

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年9月6日(06.09.2024)

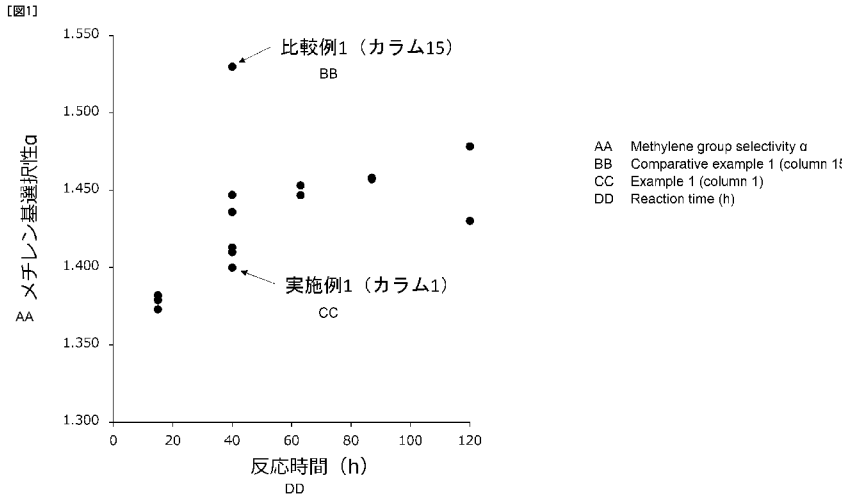
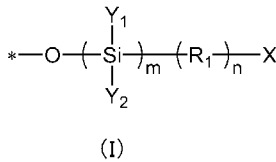


(10) 国際公開番号
WO 2024/181385 A1

- (51) 国際特許分類:
B01J 20/286 (2006.01) *B01J 20/283* (2006.01)
B01D 15/16 (2006.01) *B01J 20/288* (2006.01)
B01D 15/20 (2006.01) *G01N 30/26* (2006.01)
B01J 20/10 (2006.01) *G01N 30/34* (2006.01)
B01J 20/281 (2006.01) *G01N 30/56* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/006895
- (22) 国際出願日: 2024年2月26日(26.02.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-029001 2023年2月27日(27.02.2023) JP
- (71) 出願人: アクアス株式会社 (AQAS CORPORATION) [JP/JP]; 〒6128374 京都府京都市伏見区治部町105番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 小林 宏資 (KOBAYASHI Hiroshi); 〒5731148 大阪府枚方市西牧野3丁目2-15 Osaka (JP). 和田 倫典 (WADA Tomonori); 〒6068407 京都府京都市左京区銀閣寺前町33番地 Kyoto (JP). 日比野 健一 (HIBINO Kenichi); 〒5200221 滋賀県大津市緑町19番11号 Shiga (JP).
- (74) 代理人: 辻丸 光一郎, 外 (TSUJIMARU Koichiro et al.); 〒6008813 京都府京都市下京区中堂寺南町134 京都リサーチパーク1号館301号室 Kyoto (JP).

(54) Title: COLUMN FILLER FOR CHROMATOGRAPHY, COLUMN FOR CHROMATOGRAPHY, MANUFACTURING METHOD FOR COLUMN FOR CHROMATOGRAPHY, CHROMATOGRAPHY ANALYZER, AND ANALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法



(57) Abstract: The purpose of the present disclosure is to provide: a column filler which is for chromatography and suitable for the separation and the like of a mixture containing various analytes; a column for chromatography; a manufacturing method for a column for chromatography; a chromatography analyzer; and an analysis method. This column filler for

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

chromatography is characterized in that a silanol group of silica contained in the filler is modified with a group represented by chemical formula (I).

(57) 要約: 本開示は、種々の分析種を含む混合物の分離等に適した、クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法の提供を目的とする。充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、下記化学式(1)で表された基で修飾されることを特徴とする、クロマトグラフィー用カラム充填剤。

明 細 書

発明の名称：

クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法

技術分野

[0001] 本開示は、クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法に関する。

背景技術

[0002] 混合物を分離等する手法として、一般的に、クロマトグラフィーが用いられている。クロマトグラフィーにおいては、試料輸送に用いるキャリアを分離対象成分の特性に合わせてガスや液体、超臨界流体等を用いるが、植物成分の分離分析においては主に液体クロマトグラフィーが使用される。液体クロマトグラフィー用カラム充填剤としては、オクタデシルシリル基（以下、「ODS基」という場合がある。）を修飾した疎水性のシリカゲルが広く用いられている（特許文献1）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2003-172733号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 一方で、カラム充填剤に疎水性のシリカゲルを用いた分析カラムは、疎水性の分析種は保持しやすいが、親水性や両親媒性の分析種は保持しにくい。したがって、カラム充填剤に疎水性のシリカゲルを使用するものは、種々の分析種を含む混合物、例えば、親水性や両親媒性の分析種を含む混合物の分

離等には適さない。

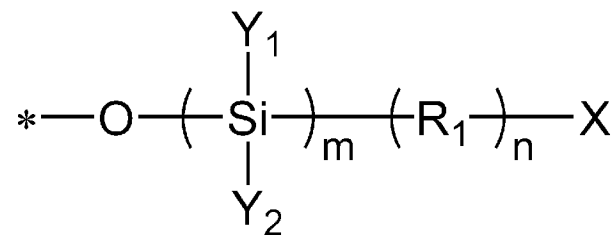
[0005] そこで、本開示は、種々の分析種を含む混合物の分離等に適した、クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 前記目的を達成するために、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤は、

充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、下記化学式（I）で表された基で修飾されることを特徴とする。

[化I]



(I)

前記化学式（I）中、

R₁は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

mは、1以上の整数であり、

nは、0又は正の整数であり、

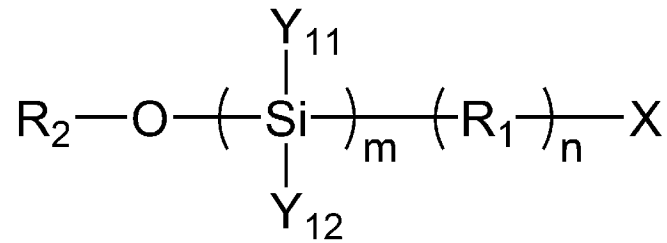
Xは、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

Y₁及びY₂は、少なくとも一方が親水基であり、Y₁及びY₂は同一でも異なってもよく、

*は、結合位置を示す。

[0007] 下記化学式 (I I) で表される反応試薬により修飾されたシリカを含む、クロマトグラフィー用カラム充填剤。

[化II]



(II)

前記化学式 (I I) 中、

R₁は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

R₂は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基であり、前記アルキル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

mは、1以上の整数であり、

nは、0又は正の整数であり、

Xは、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

Y₁₁及びY₁₂は、少なくとも一方がシラノール基を形成しうる官能基である。

。

[0008] 本開示のクロマトグラフィー用カラムは、本開示の充填剤が充填されている。

[0009] 本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、
修飾工程、及び充填工程を含み、
前記修飾工程は、充填剤に含まれるシリカゲル粒子のシラノール基を修飾する工程であり、
前記充填工程は、前記修飾後の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である。

[0010] 本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、
修飾工程、充填工程及びを含み、
前記修飾工程は、充填剤に含まれるモノリスシリカのシラノール基を修飾する工程であり、
前記充填工程は、前記修飾前の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である。

[0011] 本開示のクロマトグラフィー分析装置は、
クロマトグラフ、溶離液、及び分析用カラムを含み、
前記分析用カラムは、本開示のクロマトグラフィー用カラムである。

[0012] 本開示の分析方法は、本開示の分析装置を用いる。

発明の効果

[0013] 本開示によれば、種々の分析種を含む混合物の分離等に適した、クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、カラム1～15について、縦軸にメチレン基選択性 α 、横軸に前記反応試薬の送液時間（反応時間）をプロットした図である。

[図2]図2は、カラム1及びカラム15用いて紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行った際のクロマトグラムである。

[図3]図3は、カラム1を用いて5種類のお茶に含まれる成分の分離を行った際のクロマトグラムである

[図4]図4は、カラム1を用いて紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行った際の、移動相の違いに基づく分離能力の差を比較したクロマトグラムである。

[図5]図5は、カラム1を用いてアスパラガスに含まれる成分（ルチン）の分離を行った際のクロマトグラムである。

発明を実施するための形態

- [0015] つぎに、本開示について、例を挙げてさらに具体的に説明する。ただし、本開示は、以下の説明により、なんら限定されない。
- [0016] 本開示において、専門用語、科学技術用語等の用語は、特に定義しない限り、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。用語の意味を定義した場合は、その用語の意味は、その定義に従う。
- [0017] 本開示において、「質量」という場合は、特に断らない限り「重量」と読み替えてもよいものとする。例えば、「質量比」は、特に断らない限り「重量比」と読み替えてもよく、「質量%」は、特に断らない限り「重量%」と読み替えてもよいものとする。
- [0018] また、本開示において、置換基や化合物（例えば、前記化学式（I）で表される基や、後述する化学式（II）で表される化合物等）に互変異性体又は立体異性体（例：幾何異性体、配座異性体及び光学異性体）等の異性体が存在する場合は、特に断らない限り、いずれの異性体も本開示に用いることができる。また、化合物が塩を形成し得る場合は、特に断らない限り、前記塩も本開示に用いることができる。前記塩は、酸付加塩でもよいが、塩基付加塩でもよい。さらに、前記酸付加塩を形成する酸は無機酸でも有機酸でも良く、前記塩基付加塩を形成する塩基は無機塩基でも有機塩基でもよい。前記無機酸としては、特に限定されないが、例えば、硫酸、リン酸、フッ化水素酸、塩酸、炭酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、次亜フッ素酸、次亜塩素酸

、次亜臭素酸、次亜ヨウ素酸、亜フッ素酸、亜塩素酸、亜臭素酸、亜ヨウ素酸、フッ素酸、塩素酸、臭素酸、ヨウ素酸、過フッ素酸、過塩素酸、過臭素酸、及び過ヨウ素酸等があげられる。前記有機酸も特に限定されないが、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモベンゼンスルホン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸及び酢酸等があげられる。前記無機塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化アンモニウム、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩及び炭酸水素塩等があげられ、より具体的には、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム及び炭酸カルシウム等があげられる。前記有機塩基も特に限定されないが、例えば、エタノールアミン、トリエチルアミン及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン等があげられる。これらの塩の製造方法も特に限定されず、例えば、前記化合物に、前記のような酸や塩基を公知の方法により適宜付加させる等の方法で製造することができる。

[0019] また、本開示において、鎖状置換基（例えば、アルキル基、不飽和脂肪族炭化水素基等の炭化水素基）は、特に断らない限り、直鎖状でも分岐状でも良く、その炭素数は、特に限定されないが、例えば、1~40、1~32、1~24、1~18、1~12、1~6、又は1~2（不飽和炭化水素基の場合は2以上）であってもよい。また、本開示において、環状の基（例えば、アリール基、ヘテロアリール基等）の環員数（環を構成する原子の数）は、特に限定されないが、例えば、5~32、5~24、6~18、6~12、又は6~10であってもよい。また、置換基等に異性体が存在する場合は、特に断らない限り、どの異性体でも良く、例えば、単に「ナフチル基」という場合は、1-ナフチル基でも2-ナフチル基でもよい。

[0020] <クロマトグラフィー用カラム充填剤>

まず、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤について説明する。

[0021] 本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤の一態様において、前記化学式(1)中、 R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原

子は、さらに置換基で置換されていても置換されていないこともよいが、置換されていないことが好ましい。置換基で置換されている場合、前記置換基は、例えば、疎水基により置換されていることが好ましい。

[0022] 前記化学式(1)中、 m は、1以上の整数であり、例えば、10以下、5以下、3以下、又は2以下であってもよく、1であることが好ましい。

[0023] 前記化学式(1)中、 n は、0又は正の整数であり、例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、7以上、9以上、11以上、13以上、15以上、又は17以上であってもよく、29以下、27以下、25以下、23以下、21以下、又は19以下であってもよい。前記 n は、例えば、0～29であってもよく、0～3、又は2～3であってもよい。

[0024] 前記化学式(1)中、 X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基である。前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていないこともよく、置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基(直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでいても含んでいなくてもよい)、芳香族基(例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族基(アリール基)でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基(ヘテロアリール基)でもよく、単環でも縮合環でもよい)、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていないこともよい。

[0025] 前記 X において、前記直鎖もしくは分岐アルキル基は、例えば、炭素数が1以上、4以上、5以上、8以上、又は10以上の直鎖もしくは分岐アルキル基であり、30以下、24以下、18以下、又は12以下の直鎖もしくは分岐アルキル基である。

[0026] 前記化学式(1)中、 Y_1 及び Y_2 は、少なくとも一方が親水基であり、例

例えば、 Y_1 及び Y_2 の両方が親水基であってもよく、 Y_1 及び Y_2 のうち、いずれか一方のみが親水基であってもよく、いずれか一方が疎水基であってもよい。前記親水基は、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基等があげられ、これらがイオン化した、 $-O^-$ 、 $-COO^-$ 、 $-NH_3^+$ 等であってもよい。前記疎水基は、例えば、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アルケニル基、アリール基、アルキルアリール基、多環アリール基等があげられる。各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。 Y_1 及び Y_2 は同一でも異なってもよい。

- [0027] 前記化学式(1)中、*は、結合位置を示す。前記結合位置は、例えば、前記化学式(1)で表された基を有する化合物と前記シリカのシラノール基とが脱水縮合した後に形成させる結合の結合位置である。
- [0028] 前記修飾する前の前記シリカに含まれるシラノール基(b)に対する、前記修飾した後の前記シリカに含まれるシラノール基(a)の割合は、例えば、100モル%以上であってもよい。前記割合は、例えば、「 a (モル)/ b (モル) $\times 100$ 」の式で表すことができる。
- [0029] 本開示の充填剤は、前記化学式(1)のとおり、 Y_1 及び Y_2 を含む。例えば、 Y_1 及び Y_2 の少なくとも一方が水酸基であれば、前記割合は、100モル%以上となる。すなわち、例えば、 Y_1 及び Y_2 のうち、一方のみが水酸基である場合には、前記割合は、100モル%となり、 Y_1 及び Y_2 のいずれもが水酸基を含む場合には、前記割合は、100モル%を超える。前記割合が、100モル%以上であれば、本開示の充填剤のシラノール基が親水基である水酸基で修飾されていることとなるため、例えば、親水性又は両親媒性の少なくとも一つの分析種を含む混合物を分析する場合において、親水性又は両親媒性の分析種との親和性が向上する結果、これらを分離等する場合に特に有効である。
- [0030] 前記割合は、例えば、下限が、100モル%以上、110モル%以上、又は116モル%以上であってもよく、上限が、135モル%以下、130モ

ル%以下、又は125モル%以下であってもよい。前記割合は、例えば、100~135モル%、110~130モル%、又は116~125モル%である。

[0031] 前記割合は、例えば、以下のように算出することができる。なお、前記化学式(1)において、 Y_1 及び Y_2 が水酸基である場合と、 Y_1 及び Y_2 のいずれか一方のみが水酸基である場合とで、算出方法が異なる。

[0032] まず、 Y_1 及び Y_2 が水酸基である場合について説明する。 Y_1 及び Y_2 が水酸基である場合、例えば、液体クロマトグラフを用いて前記割合を算出することができる。まず、下記数式(1)により、前記修飾した後の前記シリカの炭素含有量D(wt%)を算出する。

$$D(\text{wt}\%) = A\alpha + B \quad (1)$$

[0033] 前記式(1)において、A及びBは、例えば、文献(Kazuhiro Kimata et al. (1989). JOURNAL OF CHROMATOGRAPHIC SCIENCE, Vol. 27, 721-728)に記載の数値を採用することができる。この場合、A及びBは、それぞれ、「 $A = 69.90 \text{ wt}\%$ 」及び「 $B = -87.35 \text{ wt}\%$ 」である。

[0034] また、前記数式(1)における α は、次のように計測することができる。まず、液体クロマトグラフにより、移動相に水/メタノール=20/80(v/v)混合溶媒を用いたイソクラチック条件下で、本開示の充填剤を含むカラムを用いてアミルベンゼン及びブチルベンゼンの溶出時間(t_R)を分析する。得られた個々の溶出時間(t_R)、及び溶媒のカラム1体積溶出時間(t_0)により、下記数式(2)を用いて、アミルベンゼン及びブチルベンゼンそれぞれの保持係数($k(R)$)が得られる。

$$k(R) = (t_R - t_0) / t_0 \quad (2)$$

[0035] アミルベンゼン及びブチルベンゼンそれぞれの保持係数($k(R)$)により、下記数式(3)を用いて、 α が算出される。

$$\alpha = k(\text{アミルベンゼン}) / k(\text{ブチルベンゼン}) \quad (3)$$

[0036] そして、炭素含有量Dは、前記シリカ1m²あたりに結合した置換基のモル数、すなわち、置換基の密度E($\mu\text{mol}/\text{m}^2$)との間において、下記数式

(4) の関係が成り立つ。例えば、前記文献記載のD及びEをプロットすることで、下記数式(4)におけるxは0.1848、yは-0.3744と決定される。

$$E (\mu\text{mol}/\text{m}^2) = xD + y \quad (4)$$

[0037] ここで、シリカ表面の未修飾シラノール基の量は、例えば、文献 (Yoshihisa Sudo et al. (2011). CHROMATOGRAPHY, Vol.32 No.2) によれば、 $8 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ である。よって、置換基の結合によって新たに生成するシラノール基を考慮しない場合、修飾後のシリカ表面に存在するシラノール基の量は「 $8 - E (\mu\text{mol}/\text{m}^2)$ 」である。

