任何多晶形物。所有的形式都是可预期的，与获得该形式所使用的方法无关。该生物活性物质的纯化优选立体异构体的所有形式（例如活性试剂的溶剂化物、多晶形物、游离化合物和盐）可单独或者以组合的形式使用。

[0199] 除了纯化手性生物活性物质之外，该技术还可用于纯化手性化学中间体。可通过使用上述方法/装置的工艺而纯化成光学纯形式的手性物质的实例包含在以下书籍中："Chiral Drugs"，Cynthia A.Challener ed.，AshgatePublishing Ltd.，2001（及其参考文献）和"Chiral Intermediates"，Cynthia A.Challener ed.，Ashgate Publishing Ltd.，2001（及其参考文献）。可通过使用上述方法/装置的工艺纯化成光学纯形式的其它已知手性物质描述于以下书籍中："Chirality in Drug Research"，Eric Francotte and Wolfgang Lindner eds.，Wiley-VCH，2007（及其参考文献），"Fine Chemicals"，Peter Polak，Wiley，2007（及其参考文献），和"The Merck Index(14th edition)"，Merck ResearchLaboratories，2006（及其参考文献）。在此引入所引用的书籍及其引用的参考文献作为参考。

[0200] 可通过该技术纯化成光学纯形式的其它示例性手性分子列于表1和2中（附录D）。对于可通过使用上述技术的工艺纯化成光学纯形式的已知和未知手性分子，以上引用的5篇参考文献、表1、表2和包含在其中的手性分子实例仅以示例性方式给出，并不意图限制可施用该技术的分子的范围。

[0201] 其它实施方案也落在所附权利要求的范围内。

[0202] 附录A（实施例）

[0203] 将6个铜线电极布置在熔融石英毛细管周围（图1）。通过G10高介电材料将电极和毛细管固定在适当的位置，从而防止电极之间弧光放电。该毛细管（Polymicro，

O.D.665μm,LD.150μm)连接至用于引入样品的泵(KDS-210)和注入阀门。通过将样品体积分成两半以及使在先部分和在后部分进入联合CD/UV探测器(Jasco CD-2095),探测所形成的对映异构体富集。

[0204] 将1,1′-二-2-萘酚-双(三氟甲烷磺酸盐(酯))(sigma-aldrich#514292)的外消旋混合物注入到电极(200nl@～0.5mg/ml,环己烷)包围的毛细管中。使样品在室温经受10,000伏特峰值-峰值(peak-peak)和40KHz的旋转场的作用17小时。对于样品的在先部分和在后部分(各自约为100nl),记录吸光率和CD测量结果(都在290nm进行)。参比混合物的测量结果(CD:吸光率)为+0.022:2.038,在先部分为-0.004:0.446,在后部分为+0.010:0.326。由于泰勒分散(Taylor dispersion)和样品稀释,分离后的测量结果是非定量的。结果表明的确发生了分离,并且预期的推进器立体异构体沿正确的方向移动。

[0205] 以52-小时分离重复该实验。样品流速从4ul/min降至2ul/min。对于在先部分和在后部分,记录的测量结果为-0.014:1.905和+0.008:1.584。参比结果为+0.022:2.038。结果与第一次实验一致。

[0206] 在另一实验中,使用常规的化合物,该化合物根据以下文献中所述的方法合成:Van Es,J.J.G.S.et al.Synthesis and characterization of opticallyactive cyclic 6,6′-dinitro-1,1′-binaphthyl-2,2′-diethers(Tetrahedron Asymmetry8,1825-1831(1997))。2,2′-(1,3-丙二氧基)-6,6′-二硝基-1,1′-联萘的外消旋混合物(1b)和2,2′-(1,4-丁二氧基)-6,6′-二硝基-1,1′-联萘(1a+,1a-)的光学纯的异构体。

[0207] 在另外的实验中,以约0.5mg/ml的浓度将化合物Ib溶于环己烷中。将200纳升注入到电极包围的毛细管区域中,并在室温施加旋转电场70小时。在303nm测量在先部分和在后部分,并与原料作比较。结果如图26中的图所示,该图说明在第一峰的洗脱过程中CD值与吸光率是反相关的,然后在第二峰洗脱的过程中显示出正相关。原料的CD值为0.001,吸光率为1.577。

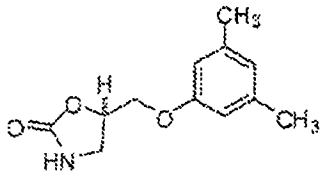
[0208] 将前面的实验重复110小时,收集到250nl的部分,并将其连续注入到探测器中。对于第一峰,该峰的测量结果是CD=-0.009,吸光率=1.30(图2),这与前面的实验中观察到的结果一致(图27)。由于样品收集管不够,没有观察到第二峰。

[0209] 在低电压和高频率下分离的演示示于图28中。10cm长的毛细管(100μm内径,360μm外径)用作样品腔室。使用粘合剂将四个电极(32g磁导线)固定在毛细管周围。信号发生器在1V下提供正弦信号,该信号通过4路分配器(splitter)并在样品腔室放大至36V峰-峰值。通过调节从分配器到放大器(Minicircuits ZHL-03-5WF)的电缆长度而实现了90°的相移。将环己烷中0.15mg/ml的氨基联萘(amino binap)样品通过Rheodyne样品注射器阀注入到毛细管中,并引入到电极区域。将旋转电场开启40小时,然后如上文所述进行洗脱。结果表明,相对于外消旋原料(峰洗脱～500),在先部分(峰洗脱～1600)富集了(-)对映异构体。在后部分(峰洗脱-2500)富集了(+)对映异构体。洗脱的时间是没有意义的,因为每个样品是连续注入的,而探测器是连续收集数据的。在250nm使用Jasco CD-2095探测器监测吸光率和CD值。

[0210] 在300MHz重复相同的实验步骤,如所预期的,没有得到对映异构体的富集(数据未示出)。这是因为该电场的异相旋转而没有形成推进器运动。

[0211] 附录 B(手性分子美他沙酮)

[0212]



[0213] 美他沙酮

[0214] (Skelaxin®,King Pharmaceuticals)

[0215] 2006US 销售额= $480,000,000

[0216] 可商购自化学品供应商

[0217] 附录 C(示例性手性分子)

[0218] 表 1

[0219]

以外消旋形式出售的药物 (示例性商标名)	通用名	外消旋 CAS
Prevacid	Lansoprazole	103577-45-3
Effexor XR	Venlafaxine	93413-69-5
Norvasc	Amlodipine	88150-42-9
Protonix	Pantoprazole	102625-70-7
Wellbutrin XL	Bupropion	34841-39-9
Toprol XL	Metoprolol	37350-58-6
Zyrtec (3 forms in Top 200)	Cetirizine	83881-51-0
Coreg	Carvedilol	72956-09-3
Adderall XR	Amphetamine	300-62-9
Aciphex	Rabeprazole	117976-89-3
Concerta (Ritalin)	Methylphenidate	113-45-1
Aricept	Donepezil	120014-06-4
Zofran	Ondansetron	99614-02-5
Provigil	Modafinil	68693-11-8
Skelaxin	Metaxalone	1665-48-1
Allegra	Fexofenadine	83799-24-0
Ditropan XL	Oxybutynin	5633-20-5
Astelin	Azelastine	58581-89-8
		73590-58-6
Prilosec	Omeprazole	
Coumadin	Warfarin	81-81-2

[0220] 表 2

[0221]

以外消旋形式出售的药物 (示例性商标名)	通用名	光学纯 CAS
Lipitor	Atorvastatin	134523-00-5
Nexium	Esomeprazole	161796-78-7
Singulair	Montelukast	158966-92-8
Plavix	Clopidogrel	113665-84-2
Zocor	Simvastatin	79902-63-9
Lexapro	Escitalopram	128196-01-0
Zoloft	Sertraline	79617-96-2
Topamax	Topiramate	97240-79-4
Levaquin	Levofloxacin	100986-85-4
Valtrex	Valacyclovir	124832-27-5

