

(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
2014 年 1 月 16 日(16.01.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/010577 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 47/36 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)
A23L 1/05 (2006.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068714
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 9 日(09.07.2013)
- (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 2012-153873 2012 年 7 月 9 日(09.07.2012) JP
- (71) 出願人: キューピー株式会社(KEWPIE CORPORATION) [JP/JP]; 〒1500002 東京都渋谷区渋谷 1 丁目 4 番 1 3 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 山下 浩平(YAMASHITA Kohei); 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究開発本部内 Tokyo (JP). 長野 学(NAGANO Manabu); 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究開発本部内 Tokyo (JP). 西山博(NISHIYAMA Hiroshi); 〒1830034 東京都府中市住吉町 5 丁目 1 3 番地の 1 キューピー株式会社研究開発本部内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 田治米国際特許事務所(TAJIME & TAJIME); 〒2140034 神奈川県川崎市

多摩区三田 1 - 2 6 - 2 8 ニューウェル生田ビル 2 0 1 号室 Kanagawa (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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシヤ (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))

(54) Title: AQUEOUS PECTIN SOLUTION

(54) 発明の名称: ペクチン水溶液

(57) Abstract: Provided is an aqueous pectin solution which can cause thickening even of enteral nutrients having a sodium content of 180mg/100mL or greater, and in which sediment does not occur during storage. This aqueous pectin solution contains pectin having a degree of esterification of 5-15% and a viscosity-average molecular weight of 10000-35000. The calcium concentration of the aqueous pectin solution is 9ppm or less, and the viscosity (25°C) of the aqueous pectin solution is 1-30mPa·s. A liquid mixture of 100mL of the aqueous pectin solution and 200mL of a calcium sodium aqueous solution containing 0.019mol/L calcium chloride and 0.020mol/L of sodium citrate has a viscosity (25°C) of 700-10000mPa·s.

(57) 要約: ナトリウム含有量が 180mg / 100mL 以上の経腸栄養剤であっても増粘させることができ、保存中に澱が発生しないペクチン水溶液を提供する。このペクチン水溶液は、エステル化度 5 ~ 15 %、粘度平均分子量が 10000 ~ 35000 のペクチンを含有する。ペクチン水溶液のカルシウム濃度は 9ppm 以下、ペクチン水溶液の粘度 (25°C) は 1 ~ 30mPa・s である。ペクチン水溶液 100mL と、塩化カルシウム 0.019mol/L、クエン酸ナトリウム 0.020mol/L のカルシウム・ナトリウム水溶液 200mL との混合液の粘度 (25°C) が 700 ~ 10000mPa・s である。

WO 2014/010577 A1

明 細 書

発明の名称：ペクチン水溶液

技術分野

[0001] 本発明は、経腸栄養剤の増粘剤として有用なペクチン水溶液に関する。

背景技術

[0002] 食物や飲料を経口摂取することが不可能な者あるいは困難な者に栄養を補給するため、経管栄養法が行われている。経管栄養法には、鼻から胃へチューブを通して経腸栄養剤を投与する経鼻胃管法と、腹部に瘻孔を形成し、PEGチューブを用いて経腸栄養剤を投与する胃瘻があり、いずれの場合も経腸栄養剤は経管投与が可能な粘度の液体であることから、胃内に投与された経腸栄養剤が食道へ逆流して嘔吐を引き起こしたり、腸へ急速に流入して下痢やダンピング症候群を引き起こしたりすることが問題となる。特に、経鼻胃管法では細いチューブを通るように経腸栄養剤が低粘度に調整されるため、食道への逆流、下痢、ダンピング症候群が問題となる。

[0003] そこで、経腸栄養剤の逆流、下痢、ダンピング症候群を防止するため、胃内で経腸栄養剤を増粘させるローメトキシルペクチン水溶液等の増粘剤が使用されている（特許文献1、2）。ローメトキシルペクチンは、ペクチンを構成するガラクトuron酸のうちメチルエステル化したものの割合であるエステル化度（DE）が50%未満であり、カルシウムイオン等の2価の金属イオンの存在でゲルを形成する。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：W02000/013529号パンフレット