[0038] ここで、置換基の結合によって新たに生成するシラノール基は、前記化学式(1)における Y_1 および Y_2 の両方がシラノール基である場合は、「 $2 \times E (\mu\text{mol}/\text{m}^2)$ 」である。よって、 Y_1 及び Y_2 の両方が水酸基の場合に存在するシラノール基の量は、「 $(8 - E) + (2 \times E) = 8 + E (\mu\text{mol}/\text{m}^2)$ 」である。したがって、 Y_1 及び Y_2 の両方がシラノール基の場合においては、下記数式(5)に基づいて、修飾反応後にシリカ表面に残存するシラノール基の割合F (mol%)を得ることができる。

$$F (\text{mol}\%) = (8 + E) / 8 \times 100 \quad (5)$$

[0039] 一方で、前記化学式(1)における Y_1 及び Y_2 のいずれか一方のみが水酸基である場合、置換基の結合によって新たに生成するシラノール基は、「 $E (\mu\text{mol}/\text{m}^2)$ 」である。よって、 Y_1 及び Y_2 のいずれか一方のみが水酸基である場合に存在するシラノール基の量は、「 $(8 - E) + E = 8 (\mu\text{mol}/\text{m}^2)$ 」である。したがって、この場合、修飾反応後にシリカ表面に残存するシラノール基の割合F (mol%)は、「 $F (\text{mol}\%) = 8 / 8 \times 100$ 」より、 $100 (\text{mol}\%)$ となる。

[0040] なお、前記割合を算出する一例として、上記の方法を記載したが、これには限定されない。例えば、各種定量分析によって前記割合を算出してもよい。例えば、エネルギー分散型X線分析法(EDX、EDS)、波長分散型X線分析(WDS)、X線光電子分析(XPS、ESCA)、エネルギー分散型X線分析装置搭載走査型電子顕微鏡(SEM-EDS)、質量分析(MS

）、赤外分光法、ラマン分光法等により、前記シリカの修飾前後のシラノール基の定量分析を行い、前記定量分析の結果から、前記割合を算出してもよい。

[0041] 本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤の一態様において、前記化学式(11)中、 R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよいが、置換されていないことが好ましい。置換基で置換されている場合、前記置換基は、例えば、疎水基により置換されていることが好ましい。

[0042] 前記化学式(11)中、 m は、1以上の整数であり、例えば、10以下、5以下、3以下、又は2以下であってもよく、1であることが好ましい。

[0043] 前記化学式(11)中、 n は、0又は正の整数であり、例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、7以上、9以上、11以上、13以上、15以上、又は17以上であってもよく、29以下、27以下、25以下、23以下、21以下、又は19以下であってもよい。前記 n は、例えば、0~29であってもよく、0~3、又は2~3であってもよい。

[0044] 前記化学式(11)中、 X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基である。前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基（直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでいても含んでいなくてもよい）、芳香族基（例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族基（アリール基）でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基（ヘテロアリール基）でもよく、単環でも縮合環でもよい）、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。

- [0045] 前記Xにおいて、前記直鎖もしくは分岐アルキル基は、例えば、炭素数が1以上、4以上、5以上、8以上、又は10以上の直鎖もしくは分岐アルキル基であり、30以下、24以下、18以下、又は12以下の直鎖もしくは分岐アルキル基である。
- [0046] 前記化学式(11)中、 Y_{11} 及び Y_{12} は、少なくとも一方がシラノール基を形成しうる官能基であればよい。例えば、少なくとも一方が直鎖もしくは分岐アルコキシ基、ハロゲン原子、又は親水基であり、前記アルコキシ基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基（直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでいても含んでいなくてもよい）、芳香族基（例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族基（アリアル基）でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基（ヘテロアリアル基）でもよく、単環でも縮合環でもよい）、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。直鎖もしくは分岐アルコキシ基は、例えば、炭素数が1以上、3以上、5以上の直鎖もしくは分岐アルコキシ基であり、10以下、8以下、6以下の直鎖もしくは分岐アルコキシ基である。前記直鎖もしくは分岐アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等があげられる。前記ハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。前記親水基は、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等があげられ、これらがイオン化したもの、例えば、 $-O^-$ 、 $-COO^-$ 、 $-NH_3^+$ 等であってもよい。前記疎水基は、例えば、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アルケニル基、アリアル基、アルキルアリアル基、多環アリアル基等があげられる。各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。 Y_{11}

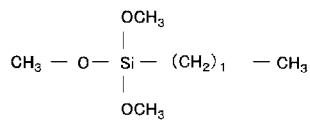
及び Y_{12} は同一でも異なってもよい。

[0047] 前記化学式(11)で表される反応試薬の一例を、下記化合物1-1~化合物11-25に示す。ここで、化合物1は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=1$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物2は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=3$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物3は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=7$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物4は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=11$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物5は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=17$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物6は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=21$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物7は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=29$ 、 X =メチル基である場合の化合物群である。化合物8は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=1$ 、 X =分岐アルキル基である場合の化合物群である。化合物9は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=3$ 、 X =分岐アルキルアミンである場合の化合物群である。化合物10は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=11$ 、 X =アリール基である場合の化合物群である。化合物11は、前記化学式(11)において、 $m=1$ 、 $n=11$ 、 X =シアノ基である場合の化合物群である。

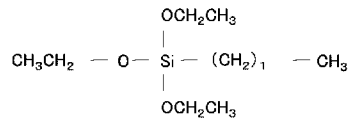
[0048]

[化1-1-15]

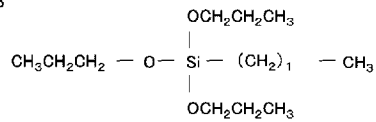
化合物 1-1



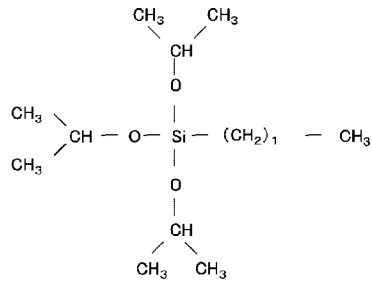
化合物 1-2



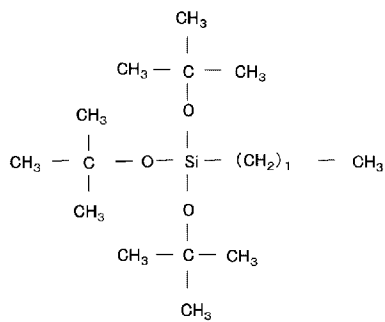
化合物 1-3



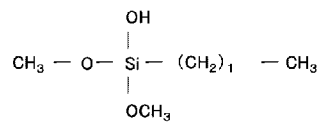
化合物 1-4



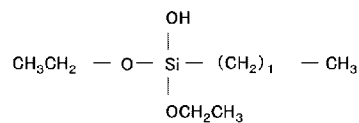
化合物 1-5



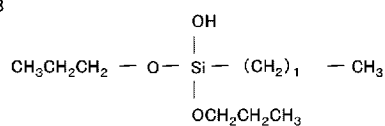
化合物 1-6



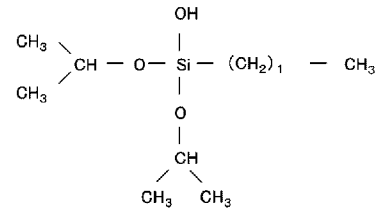
化合物 1-7



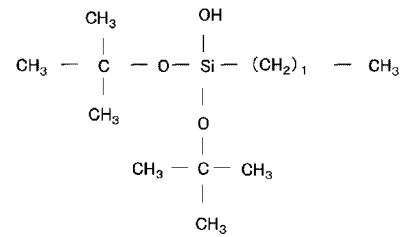
化合物 1-8



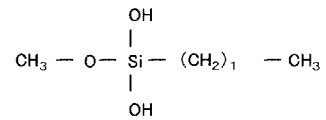
化合物 1-9



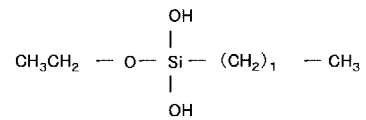
化合物 1-10



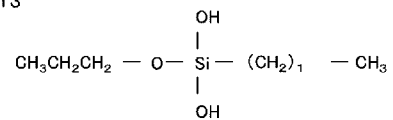
化合物 1-11



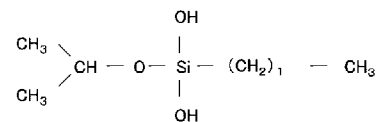
化合物 1-12



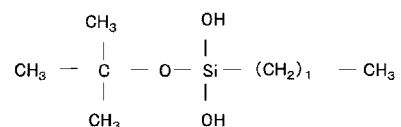
化合物 1-13



化合物 1-14

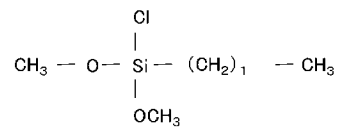


化合物 1-15

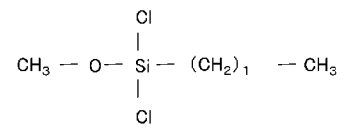


[化1-16-25]

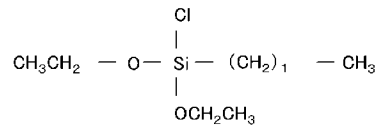
化合物1-16



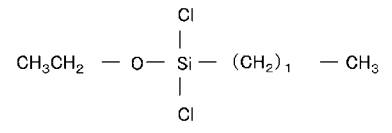
化合物1-21



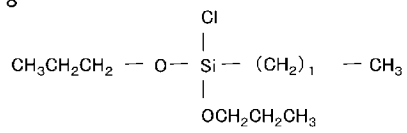
化合物1-17



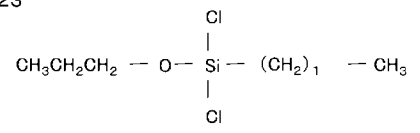
化合物1-22



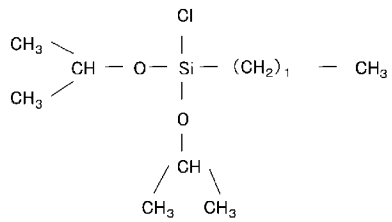
化合物1-18



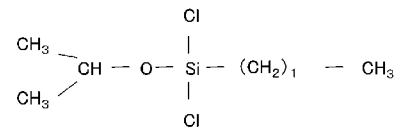
化合物1-23



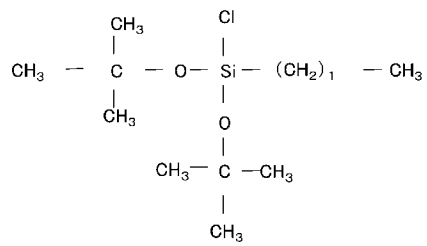
化合物1-19



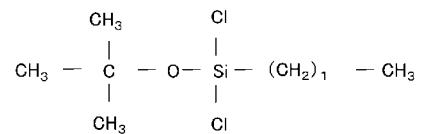
化合物1-24



化合物1-20

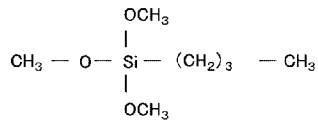


化合物1-25

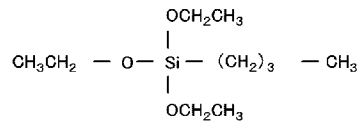


[化2-1-15]

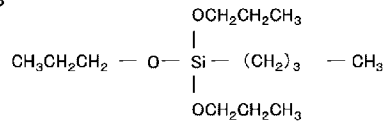
化合物2-1



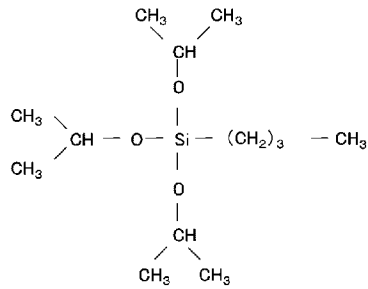
化合物2-2



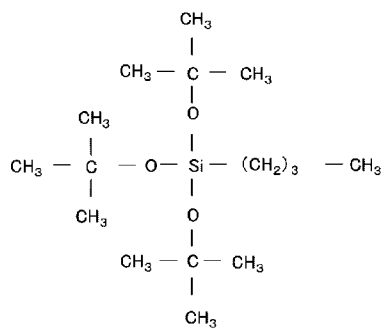
化合物2-3



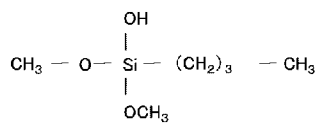
化合物2-4



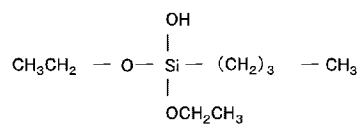
化合物2-5



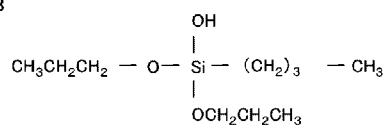
化合物2-6



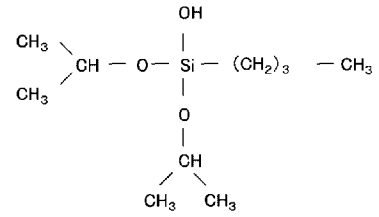
化合物2-7



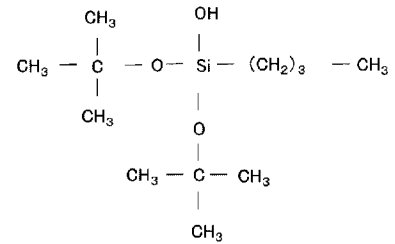
化合物2-8



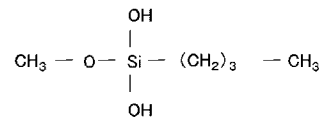
化合物2-9



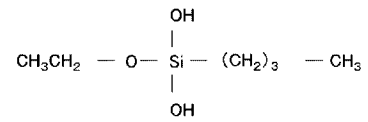
化合物2-10



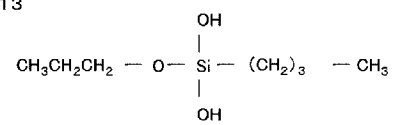
化合物2-11



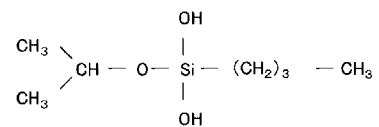
化合物2-12



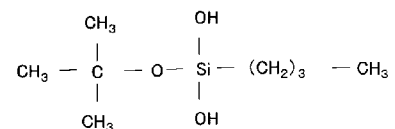
化合物2-13



化合物2-14

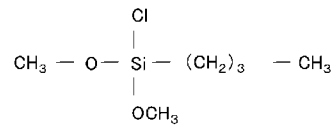


化合物2-15

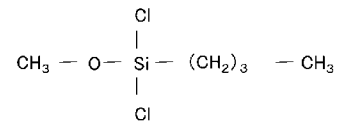


[化2-16-25]

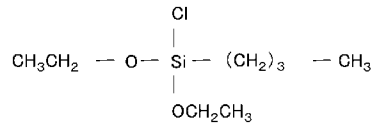
化合物2-16



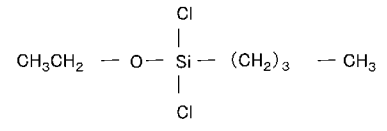
化合物2-21



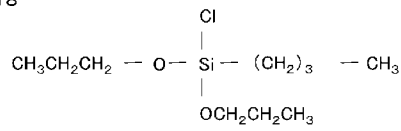
化合物2-17



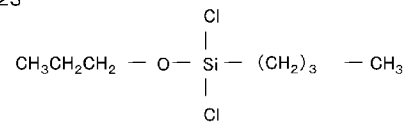
化合物2-22



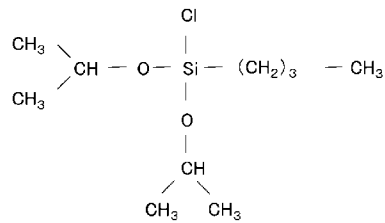
化合物2-18



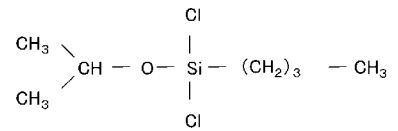
化合物2-23



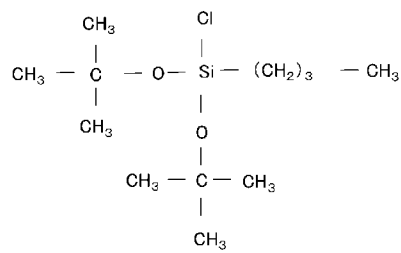
化合物2-19



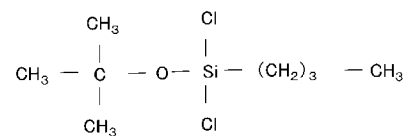
化合物2-24



化合物2-20

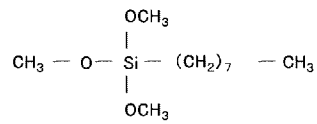


化合物2-25

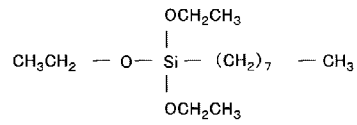


[化3-1-15]

