(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
2015 年 11 月 12 日(12.11.2015)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2015/170516 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 30/72 (2006.01) *G01N 30/26* (2006.01)
G01N 27/62 (2006.01) *G01N 30/56* (2006.01)
G01N 30/02 (2006.01) *G01N 30/88* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2015/058195

(22) 国際出願日: 2015 年 3 月 19 日(19.03.2015)

(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 2014-096646 2014 年 5 月 8 日(08.05.2014) JP

(71) 出願人: 昭和電工株式会社(SHOWA DENKO K.K.) [JP/JP]; 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目１３番９号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 近藤　英幸(KONDO, Hideyuki); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目１３番９号　昭和電工株式会社内 Tokyo (JP). 貴家　潤治(SASUGA, Junji); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目１３番９号　昭和電工株式会社内 Tokyo (JP). 宿谷　貴之(SHUKUYA, Takayuki); 〒1058518 東京都港区芝大門一丁目１３番９号　昭和電工株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人ＳＳＩＮＰＡＴ(SSINPAT PATENT FIRM); 〒1410031 東京都品川区西五反田七丁目１３番６号　五反田山崎ビル６階 Tokyo (JP).

(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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2015/170516 A1

(54) **Title**: METHOD, COLUMN, AND DEVICE FOR ANALYZING ORGANIC ACID BY MASS SPECTROMETRY

(54) 発明の名称 : 有機酸の質量分析方法、分析カラムおよび分析装置

(57) **Abstract**: [Problem] To provide a method and a column for analysis by mass spectrometry with a liquid chromatograph/mass spectrometer in which an organic acid is retained, separated, and eluted without adding any nonvolatile substance to the mobile phase nor restricting the proportion of a water-soluble organic solvent, and can be detected with high sensitivity. [Solution] This method for analyzing an organic acid by mass spectrometry with a liquid chromatograph/mass spectrometer is a method in which a column packed with a hydrophilic polymer having anion-exchange groups is used and a water-soluble organic solvent/water mixed solution is used as the mobile phase. The column, which is for use in liquid chromatography for organic acids, was obtained by packing a hydrophilic polymer having anion-exchange groups into a liquid-chromatographic housing constituted of a polyetherether-ketone (PEEK) resin.

(57) 要約: ［課題］移動相に不揮発物質を添加することなく、水溶性有機溶媒比率の制限も受けずに、有機酸を、保持かつ分離・溶出させ、高感度に検出することができる液体クロマトグラフ質量分析装置による質量分析方法および分析カラムを提供する。 ［解決手段］液体クロマトグラフ質量分析装置による有機酸の質量分析において、陰イオン交換基を有する親水性ポリマー充填カラムを用いて、移動相に水溶性有機溶媒-水混合溶液を用いる有機酸の質量分析方法。陰イオン交換基を有する親水性ポリマーをポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）樹脂製の液体クロマトグラフィー用ハウジングに充填した有機酸の液体クロマトグラフィー用カラム。

明　細　書

発明の名称 ： 有機酸の質量分析方法、分析カラムおよび分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、液体クロマトグラフ質量分析装置による有機酸の質量分析において、陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを充填剤としたカラムを用いた質量分析方法、前記充填剤を充填した分析カラム、および分析装置に関する。

背景技術

[0002] 有機酸は、うまみ成分としてアミノ酸、糖類などとともに食品中に添加されており、例えばコハク酸やリンゴ酸などが用いられている。また、有機酸は近年では電子材料などの洗浄剤としても使用されており、その有機酸を分析する需要は高まっている。

[0003] 有機酸の分析装置としては、従来から液体クロマトグラフが用いられてきたが、より高感度で、かつ同定能力の高い質量分析方法の出現が望まれている。

有機酸の分析のための液体クロマトグラフの分離部には、従来からイオン排除クロマトグラフィーが広く使用されている。たとえば、特開平８－２０１３６５号公報（特許文献１）では、基材であるスチレン-ジビニルベンゼン共重合体に陽イオン交換基を導入した充填剤が用いられ、固定相-移動相間におけるドナン排除効果により有機酸を保持および分離させることができる。このようなイオン排除クロマトグラフィーを用いる方法においては、保持の調整のためアルカリ土類金属イオンまたは遷移金属イオンを添加することも行われてきた。