特許文献2：特開2000-217544号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 一方、従来、経腸栄養剤としては、ナトリウム含有量が150mg/10

0 mL以下のものが多く使用されているが、経腸栄養剤の長期の投与に伴う低ナトリウム血症を予防するため、ナトリウム含有量をより多くした経腸栄養剤、特にナトリウム濃度が180 mg / 100 mL以上の経腸栄養剤も使用されるようになってきている。

[0006] しかしながら、ナトリウム含有量の高い経腸栄養剤は、従前のローメトキシルペクチンでは増粘しないという問題がある。これに対してローメトキシルペクチンのエステル化度をより低減させることやローメトキシルペクチンの含有量を増やすことが考えられるが、ローメトキシルペクチンのエステル化度を低減させるとローメトキシルペクチン水溶液の保存中に澱が発生してしまう。一方、ローメトキシルペクチンの含有量を増やすと、ローメトキシルペクチン水溶液の粘度が高くなるため、経鼻胃管のような細いチューブを通す際に、シリンジを用いて注入する医療従事者の負担が増えることとなる。

[0007] そこで、本発明は、ナトリウム含有量が180 mg / 100 mL以上と高濃度にナトリウムを含有する経腸栄養剤であっても増粘させることができ、細いチューブでの経管投与に適した粘度であり、保存中に澱が発生しないペクチン水溶液の提供を目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、ペクチン水溶液に使用するペクチンのエステル化度と分子量を特定の範囲とし、かつペクチン水溶液に含まれるカルシウム濃度を特定の範囲以下にすると、上述の目的を達成できることを見出し、本発明を完成させた。

[0009] 即ち、本発明は、エステル化度5～15%、粘度平均分子量が10000～35000のペクチンを含有するペクチン水溶液であって、ペクチン水溶液のカルシウム濃度が9 ppm以下、ペクチン水溶液の粘度（25℃）が1～30 mPa・sであり、該ペクチン水溶液100 mLと、塩化カルシウム0.019 mol/L、クエン酸ナトリウム0.020 mol/Lのカルシウム・ナトリウム水溶液200 mLとの混合液の粘度（25℃）が700～100

00 mPa・sとなるペクチン水溶液を提供する。

[0010] また、本発明は、上述のペクチン水溶液からなる経腸投与用増粘剤を提供する。

[0011] さらに、本発明は、上述のペクチン水溶液の製造方法として、エステル化度5～15%のペクチンであって、該ペクチンを水で希釈してペクチン含有量1～5質量%のペクチン水溶液を調製した場合に、そのペクチン水溶液のカルシウム濃度が9 ppm以下となるペクチンを水で希釈し、ペクチン水溶液の粘度（25℃）を1～30 mPa・sに調整する方法を提供する。

発明の効果

[0012] 本発明のペクチン水溶液によれば、従来のナトリウム含有量150 mg／100 mL以下の経腸栄養剤だけでなく、ナトリウム含有量がより多い経腸栄養剤、特にナトリウム含有量180 mg／100 mL以上の経腸栄養剤でも増粘させることができ、胃内に投与された経腸栄養剤の逆流、下痢、ダンピング症候群を防止することができる。

[0013] また、本発明のペクチン水溶液によれば、保存中に澱が生じにくいため、使用者は安心して使用することができる。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のペクチン水溶液は、主成分としてエステル化度（DE）5～15%のローメトキシルペクチンを含有する。本発明のペクチン水溶液によれば、ペクチンのエステル化度が15%以下と低くカルシウム反応性が高いことにより、粘度平均分子量が10000～35000、好ましくは12000～27000に調節することと相まって、ペクチン水溶液の粘度が30 mPa・s以下と低いながらも、経腸栄養剤がナトリウム含有量180 mg／100 mL以上と高ナトリウム濃度の場合でも、また、ナトリウム含有量がそれより低い場合でも、経腸栄養剤をこのペクチン水溶液と混合することにより、その経腸栄養剤を増粘させ、胃内に投与した経腸栄養剤の逆流、下痢、ダンピング症候群を防止することができる。より具体的には、例えば、ナト