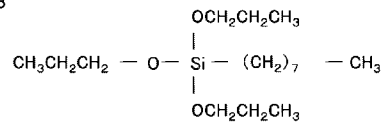
化合物3-1



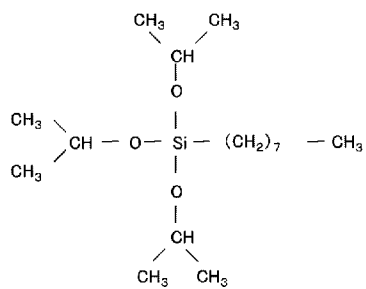
化合物3-2



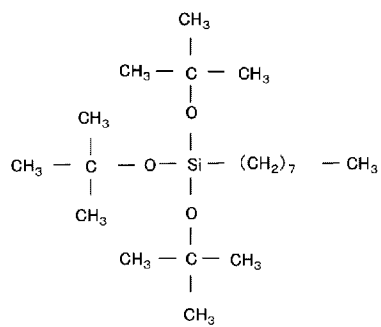
化合物3-3



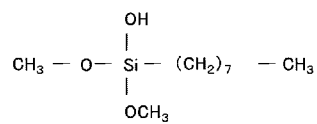
化合物3-4



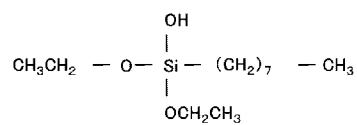
化合物3-5



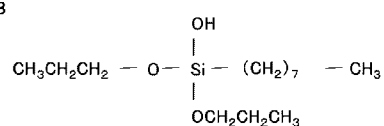
化合物3-6



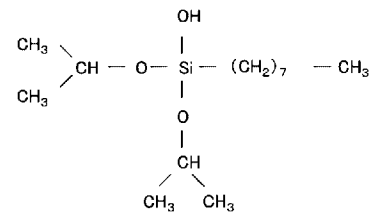
化合物3-7



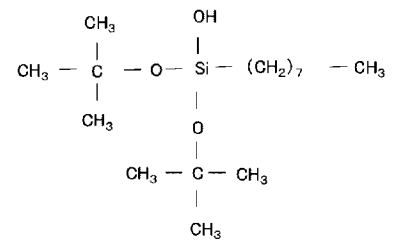
化合物3-8



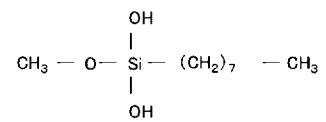
化合物3-9



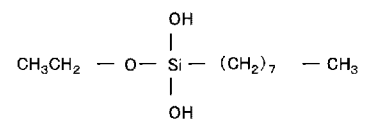
化合物3-10



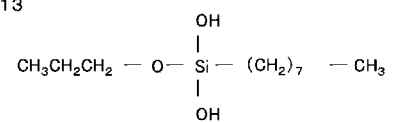
化合物3-11



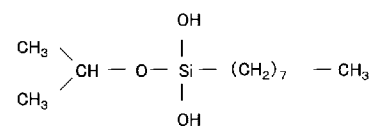
化合物3-12



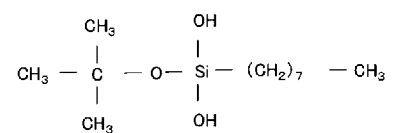
化合物3-13



化合物3-14

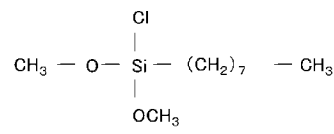


化合物3-15

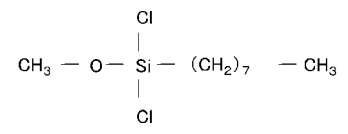


[化3-16-25]

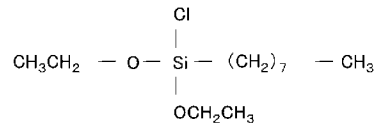
化合物3-16



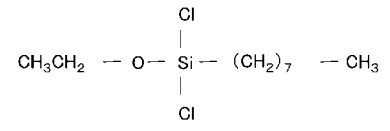
化合物3-21



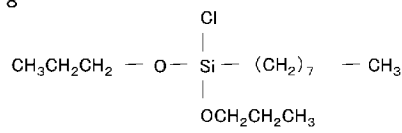
化合物3-17



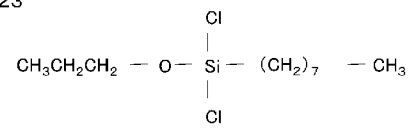
化合物3-22



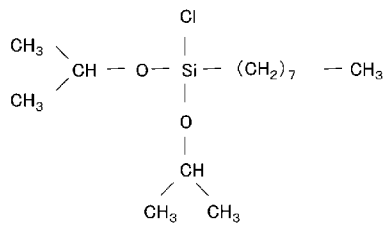
化合物3-18



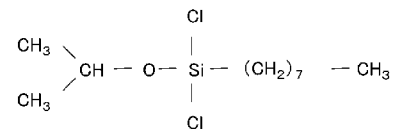
化合物3-23



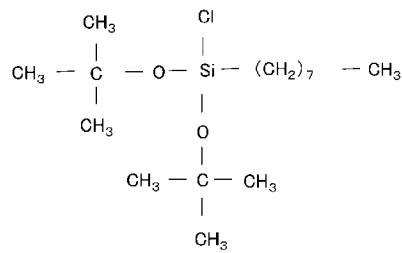
化合物3-19



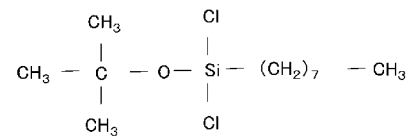
化合物3-24



化合物3-20

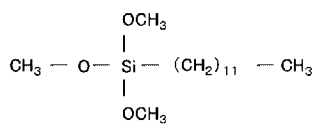


化合物3-25

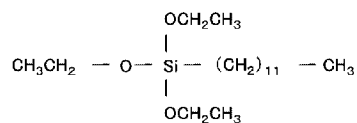


[化4-1-15]

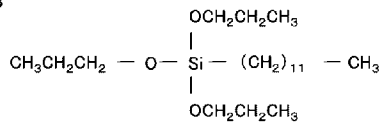
化合物4-1



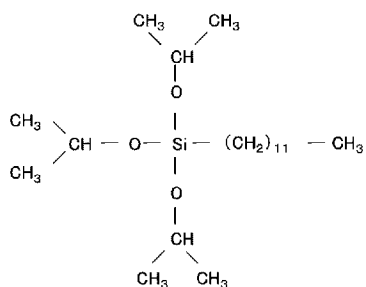
化合物4-2



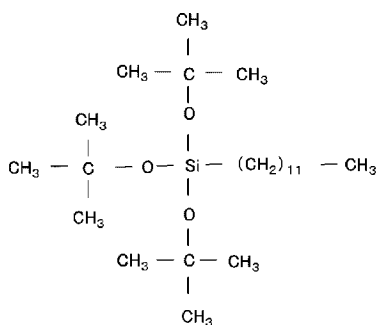
化合物4-3



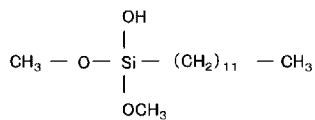
化合物4-4



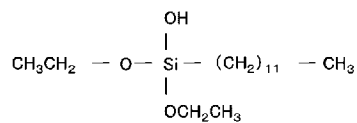
化合物4-5



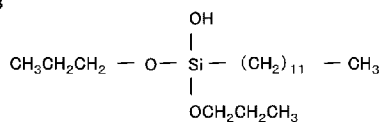
化合物4-6



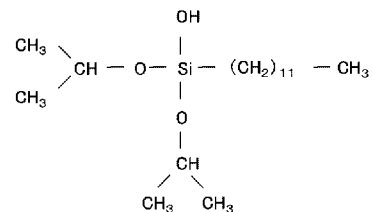
化合物4-7



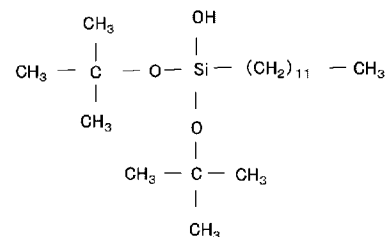
化合物4-8



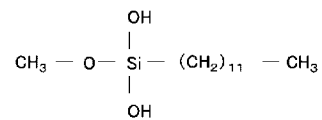
化合物4-9



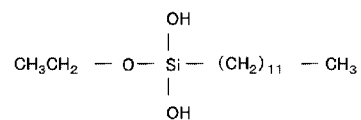
化合物4-10



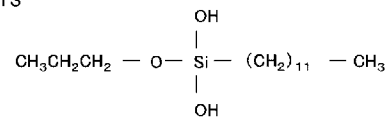
化合物4-11



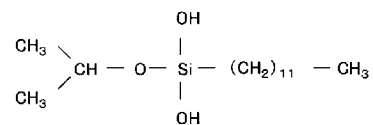
化合物4-12



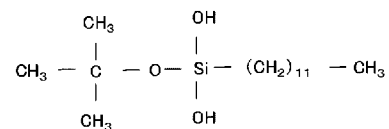
化合物4-13



化合物4-14

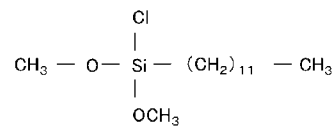


化合物4-15

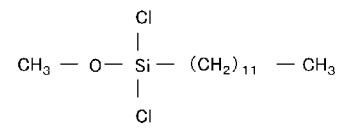


[化4-16-25]

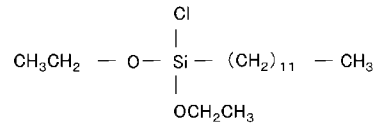
化合物4-16



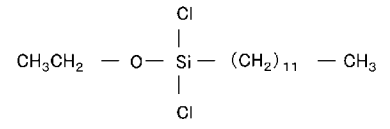
化合物4-21



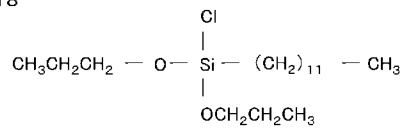
化合物4-17



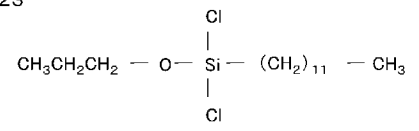
化合物4-22



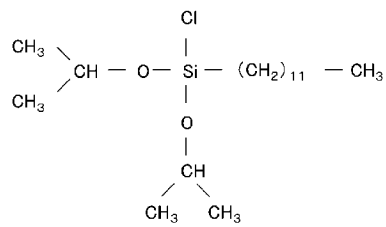
化合物4-18



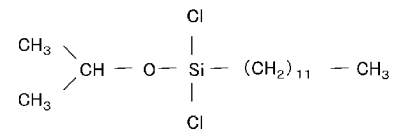
化合物4-23



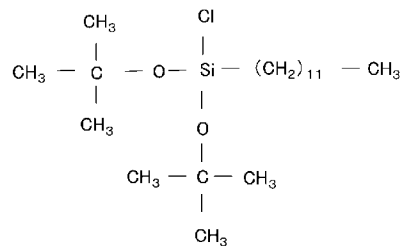
化合物4-19



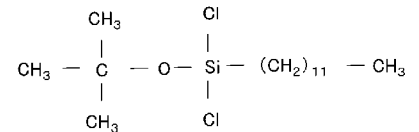
化合物4-24



化合物4-20

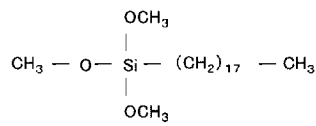


化合物4-25

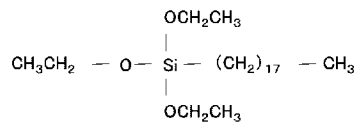


[化5-1-15]

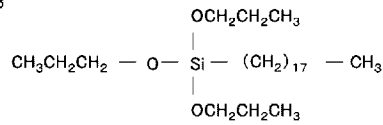
化合物5-1



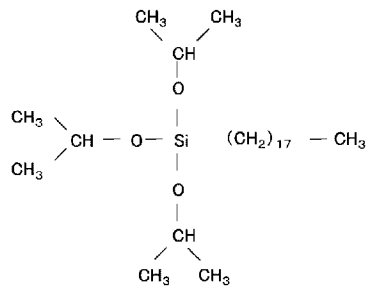
化合物5-2



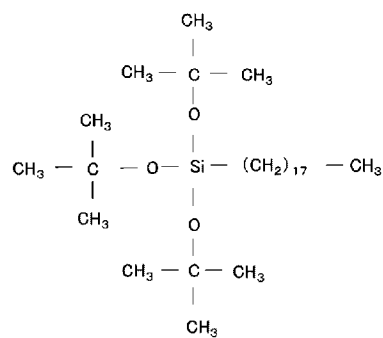
化合物5-3



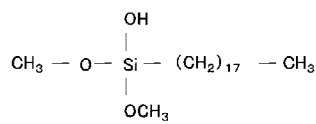
化合物5-4



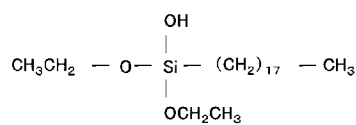
化合物5-5



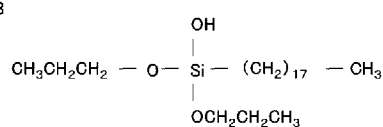
化合物5-6



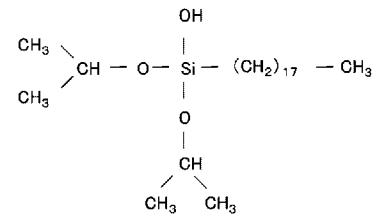
化合物5-7



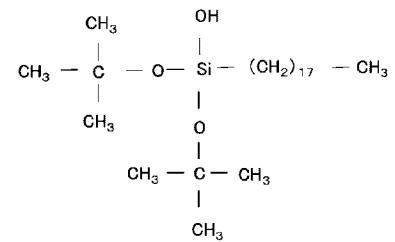
化合物5-8



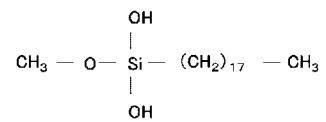
化合物5-9



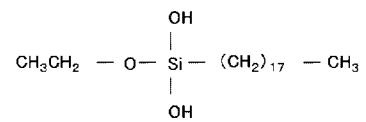
化合物5-10



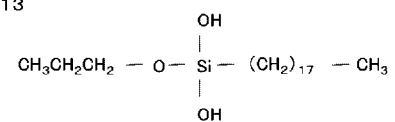
化合物5-11



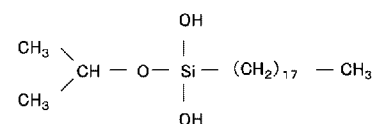
化合物5-12



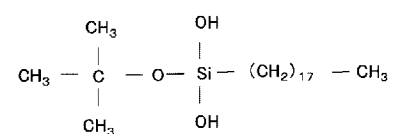
化合物5-13



化合物5-14

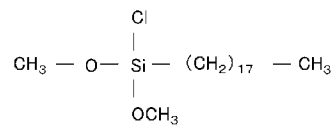


化合物5-15

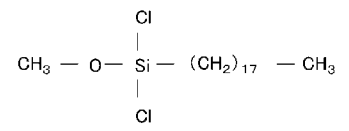


[化5-16-25]

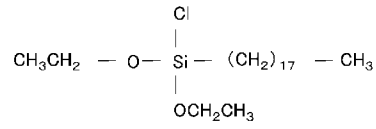
化合物5-16



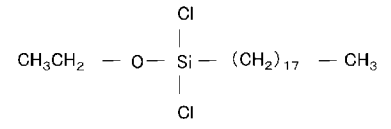
化合物5-21



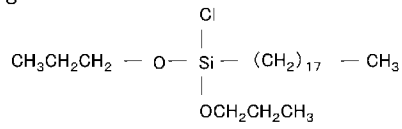
化合物5-17



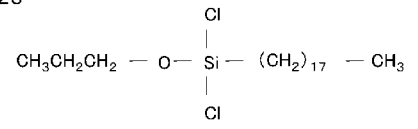
化合物5-22



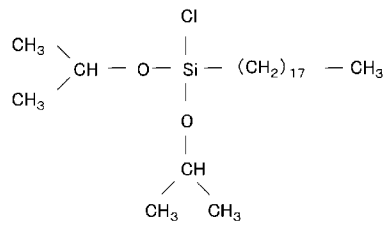
化合物5-18



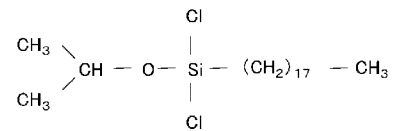
化合物5-23



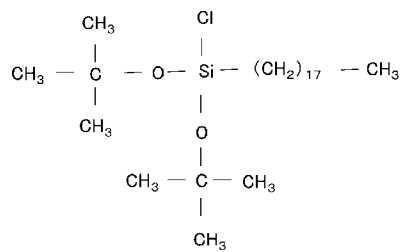
化合物5-19



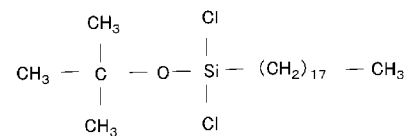
化合物5-24



化合物5-20

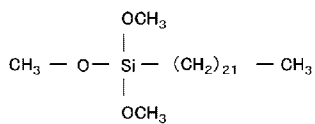


化合物5-25

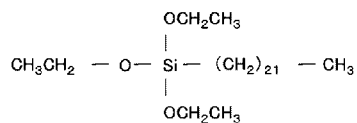


[化6-1-15]

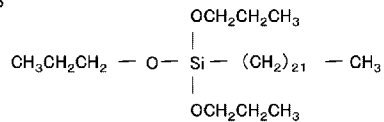
化合物6-1



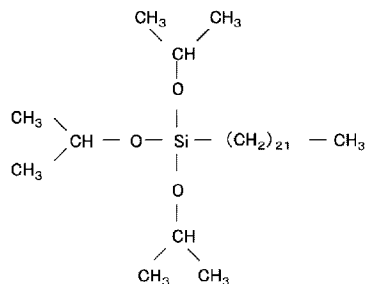
化合物6-2



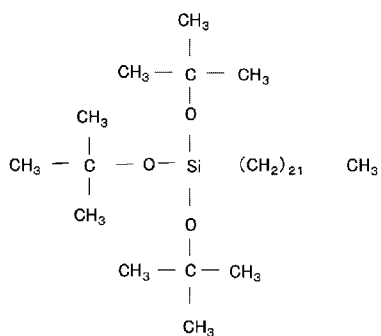
化合物6-3



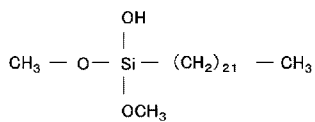
化合物6-4



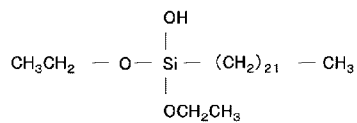
化合物6-5



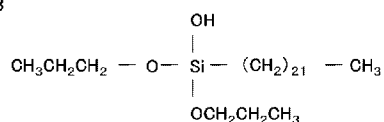
化合物6-6



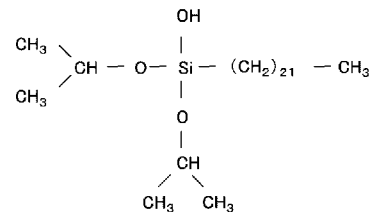
化合物6-7



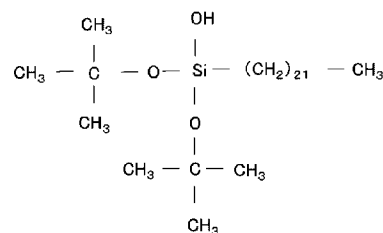
化合物6-8



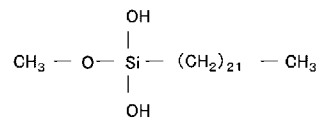
化合物6-9



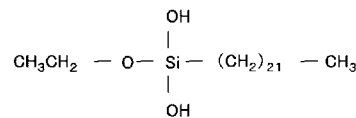
化合物6-10



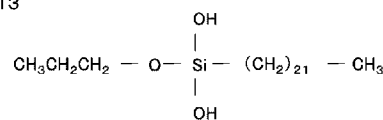
化合物6-11



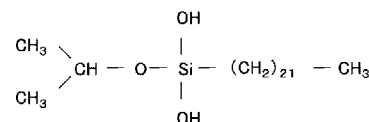
化合物6-12



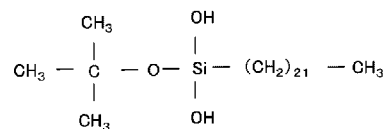
化合物6-13



化合物6-14

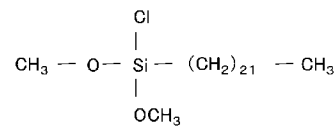


化合物6-15

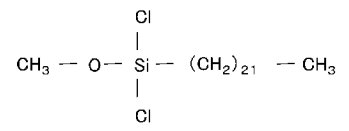


[化6-16-25]