[0004] しかし、イオン排除クロマトグラフィーを質量分析装置と組み合わせて使用する場合には、陽イオン交換基は化学的安定性が低く、基材から脱離しやすいため、脱離を防止するために移動相には特に有機溶媒濃度に制約が必要とされ、質量分析の高感度化に不利となることがある。また、複数の有機酸

成分が含まれる試料での有機酸の分離が困難なこと、添加されるアルカリ土類金属イオンまたは遷移金属イオンの濃度調整が容易でないこと、またアルカリ土類金属イオンまたは遷移金属イオンの添加は質量分析に不適なこと、さらには試料中に含まれる夾雑物が有機酸と分離されず、質量分析装置による検出ではその夾雑物のイオン化抑制効果により感度が低下しやすいという問題がある。

[0005] また、有機酸の分析のための液体クロマトグラフの分離部として、イオンクロマトグラフィーも知られている。例えば特開２００９－１９２２４１号公報（特許文献２）では、スチレン-ジビニルベンゼン共重合体、ポリビニルアルコール、ポリメタクリレートなどを基材として用い、そこに陰イオン交換基を導入した充填剤を充填したカラムが用いられている。しかし、イオンクロマトグラフィーでは移動相に炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の不揮発物質を添加しなければならないために、イオンクロマトグラフィーを質量分析装置と組み合わせて使用する場合には、それらの不揮発物質がイオン化効率低下やイオン源の塩析出による詰まりにより質量分析に悪影響を及ぼす場合がある。

[0006] カラムの下流にサプレッサーを配置すれば、不揮発物質は炭酸や水などの揮発性物質に変換されるが、装置として複雑となるほか、高価な消耗部品であるサプレッサーを定期的に交換しなければならない問題があった。また、エレクトロスプレーイオン化法による質量分析の場合、高感度化には一般的に有機溶媒比率の高い移動相が必要とされるため、質量分析する直前で有機溶媒を添加しなければならない煩雑さがあった。

[0007] また、特開２００６－２４２９４４（特許文献３）には、ポリビニルアルコール系樹脂からなる基材に四級アンモニウム塩基を導入したイオンクロマトグラフィー用充填剤が開示されているが、有機酸の分析のための液体クロマトグラフ質量分析装置の分離部として適用することは示唆されていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開平８－２０１３６５号公報

特許文献2：特開２００９－１９２２４１号公報

特許文献3：特開２００６－２４２９４４号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明はかかる状況に鑑みてなされたものであり、液体クロマトグラフ質量分析装置による有機酸の質量分析の分離部において、移動相に不揮発物質を添加する必要がなく、水溶性有機溶媒比率の自由度が高く、有機酸を保持かつ分離・溶出させることができ、その結果高感度に有機酸を検出することができる質量分析方法および分析カラムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、液体クロマトグラフ質量分析装置による有機酸の質量分析の分離部において、陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを充填剤に用いてこれを固定相とし、移動相に水溶性有機溶媒－水混合溶液を用いることで解決できることを見出した。さらには、液体クロマトグラフィーにおける分離モードを、親水性相互作用クロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーを組み合わせたミックスモードとして、水溶性有機溶媒を含む移動相により各種有機酸を保持および分離させることにより、質量分析部において高感度で有機酸を検出できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] ここで、親水性相互作用クロマトグラフィーとは充填剤とサンプルとの親和力の差を利用した分離モードであり、イオン交換クロマトグラフィーとは充填剤とサンプルとのイオン交換性の差を利用した分離モードであり、本願においての好ましい分離モードは、親和力による相互作用とイオン交換性による相互作用を同時に利用したミックスモードである。