[0222]

Zetia	Ezetimibe	163222-33-1
Cymbalta	Duloxetine	136434-34-9
Crestor	Rosuvastatin	287714-41-4
Diovan	Valsartan	137862-53-4
Nasonex	Mometasone	105102-22-5
Flomax	Tamsulosin	106133-20-4
Omnicef	Cefdinir	91832-40-5
Altace	Ramipril	87333-19-5
Oxycontin	Oxycodone	76-42-6
Lyrica	Pregabalin	148553-50-8
Spiriva	Tiotropium	186691-13-4
Detrol	Tolterodine	124937-51-5
Lunesta	Eszopiclone	138729-47-2
Synthroid	Levothyroxine	51-48-9
Strattera	Atomoxetine	83015-26-3
Pravachol	Pravastatin	81093-37-0
Pulmicort	Budesonide	51333-22-3
Yasmin	Drospirenone	67392-87-4
Keppra	Levetiracetam	102767-28-2
Flovent	Fluticasone	80474-14-2
Prograf	Tacrolimus; FK-506; Fujimycin	104987-11-3
Xalatan	Latanoprost	130209-82-4
Cialis	Tadalafil	171596-29-5
Reyataz	Atazanavir	198904-31-3
Kaletra	Lopinavir	192725-17-0
Avelox	Moxifloxacin	354812-41-2
Paxil	Paroxetine	61869-08-7
Xopenex	Levalbuterol	18559-94-9
Sustiva	Efavirenz	154598-52-4
Nasacort	Triamcinolone	124-94-7
Norvir	Ritonavir	155213-67-5
Viread	Tenofovir	147127-20-6
Zyvox	Linezolid	165800-03-3
Relpax	Eletriptan	143322-58-1
Lumigan	Bimatoprost	155206-00-1
Zithromax	Azithromycin	83905-01-5
Mirapex	Pramipexole	104632-26-0
Avodart	Dutasteride	164656-23-9
Casodex	Bicalutamide	90357-06-5
Vigamox	Moxifloxacin	354812-41-2
Lescol	Fluvastatin	93957-54-1
Tussionex	Hydrocodone	125-29-1
Sensipar	Cinacalcet	226256-56-0
Inderal	Propranolol	525-66-6
Prilosec	Omeprazole	73590-58-6
Biaxin	Clarithromycin	81103-11-9
Nebcin	Tobramycin	32986-56-4
Proscar	Finasteride	98319-26-7
Kadian	Morphine	57-27-2
Codeine	Codeine	76-57-3
Travatan	Travoprost	157283-68-6
Dovonex	Calcipotriol	112965-21-6
Zomig	Zolmitriptan	139264-17-8
Suboxone	Buprenorphine	52485-79-7
Taxol	Paclitaxel	33069-62-4
Dexamethasone	Dexamethasone	50-02-2