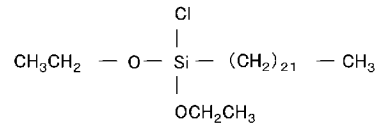
化合物6-16



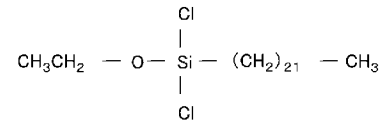
化合物6-21



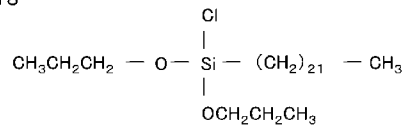
化合物6-17



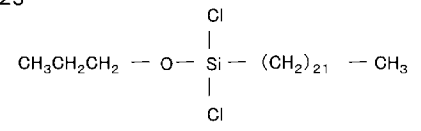
化合物6-22



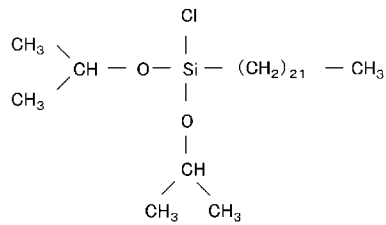
化合物6-18



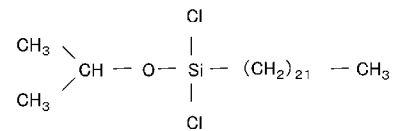
化合物6-23



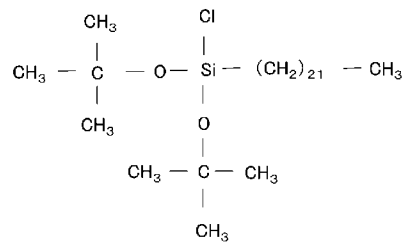
化合物6-19



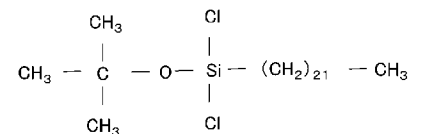
化合物6-24



化合物6-20

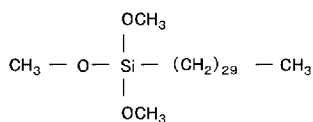


化合物6-25

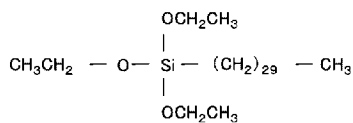


[化7-1-15]

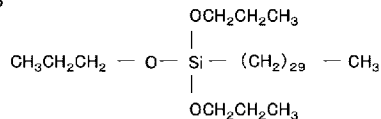
化合物7-1



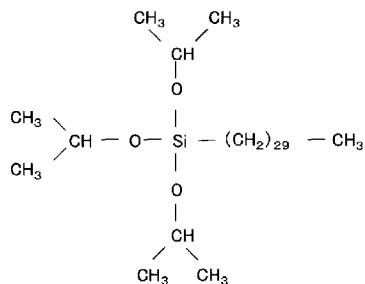
化合物7-2



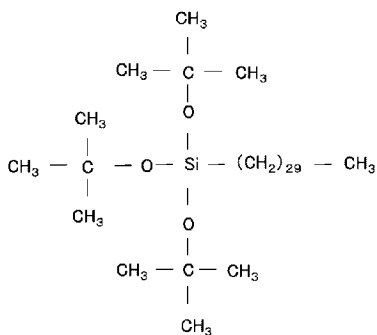
化合物7-3



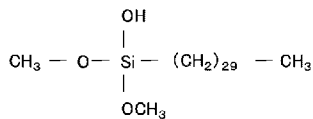
化合物7-4



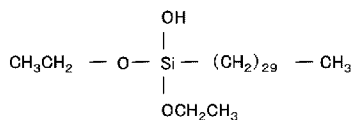
化合物7-5



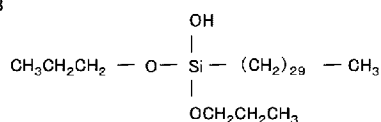
化合物7-6



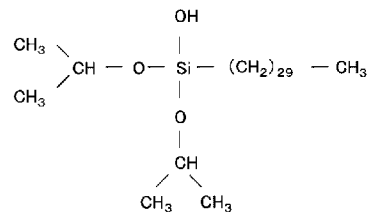
化合物7-7



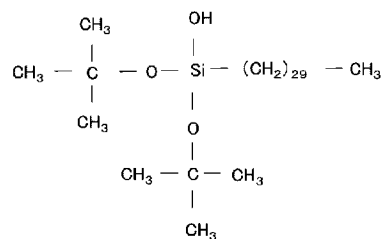
化合物7-8



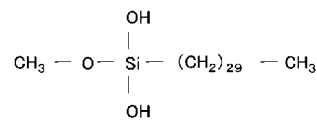
化合物7-9



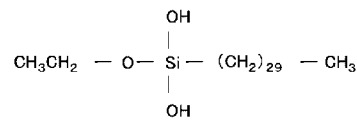
化合物7-10



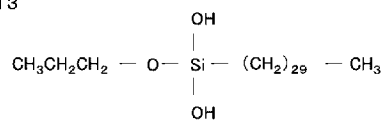
化合物7-11



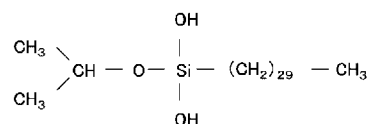
化合物7-12



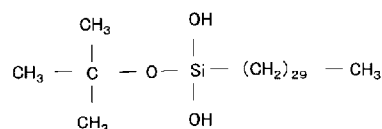
化合物7-13



化合物7-14

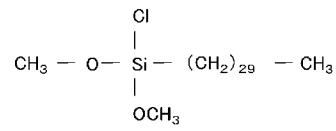


化合物7-15

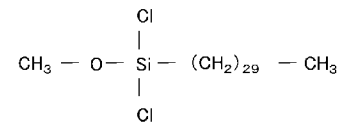


[化7-16-25]

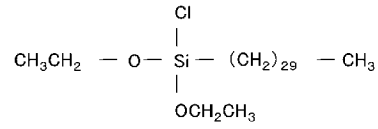
化合物7-16



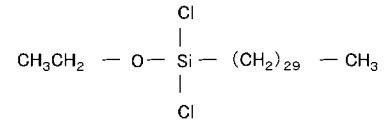
化合物7-21



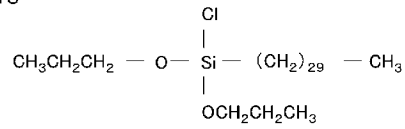
化合物7-17



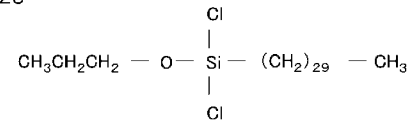
化合物7-22



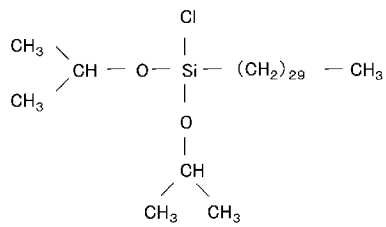
化合物7-18



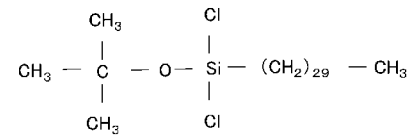
化合物7-23



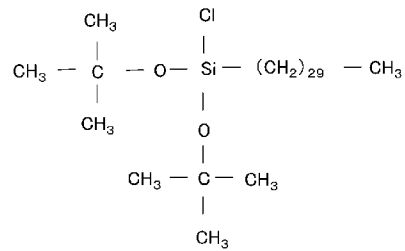
化合物7-19



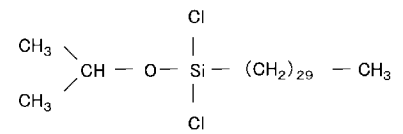
化合物7-25



化合物7-20

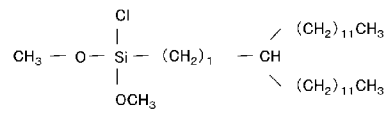


化合物7-24

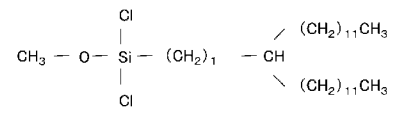


[化8-16-25]

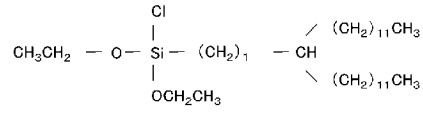
化合物8-16



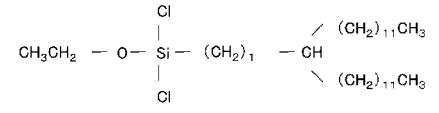
化合物8-21



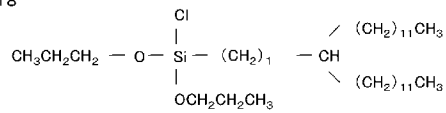
化合物8-17



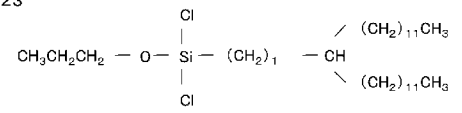
化合物8-22



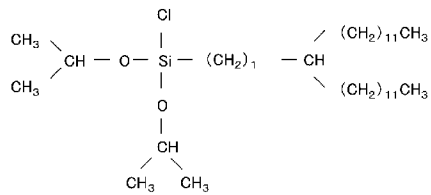
化合物8-18



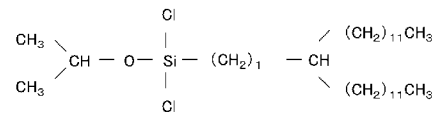
化合物8-23



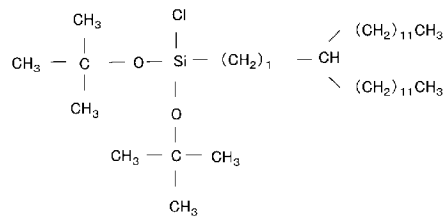
化合物8-19



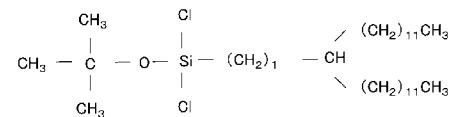
化合物8-24



化合物8-20

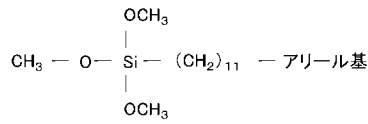


化合物8-25

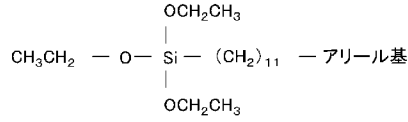


[化10-1-15]

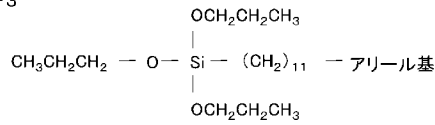
化合物10-1



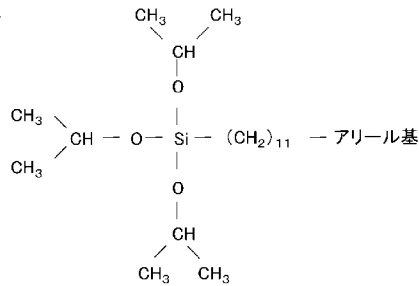
化合物10-2



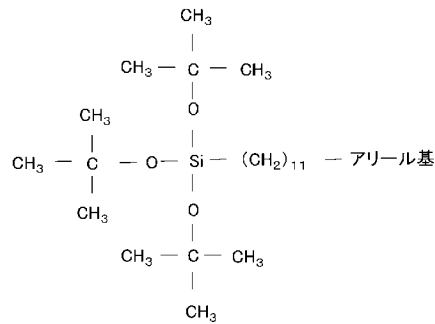
化合物10-3



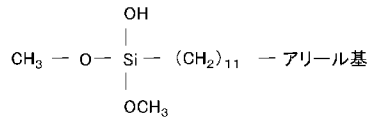
化合物10-4



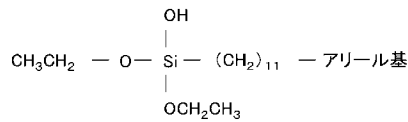
化合物10-5



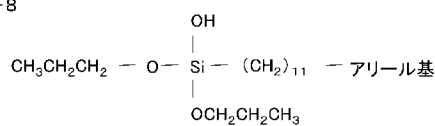
化合物10-6



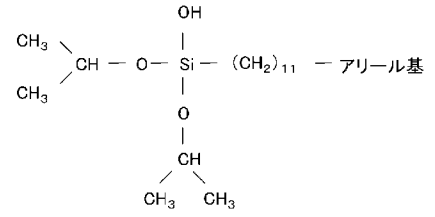
化合物10-7



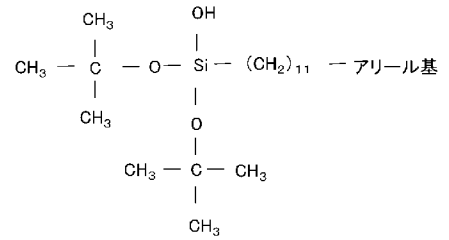
化合物10-8



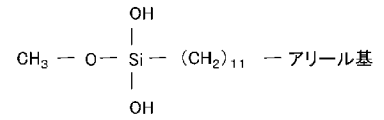
化合物10-9



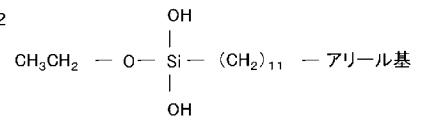
化合物10-10



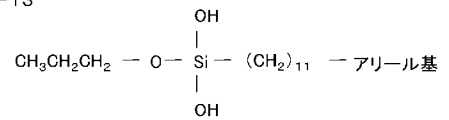
化合物10-11



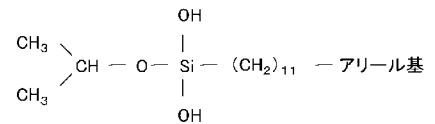
化合物10-12



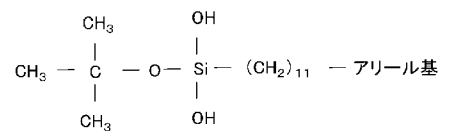
化合物10-13



化合物10-14

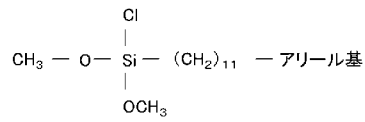


化合物10-15

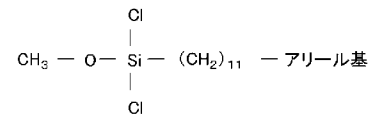


[化10-16-25]

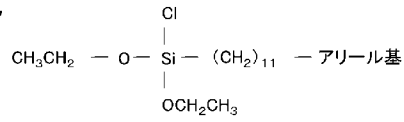
化合物10-16



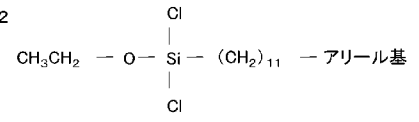
化合物10-21



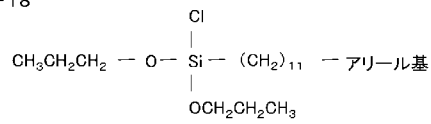
化合物10-17



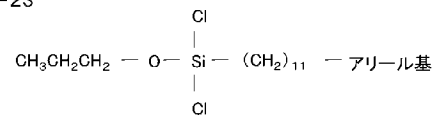
化合物10-22



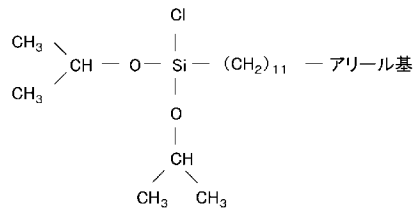
化合物10-18



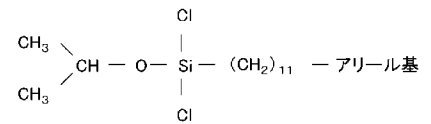
化合物10-23



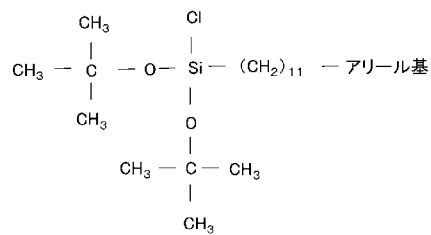
化合物10-19



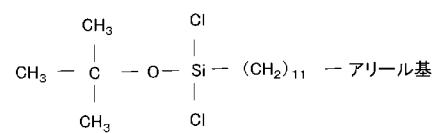
化合物10-24



化合物10-20

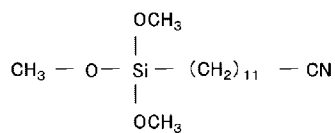


化合物10-25

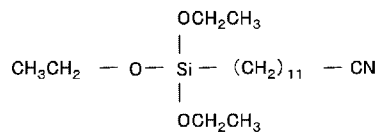


[化11-1-15]