[0012] すなわち本発明は次の事項に関する。

[1]液体クロマトグラフ質量分析装置を用いた、液体クロマトグラフィーおよび質量分析による有機酸の質量分析において、陰イオン交換基を有する親水

性ポリマーを充填剤としたカラムを用いて、移動相に水溶性有機溶媒-水混合溶液を用いる有機酸の質量分析方法。

[2]前記陰イオン交換基を有する親水性ポリマーの基材がポリビニルアルコールである[1]の有機酸の質量分析方法。

[3]前記陰イオン交換基を有する親水性ポリマーの陰イオン交換基が第４級アンモニウム基であり、第４級アンモニウム基の含有量が前記親水性ポリマー１ｇに対して０．０１～０．１ｍｅｑである、[1]または[2]の有機酸の質量分析方法。

[4]前記水溶性有機溶媒-水混合溶液が水溶性有機溶媒を体積比で５０～９５％含む溶液である、[1]～[3]の有機酸の質量分析方法。

[5]前記水溶性有機溶媒がアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトンおよびテトラヒドロフランからなる群から選ばれた少なくとも1種である、[1]～[4]の有機酸の質量分析方法。

[6]前記液体クロマトグラフィーにおける分離モードが親水性相互作用クロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーを組み合わせたミックスモードであり、質量分析装置により有機酸を検出することを特徴とする、[1]～[5]の有機酸の質量分析方法。

[7]陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを、ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）樹脂製の液体クロマトグラフィー用ハウジングに充填した、有機酸分析用の液体クロマトグラフィー用カラム。

[8]陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを含む充填剤および水溶性有機溶媒と水との混合溶液を用いた移動相を備えた液体クロマトグラフィー用カラム、並びに質量分析装置を含む分析装置。

発明の効果

[0013] 本発明の有機酸の質量分析方法は、特定の親水性ポリマー充填カラムおよび移動相を組み合わせることで、各種有機酸を保持、分離させることに優れており、質量分析部において高感度に検出することができるため、食品、化

粧品、環境、農業、医療、工業材料等の幅広い分野に有用であり、特に食品分野においてはコハク酸、リンゴ酸などのうまみ成分の分析法として好適である。

図面の簡単な説明

[0014] [図1]実施例１の有機酸の液体クロマトグラフィー-質量分析法により得られたマスクロマトグラムである。

[図2]実施例２の有機酸の液体クロマトグラフィー-質量分析法により得られたマスクロマトグラムである。

[図3]比較例の有機酸の液体クロマトグラフィー-質量分析法により得られたマスクロマトグラムである。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明をさらに詳細に説明する。

本発明の一態様は、液体クロマトグラフ質量分析装置による有機酸の質量分析方法において、陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを充填剤としたカラムを用い、かつ移動相に水溶性有機溶媒－水混合溶液を用い、好ましくは親水性相互作用クロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーのミックスモードにより有機酸を十分に保持させて分離、溶出させる、高感度に有機酸を分析する方法である。

[0016] 本願において有機酸とは、酸の性質をもつ有機化合物であり、カルボン酸、スルホン酸、フェノール類を含む。本願発明の対象となる有機酸としては、カルボン酸が好ましい。

本発明で分析できる有機酸の例示としては、脂肪族カルボン酸、芳香族カルボン酸、ヒドロキシカルボン酸、ハロ酢酸などが含まれる。脂肪族カルボン酸の具体例としては、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸などが挙げられる。芳香族カルボン酸の具体例としては、安息香酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、サリチル酸などが挙げられる。またヒドロキシカルボン酸の具体例としては、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、酒石酸などの脂肪族ヒドロキシカルボン酸が挙げられる。ハロ酢酸の具体例としては、

モノクロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸などが挙げられる。

[0017] 本願発明の方法は、好ましくは、乳酸、グリコール酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸などの脂肪族カルボン酸および脂肪族ヒドロキシカルボン酸などのカルボキシル基含有化合物の質量分析に用いることができる。本発明は各種有機酸を液体クロマトグラフィーにて分離させた後、質量分析装置のイオン源で生成したイオンを質量分離部で質量電荷比により質量分離させて検出する方法であり、食品、化粧品、環境、農業、医療、工業材料等などの様々な分野において高感度分析法として用いることができる。