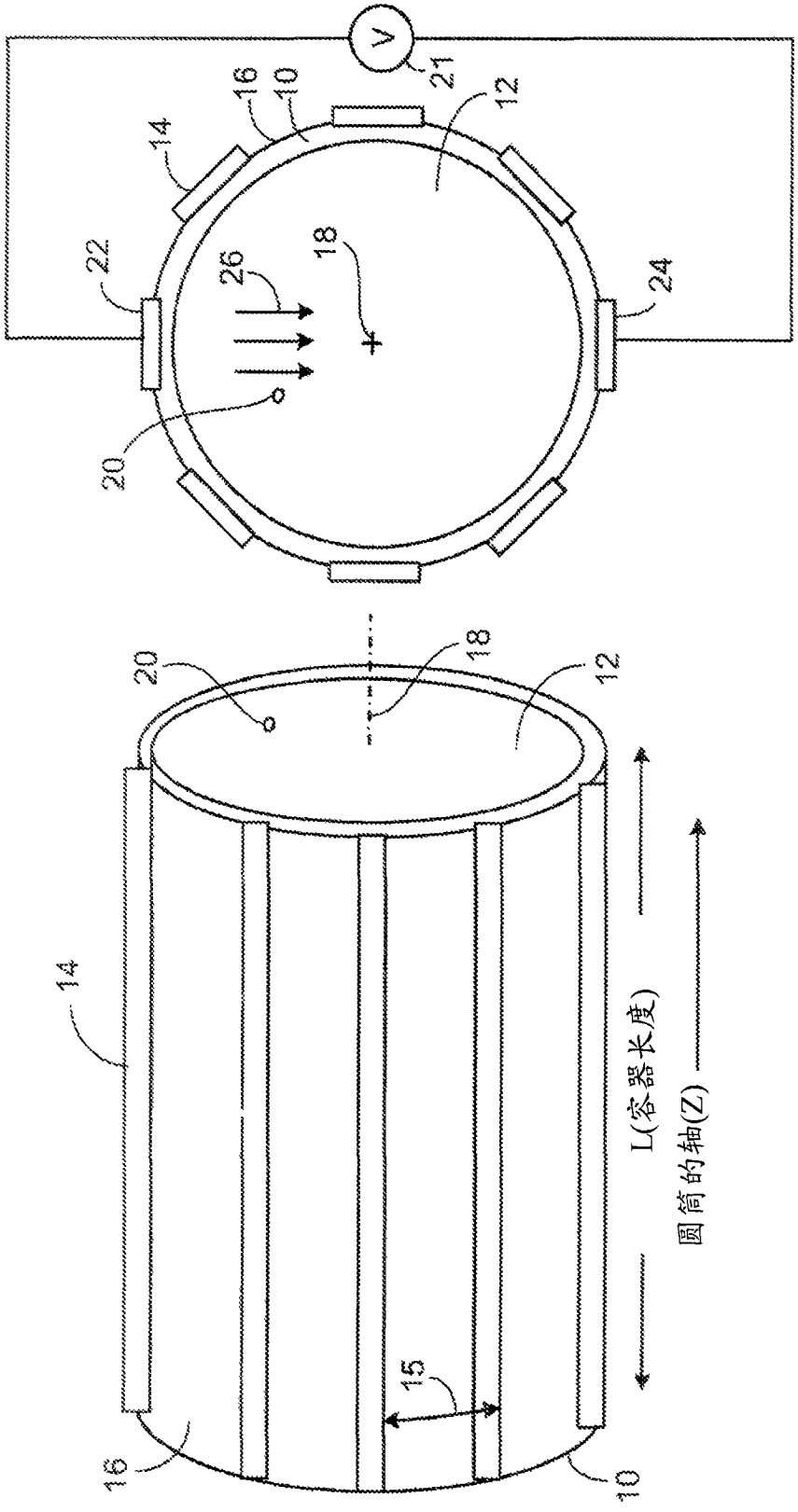


图 1

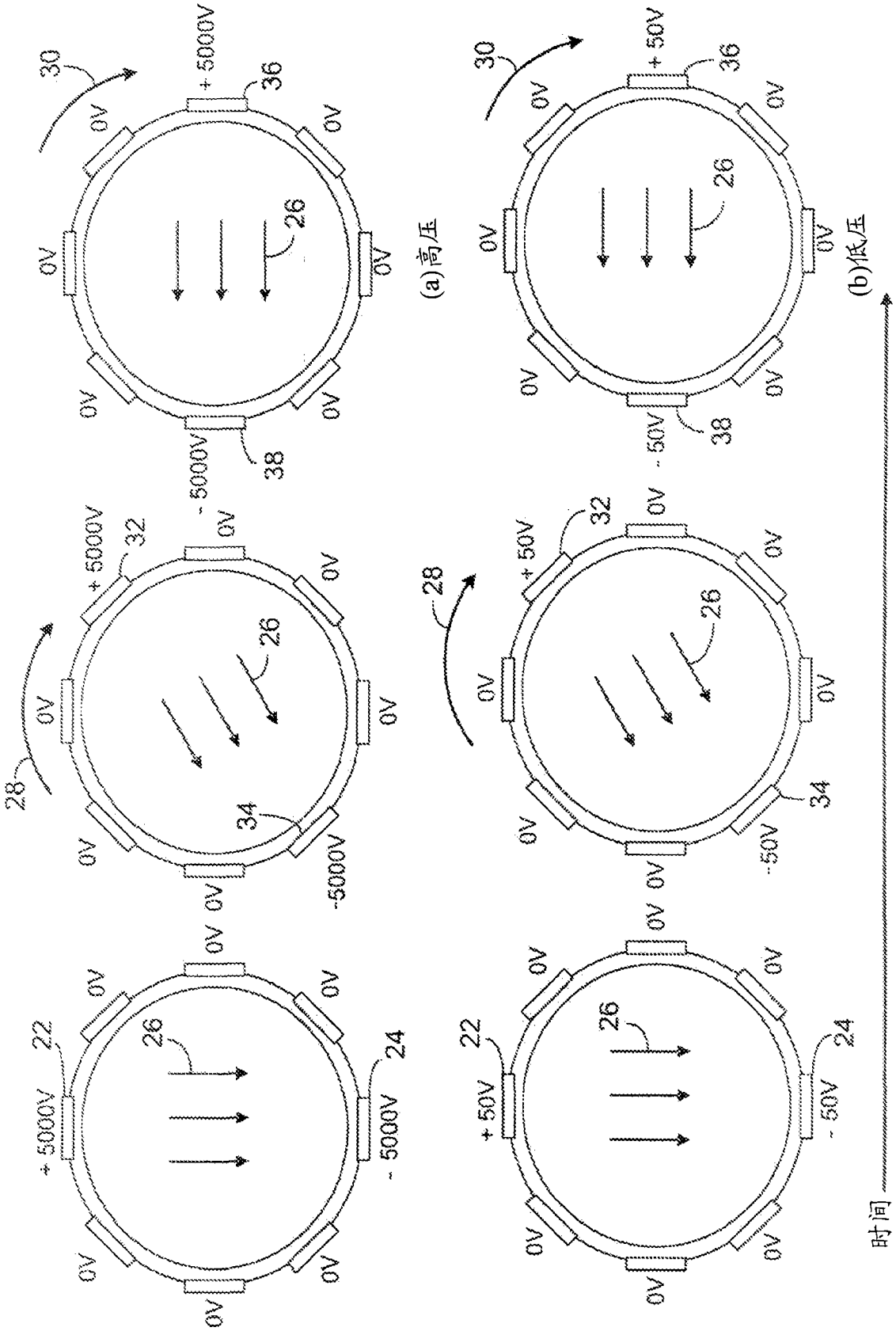


图 2

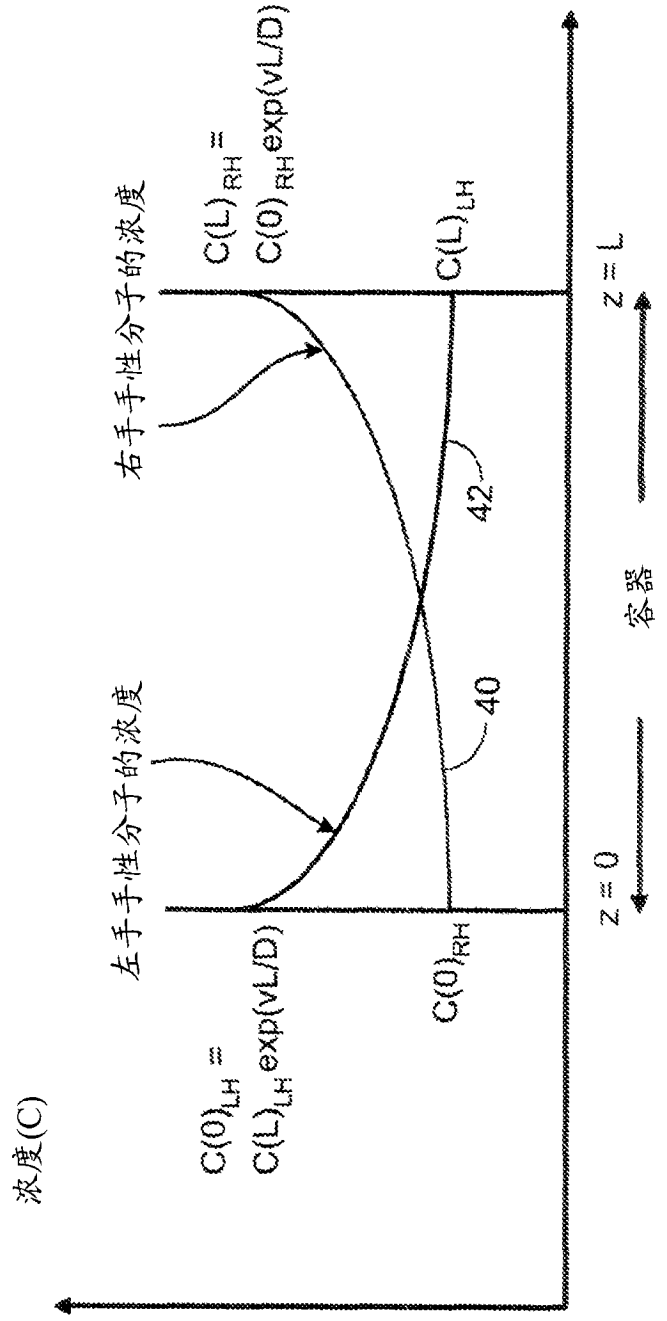

浓度(C)
左手手性分子的浓度
右手手性分子的浓度
C(0)LH = C(L)LH exp(vL/D)
C(L)RH = C(0)RH exp(vL/D)
C(0)RH
C(L)LH
40
42
z = 0
z = L
容器

图 3

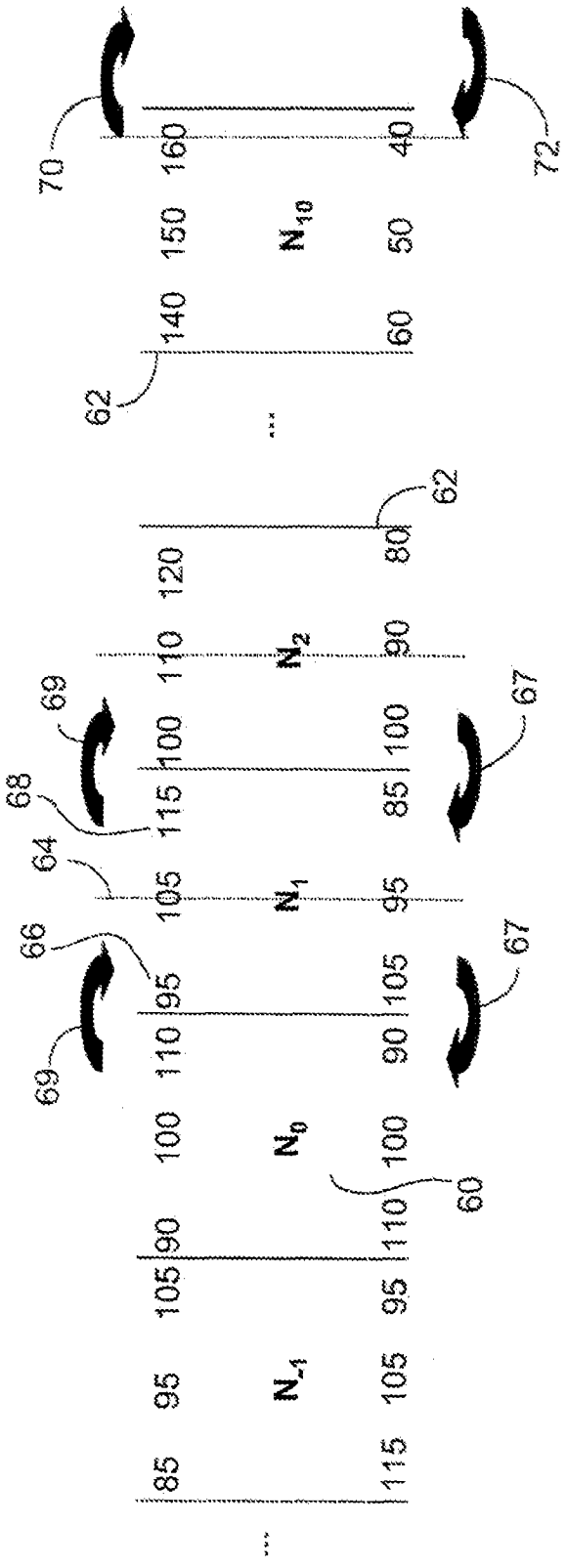

70
72
160
40
150
50
140
60
62
N_{10}
62
80
120
110
90
N_2
69
67
68
64
100
85
115
105
95
N_1
66
69
67
95
105
110
90
100
100
90
110
60
N_0
105
95
95
105
85
115
N_{-1}