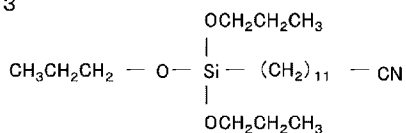
化合物11-1



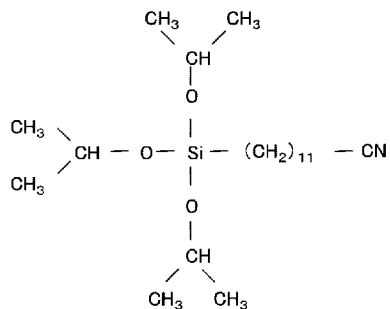
化合物11-2



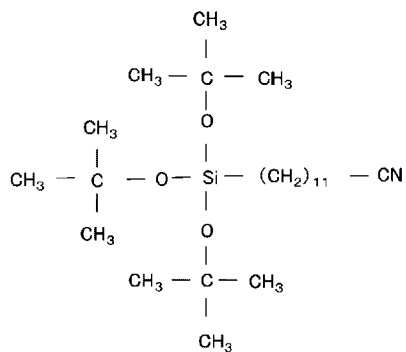
化合物11-3



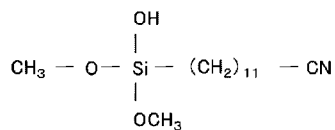
化合物11-4



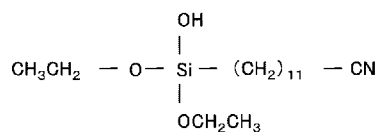
化合物11-5



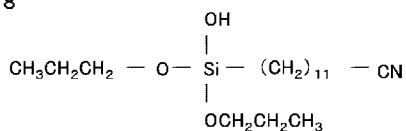
化合物11-6



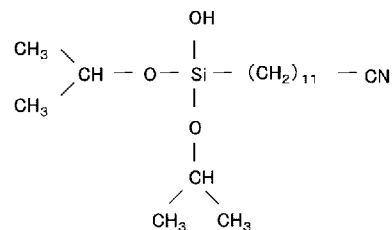
化合物11-7



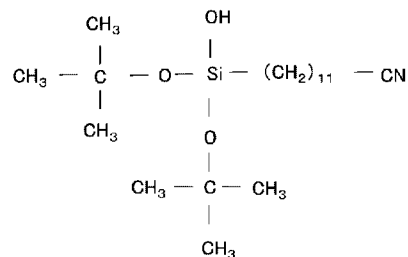
化合物11-8



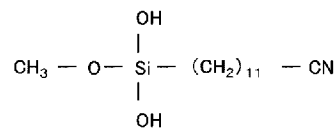
化合物11-9



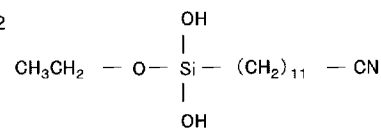
化合物11-10



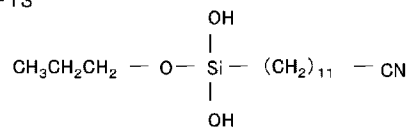
化合物11-11



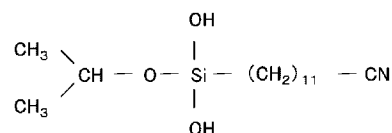
化合物11-12



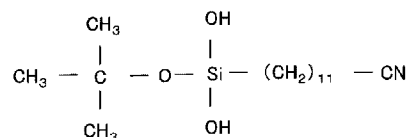
化合物11-13



化合物11-14

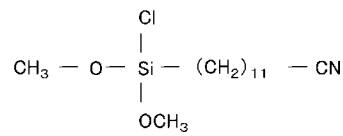


化合物11-15

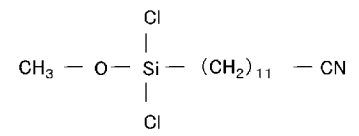


[化11-16-25]

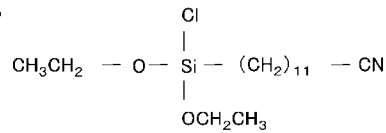
化合物11-16



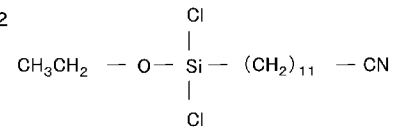
化合物11-21



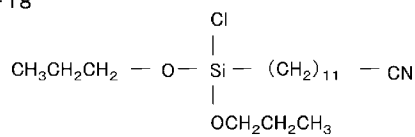
化合物11-17



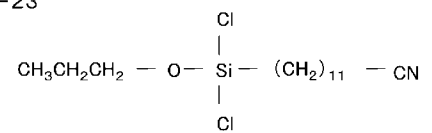
化合物11-22



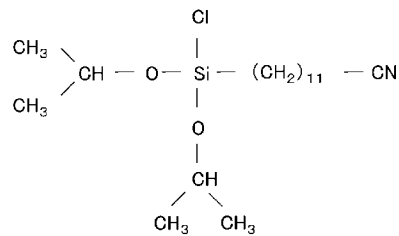
化合物11-18



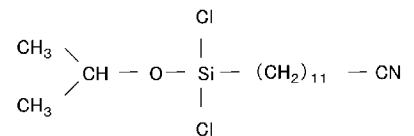
化合物11-23



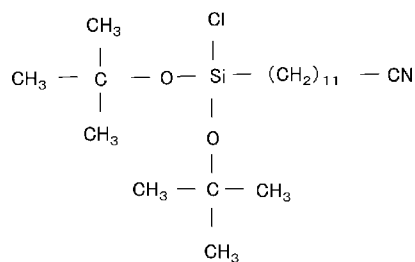
化合物11-19



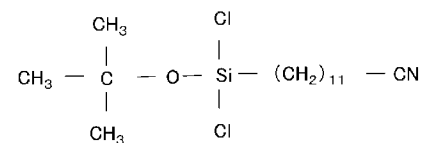
化合物11-24



化合物11-20



化合物11-25



[0049] なお、その他の説明は、前述した前記化学式(1)に係る説明を援用することができる。

[0050] <クロマトグラフィー用カラム>

つぎに、本開示のクロマトグラフィー用カラム、及びクロマトグラフィー用カラムの製造方法について説明する。

[0051] 本開示のカラムは、前述のとおり、本開示の前記充填剤が充填されたクロマトグラフィー用カラムである。前記カラムは、例えば、シリカゲル粒子等

のシラノール基を修飾した後に前記シリカをカラム内に充填して作製されるパッキングカラム、又はカラム内でモノリスシリカ等のシリカを作製（充填）した後に前記シリカのシラノール基を修飾して作製されるキャピラリーカラムである。

[0052] 本開示のカラムがパッキングカラムの場合、カラムサイズは、特に限定されない。カラム長さは、例えば、50 mm以上、75 mm以上、100 mm以上、125 mm以上、又は150 mm以上であってもよく、1000 mm以下、750 mm以下、500 mm以下、300 mm以下、250 mm以下、又は200 mm以下であってもよい。カラム内径は、例えば、1.0 mm以上、1.5 mm以上、2.0 mm以上、3.0 mm以上、又は4.0 mm以上であってもよく、20 mm以下、10 mm以下、7.5 mm以下、6.0 mm以下、又は4.5 mm以下であってもよい。

[0053] 本開示のカラムがキャピラリーカラムの場合、カラムサイズは、特に限定されない。カラム長さは、例えば、150 mm以上、250 mm以上、又は700 mm以上であってもよく、5000 mm以下、3000 mm以下、又は2000 mm以下であってもよい。カラム内径は、例えば、0.01 mm以上、0.05 mm以上、又は0.1 mm以上であってもよく、1 mm以下、0.5 mm以下、又は0.2 mm以下であってもよい。キャピラリーカラムの形状は、細長い管状でも良く、例えばガラス板へ微細加工により形成したキャピラリー管に相当するサイズの溝をカラム管として用いてもよい。

[0054] 前記充填剤に含まれるシリカは、例えば、シリカゲル粒子、モノリスシリカである。前記シリカゲル粒子は、例えば、前記シリカゲル粒子のシラノール基が修飾された後のものであり、前記モノリスシリカは、例えば、前記モノリスシリカのシラノール基が修飾される前のものである。

[0055] 本開示のカラムは、例えば、植物由来成分分析用のクロマトグラフィー用カラムである。前記植物は、特に限定されないが、例えば、イチヨウ、ウイキョウ、ウコン、エンゴサク、オウゴン、オウレン、ガジュツ、カンゾウ、ケイヒ、コウブシ、コウボク、サンシュユ、サンヤク、ジオウ、シコン、シ

ヤクヤク、シュクシャ、ショウキョウ、カンキョウ、センキュウ、センブリ、ソウジュツ、ソヨウ、ダイオウ、タイソウ、タクシャ、チョウジ、チンピ、トウキ、トチュウ、ニンジン、ハンゲ、ブクリョウ、ブシ、ボタンピ、リョウキョウ、ジンセン（高麗人参）等、その他日本薬局方に収載されている生薬類；ISO/TR 23022-2018 Traditional Chinese medicineに収載されている漢方類；緑茶、抹茶、紅茶等の茶葉や、コーヒー豆、胡麻、玉ねぎ、柚子、蜜柑、ピーマン、春菊、しそ類、ブドウ、ブルーベリー、ほうれん草、ブロッコリー等の食品類である。前記植物由来成分は、例えば、親水性化合物及び両親媒性化合物の少なくとも一方を含み、例えば、疎水性化合物含んでもよい。前記植物由来成分は、特に限定されないが、例えば、フェノールとその配糖体、クマリンとその配糖体、フラボノイドとその配糖体、カルコンとその配糖体、アントシアニンとその配糖体、アントラキノンとその配糖体、インドールとその配糖体、ニトリルとその配糖体、ステロイド系とその配糖体、アルカロイドとその配糖体等、これらを含む構造を持った化合物である。

[0056] つぎに、本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法について説明する。前述のとおり、本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、修飾工程、及び充填工程を含む。本開示のカラムがパックドカラムである場合、本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、例えば、前記修飾工程のあとに前記充填工程を行ってもよい。また、本開示のカラムがキャピラリーカラムである場合、本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、例えば、前記充填工程のあとに前記修飾工程を行ってもよい。本開示のクロマトグラフィー用カラムの製造方法は、さらに、乾燥工程を含んでもよい。また、前記修飾工程は、例えば、後述する加熱工程、反応試薬洗浄工程、置換工程、及び置換試薬洗浄工程を含んでもよい。

[0057] 本開示のカラムは、例えば、つぎの方法により製造することができる。

[0058] まず、あらかじめカラム内にシリカが形成されたカラム（以下、単に「修飾前のカラム」という場合がある。）を乾燥するか、又はカラム内に充填す

る前のシリカを乾燥する（乾燥工程）。前記シリカは、例えば、モノリスシリカであってもよく、シリカゲル粒子であってもよい。前記乾燥工程により、例えば、前記シリカの表面に存在する水分を除去する。前記乾燥は、例えば、加熱乾燥、減圧乾燥であってもよく、減圧加熱乾燥であってもよい。前記乾燥の際の減圧条件は、例えば、1 kPa以上、5 kPa以上、又は10 kPa以上であってもよく、100 kPa以下、80 kPa以下、又は50 kPa以下であってもよい。前記乾燥の際の加熱温度は、例えば、80℃以上、100℃以上、又は120℃以上であってもよく、300℃以下、200℃以下、又は150℃以下であってもよい。前記乾燥の時間は、例えば、1時間以上、2時間以上、又は5時間以上であってもよく、24時間以下、18時間以下、又は12時間以下であってもよい。

[0059] つぎに、キャピラリーカラムである場合、乾燥済みの前記修飾前のカラムを送液装置に接続し、反応試薬を送液しながら加熱する（加熱工程）。前記加熱工程により、前記シリカが前記反応試薬により修飾される。前記修飾の際の加熱温度は、例えば、60℃以上、80℃以上、又は100℃以上であってもよく、200℃以下、180℃以下、又は150℃以下であってもよい。前記修飾の際の加熱時間は、例えば、3時間以上、6時間以上、又は10時間以上であってもよく、48時間以下、36時間以下、又は24時間以下であってもよい。

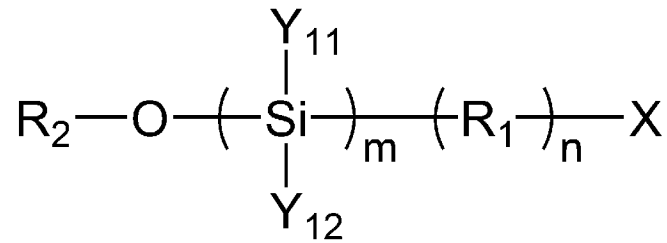
[0060] 前記送液装置は、例えば、加圧によって前記反応試薬を前記カラム内へ送液可能なものであり、シリンジポンプや液体クロマトグラフィー用ポンプ等があげられる。前記送液は、例えば、ガスの加圧による送液であってもよい。

[0061] つぎに、パッキドカラムである場合、前記シリカゲル粒子を上記条件で乾燥し、フラスコ等へ計量した後、反応試薬による修飾を行う。前記反応試薬の量は、例えば、シリカゲル100重量%に対し、10重量%から500重量%の範囲の任意の量であってもよい。前記反応試薬による修飾の際の加熱温度や加熱時間は、前記キャピラリーカラムにおける前記加熱工程の前記加

熱温度及び前記加熱時間と同様である。前記修飾をしたシリカゲルを公知の方法により、ろ過及び洗浄をした後、カラム管へ前記シリカゲルの充填を行い、前記パッキドカラムを得る。

[0062] 前記反応試薬は、前述のとおり、下記化学式 (I I) で表される反応試薬を使用することができる。

[0063] [化II]



(II)

[0064] 前記化学式 (I I) 中、 m は、1以上の整数であり、例えば、10以下、5以下、3以下、又は2以下であってもよく、1であることが好ましい。

[0065] 前記化学式 (I I) 中、 n は、0又は正の整数であり、例えば、1以上、2以上、3以上、4以上、5以上、7以上、9以上、11以上、13以上、15以上、又は17以上であってもよく、29以下、27以下、25以下、23以下、21以下、又は19以下であってもよい。前記 n は、例えば、0～29であってもよく、0～3、又は2～3であってもよい。

[0066] 前記化学式 (I I) 中、 X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基である。前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基（直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでいても含んでいなくてもよい）、芳香族基（例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族

基（アリール基）でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基（ヘテロアリール基）でもよく、単環でも縮合環でもよい）、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。

[0067] 前記Xにおいて、前記直鎖もしくは分岐アルキル基は、例えば、炭素数が1以上、4以上、5以上、8以上、又は10以上の直鎖もしくは分岐アルキル基であり、30以下、24以下、18以下、又は12以下の直鎖もしくは分岐アルキル基である。

[0068] 前記化学式(11)中、 Y_{11} 及び Y_{12} は、少なくとも一方がシラノール基を形成しうる官能基である。前記 Y_{11} 及び前記 Y_{12} は、例えば、少なくとも一方が後述する置換工程によりシラノール基を形成しうる官能基であればよい。例えば、少なくとも一方が直鎖もしくは分岐アルコキシ基、ハロゲン原子、又は親水基であり、前記アルコキシ基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基（直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでいても含んでいなくてもよい）、芳香族基（例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族基（アリール基）でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基（ヘテロアリール基）でもよく、単環でも縮合環でもよい）、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。直鎖もしくは分岐アルコキシ基は、例えば、炭素数が1以上、3以上、5以上の直鎖もしくは分岐アルコキシ基であり、10以下、8以下、6以下の直鎖もしくは分岐アルコキシ基である。前記直鎖もしくは分岐アルコキシ基は、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等があげられる。前記ハロゲン原子は、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が

あげられる。前記親水基は、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等があげられ、これらがイオン化したもの、例えば、 $-O^-$ 、 $-COO^-$ 、 $-NH_3^+$ 等であってもよい。前記疎水基は、例えば、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アルケニル基、アリール基、アルキルアリール基、多環アリール基等があげられる。各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。 Y_{11} 及び Y_{12} は同一でも異なってもよい。

[0069] 前記化学式(11)中、 R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよいが、置換されていないことが好ましい。置換基で置換されている場合、前記置換基は、例えば、疎水基により置換されていることが好ましい。

[0070] 前記化学式(11)中、 R_2 は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基であり、前記アルキル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよい。置換されている場合、例えば、非芳香族炭化水素基(直鎖でも分岐でもよく、飽和でも不飽和でもよく、環状構造を含んでも含んでいなくてもよい)、芳香族基(例えば、ヘテロ原子を含まない芳香族基(アリール基)でもよく、ヘテロ原子を含む複素芳香族基(ヘテロアリール基)でもよく、単環でも縮合環でもよい)、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、スルホ基、又はシアノ基であってもよく、各置換基の少なくとも1つの水素原子は、さらに別の任意の置換基で置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。直鎖もしくは分岐アルキル基は、例えば、炭素数が1~12の直鎖もしくは分岐アルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基(ラウリル基)等があげられる

[0071] 前記化学式(11)により前記シリカを修飾する場合、例えば、前記化学

式 (11) における R_2-O- と、前記シリカのシラノール基との間の縮合反応によって、前記修飾が行われる。

[0072] 前記反応試薬としては、例えば、前述した化合物 1-1 ~ 化合物 11-25 があげられる。

[0073] 前記反応試薬は、例えば、他の成分を含んでもよく、含んでいなくてもよい。前記他の成分は、例えば、溶媒、触媒等があげられる。前記溶媒は、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール (IPA)、*n*-ブチルアルコール、*sec*-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール (TBA) 等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロペンタノン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジイソプロピルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、2-メトキシエタノール、エチルセロソルブ、ブチルセロソルブ等のエーテル類；エチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類；ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類等；アセトニトリル等のニトリル類があげられる。前記触媒は、例えば、アミン触媒等があげられる。前記アミン触媒は、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、フェネチルアミン、ピリジン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン、フェネチルアミン、ピペリジン、モルホリン、1,4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン等があげられる。

[0074] 前記加熱工程の後、例えば、未反応の前記反応試薬を洗浄する工程を含んでもよい (反応試薬洗浄工程)。前記反応試薬洗浄工程は、例えば、前記加熱工程後のカラム内に溶媒を送液する工程である。前記溶剤は、例えば、前記他の成分として含まれる溶媒と同様である。前記送液の時間は、未反応の前記反応試薬を洗浄可能な時間であれば、特に限定されず、例えば、1時間以上、6時間以上、又は12時間以上であり、72時間以下、48時間以下、又は24時間以下である。