[0018] このうち、イオン源にはエレクトロスプレーイオン化法、大気圧化学イオン化法などに対応したものが、質量分離部には四重極型、イオントラップ型、飛行時間型などがある。

本発明における有機酸分析においてはイオン源、質量分離部の種類は特に制限なく使用することができる。有機酸のイオン化にはエレクトロスプレーイオン化法が適しており、より高感度にて測定を行うためには移動相の水溶性有機溶媒比率（後述）を高くすること、および流量を０．１～１．０ｍｌ／ｍｉｎの範囲で使用することが好ましい。

[0019] 本発明で充填剤に用いる陰イオン交換基を有する親水性ポリマーとは、例えばポリビニルアルコール、ポリヒドロキシメタクリレート等の親水性を有するポリマーを基材とし、好ましくは、ポリビニルアルコールを基材とするものであり、この基材に、直接またはエピクロルヒドリン、１，４－ブタンジオールジグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテルなどのスペーサーを介して、第４級アンモニウム基等の陰イオン交換基をポリマー１ｇあたり例えば０．０１～０．１ｍｅｑ、好ましくは０．０１～０．０７ｍｅｑ、さらに好ましくは０．０１～０．０５ｍｅｑ導入したものを挙げることができる。陰イオン交換基量が０．０１ｍｅｑより少ないとイオン交換作用が低下することがあり、０．１ｍｅｑより多いとイオン交換作用が強くなりすぎて有機酸がカラムに吸着

される可能性がある。

[0020] この陰イオン交換基を有する親水性ポリマーは、例えば特開２００６－２４２９４４号（特許文献３）に記載の方法にしたがって調製することができる。

本発明において、スペーサーは、基材と第４級アンモニウム基等の陰イオン交換基との距離を調整するために用いられる化学結合部位をいう。スペーサーは、イオンと基材との干渉及びピーク拡散を抑える機能を付与するために用いられる。基材が水酸基を有する物質の場合、スペーサーとしては両末端にエーテル結合を有する２価の有機残基が好ましく、前記のものが挙げられる。

[0021] 第４級アンモニウム基としては、トリメチルアンモニウム基、トリエチルアンモニウム基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアリルアンモニウム基、Ｎ，Ｎ－ジメチルベンジルアンモニウム基などが挙げられる。

[0022] 本発明の充填剤において、材質、大きさ、形状に特に制限はない。ただし、十分な分離性能および高感度を得るためにその形状は体積平均粒径が１～３０μｍの球状が好ましく、３～１０μｍの球状がさらに好ましい。また、１～３０ＭＰａの圧力に耐えうる強度を有することが好ましい。前記の体積平均粒径は、コールターカウンターで測定される。

本発明による有機酸の質量分析方法で用いる移動相は、水溶性有機溶媒－水混合溶液、つまり水および有機溶媒を混合したものを用いることができる。

[0023] 本願における水溶性有機溶媒とは、水と相溶性を有する有機溶媒であれば特に限定されないが、例えば、水と相溶性を有する炭素数１～５の有機溶媒などが挙げられる。炭素数１～５の有機溶媒とは、溶媒分子中の炭素数が１～５であることを意味する。

該溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系、あるいはテトラヒドロフラン等のエーテル系、あるいはアセトニトリル等のニトリル系、アセトン等のケトン系、ジメチルホルムアミド等のア

ミド系、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系からなる群から選択される溶媒が挙げられる。これら低分子量溶媒は、１種で用いてもよく、２種以上の混合溶媒として用いてもよい。