图 4

时间	N_0 (V)	N_1 (V)	N_2(V)	N_3(V)	N_4(V) ...
t_1	10				
t_2	10	5			
t_3	10	10			
t_4	10	5	5		
t_5	10	10	5		
t_6	10	5	10		
t_7	10	10	5	5	
t_8	10	5	10	5	
t_9	10	10	5	10	
t_{10}	10	5	10	5	5
t_{11}	10	10	5	10	5
t_{12}	10	5	10	5	10
t_{13}	...				

每个腔室的总体积 = 10(任意单位)

图 5

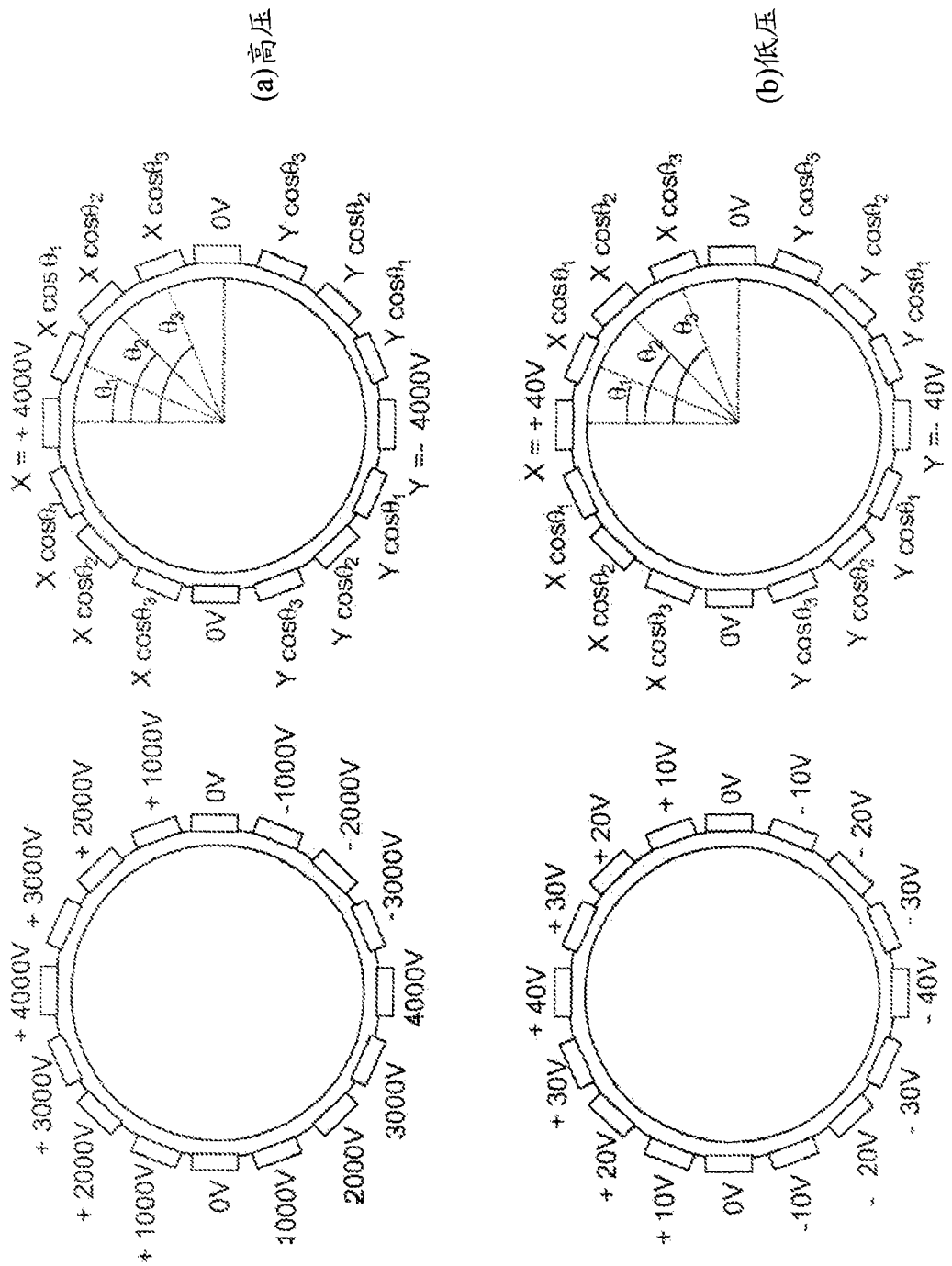

(a)高压
X = + 4000V
X cosθ1
X cosθ2
X cosθ3
0V
Y cosθ3
Y cosθ2
Y cosθ1
Y = - 4000V
+ 4000V
+ 3000V
+ 2000V
+ 1000V
0V
-1000V
-2000V
-3000V
4000V
(b)低压
X = + 40V
Y = - 40V
+ 40V
+ 30V
+ 20V
+ 10V
0V
-10V
-20V
-30V
-40V