- [0075] 前記化学式(11)における Y_{11} 及び Y_{12} が、例えば、親水基以外の基を含む場合、さらに、親水基以外の基を親水基に置換する工程を含んでもよい(置換工程)。前記置換工程は、例えば、前記修飾した後の前記シリカをさらに加水分解する工程であり、前記修飾されたシリカに結合した前記化学式(11)における Y_{11} 及び Y_{12} の少なくとも一方を、水酸基に置換する工程(すなわち、シラノール基を形成する工程)であってもよい。
- [0076] 前記置換工程は、例えば、前記加熱工程後のカラム内に置換試薬を送液する工程である。前記置換試薬は、例えば、溶媒、酸等を含んでもよい。前記溶剤は、例えば、前記他の成分として含まれる溶媒と同様である。前記酸は、例えば、有機酸でも無機酸でもよい。前記有機酸は、特に限定されないが、例えば、酢酸、ギ酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸等があげられる。前記無機酸は、例えば、硫酸、リン酸、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、次亜フッ素酸、次亜塩素酸、次亜臭素酸、次亜ヨウ素酸、亜フッ素酸、亜塩素酸、亜臭素酸、亜ヨウ素酸、フッ素酸、塩素酸、臭素酸、ヨウ素酸、過フッ素酸、過塩素酸、過臭素酸、及び過ヨウ素酸等があげられる。前記置換試薬のpHは、例えば、酸性であることが好ましく、pH4以下、pH3以下、pH2以下、又はpH1以下である。
- [0077] 前記置換工程における温度は、例えば、20℃以上、40℃以上、又は60℃以上であり、120℃以下、100℃以下、又は80℃以下である。前記送液する工程における送液時間は、例えば、前記親水基以外の基を親水基に置換可能な時間であれば、特に限定されず、1時間以上、3時間以上、又は6時間以上であり、48時間以下、24時間以下、又は12時間以下である。
- [0078] 前記置換工程のあと、さらに洗浄工程を含んでもよい(置換試薬洗浄工程)。前記置換試薬洗浄工程は、例えば、前記置換工程後のカラム内に溶媒を送液する工程である。前記溶剤は、例えば、前記他の成分として含まれる溶媒と同様である。前記送液の時間は、未反応の前記反応試薬を洗浄可能な時間であれば、特に限定されず、例えば、1時間以上、3時間以上、又は6時

間以上であり、48時間以下、24時間以下、又は12時間以下である。

[0079] <クロマトグラフィー分析装置>

つぎに、本開示のクロマトグラフィー分析装置（「クロマトグラフ」とも言う）について説明する。

[0080] 前記クロマトグラフィー分析装置、例えば、液体クロマトグラフィー分析装置があげられる。前記液体クロマトグラフィー分析装置は、例えば、送液部、グラジエント溶離部、試料注入部（インジェクター）、検出部、データ処理部等を含む。前記分析用カラムは、例えば、前記試料注入部と前記検出部との間の任意の場所に接続されていることが好ましい。前記グラジエント溶離部は、例えば、前記送液部と前記試料注入部の間の任意の場所に接続されていることが好ましい。

[0081] 前記分析用カラムの数は、特に限定されず、例えば、分析条件等を考慮して決定してもよく、1つを使用してもよく、2つ以上を使用してもよい。

[0082] 前記溶離液は、例えば、水、及び2種以上の水溶性有機溶媒を組み合わせた3液系以上の溶離液である。前記水溶性有機溶媒は、例えば、2種以上、3種以上、4種以上、又は5種以上であってもよく、8種以下、7種以下、又は6種以下であってもよい。前記溶離液は、組み合わせる溶媒の数により液系の数が増えるが、3液系以上であることが好ましい。前記水溶性有機溶媒は、例えば、アルコール系溶媒、ニトリル系溶媒等があげられる。前記水溶性有機溶媒は、例えば、前記アルコール系溶媒及び前記ニトリル系溶媒の少なくとも一方を含んでもよい。前記アルコール系溶媒は、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール（IPA）、n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、イソブチルアルコール、t-ブチルアルコール（TBA）、2-メトキシエタノール等があげられ、メタノールが好ましい。前記ニトリル系溶媒は、例えば、アセトニトリル等があげられる。

[0083] 前記グラジエント溶離部は、例えば、前記溶離液を移動相として溶媒組成を変化させてグラジエント溶離を行う。前記溶離液の溶媒組成は、例えば、

流量 20 nL ~ 100 mL / 分、100 nL ~ 1 mL / 分、300 nL ~ 0.01 mL / 分の流量下でグラジエント溶離を行ってもよい。また、前記溶離液が3液系以上である場合、前記溶離液のうち少なくとも1液の溶媒組成を、溶出開始から溶出終了までに、例えば、0 ~ 100%、10 ~ 90%、20 ~ 80%で変化させてグラジエント溶離を行ってもよい。

[0084] 本開示のクロマトグラフィー分析装置は、例えば、さらに、質量分析計等の他の分析装置を含んでもよい。前記他の分析装置は、例えば、本開示の分析装置と一体となってもよいし、それぞれが別の装置であって、装置同士を接続して使用する態様であってもよい。

[0085] <分析方法>

つぎに、本開示の分析方法について説明する。

[0086] 本開示の分析方法は、前述のとおり、本開示の前記分析装置を用いた分析方法である。

[0087] 本開示の分析方法は、例えば、親水性化合物及び両親媒性化合物の少なくとも一方を含む分析対象物の分析方法である。本開示の分析方法は、例えば、植物由来成分の分析方法である。前記植物及び前記植物由来成分は、例えば、本開示のカラムについて説明したものと同様である。

実施例

[0088] つぎに、本開示の実施例について説明する。ただし、本開示は、以下の実施例に限定されない。

[0089] <親水基の定量>

[実施例1]

実施例1として、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むクロマトグラフィー用カラム1（以下、「カラム1」という場合がある。）を製造した。

[0090] まず、モノリスシリカキャピラリー（内径0.1 mm、長さ750 mm、信和化工（株）製）を減圧下140℃で6時間乾燥させた。つぎに、乾燥済みの前記モノリスシリカキャピラリーを、加熱炉を含む送液装置（ポンプ）

に接続し、100℃条件下において、前記モノリスシリカキャピラリーへ反応試薬を送液しながら反応させた。前記反応試薬は、トルエン23 mL、触媒として作用する10体積%のフェネチルアミンを含有するトルエン溶液2 mL、オクタデシルトリエトキシシラン2 mLを配合したものである。前記反応試薬の送液時間は40時間とした。その後、未反応の前記反応試薬を洗浄除去するために、トルエンを室温で24時間送液した。つぎに、60℃の条件下において、前記反応後のモノリスシリカキャピラリーに置換試薬を送液し、前記反応後のオクタデシルトリエトキシシランの未反応であった脱離基を加水分解してシラノール基を得た。前記置換試薬は、アセトニトリル80 mL、超純水20 mL、ギ酸0.1 mLを配合したものであり、約pH2であった。前記置換試薬の送液時間は20時間とした。最後に、前記置換試薬を洗浄除去するために、有機溶媒としてメタノールを室温で24時間送液し、カラム1を製造した。カラム1は、端面を切断して長さを700 mmとした。

[0091] カラム1の α （メチレン基選択性）を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により計測した。なお、HPLCは以下のように条件設定を行った。試料としてウラシル、ブチルベンゼン、アミルベンゼンを用い、それぞれの濃度は0.05 mg/mL、0.5 μ L/mL、0.5 μ L/mLとした。ウラシルのピークを t_0 とし、ブチルベンゼン、アミルベンゼンのピークをそれぞれ t_R として、前述の数式（1）～（5）より、カラム1の α 及び修飾反応後にシリカ表面に残存するシラノール基の割合（%）を算出した。結果を、下記表1に示す。

[0092] （HPLCの測定条件）

装置：高速液体クロマトグラフ（日本分光株式会社）

移動相：水／メタノール＝20/80(v/v)混合溶媒

カラム送液流量：0.5 μ L／分

溶離条件：イソクラチック

カラム温度：30℃

検出波長：220 nm

[0093] [実施例2～14及び比較例1]

本実施例では、実施例2～14及び比較例1として、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むクロマトグラフィー用カラム2～14（以下、「カラム2～14」という場合がある。）及び比較用のクロマトグラフィー用カラム（以下、「カラム15」という場合がある。）を製造した。実施例2～14は、前記反応試薬の送液時間を下記表1記載の時間に変更したこと以外は実施例1と同様の方法でカラム2～14を製造した。

[0094] 比較例1では、実施例1で使用した反応試薬に代えて、反応試薬として、トルエン9 mL、オクタデシルジメチル（ジメチルアミノ）シラン1 mLを配合したものを使用したこと以外は、実施例1と同様の方法で比較例1のカラム（カラム15）を製造した。

[0095] [表1]

	反応試薬の送液時間 (時間)	メチレン基 選択性 α	修飾反応後に シリカ表面に残存する シラノール基の割合 (モル%)
実施例1 (カラム1)	40	1.400	119.6
実施例2 (カラム2)	15	1.373	115.2
実施例3 (カラム3)	15	1.379	116.2
実施例4 (カラム4)	15	1.382	116.7
実施例5 (カラム5)	40	1.410	121.2
実施例6 (カラム6)	40	1.413	121.7
実施例7 (カラム7)	40	1.436	125.4
実施例8 (カラム8)	40	1.447	127.2
実施例9 (カラム9)	63	1.447	127.2
実施例10 (カラム10)	63	1.453	128.2
実施例11 (カラム11)	87	1.457	128.8
実施例12 (カラム12)	87	1.458	129.0
実施例13 (カラム13)	120	1.430	124.5
実施例14 (カラム14)	120	1.478	132.3
比較例1 (カラム15)	40	1.530	59.4

[0096] 表1のとおり、カラム1～14は、充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、親水性の基（シラノール基）を含む置換基で修飾されており、修飾反応後にシリカ表面に残存するシラノール基の割合が100モル%以上であった。一方で、カラム15は充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、親水性の基（シラノール基）を含まない置換基で修飾されており、修飾反応後にシリカ表面に残存するシラノール基の割合が100モル%未満であった。

[0097] ここで、図1は、カラム1～15について、縦軸にメチレン基選択性 α 、横軸に前記反応試薬の送液時間（反応時間）をプロットした図である。図1のとおり、オクタデシルトリエトキシシランを含む前記反応試薬の送液時間が15時間から40時間の間で α の値が1.30から1.40へ変化し、40時間を超える時、 α の値が1.40～1.48の範囲のカラムを安定的に製造できることが分かった。

[0098] また、修飾前の充填剤（未処理のシリカ）、カラム1（実施例1）及びカラム15（比較例1）について、修飾前後の充填剤について親水基（シラノール基）の定量を行った。定量には、エネルギー分散型X線分析装置搭載走査型電子顕微鏡（日本電子（株）製、商品名：JSM-7100）を使用した。結果を、下記表2に示す。

[0099] [表2]

シリカカラムの種類	原子数の比
	O/Si
未処理のシリカ	2.009
カラム1	2.061
カラム15	1.915

[0100] 未処理のシリカはケイ素原子（Si）に対する酸素原子（O）の原子数の比（以下、「O/Si比」という。）が約2であり、すなわち、SiO₂構造をしていることがわかった。これに対してカラム1の充填剤は、未処理のシリカよりもO/Si比が増加した。すなわち、カラム1では水酸基の量が増

加していることが分かった。一方で、カラム15の充填剤は、未処理のシリカよりもO/Si比が減少した。すなわち、カラム15では水酸基の量が減少していることが分かった。

[0101] <紅茶に含まれる成分の分離>

以下の手順及び条件に基づき、カラム1及びカラム15を用いて、紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行った。

[0102] (分析試料の調製)

まず、市販のティーバック紅茶（ダージリン）の茶葉10mgをサンプルチューブに取り、10mg/mLとなるよう水/メタノール=50/50（v/v）混合溶媒を添加し、ボルテックスミキサにより10秒間攪拌した。攪拌後、10分静置した。静置後の上清50μLと0.2体積%リン酸添加水溶液950μLとを2mLサンプル瓶に加え、これを振り混ぜ、0.5mg/mLの分析試料を得た。

[0103] (HPLCの測定条件)

装置：高速液体クロマトグラフ（サーモフィッシャーサイエンティフィック（株））

移動相A：0.2体積%リン酸添加水溶液

移動相B：0.2体積%リン酸添加メタノール

ポンプ流量：0.5 μL/分

溶離条件：5% B - 50% B（90分）、50% B - 95% B（1分）、95% B（9分）

カラム温度：50°C

検出波長：203 nm

サンプル濃度：0.5 mg/mL

サンプル注入量：1 μL

[0104] 図2は、カラム1及びカラム15を用いて紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行った際のクロマトグラムである。なお、図2において、縦軸は検出値（mAU）であり、横軸は溶出時間（分）である。

[0105] 図2のとおり、カラム1を使用した場合、紅茶に含まれる成分のピークが

広い範囲で検出された。すなわち、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラム1は、紅茶の成分を幅広く吸着し、分離をすることができた。一方で、カラム15は、紅茶に含まれる成分の吸着が弱く、早い時間で溶出した。このように、クロマトグラフィー用カラム充填剤のシリカ表面に残存するシラノール基が多いカラム1が、植物成分の保持と分離に適していることが見出された。

[0106] <各種お茶に含まれる成分の分離>

以下の手順及び条件に基づき、カラム1を用いて、お茶に含まれる成分の分離を行った。

[0107] (分析試料の調製)

市販のティーバック紅茶(ダージリン)の茶葉に代えて、市販のティーバック紅茶(アールグレイ)、緑茶、ほうじ茶、あま茶のそれぞれを使用したこと以外は、前述の「紅茶に含まれる成分の分離」と同様の手順で分析試料の調製を行い、5種類のお茶(ダージリン、アールグレイ、緑茶、ほうじ茶、あま茶)について、0.5 mg/mLの分析試料を得た。

[0108] (HPLCの測定条件)

前述の「紅茶に含まれる成分の分離」と同様の測定条件とした。

[0109] 図3は、カラム1を用いて5種類のお茶(ダージリン、アールグレイ、緑茶、ほうじ茶、あま茶)に含まれる成分の分離を行った際のクロマトグラムである。なお、図3のそれぞれのクロマトグラムにおいて、縦軸は検出値(mAU)であり、横軸は溶出時間(分)である。

[0110] 図3のとおり、それぞれ分析試料において、大小様々なピークが多数検出された。また、同一の茶葉から作られるダージリン、アールグレイ、緑茶、及びほうじ茶において、含有成分のパターンが異なることが示された。さらに、他の4種類のお茶とは異なる茶葉から作られるあま茶は、他の4種類のお茶とは異なる成分パターンを示した。このように、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムは、植物成分を効果的に吸着分離し、精密に分離することができるため、植物成分の精密分析や植物含有成分のパタ

ーン分析に有用であることがわかった。

[0111] <混合移動相による分離能力の差>

以下の手順及び条件に基づき、カラム1を用いて、紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行い、混合移動相を用いた場合の分離能力の変化を確認した。

（分析試料の調製）

前述の「紅茶に含まれる成分の分離」と同様の手順で分析試料の調製を行い、0.5 mg/mLの分析試料を得た。

（HPLCの測定条件）

装置：高速液体クロマトグラフ（サーモフィッシャーサイエンティフィック（株））

移動相A：0.2体積%リン酸添加水溶液

移動相B：

条件1. 0.2体積%リン酸添加メタノール

条件2. 0.2体積%リン酸添加メタノール/アセトニトリル=60/40(v/v)

)混合溶媒

ポンプ流量：0.5 μL/分

分離条件：5% B - 50% B (90分)、50% B - 95% B (1分)、95% B (9分)

カラム温度：50℃

検出波長：203 nm

サンプル濃度：0.5 mg/mL

サンプル注入量：1 μL

[0112] 図4は、カラム1を用いて紅茶（ダージリン）に含まれる成分の分離を行った際の、移動相の違いに基づく分離能力の差を比較したクロマトグラムである。なお、図4のそれぞれのクロマトグラムにおいて、縦軸は検出値（mAU）であり、横軸は溶出時間（分）である。

[0113] 図4のとおり、一般のHPLCで広く使用される水とメタノールの2液溶媒によるグラジエント溶出（条件1）では、検出ピーク数が62であった。

一方で、水-メタノール-アセトニトリルの3液溶媒によるグラジエント溶出（条件2）では、検出ピーク数が89であった。すなわち、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムは、水とメタノールの2液溶媒によるグラジエント溶出によっても植物成分を効果的に分離可能であるが、水-メタノール-アセトニトリルの3液溶媒によるグラジエント溶出によれば、より多くの成分を分離することができる。このことは、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムが、多種多様な成分が含まれる植物の成分分析において有用であることを示す。

[0114] <アスパラガスに含まれる成分の分離>

以下の手順及び条件に基づき、カラム1を用いて、アスパラガスに含まれる成分の分離を行った。

[0115] （分析試料の調製）

市販のティーバック紅茶（ダージリン）の茶葉に代えて、市販のアスパラガスを40℃で減圧乾燥したものを使用したこと以外は、前述の「紅茶に含まれる成分の分離」と同様の手順で分析試料の調製を行い、乾燥アスパラガス抽出液について、0.5mg/mLの分析試料を得た。

[0116] 標品として使用したルチン溶液は、次のように調製した。ルチン（富士フィルム和光純薬（株）製）0.1mgをサンプルチューブに取り、0.1mg/mLとなるよう水/メタノール=50/50（v/v）溶媒を添加し、ボルテックスミキサにより10秒間攪拌した。攪拌後、10分静置した。静置後の上清10μLと0.2体積%リン酸添加水溶液990μLとを2mLサンプル瓶に加え、これを振り混ぜ、0.001mg/mLの分析試料を得た。

[0117] （HPLCの測定条件）

装置：高速液体クロマトグラフ（サーモフィッシャーサイエンティフィック（株））

移動相A：0.2体積%リン酸添加水溶液

移動相B：0.2体積%リン酸添加-メタノール/アセトニトリル=60/40(v/v)

)混合溶媒

溶離条件：5% B - 50% B (90分)、50% B - 95% B (1分)、95% B (9分)