[0024] 好ましい水溶性有機溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル類、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類を用いることができる。水と水溶性有機溶媒とは任意の比率で混合することができる。ただし、親水性相互作用による保持力向上、および質量分析装置での高感度化を図るために水溶性有機溶媒の配合比率は、混合溶液全体の５０～９５体積％が好ましく、５５～９５体積％がさらに好ましく、６０～９０体積％が最も好ましい。水溶性有機溶媒の比率が５０体積％より低くなると親水性相互作用が低下する場合があり、９５体積％より高いと有機酸がカラム内で吸着してしまう場合がある。

[0025] また移動相には任意の割合でギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウムなどの揮発性を有する物質を添加することができ、例えば、混合溶液１Ｌに対して、１～１００ｍｍｏｌを添加することができる。

これらを添加することで保持時間を調整することが可能となる。

[0026] 本発明による有機酸の液体クロマトグラフィー分析用カラムは、陰イオン交換基を有する親水性ポリマーが充填されたものである。カラムハウジングの材質は金属による有機酸の吸着を十分抑制するためにポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）樹脂製が望ましい。

[0027] ハウジングサイズには特に制限はない。ただし、質量分析装置の流量制限およびより高分離、高感度に分析を行うために内径は１．０～４．６ｍｍ、長さは１００～２５０ｍｍとすることが好ましい。

[0028] 本発明による分析装置は、以上のような陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを含む充填剤および水溶性有機溶媒と水との混合溶液を用いた移動相を備えた液体クロマトグラフィー用カラム、並びに質量分析装置を含む。

実施例

[0029] 以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら制限されるものではない。

（実施例１）

液体クロマトグラフ質量分析装置として、イオン源にエレクトロスプレーイオン化法、質量分離部に四重極型を有する、ＬＣＭＳ－８０３０（（株）島津製作所製）を用いた。

[0030] 分離モードは、親水性相互作用クロマトグラフィーとイオン交換クロマトグラフィーを組み合わせたミックスモードにより各種有機酸の分析を実施した。検出モードには選択イオンモニタリングを用い、各有機酸のプロトン脱離分子を検出した。

[0031] カラムには、陰イオン交換基として第４級アンモニウム基が０．０３ｍｅｑ／ｇ（ポリマー）となるように導入されたポリビニルアルコール樹脂（粒子径５μｍ）を充填したＳｈｏｄｅｘ ＲＳｐａｋ ＪＪ－５０ ２Ｄ（内径２．０ｍｍ、長さ１５０ｍｍ、ハウジング素材はポリエーテルエーテルケトン樹脂）を用い、カラム温度３０℃とした。

[0032] 移動相として１００ｍｍｏｌ／Ｌギ酸アンモニウム水溶液／アセトニトリルの体積比が３０／７０となる混合液を０．２ｍｌ／ｍｉｎで通液し、水／アセトニトリルの体積比が５０／５０となる混合液に、乳酸、グリコール酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸をそれぞれ５μｇ／ｍｌを添加した液状物を５μＬ、上記の液体クロマトグラフィー-質量分析計に注入した。得られたマスクロマトグラムを図１に示す。５種類の有機酸はいずれも良好に分離された。

[0033]（実施例２）

ハウジング素材としてポリエーテルエーテルケトン樹脂の代わりにステンレスを用いた以外は、実施例１と同様の条件にて、乳酸、グリコール酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸の５種類の有機酸を分析した。得られたマスクロマトグラムを図２に示す。５種類の有機酸はいずれも良好に分離されたがピーク形状は実施例１と比べてステンレスへの吸着による影響が認められた

。

[0034] （比較例）

実施例で用いた液体クロマトグラフ質量分析装置を用いてイオン排除クロマトグラフィーを分離モードとして各種有機酸の分析を実施した。検出モードには選択イオンモニタリングを用い、各有機酸のプロトン脱離分子を検出した。カラムには陽イオン交換基としてスルホ基を導入したスチレン-ジビニルベンゼン共重合体樹脂（粒子径６μｍ）を充填した有機酸分析用カラムＳｈｏｄｅｘ　ＲＳｐａｋ　ＫＣ－８１１（内径８．０ｍｍ、長さ３００ｍｍ、ハウジング素材はステンレス）（昭和電工（株）製）を用い、カラム温度４０℃とした。