图 6

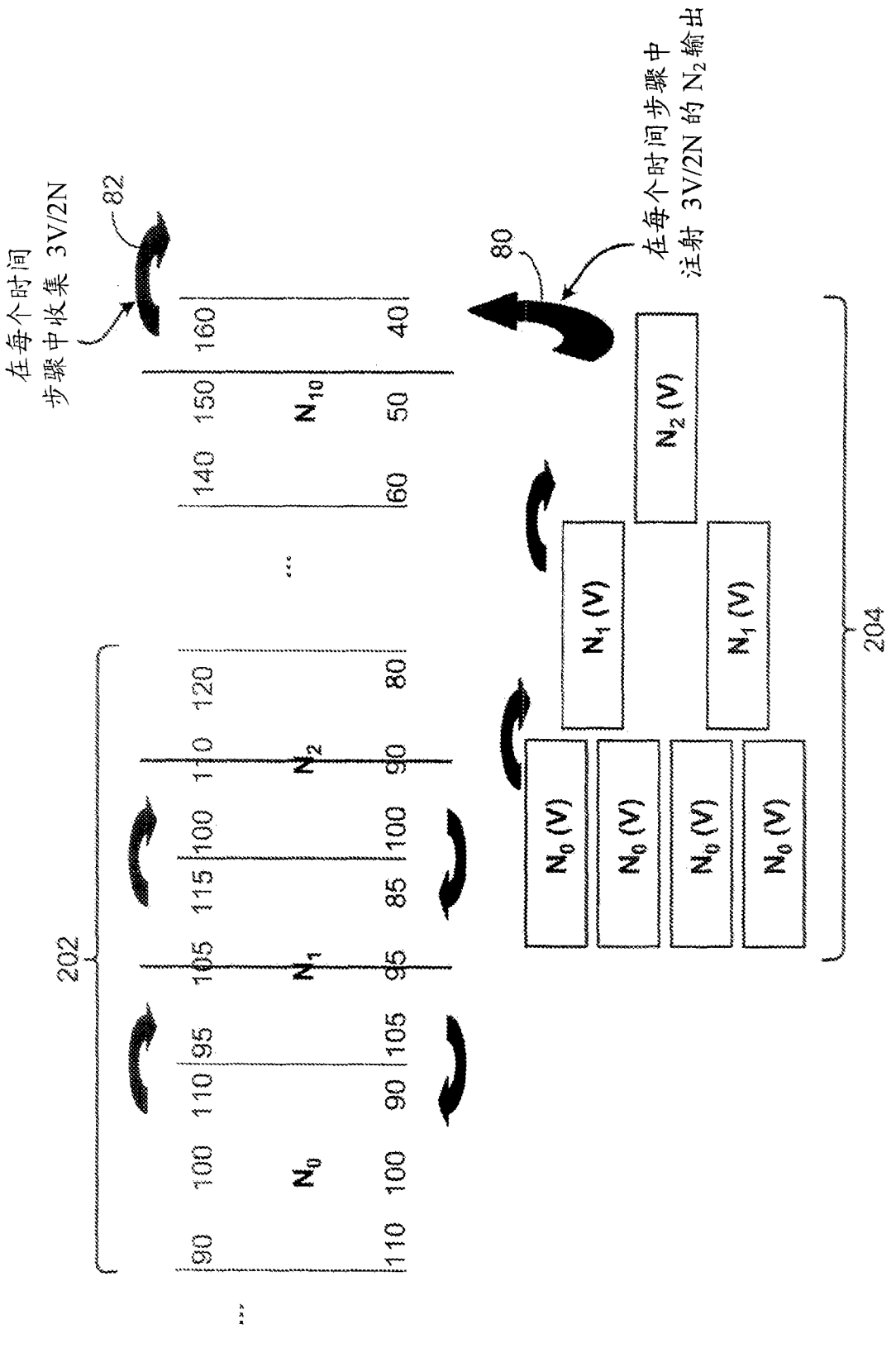

在每个时间
步骤中收集 3V/2N
82
80
在每个时间步骤中
注射 3V/2N 的 N_2 输出
202
204
N_0
N_1
N_2
N_{10}
N_0 (V)
N_1 (V)
N_2 (V)

