

# 意见陈述书

请按照“注意事项”正确填写本表各栏

本框由国家知识产权局填写

① 专 专  利 或 申  请 利	申请号或专利号201510263885.9  发明创造名称一种乙酸的反相间接光度色谱分析方法  申请人或专利权人青岛科技大学	递交日  申请号条码  挂号条码
-------------------------------------	--	------------------------------

② 陈述事项：关于费用的意见陈述请使用意见陈述书（关于费用）  
 以下选项只能选择一项  
 针对国家知识产权局于2017年 03月 10日发出的 第二次审查意见 通知书（发文序号 2017030701421130）陈述意见。  
 针对国家知识产权局于 年 月 日发出的 通知书（发文序号 ）补充陈述意见。  
  
 主动提出修改（根据专利法实施细则第 51 条第 1 款、第 2 款的规定）。  
 其他事宜。

③ 陈述的意见：尊敬的评审员：您好！  
 首先感谢您对本申请再次审查所付出的辛勤劳动！本意见陈述书是针对审查员于 2017 年 3 月 10 日第二次审查意见通知书做出的答复。申请人认真研读了审查员的审查意见，完全认同审查员对本申请文件所指出的缺陷，现逐条陈述意见答复如下：  
  
 1. 将权利要求 1 中的“(3) 向色谱柱泵入流动相，0.5~2mL/min，系统平衡 30min 或更长时间；”，修改为“(3) 向内嵌极性酰胺基团固定相的 C<sub>8</sub> 色谱柱泵入流动相，流量 0.5~2 mL/min。色谱柱规格为 3.5 μm，150 mm×4.6 mm (I.D.) 或 5 μm，250 mm×4.6 mm (I.D.)；”。限定了色谱柱的固定液类别和规格。本申请的技术发明过程中，优化了多种色谱柱，其中 Waters Symmetry Shield RP8 是最优的。普通的 C<sub>8</sub>、C<sub>18</sub> 色谱柱上也可以形成离子对，但响应值难以达到实验室实际检测的要求。Waters Symmetry Shield RP8 是 WATERS 公司自己的 HPLC 色谱柱产品品牌。说明书中[0004]段落中也做了适应性修改，页数由 3 页调整为 4 页。删除了“系统平衡 30 min 或更长时间”句子，因为本领域技术人员操作离子对色谱分析检测时，系统平衡时间要足够的长是常识。（余见附页）

（共 2 页）

④附件清单  
 已备案的证明文件备案编号： \_\_\_\_\_  
 意见陈述书附页 1 页。

⑤ 当事人或专利代理机构签字或者盖章          <p style="text-align: center;">年 月 日</p>	⑥ 国家知识产权局处理意见          <p style="text-align: center;">年 月 日</p>
--	---

接③ 陈述的意见：

将权利要求 1 中的“(4) 进样与离子对化合物分离：称量的乙酸样品用超纯水定容，适当稀释后进样；样品在色谱柱端与离子对探针试剂形成待测离子对化合物；目标离子对化合物及杂质依据分配比的不同获得分离；”修改为“(4) 乙酸标准溶液进样浓度 200 mg/L。样品溶液的配制：称取含 0.1 g（精确至 0.0002 g）乙酸样品于 100 mL 容量瓶中，超纯水定容至刻度，摇匀，稀释 5 倍后进样；”，修改后的文本细化了样品溶液的制备方法。删除了“目标离子对化合物及杂质依据分配比的不同获得分离；”，依据是公知常识。

将权利要求 1 中的“(5) 测定：对形成的离子对化合物用紫外检测器检测，定量波长 232 nm，外标法或标准加入法计算含量。”修改为“(5) 测定：对色谱柱进口端，乙酸阴离子与二苯胍阳离子形成的乙酸离子对化合物用紫外检测器检测，定量波长 232 nm，外标法或标准加入法计算乙酸含量。”对形成的离子对化合物进行了限定。

2. 将权利要求 1 中的“(1) 离子对探针试剂二苯胍母液（100mg/L）的配制；”，修改为“(1) 100 mg/L 二苯胍离子对探针试剂母液的配制；”。将权利要求 1 中的“(2) 流动相的配制：将母液稀释 4 倍加入丁酸改性剂（0.5 mmol/L）；”，修改为“(2) 流动相的配制：向稀释 4 倍的二苯胍母液中加入丁酸改性剂，丁酸浓度为 0.5 mmol/L；”。两项均删除了括号，将数字和单位做了前移。修改后的表述较为清楚、简要。

3. 将权利要求 2 中的“2. 根据权利 1 所述的测定方法，其特征不在于考虑杂质峰时有特征流出曲线（四特征峰），出峰先后顺序依次为水系统峰、紫外吸收离子对化合物峰、二苯胍系统峰、改性剂系统峰。”，修改为“2. 根据权利 1 所述的测定方法，有其特征色谱流出曲线，出峰先后顺序依次为水系统峰、乙酸离子对化合物峰、二苯胍系统峰、丁酸系统峰。”。删除了不考虑杂质峰和（四特征峰）。修改后的表述较为流畅和准确。

4. 本申请的技术方案解决了用高效液相色谱仪紫外检测器通过反相间接光度色谱法直接测定乙酸含量的问题。其主要的技术特征是流动相的配制和特殊的色谱流出曲线。申请人花费了近三年的时间才正确认识了进样后流出的各个色谱峰的含义。反相间接光度色谱法早已是现有技术，但是其实现有很大的难度，最主要的原因是缺乏通用性较强的离子对探针试剂。新型离子对探针二苯胍从分子结构上看来并不是理想的（有两个苯环，分子空间位阻大），但它却表现出通用性较强的潜质。本申请日后，有了公开的二苯胍离子对探针用于甲酸、乙酸、丙酸、丁酸和衣康酸定量分析的报道。二苯胍的水溶性低，紫外吸收性好，但它在流动相中浓度至关重要。浓度太低了乙酸离子对化合物响应值低；太高了，基线信号高，生成对化合物容易过饱和，无法定量。反相间接光度色谱法的色谱流出曲线的特点是有系统负峰，色谱工作站记录的动态范围通常为 2 V 左右，那么基线应当位于 1 V 左右合适，而 25 mg/L 二苯胍水溶液的基线信号值恰好在这个点上。改性剂直链元羧酸的碳链长度也非常重要，一般比分析物多两个碳较合适。而比分析物碳链少的改性剂酸是无法形成离子对化合物的，因为其构建的动态平衡稳定性强，分析物离子无法扰动生成离子对化合物。通过以上的陈述，也就是说二苯胍与丁酸的组合为最具特征性技术方案。通过上述 1、2、3 项的修改，权利要求书各项均来自于说明书支持，本申请分析乙酸的技术方案已符合授予专利权的条件，请审查员继续审查。

5. 按审查员的提醒，申请人收到第一次审查意见通知书后，就规范了权利要求书、说明书、说明书附图、说明书摘要、摘要附图 5 个文件的结尾处，删除了“注意事项”。但是由于代理人认为本申请已经通过了形式审查，为了减轻审查员的工作量，所以未将申请人改正后的文档上传。这次一并上传给审查员审查。

6. 本申请人的联系方式：电子邮箱：fanzx@qust.edu.cn；电话：13188967311 青岛科技大学范志先。

综上所述，申请人修改了申请文件，克服了存在的问题，望审查员继续对本申请进行审查，如果仍然存在缺陷，请审查员再给予一次修改申请文件和陈述意见的机会。谢谢！