[0035] 移動相として水／ギ酸を体積比１００／０．１で混合した水溶液を０．８ｍｌ／ｍｉｎで通液し、乳酸、グリコール酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸をそれぞれ５μｇ／ｍｌ含む水溶液を５μＬ上記の液体クロマトグラフィー-質量分析計に注入した。質量分析装置にて得られたクロマトグラムを図３に示す。実施例よりもコハク酸、グリコール酸、乳酸の分離が不十分であり、かつシグナル／ノイズ比つまり検出感度が低くなっている結果が認められた。

[0036] 図１～３中、１は乳酸のピーク、２はグリコール酸のピーク、３はマロン酸のピーク、４はコハク酸のピーク、５はリンゴ酸のピークをいずれも示す。実施例と比較例では分離の方法が異なるため溶出順番が異なる。

符号の説明

[0037] １　乳酸のピーク

２　グリコール酸のピーク

３　マロン酸のピーク

４　コハク酸のピーク

５　リンゴ酸のピーク

請求の範囲

[請求項1] 液体クロマトグラフ質量分析装置を用いた、液体クロマトグラフィーおよび質量分析による有機酸の質量分析において、陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを充填剤としたカラムを用いて、移動相に水溶性有機溶媒-水混合溶液を用いる有機酸の質量分析方法。

[請求項2] 前記陰イオン交換基を有する親水性ポリマーの基材がポリビニルアルコールである請求項１に記載の有機酸の質量分析方法。

[請求項3] 前記陰イオン交換基を有する親水性ポリマーの陰イオン交換基が第４級アンモニウム基であり、第４級アンモニウム基の含有量が前記親水性ポリマー１ｇに対して０．０１～０．１ｍｅｑである、請求項１または２に記載の有機酸の質量分析方法。

[請求項4] 前記水溶性有機溶媒-水混合溶液が水溶性有機溶媒を体積比で５０～９５％含む溶液である、請求項１～３のいずれか1項に記載の有機酸の質量分析方法。

[請求項5] 前記水溶性有機溶媒がアセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトンおよびテトラヒドロフランからなる群から選ばれた少なくとも1種である、請求項１～４のいずれか1項に記載の有機酸の質量分析方法。

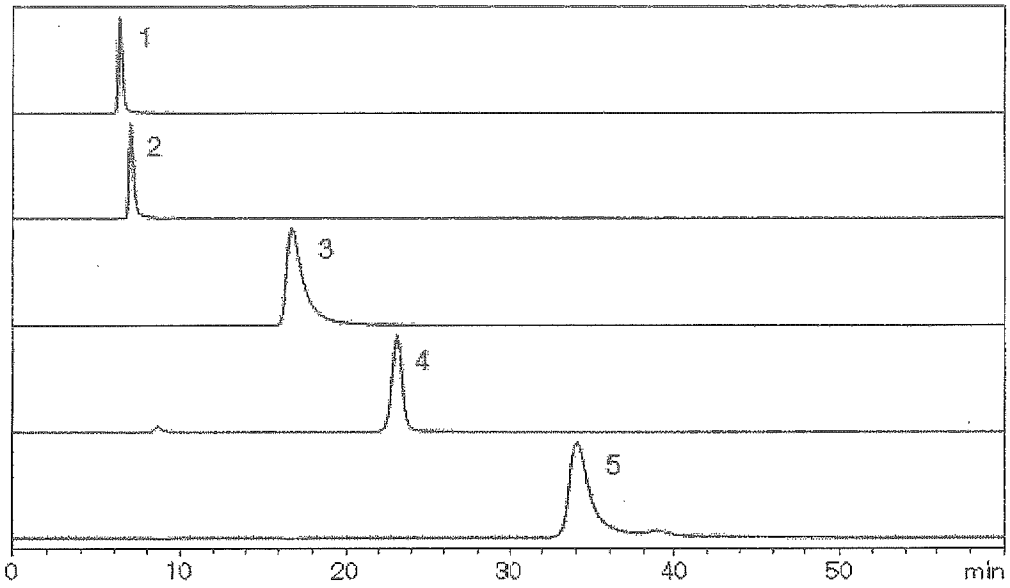
[請求項6] 前記液体クロマトグラフィーにおける分離モードが親水性相互作用クロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーを組み合わせたミックスモードであり、質量分析装置により有機酸を検出することを特徴とする、請求項１～５のいずれか1項に記載の有機酸の質量分析方法。