图 7

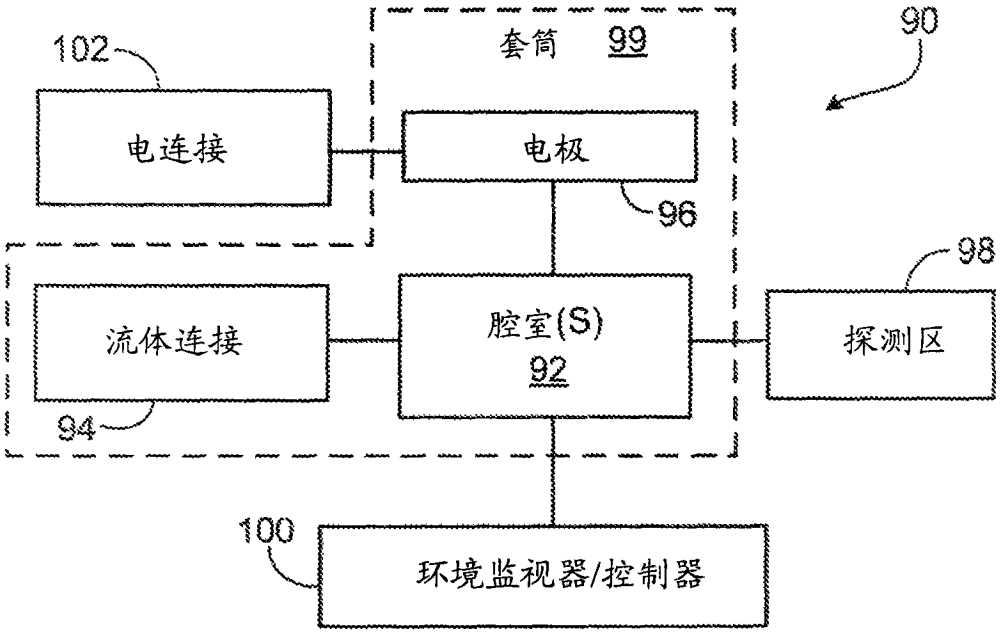

套筒 99
90
102
电连接
电极
96
98
流体连接
腔室(S)
92
探测区
94
100
环境监视器/控制器

图 8

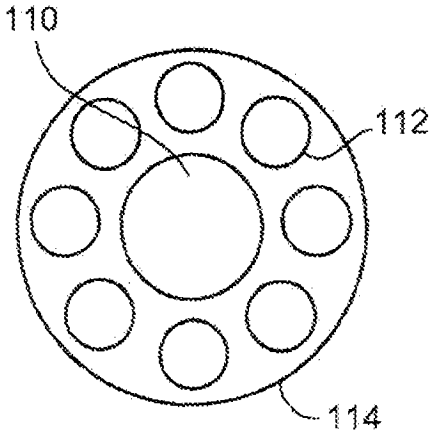

110
112
114

图 9

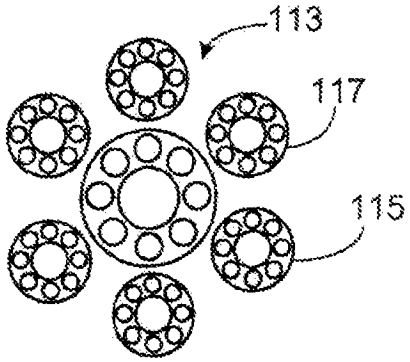

113
117
115

图 10

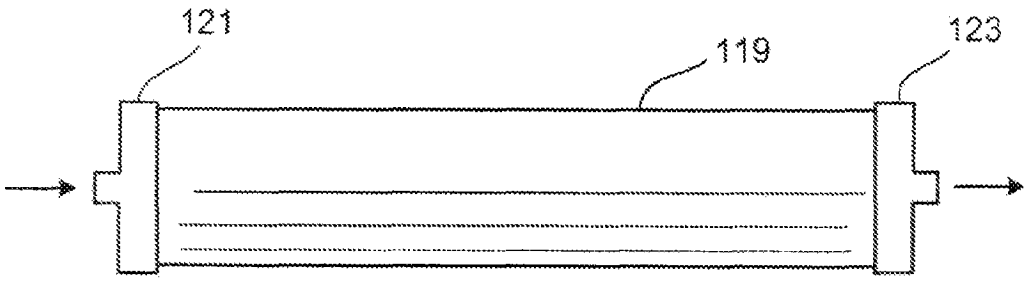

121
119
123

图 11

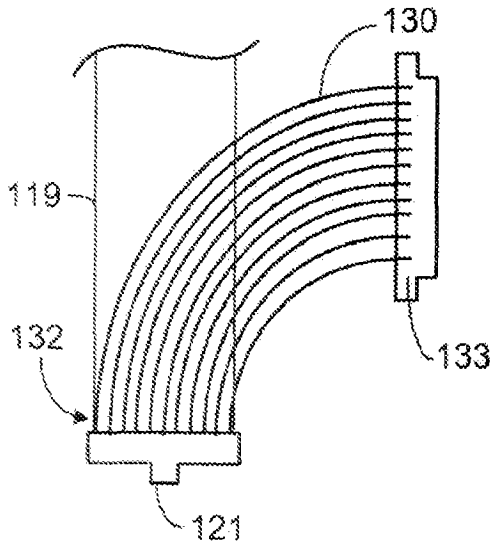


图 12

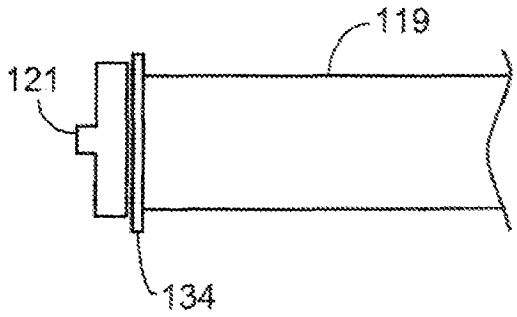


图 13

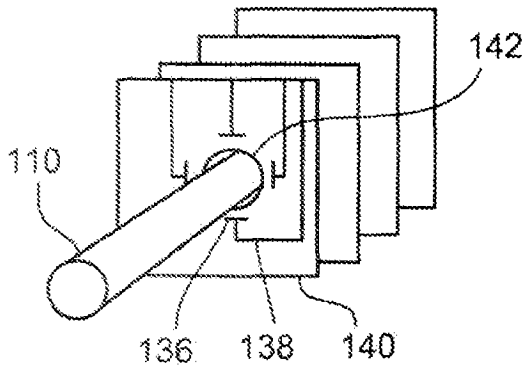


图 14

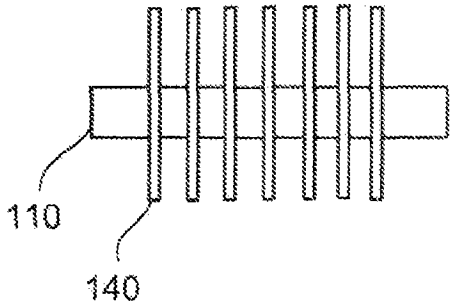


图 15

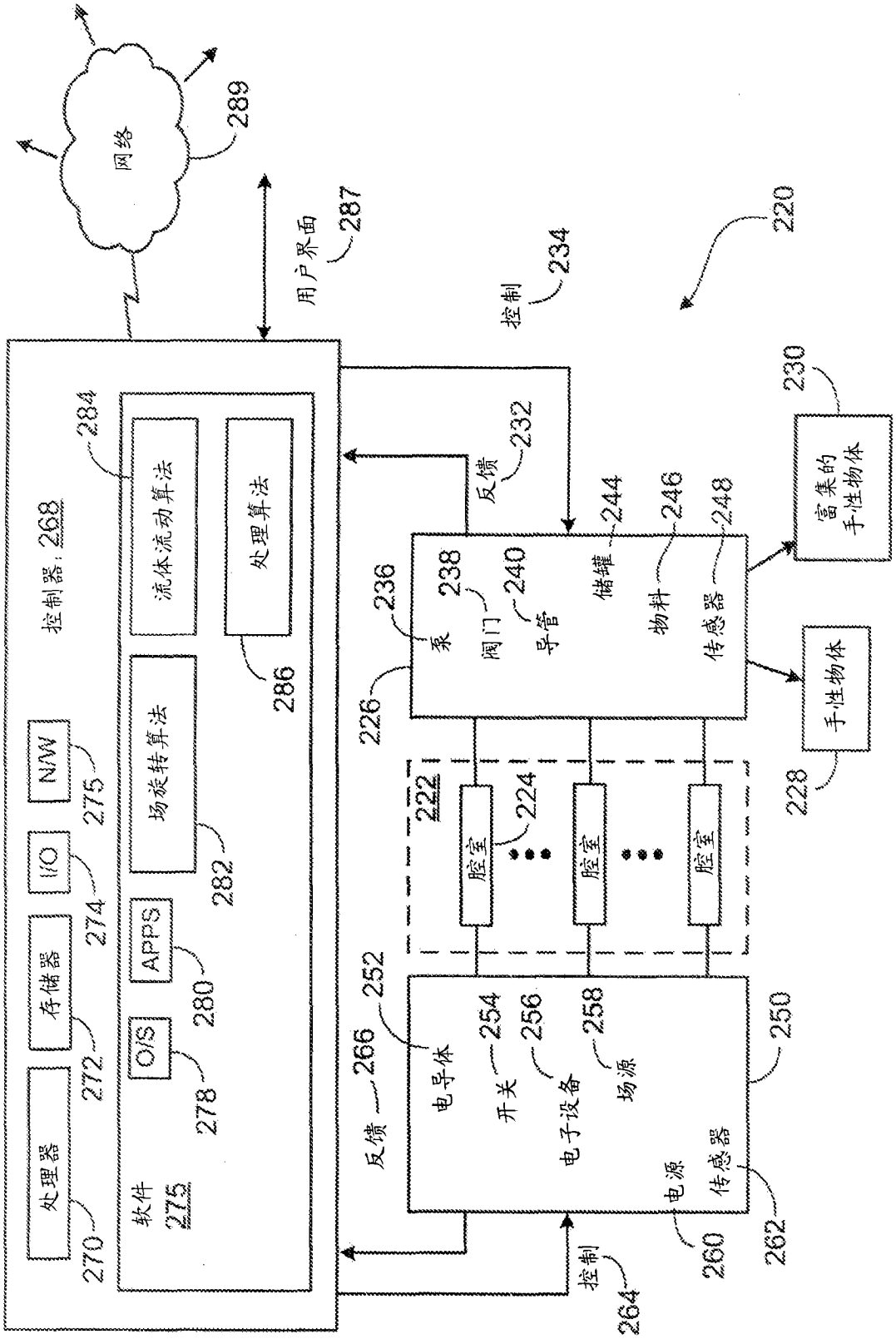

网络
289
用户界面
287
控制
234
220
控制器, 268
284
流体流动算法
处理算法
286
232
反馈
230
富集的手性物体
244
246
248
储罐
物料
传感器
236
238
240
泵
阀门
导管
226
222
224
腔室
腔室
腔室
手性物体
228
252
266
电导体
反馈
254
256
258
开关
电子设备
场源
250
电源
传感器
260
262
控制
264
处理器
270
存储器
272
O/S
278
APPS
280
I/O
274
NW
275
场旋转算法
282
软件
275