リウムを180～220mg／100mLの高濃度で含有する経腸栄養剤100mLに対して本発明のペクチン水溶液を10～100mL添加することにより、混合液の粘度（25℃）（BH型粘度計）を600～10000mPa・s、好ましくは800～3000mPa・sとすることができる。

[0015] 一方、本発明のペクチン水溶液において、ペクチンのエステル化度は低すぎるとカルシウムイオンとの反応時に強固な不溶性のゲルとなり消化吸収の面から好ましくないため、5%以上とする。適度な粘度に増粘させる点から、ペクチン水溶液のエステル化度を5～15%、より好ましくは6～13%とする。エステル化度が15%よりも高すぎるとペクチン水溶液のカルシウムイオンとの反応性が低く、経腸栄養剤を十分に増粘させることができない。

[0016] なお、ペクチン水溶液のエステル化度は、アルカリ溶液による滴定法等で測定することができる。

[0017] また、本発明のペクチン水溶液が主成分とするペクチンは、粘度平均分子量が10000～35000、好ましくは12000～27000である。ここで、粘度平均分子量は極限粘度法により算出される平均分子量である。ペクチンの粘度平均分子量が大きすぎるとカルシウムイオンとの反応により強固な不溶性のゲルが生成され、消化吸収の面から好ましくない。適度な粘度に増粘させる点から、ペクチン水溶液の粘度平均分子量を35000以下、好ましくは27000以下、より好ましくは16000以下とする。反対に、粘度平均分子量が小さすぎると、ペクチン水溶液のカルシウムイオンとの反応性が低く、経腸栄養剤を十分に増粘させることができないので、粘度平均分子量は10000以上、好ましくは12000以上、より好ましくは14000以上である。また、ペクチンの粘度平均分子量を上述の範囲とすることにより、ペクチン水溶液の粘度を、経管投与に適した30mPa・s（25℃）以下に調整することが容易となる。

[0018] 本発明のペクチン水溶液が含有するペクチンは、上述のようにエステル化度5～15%、粘度平均分子量が10000～35000、好ましくは12

000～27000であることにより、このペクチン水溶液と経腸栄養剤とを混合した場合に、その混合液中のカルシウムイオン濃度が10ppm以上であると、ペクチン水溶液の粘度が、経管投与に適した30mPa・s（25℃）以下であっても混合液の粘度が600mPa・s以上に増粘する。経腸栄養剤のカルシウムイオン濃度は少なくとも10ppm以上であるから、本発明のペクチン水溶液により経腸栄養剤を増粘させることが可能となる。

[0019] このような本発明のペクチン水溶液の増粘作用は、本発明のペクチン水溶液100mLと、塩化カルシウム0.019mol/L、クエン酸三ナトリウム0.020mol/Lのカルシウム・ナトリウム水溶液200mLとを30秒間攪拌し、ペクチン水溶液とカルシウム・ナトリウム水溶液とを混合してから5分後の粘度（25℃）をBH型粘度計で20rpm、液温25℃で測定した場合に、700～10000mPa・s、好ましくは1400～8000mPa・sとなることにより、従前のペクチン水溶液と区別される。なお、このカルシウム・ナトリウム水溶液におけるカルシウム含有量とナトリウム含有量は、汎用されている経腸栄養剤のカルシウム含有量とナトリウム含有量となっており、ペクチン水溶液を経腸栄養剤と混合した場合の増粘作用を調べるために使用される。従前のペクチン水溶液を、このカルシウム・ナトリウム水溶液と混合した場合には、上記粘度範囲とならない。

[0020] また、本発明のペクチン水溶液は、粘度（25℃）が30mPa・s以下、好ましくは10mPa・s以下である。ペクチン水溶液の粘度が高すぎると、経管投与で使用される内径1～5mm程度のチューブを通してペクチン水溶液を投与することが困難となるが、ペクチン水溶液の粘度を上述の範囲とすることにより、ペクチン水溶液は経管投与に適したものとなり、特に、経鼻胃管法でも好ましく使用できるものとなる。なお、経腸栄養剤を適度増粘させる点から、本発明のペクチン水溶液の粘度（25℃）は、1mPa・s以上とする。