[請求項7] 陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを、ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）樹脂製の液体クロマトグラフィー用ハウジングに充填した、有機酸分析用の液体クロマトグラフィー用カラム。

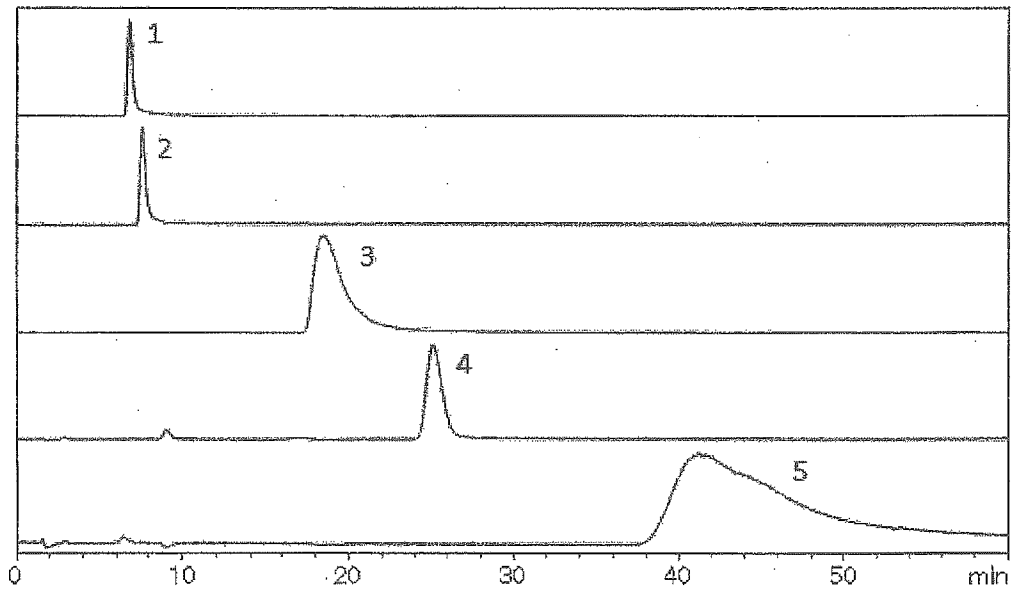
[請求項8] 陰イオン交換基を有する親水性ポリマーを含む充填剤および水溶性有機溶媒と水との混合溶液を用いた移動相を備えた液体クロマトグラ