图 16

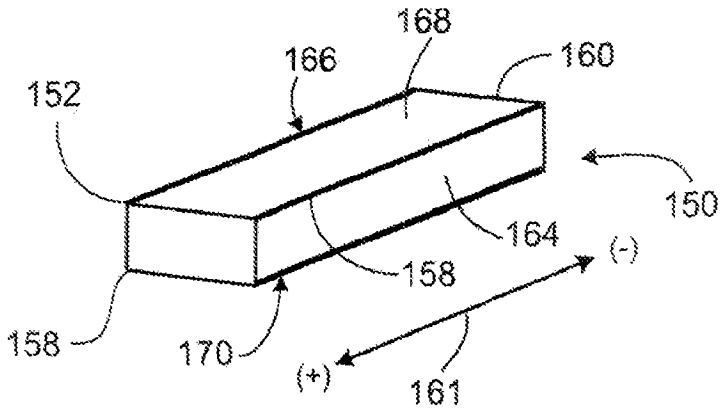


图 17

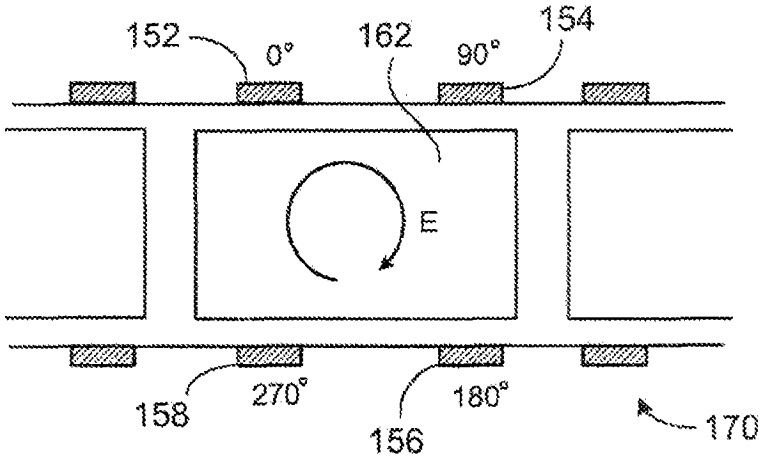


图 18

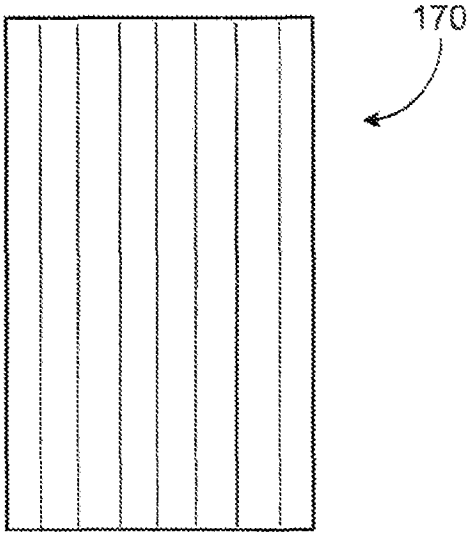


图 19

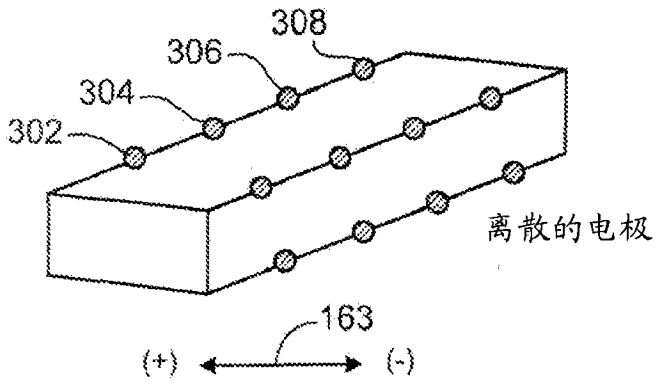


图 20

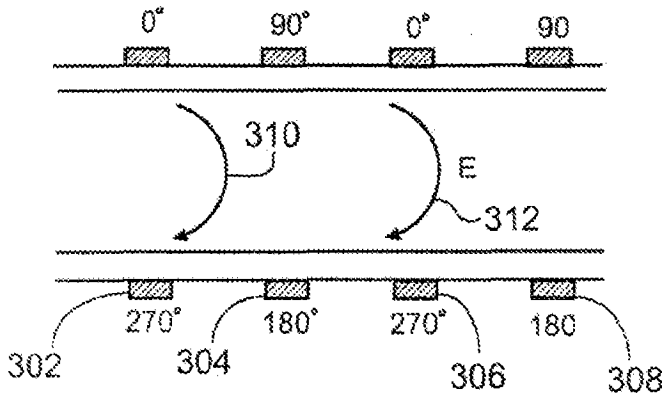


图 21

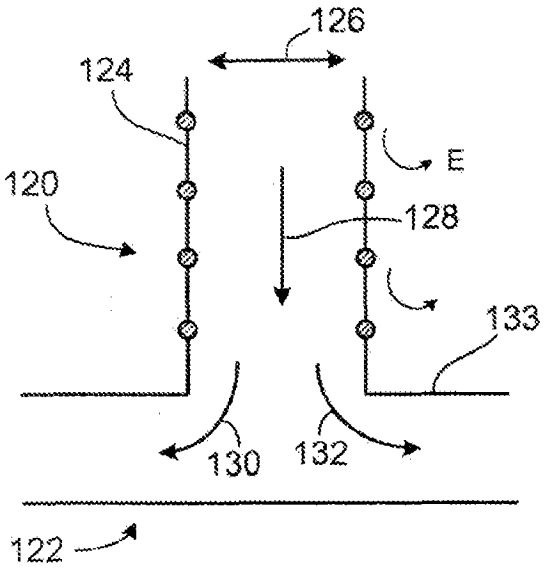


图 22

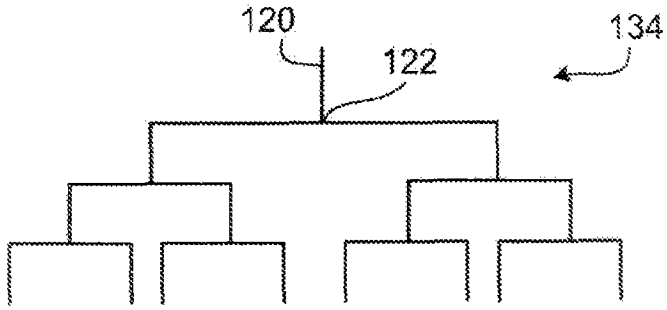


图 23

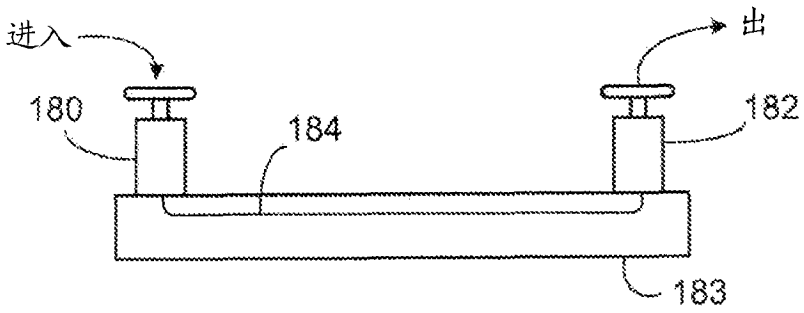


图 24

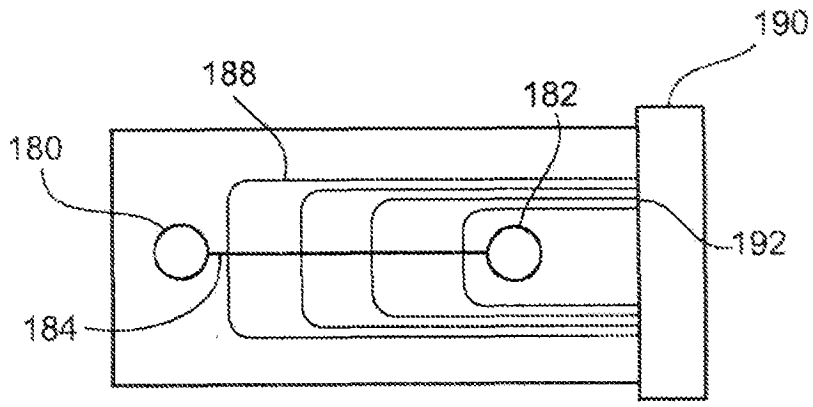


图 25

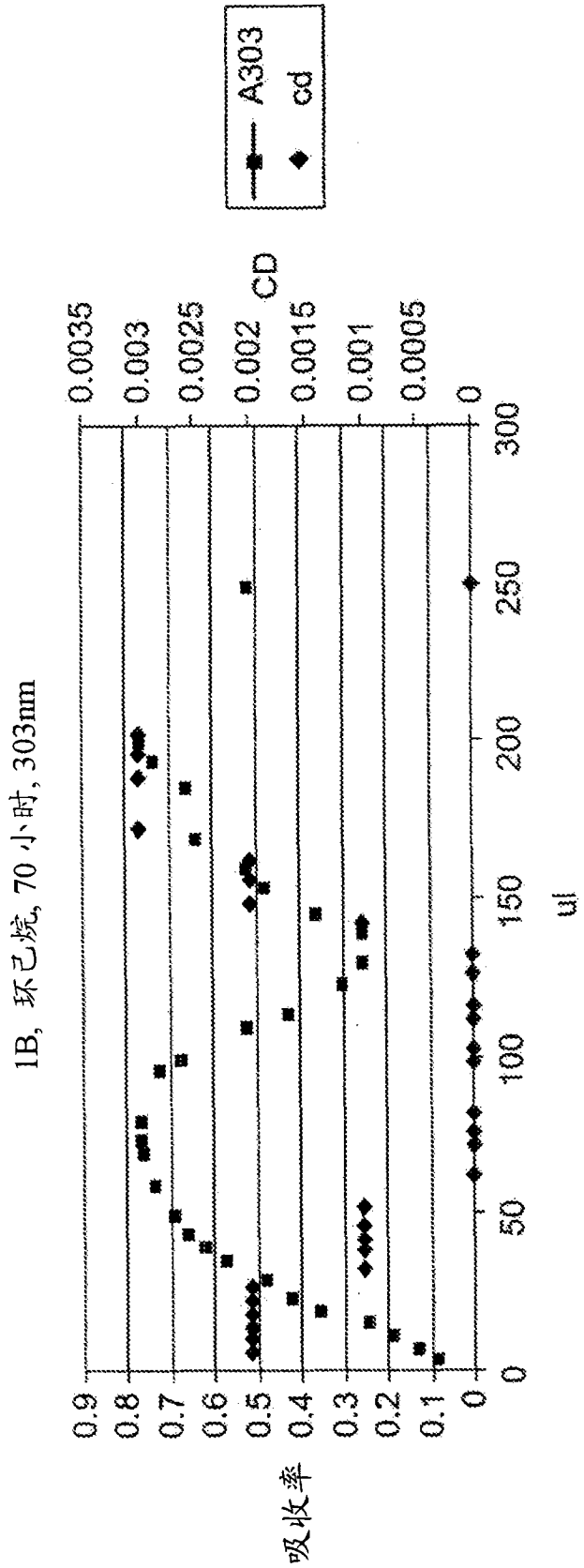

A303
cd
CD
0.0035
0.003
0.0025
0.002
0.0015
0.001
0.0005
0
300
250
200
150
100
50
0
ul
1B, 环己烷, 70 小时, 303nm
吸收率
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0