[0021] 本発明のペクチン水溶液において、ペクチンの含有量は、ペクチン水溶液の粘度が上述の範囲となるようにペクチンの分子量等に応じて適宜調整する

ことができ、例えば、ペクチンの粘度平均分子量が10000～35000の場合、1～5質量%とすればよい。ペクチンの含有量が少なすぎると経腸栄養剤を十分に増粘させることができず、反対に多すぎると経腸栄養剤との反応で強固なゲルが生成されるので、消化吸收の面から好ましくない。

[0022] 本発明のペクチン水溶液では、カルシウム濃度が9 ppm以下と低いことも特徴としている。従来のエステル化度が10%程度のローメトキシルペクチンは、カルシウムを1000 ppm以上含有するため、ローメトキシルペクチンを1質量%水溶液となるように希釈した場合でも、その水溶液のカルシウム濃度は、10 ppm以上になる。このような従来のローメトキシルペクチンを水溶液にすると、それを常温で10日間程度保存している間に澱が生じる。そのため、これを経腸栄養剤の増粘剤として使用する者等に品質上の不安を抱かせてしまう。また、澱がチューブに付着するとチューブの閉塞を引き起こし、チューブが詰まる危険性がある。これに対し、本発明ではペクチン水溶液におけるカルシウム濃度を9 ppm以下、好ましくは4.5 ppm以下とすることにより、ペクチン水溶液の保存中の澱の発生を抑制している。

[0023] また、本発明のペクチン水溶液は、pHが好ましくは2～8、より好ましくは3.5～6である。pHが低すぎても高すぎても保存中にペクチンの低分子化が起こり、ペクチンの粘度平均分子量が前述の好ましい範囲を下回るおそれがあるためである。

[0024] 本発明のペクチン水溶液は、必要により、pH調整剤、ビタミン、ミネラル、増粘多糖類、安定剤等の任意成分を含有することができる。

[0025] 本発明のペクチン水溶液の製造方法としては、例えば、市販のエステル化度5～15%のローメトキシルペクチンを原料ペクチンとし、それを純水に溶解させることによりペクチン濃度が1～5質量%のペクチン水溶液を調製し、そのカルシウム濃度を測定する。一般的なペクチンはカルシウム濃度が高く、ペクチン濃度が1～5質量%のペクチン水溶液を調製した場合のペクチン水溶液のカルシウム濃度は10 ppm以上となる。これに対し、本発明

では、ペクチン濃度が1～5質量%のペクチン水溶液のカルシウム濃度が9 p p mを超える場合には、原料ペクチンにカルシウム低減処理をすることにより同様にペクチン濃度1～5質量%に調製したペクチン水溶液中のカルシウム濃度を9 p p m以下に低減する。一方、カルシウム濃度が9 p p m以下の場合には、その原料ペクチンを、カルシウム低減処理をすることなく本発明で使用できるペクチンとして選択する。

[0026] カルシウム低減処理を施したペクチン、又はカルシウム低減処理が不要であるとして選択したペクチンを水で希釈し、必要に応じて加熱処理あるいは酵素処理を施すことによりペクチンを低分子化して粘度平均分子量を10000～35000、好ましくは12000～27000に調整し、ペクチン水溶液の粘度が1～30 m P a · sとなる本発明のペクチン水溶液を得ることができる。あるいは、ペクチン水溶液が上述の粘度となるようにペクチンを水で希釈した後にカルシウム低減処理を行っても良い。なお、ここで使用する水としては、純水またはイオン交換水が好ましい。

[0027] ここで、カルシウム低減処理としては、硝酸含有イソプロパノール溶液等の含水酸性溶媒で洗浄する方法、イオン交換樹脂を用いる方法、限外濾過膜によって濾過する方法などをあげることができる。なかでも、製造工程の煩雑さが少ない点から、カルシウム低減処理としては、イオン交換樹脂を用いる方法が好ましい。

[0028] また、上述の加熱処理としては、温度100～145℃、時間2～100分で加熱加圧処理を行い、ペクチン水溶液を粘度平均分子量10000～35000に低分子化することが好ましい。この加熱加圧処理は、ペクチン水溶液を容器に充填した後に行ってもよい。