カラム温度：50℃

検出波長：203 nm

サンプル濃度：0.5 mg/mL

サンプル注入量：1 μL

[0118] 図5は、カラム1を用いてアスパラガスに含まれる成分（ルチン）の分離を行った際のクロマトグラムである。なお、図5のそれぞれのクロマトグラムにおいて、縦軸は検出値（mAU）であり、横軸は溶出時間（分）である。

[0119] 図5のとおり、ルチン標品を分析した結果より、アスパラガスに多く含まれるルチンを同定することができた。このように、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムは、お茶のみならず、アスパラガスをはじめとするその他の植物成分の分析にも有用であることがわかった。また、標品を用いることで、植物成分の同定や定量分析が可能であることもわかった。

[0120] 以上のとおり、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムによれば、従来のカラムよりも高感度な成分分析が可能である。

[0121] また、植物由来の成分は植物毎に異なり、多種類存在することから、一般的な液体クロマトグラフィー分析装置での分析は困難である。粒子を用いるカラムではこれらの分析へ向けて極度に小さい粒子を用いる。このような極度に小さい粒子を用いたカラムでは、送液時に約1000気圧の尋常ではない超高压が生じるので、超高压条件での使用に耐える特殊な専用システムが必要である。しかしながら、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムによれば、100気圧程度の一般的な液体クロマトグラフィーを用いても多種類の成分の分離分析が可能である。したがって、例えば用途に応じて、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムを使用した一般的な液体クロマトグラフィー分析装置と、超高压液体クロマトグラフ

ィー分析装置を相補的に使用することも可能である。

[0122] さらに、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムでは、例えば、分離成分とともにカラムより排出される溶媒が少ないため、成分分析時に試料の気化を必要とする質量分析計との接続に適している。したがって、本開示のクロマトグラフィー用カラム充填剤を含むカラムを備えた液体クロマトグラフィー質量分析計は、従来のカラムを用いた液体クロマトグラフィー質量分析計よりも高感度である。

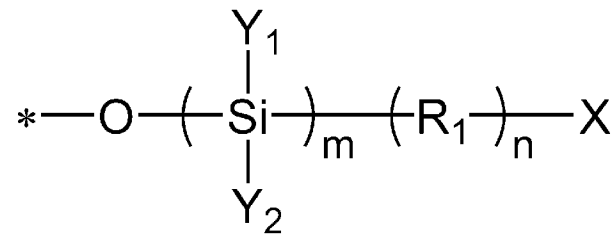
[0123] <付記>

上記実施形態及び実施例の一部又は全部は、以下の付記のようにも記載し得るが、以下には限定されない。

(付記 1)

充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、下記化学式 (I) で表された基で修飾されることを特徴とする、
クロマトグラフィー用カラム充填剤。

(化 1)



(I)

前記化学式 (I) 中、

R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の 1 つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

m は、1 以上の整数であり、

n は、0 又は正の整数であり、

X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シア

ノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、 Y_1 及び Y_2 は、少なくとも一方が親水基であり、 Y_1 及び Y_2 は同一でも異なってもよく、

*は、結合位置を示す。

(付記2)

前記修飾する前の前記シリカに含まれるシラノール基 (b) に対する、前記修飾した後の前記シリカに含まれるシラノール基 (a) の割合が、100モル%以上である、付記1記載の充填剤。

(付記3)

前記化学式 (1) 中、 Y_1 及び Y_2 のいずれか一方が疎水基である、付記1又は2記載の充填剤。

(付記4)

前記化学式 (1) 中、

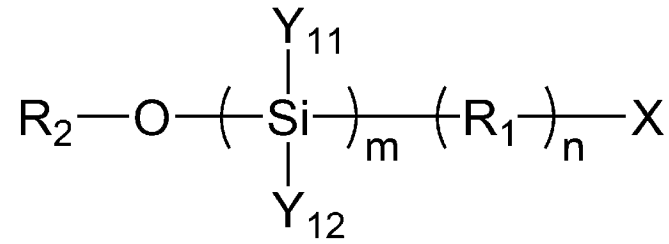
Xにおいて、前記直鎖もしくは分岐アルキル基が、炭素数1~30の直鎖もしくは分岐アルキル基である、

付記1から3のいずれかに記載の充填剤。

(付記5)

下記化学式 (11) で表される反応試薬により修飾されたシリカを含む、クロマトグラフィー用カラム充填剤。

[化II]



(II)

前記化学式 (I I) 中、

R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

R_2 は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基であり、前記アルキル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

m は、1以上の整数であり、

n は、0又は正の整数であり、

X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

Y_{11} 及び Y_{12} は、少なくとも一方がシラノール基を形成しうる官能基である。

(付記6)

付記1から5のいずれかに記載の充填剤が充填された、クロマトグラフィー用カラム。

(付記7)

植物由来成分分析用の、付記6記載のクロマトグラフィー用カラム。

(付記 8)

修飾工程、及び充填工程を含み、

前記修飾工程は、充填剤に含まれるシリカゲル粒子のシラノール基を修飾する工程であり、

前記充填工程は、前記修飾後の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である、

付記 6 又 7 記載のクロマトグラフィー用カラムの製造方法。

(付記 9)

修飾工程、充填工程及びを含み、

前記修飾工程は、充填剤に含まれるモノリスシリカのシラノール基を修飾する工程であり、

前記充填工程は、前記修飾前の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である、

付記 6 又は 7 記載のクロマトグラフィー用カラムの製造方法。

(付記 10)

クロマトグラフ、溶離液、及び分析用カラムを含み、

前記分析用カラムは、付記 6 又は 7 記載のクロマトグラフィー用カラムである、

クロマトグラフィー分析装置。

(付記 11)

前記クロマトグラフは、グラジエント溶離部を含み、

前記溶離液は、水、及び 2 種以上の水溶性有機溶媒を組み合わせた 3 液系以上の溶離液であり、

前記グラジエント溶離部は、前記溶離液を移動相として、前記溶離液の溶媒組成を流量 $20 \text{ nL} / \text{分} \sim 100 \text{ mL} / \text{分}$ で変化させてグラジエント溶離を行う、

付記 10 記載の分析装置。

(付記 12)

前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒及びニトリル系溶媒の少なくとも一方を含む、

付記 1 1 記載の分析装置。

(付記 1 3)

付記 1 0 から 1 2 のいずれかに記載の分析装置を用いた、分析方法。

(付記 1 4)

付記 1 3 記載の分析方法による、親水性化合物及び両親媒性化合物の少なくとも一方を含む分析対象物の分析方法。

(付記 1 5)

付記 1 4 記載の分析方法による、植物由来成分の分析方法。

[0124] この出願は、2023年2月27日に提出された日本出願特願2023-029001を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

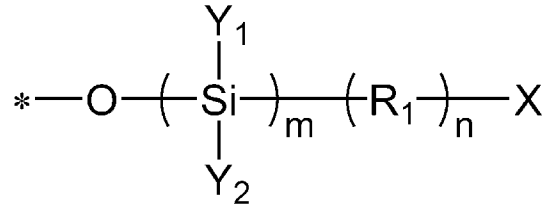
産業上の利用可能性

[0125] 以上、説明したとおり、本開示によれば、種々の分析種を含む混合物の分離等に適した、クロマトグラフィー用カラム充填剤、クロマトグラフィー用カラム、クロマトグラフィー用カラムの製造方法、クロマトグラフィー分析装置、及び分析方法を提供することができる。特に、親水性、両親媒性の分析種を多く含む、植物成分の分離等に適している。本開示の用途は、特に限定されず任意であり、例えば、食品、医薬品、化学品等の分析、検査、診断等、広範な用途に使用可能である。

請求の範囲

[請求項1] 充填剤に含まれるシリカのシラノール基が、下記化学式（I）で表された基で修飾されることを特徴とする、
クロマトグラフィー用カラム充填剤。

[化I]



(I)

前記化学式（I）中、

R₁は、メチレン基であり、前記メチレン基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

mは、1以上の整数であり、

nは、0又は正の整数であり、

Xは、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバモイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

Y₁及びY₂は、少なくとも一方が親水基であり、Y₁及びY₂は同一でも異なってもよく、

*は、結合位置を示す。

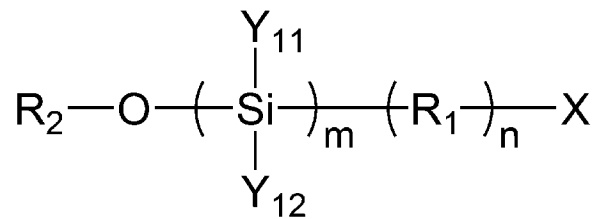
[請求項2] 前記修飾する前の前記シリカに含まれるシラノール基（b）に対する、前記修飾した後の前記シリカに含まれるシラノール基（a）の割合が、100モル%以上である、請求項1記載の充填剤。

[請求項3] 前記化学式 (I) 中、 Y_1 及び Y_2 のいずれか一方が疎水基である、請求項 1 記載の充填剤。

[請求項4] 前記化学式 (I) 中、
X において、前記直鎖もしくは分岐アルキル基が、炭素数 1 ~ 30 の直鎖もしくは分岐アルキル基である、
請求項 1 記載の充填剤。

[請求項5] 下記化学式 (II) で表される反応試薬により修飾されたシリカを含む、
クロマトグラフィー用カラム充填剤。

[化II]



(II)

前記化学式 (II) 中、

R_1 は、メチレン基であり、前記メチレン基の 1 つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

R_2 は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基であり、前記アルキル基の 1 つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

m は、1 以上の整数であり、

n は、0 又は正の整数であり、

X は、メチル基、直鎖もしくは分岐アルキル基、アミノ基、アミド基、シアノ基、アリール基、アルキルアリール基、カルボキシ基、又はカルバモイル基であり、前記アルキル基、前記アミノ基、前記アリール基、前記アルキルアリール基、前記カルボキシ基、又は前記カルバ

モイル基の1つ以上の水素原子は、さらに置換基で置換されていても置換されていなくてもよく、

Y_{11} 及び Y_{12} は、少なくとも一方がシラノール基を形成しうる官能基である。

[請求項6] 請求項1から5のいずれか一項に記載の充填剤が充填された、クロマトグラフィー用カラム。

[請求項7] 植物由来成分分析用の、請求項6記載のクロマトグラフィー用カラム。

[請求項8] 修飾工程、及び充填工程を含み、
前記修飾工程は、充填剤に含まれるシリカゲル粒子のシラノール基を修飾する工程であり、
前記充填工程は、前記修飾後の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である、
請求項6又7記載のクロマトグラフィー用カラムの製造方法。

[請求項9] 修飾工程、充填工程及びを含み、
前記修飾工程は、充填剤に含まれるモノリスシリカのシラノール基を修飾する工程であり、
前記充填工程は、前記修飾前の前記シリカをクロマトグラフィー用カラム内に充填する工程である、
請求項6又は7記載のクロマトグラフィー用カラムの製造方法。

[請求項10] クロマトグラフ、溶離液、及び分析用カラムを含み、
前記分析用カラムは、請求項6記載のクロマトグラフィー用カラムである、
クロマトグラフィー分析装置。

[請求項11] 前記クロマトグラフは、グラジエント溶離部を含み、
前記溶離液は、水、及び2種以上の水溶性有機溶媒を組み合わせた3液系以上の溶離液であり、

前記グラジエント溶離部は、前記溶離液を移動相として、前記溶離

液の溶媒組成を流量20 nL／分～100 mL／分で変化させてグラ
ジエント溶離を行う、

請求項10記載の分析装置。

[請求項12] 前記水溶性有機溶媒が、アルコール系溶媒及びニトリル系溶媒の少な
くとも一方を含む、

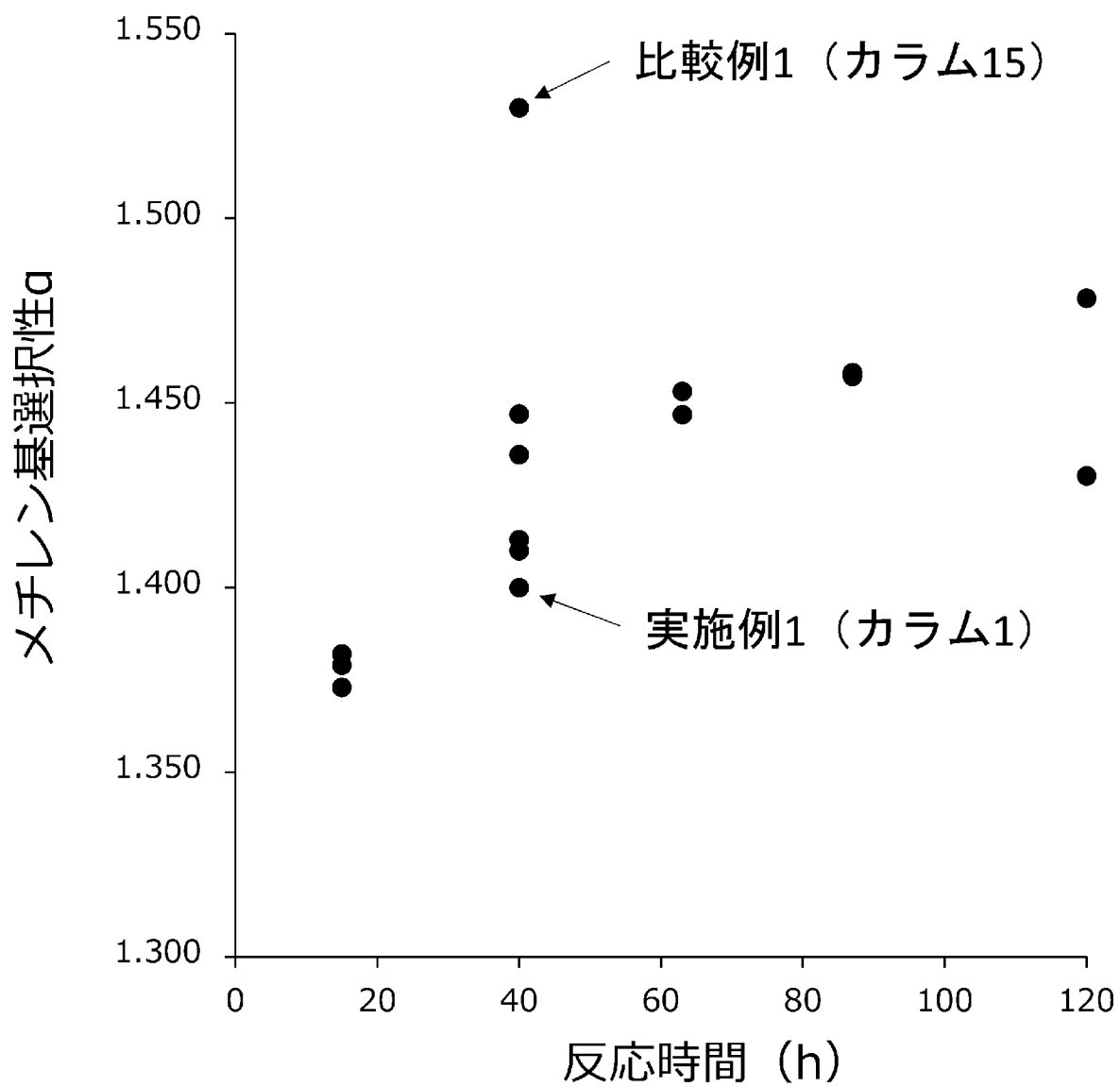
請求項11記載の分析装置。

[請求項13] 請求項10から12のいずれか一項に記載の分析装置を用いた、分析
方法。

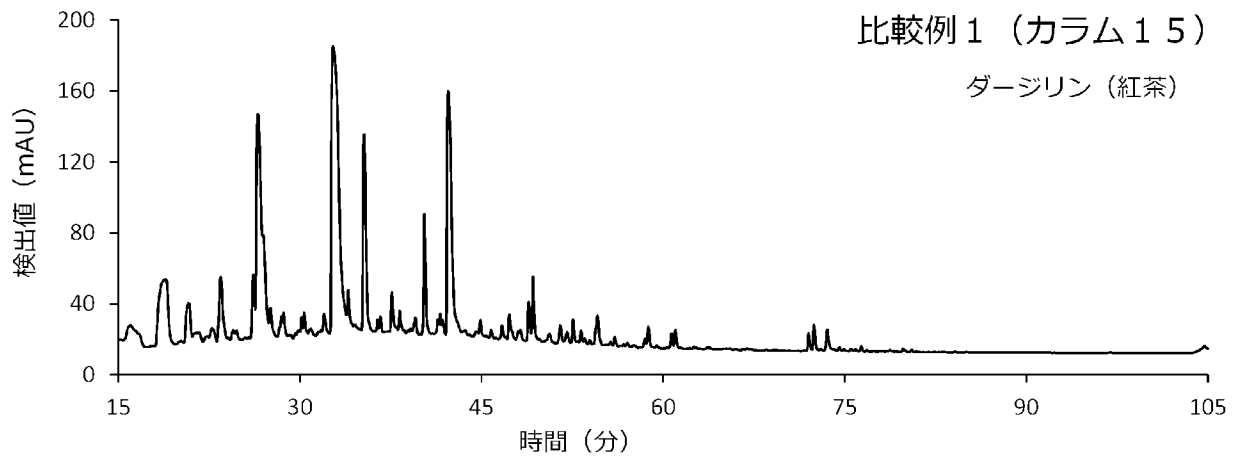
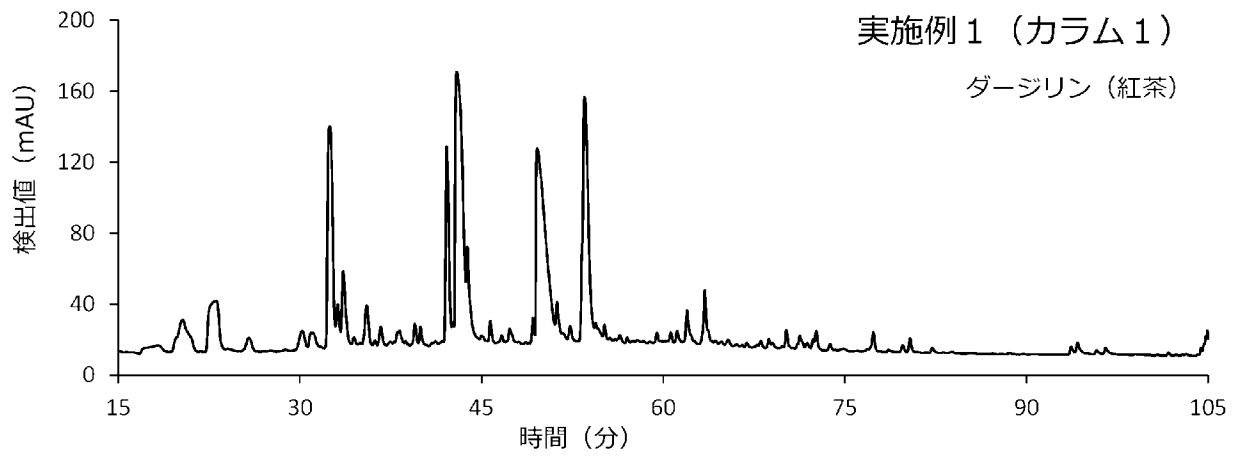
[請求項14] 請求項13記載の分析方法による、親水性化合物及び両親媒性化合物
の少なくとも一方を含む分析対象物の分析方法。