图 26

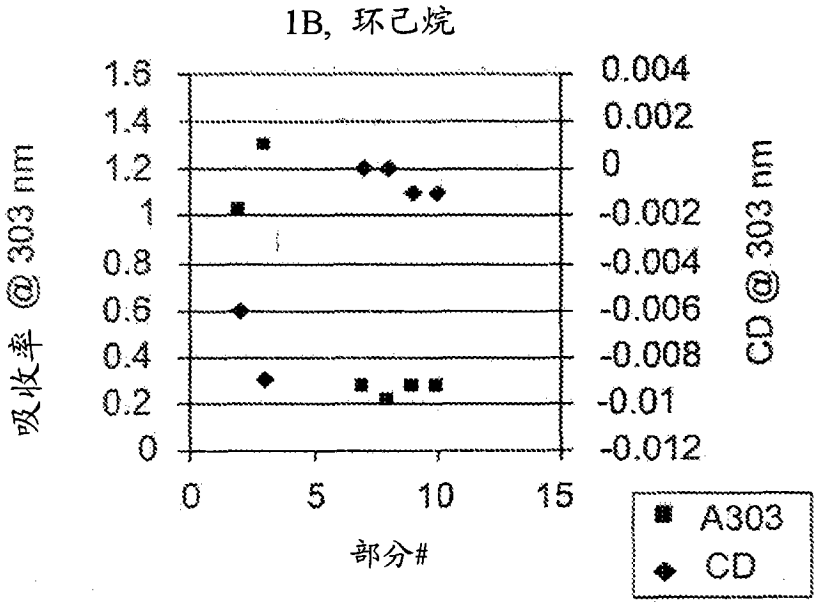


图 27

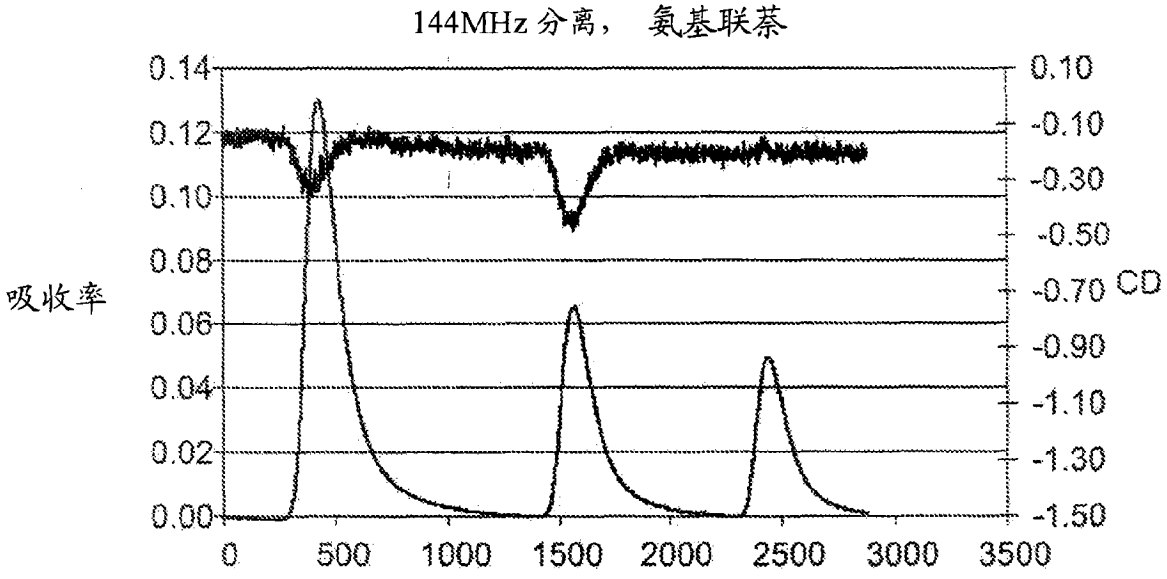


图 28

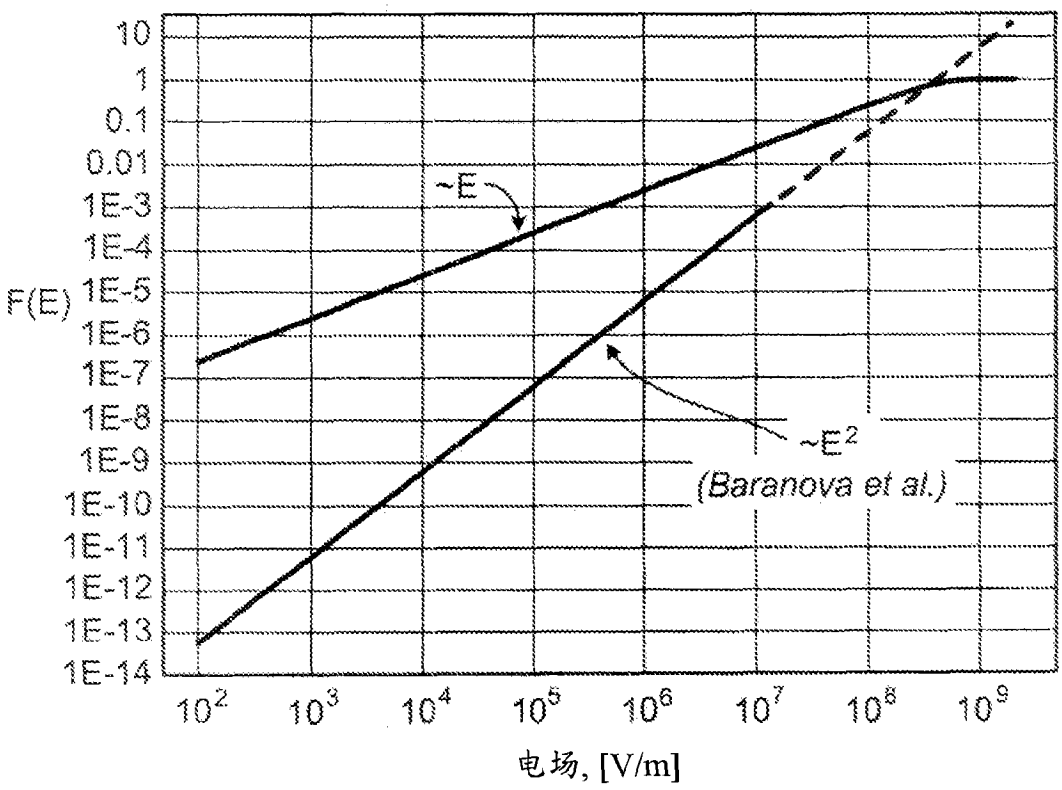

10
1
0.1
0.01
1E-3
1E-4
1E-5
1E-6
1E-7
1E-8
1E-9
1E-10
1E-11
1E-12
1E-13
1E-14
F(E)
~E
~E2
(Baranova et al.)
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
10^8
10^9
电场, [V/m]

图 29