[0029] また、本発明のペクチン水溶液の製造工程においては、リン酸、酢酸、クエン酸等の有機酸や酢酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩、リン酸塩等のp H調整剤の添加によりp Hを2～8に調整することが好ましい。

[0030] 本発明のペクチン水溶液は、経腸栄養剤を胃内で増粘させる経管投与用増粘剤として有用であり、この他、嚥下困難者の嚥下を容易にするトロミ剤、

半固化剤等としても使用することができる。

実施例

[0031] 以下、本発明を実施例に基づいて具体的に説明する。

実施例 1 ～ 10、比較例 1 ～ 9

表 1 に示すように、製造者、製品名又はロットが異なることにより、エステル化度、分子量、カルシウム含有量が異なる市販の 6 種類のペクチン（A ～ G）を用意した。また、市販の経腸栄養剤増粘用のペクチン液（H）を用意した（比較例 9）。

[0032] 実施例 1 では、エステル化度が 7 % のペクチン A を、3 質量 % となるように純水で溶解し、その 100 g を耐熱容器に充填密封し、温度 110℃、で 30 分間、加熱加圧処理することによりペクチン水溶液を製造した。

[0033] また、表 1 に示す原料ペクチン A ～ G を使用して表 1 の濃度のペクチン水溶液を調製し、ペクチン水溶液に対するカルシウム低減処理又はペクチンの低分子化処理を表 1 に記載のように行い、実施例 2 ～ 10、及び比較例 1 ～ 8 のペクチン水溶液を製造した。

[0034] 比較例 9 のペクチン液におけるペクチンの正確な含有量は不明であるが、ペクチン含有量に相当する食物繊維含量がペクチン液 100 g 当たり 6 g である。

[0035] 評価

各実施例及び比較例で得たペクチン水溶液について、(a) 製造したペクチン水溶液のペクチンの粘度平均分子量、(b) 製造したペクチン水溶液の粘度、(c) カルシウム濃度、(d) カルシウム・ナトリウム水溶液との反応性、(e) pH、(f) 保存後の澱の発生状態、(g) 経管投与増粘剤としての使いやすさ、(h) 経腸栄養剤との混合粘度、(i) 臨床試験、を次のように測定あるいは評価した。結果を表 1 に示す。

[0036] (a) ペクチンの粘度平均分子量

極限粘度法により、粘度平均分子量を次のように測定した。

即ち、表 1 の濃度のペクチン水溶液を 0.2 mol/L 濃度の塩化ナトリ

ウム溶液にて希釈し試料溶液を作成した。具体的には、B L 型粘度計（東機産業株式会社製）ローターNo.10、12 rpm、25℃の条件で測定した粘度が20 mPa・s未満の時は、ペクチン水溶液を40 mL、20 mL、10 mL、5 mL、2.5 mL 正確に量り、それぞれに0.2 mol/L 濃度の塩化ナトリウム溶液を加えて正確に40 mLとした溶液を試料溶液とした。また、B L 型粘度計で測定した粘度が20 mPa・s以上の時は、ペクチン水溶液を8 mL、4 mL、2 mL、1 mL 正確に量り、それぞれに0.2 mol/L 濃度の塩化ナトリウム溶液を加えて正確に40 mLとした溶液を試料溶液とした。この試料溶液および0.2 mol/L 濃度の塩化ナトリウム溶液（ブランク）について、日本薬局方（第十五改正）一般試験法の粘度測定法（第1法毛細管粘度計法）により20.0 ± 0.1℃で比粘度を測定し（式A）、各濃度における還元粘度を算出した（式B）。還元粘度を縦軸に、試料溶液のペクチン濃度（g/100 mL）を横軸にとってグラフを描き、各点を結ぶ直線と縦軸との交点から極限粘度を求めた。ここで求められた極限粘度をOwensの式（式C）に代入し、平均分子量を算出した（H. S. Owens, H. Lotzkar, T. H. Sxhultz, W. D. Maclay J. Am. Chem. Soc. 1946, 68 (8)1628-1632.）。