フィー用カラム、並びに質量分析装置を含む分析装置。

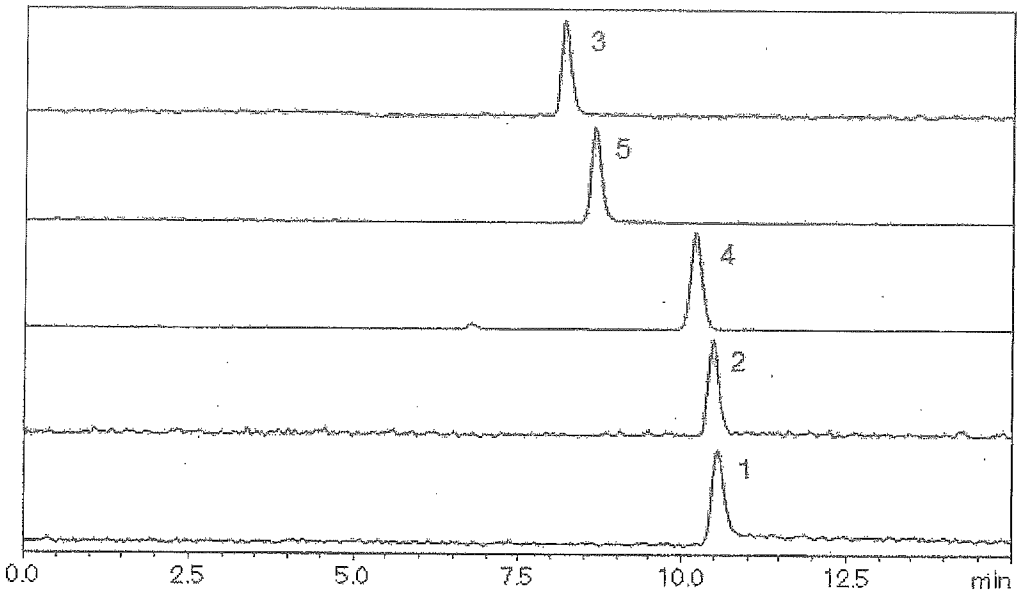
[図1]


1
2
3
4
5
0
10
20
30
40
50
min

[図2]


1
2
3
4
5
0
10
20
30
40
50
min

[図3]


3
5
4
2
1
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
12.5
min

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/058195

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N30/72(2006.01)i, *G01N27/62*(2006.01)i, *G01N30/02*(2006.01)i, *G01N30/26*(2006.01)i, *G01N30/56*(2006.01)i, *G01N30/88*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N30/72, G01N27/62, G01N30/02, G01N30/26, G01N30/56, G01N30/88

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus(JDreamIII), JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Junji SASUGA, Motoaki KAMACHI, "Multi-mode Column Shodex RSpak JJ-50 2D o Mochiita LC/MS ni yoru Haloacetic Acid Oyobi Kaensosan no Kokando Bunseki", Dai 22 Kai Symposium on Environmental Chemistry Program and Abstracts, 2013, 1PC-25	1-6,8 7
Y	JP 2001-40032 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 13 February 2001 (13.02.2001), paragraph [0050] & US 2002/0004535 A1 & EP 1160260 A1 & DE 60144408 D & AT 505492 T	7
A	JP 2008-96258 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 24 April 2008 (24.04.2008), claims; paragraphs [0016] to [0023] (Family: none)	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"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)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"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
"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
"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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 June 2015 (02.06.15)	16 June 2015 (16.06.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2015/058195

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-125453 A (Shimadzu Corp.), 22 April 2004 (22.04.2004), entire text; all drawings (Family: none)	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１５／０５８１９５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N30/72(2006.01)i, G01N27/62(2006.01)i, G01N30/02(2006.01)i, G01N30/26(2006.01)i, G01N30/56(2006.01)i, G01N30/88(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N30/72, G01N27/62, G01N30/02, G01N30/26, G01N30/56, G01N30/88

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

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１５年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１５年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１５年

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）

JSTPlus (JDreamIII), JST7580 (JDreamIII)

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
X Y	貴家潤治、蒲池元昭，マルチモードカラム　Shodex RSpak JJ-50 2D を用いたLC/MSによるハロ酢酸および過塩素酸の高感度分析，第２２回環境化学討論会講演要旨集，2013，１ＰＣ－２５	1-6,8 7
Y	JP 2001-40032 A (昭和電工株式会社) 2001.02.13，［００５０］ & US 2002/0004535 A1 & EP 1160260 A1 & DE 60144408 D & AT 505492 T	7

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「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
「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
「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矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「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
「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
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０２．０６．２０１５	１６．０６．２０１５

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　９２１８
黒田　浩一
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

C（続き）．　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	JP 2008-96258 A (昭和電工株式会社) 2008.04.24, 特許請求の範囲、［００１６］－［００２３］（ファミリーなし）	1-8
A	JP 2004-125453 A (株式会社島津製作所) 2004.04.22, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-8