[請求項15] 請求項14記載の分析方法による、植物由来成分の分析方法。

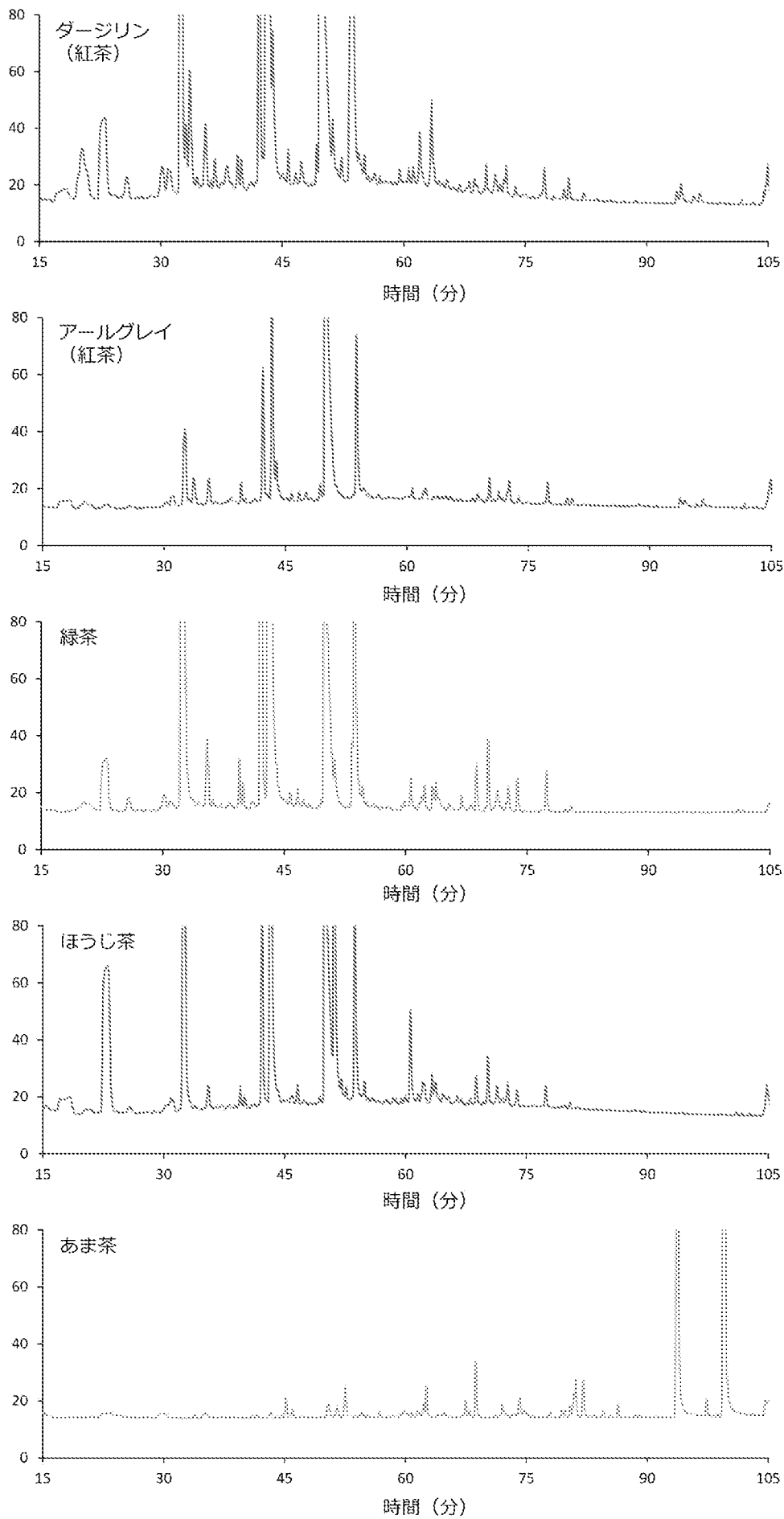
[図1]



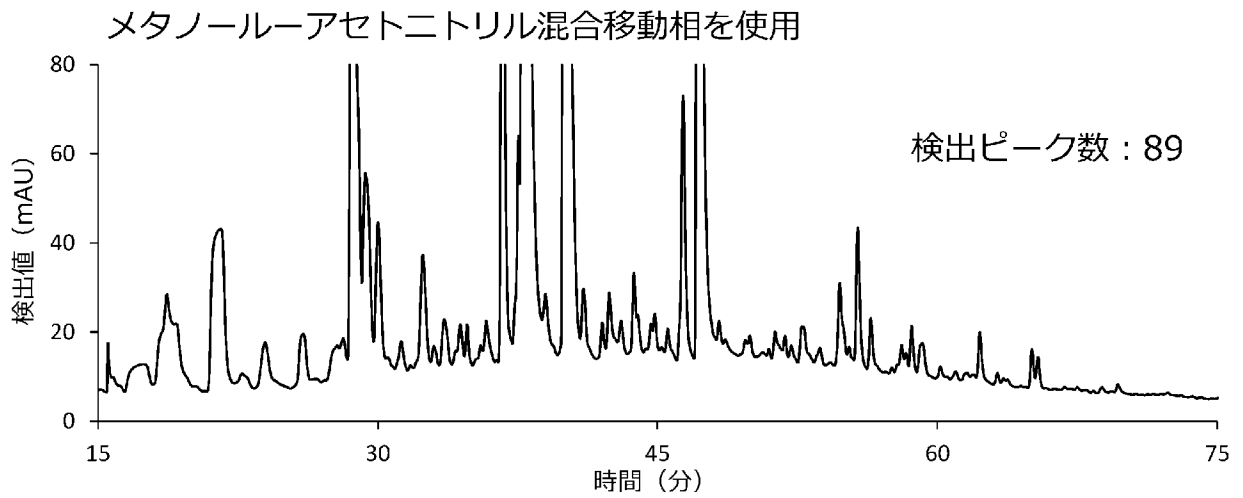
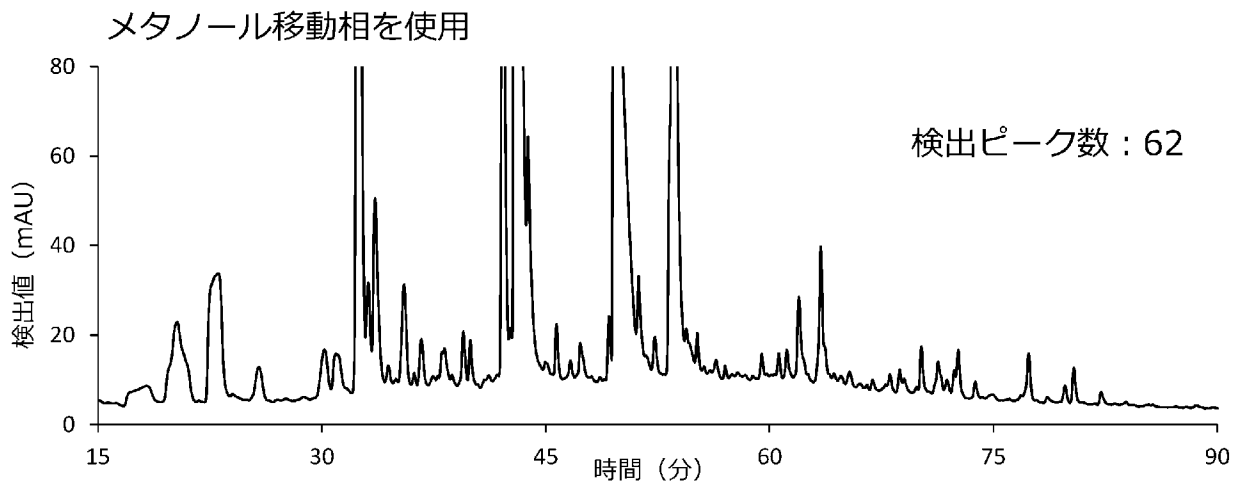
[図2]



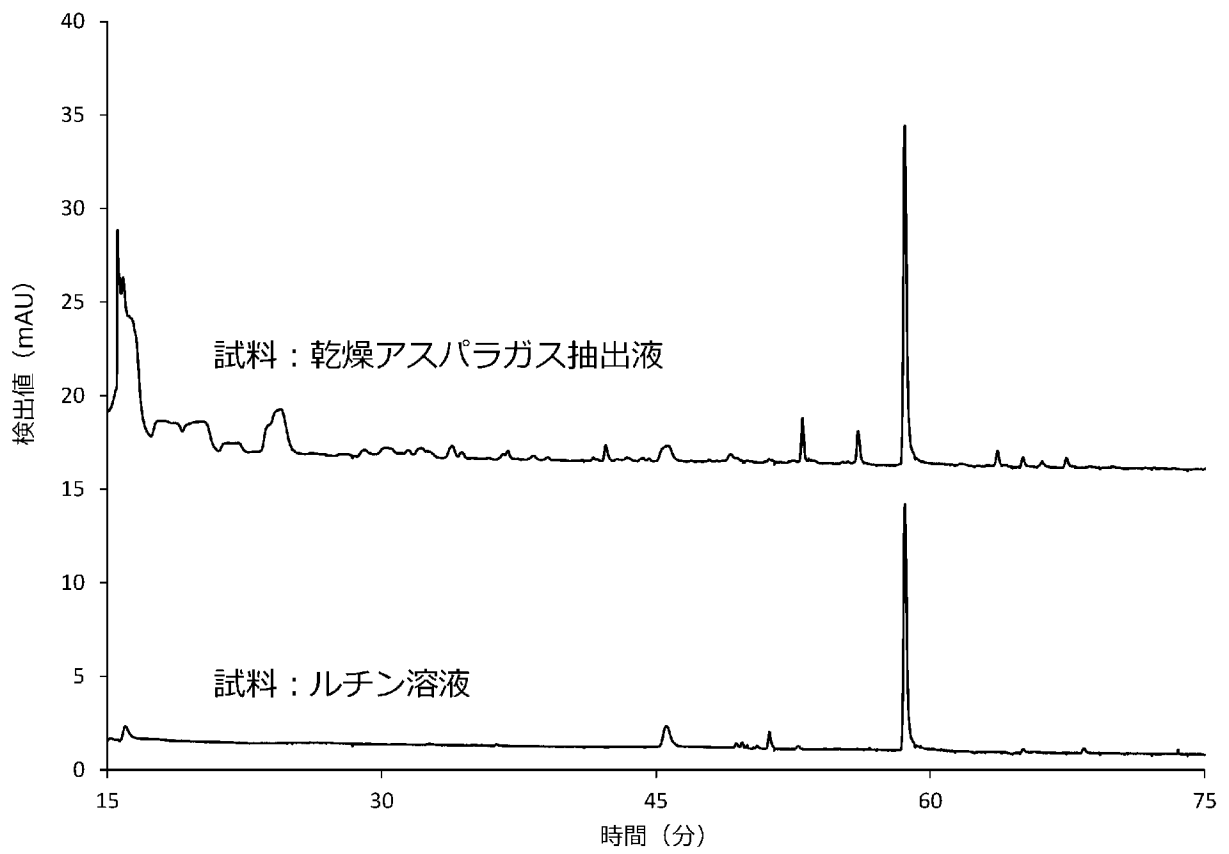
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/006895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>B01J 20/286(2006.01)i; B01D 15/16(2006.01)i; B01D 15/20(2006.01)i; B01J 20/10(2006.01)i; B01J 20/281(2006.01)i; B01J 20/283(2006.01)i; B01J 20/288(2006.01)i; G01N 30/26(2006.01)i; G01N 30/34(2006.01)i; G01N 30/56(2006.01)i FI: B01J20/286; B01J20/281 X; G01N30/34 A; G01N30/26 A; B01J20/281 G; G01N30/56 E; B01D15/16; B01D15/20; B01J20/10 A; B01J20/288; B01J20/283</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01J20/286; B01D15/16; B01D15/20; B01J20/10; B01J20/281; B01J20/283; B01J20/288; G01N30/26; G01N30/34; G01N30/56		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2010-529431 A (DIONEX CORPORATION) 26 August 2010 (2010-08-26) claims 1-31, paragraphs [0091]-[0092]	1-15
A	JP 8-310809 A (WAKO PURE CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 26 November 1996 (1996-11-26) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2007-522476 A (VARIAN, INCORPORATED) 09 August 2007 (2007-08-09) entire text, all drawings	1-15
A	JP 57-003043 A (VARIAN ASSOCIATES, INC.) 08 January 1982 (1982-01-08) entire text, all drawings	1-15
A	JP 2016-538128 A (MEDISOTEC) 08 December 2016 (2016-12-08) entire text, all drawings	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 16 April 2024		Date of mailing of the international search report 07 May 2024
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2024/006895

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2010-529431 A	26 August 2010	US 2008/0293959 A1 claims 1-31 WO 2008/147717 A1 EP 2150339 A1	
JP 8-310809 A	26 November 1996	(Family: none)	
JP 2007-522476 A	09 August 2007	US 2005/0178730 A1 entire text, all drawings EP 1711258 A1	
JP 57-003043 A	08 January 1982	US 4298500 A entire text, all drawings GB 2074892 A	
JP 2016-538128 A	08 December 2016	US 2016/0228849 A1 entire text, all drawings EP 3046666 A1	
US 6375846 B1	23 April 2002	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>B01J 20/286(2006.01)i; B01D 15/16(2006.01)i; B01D 15/20(2006.01)i; B01J 20/10(2006.01)i; B01J 20/281(2006.01)i; B01J 20/283(2006.01)i; B01J 20/288(2006.01)i; G01N 30/26(2006.01)i; G01N 30/34(2006.01)i; G01N 30/56(2006.01)i FI: B01J20/286; B01J20/281 X; G01N30/34 A; G01N30/26 A; B01J20/281 G; G01N30/56 E; B01D15/16; B01D15/20; B01J20/10 A; B01J20/288; B01J20/283</p>																																		
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>B01J20/286; B01D15/16; B01D15/20; B01J20/10; B01J20/281; B01J20/283; B01J20/288; G01N30/26; G01N30/34; G01N30/56</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2024年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年																								
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																																	
日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年																																	
日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年																																	
日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年																																	
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP 2010-529431 A（ダイオネックス コーポレーション）26.08.2010（2010-08-26） 請求項1-31、段落0091-0092</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 8-310809 A（和光純薬工業株式会社）26.11.1996（1996-11-26） 全文、全図</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2007-522476 A（バリアン・インコーポレイテッド）09.08.2007（2007-08-09） 全文、全図</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 57-003043 A（バリアン・アソシエイツ・インコーポレイテッド）08.01.1982 （1982-01-08） 全文、全図</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-538128 A（メディソーテック）08.12.2016（2016-12-08） 全文、全図</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	X	JP 2010-529431 A（ダイオネックス コーポレーション）26.08.2010（2010-08-26） 請求項1-31、段落0091-0092	1-15	A	JP 8-310809 A（和光純薬工業株式会社）26.11.1996（1996-11-26） 全文、全図	1-15	A	JP 2007-522476 A（バリアン・インコーポレイテッド）09.08.2007（2007-08-09） 全文、全図	1-15	A	JP 57-003043 A（バリアン・アソシエイツ・インコーポレイテッド）08.01.1982 （1982-01-08） 全文、全図	1-15	A	JP 2016-538128 A（メディソーテック）08.12.2016（2016-12-08） 全文、全図	1-15	* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“&” 同一パテントファミリー文献	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）		“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																																
X	JP 2010-529431 A（ダイオネックス コーポレーション）26.08.2010（2010-08-26） 請求項1-31、段落0091-0092	1-15																																
A	JP 8-310809 A（和光純薬工業株式会社）26.11.1996（1996-11-26） 全文、全図	1-15																																
A	JP 2007-522476 A（バリアン・インコーポレイテッド）09.08.2007（2007-08-09） 全文、全図	1-15																																
A	JP 57-003043 A（バリアン・アソシエイツ・インコーポレイテッド）08.01.1982 （1982-01-08） 全文、全図	1-15																																
A	JP 2016-538128 A（メディソーテック）08.12.2016（2016-12-08） 全文、全図	1-15																																
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																																	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																																	
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																																	
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“&” 同一パテントファミリー文献																																	
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）																																		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																																		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>16. 04. 2024</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>07. 05. 2024</p>																																	
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>高田 亜希 2J 5705</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3255</p>																																	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	US 6375846 B1 (JARRETT HARRY WELLINGTON) 23.04.2002 (2002 - 04 - 23) Figure 1	1-15

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
 PCT/JP2024/006895

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2010-529431 A	26.08.2010	US 2008/0293959 A1 Claims 1-31 WO 2008/147717 A1 EP 2150339 A1	
JP 8-310809 A	26.11.1996	(ファミリーなし)	
JP 2007-522476 A	09.08.2007	US 2005/0178730 A1 全文、全図 EP 1711258 A1	
JP 57-003043 A	08.01.1982	US 4298500 A 全文、全図 GB 2074892 A	
JP 2016-538128 A	08.12.2016	US 2016/0228849 A1 全文、全図 EP 3046666 A1	
US 6375846 B1	23.04.2002	(ファミリーなし)	