[0037] (式A)

$$\text{比粘度} = \left(\frac{\text{試料溶液の所要流下秒数}}{0.2\text{mol/L塩化ナトリウム溶液の所要流下秒数}} \right) - 1$$

(式B)

$$\text{還元粘度 (dL/g)} = \frac{\text{比粘度}}{\text{試料溶液のペクチン濃度 (g/100mL)}}$$

(式C)

$$\text{極限粘度 (dL/g)} = 1.4 \times 10^{-6} M^{1.34}$$

(M : 粘度平均分子量)

[0038] (b)ペクチン水溶液の粘度

ペクチン水溶液をB L 型粘度計（東機産業株式会社製）で、ローターNo.10、12 rpm、液温25℃で測定した。なお、比較例8のペクチン水溶液は

、粘度が50 mPa・s以上であったため6 rpmで測定し、比較例9のペクチン液は0.6 rpmで測定した。

[0039] (c) ペクチン水溶液のカルシウム濃度

ICP発光分光分析法により測定した。

[0040] (d) ペクチン水溶液のカルシウム・ナトリウム水溶液との反応性

塩化カルシウム・二水和物) 0.019 mol/L、クエン酸三ナトリウム・二水和物 0.020 mol/L のカルシウム・ナトリウム水溶液を調製した。

ペクチン水溶液 100 mL とカルシウム・ナトリウム水溶液 200 mL との合計 300 mL を 300 mL ビーカーに計りとり、30 秒間攪拌し、ペクチン水溶液とカルシウム・ナトリウム水溶液とを混合してから5 分後の粘度をBH型粘度計（東京計器株式会社製）で20 rpm、液温25℃で測定した。

[0041] (e) ペクチン水溶液のpH

メトラー・トレド（株）製 セブンイージーS20で測定した。

[0042] (f) 保存後の澱の発生

ペクチン水溶液を製造後、60℃で4週間保存し、澱の発生の有無を目視観察し、次の基準で評価した。

◎：澱は発生していない

○：わずかに澱の発生がみられるが、問題ない程度

×：澱が大量に発生している

[0043] (g) 経管投与増粘剤としての使いやすさ

ペクチン水溶液を50 mL シリンジで、太さ8 Fr、長さ90 cmの栄養チューブ（株式会社JMS製）に注入し、押し出し易さを次の基準で評価した。

◎：非常に注入しやすい

○：抵抗感はあるが、問題なく注入できる

×：固くてシリンジを押し込めず、注入できない

[0044] (h) 経腸栄養剤との混合試験

500 mL ビーカーにペクチン水溶液 100 mL を入れ、そこにナトリウム含量の異なる市販の経腸栄養剤の 2 種（ジャネフ K-4S または ジャネフ K-LEC、キューピー株式会社製）400 mL を加え 30 秒間攪拌し、ペクチン水溶液と経腸栄養剤とを混合してから 5 分後の粘度を BH 型粘度計（東京計器株式会社製）でローター No. 2、20 rpm、液温 25℃ で測定した。なお、比較例 9 のペクチン液をジャネフ K-4S と混合した場合には、BH 型粘度計のローター No. 3 を使用し、ジャネフ K-LEC と混合した場合には、BH 型粘度計のローター No. 4 を使用した。

[0045] ここで、使用した経腸栄養剤のカルシウム含量とナトリウム含量は次の通りである。

ジャネフ K-4S

Ca 含量：60 mg / 100 mL

Na 含量：180 mg / 100 mL

ジャネフ K-LEC

Ca 含量：60 mg / 100 mL

Na 含量：80 mg / 100 mL

[0046] (i) 臨床試験

経腸栄養剤（カルシウム濃度 60 mg / 100 mL、ナトリウム濃度 180 mg / 100 mL）の投与を受けており、下痢や嘔吐の症状がある患者に対し、経腸栄養剤の投与時に、その経腸栄養剤 400 mL につき本発明のペクチン水溶液約 100 mL を 3 日間投与し、症状の改善の有無を調べ、次の基準で評価した。

○：嘔吐や下痢の症状が改善された。

×：嘔吐や下痢の症状が改善されない

[0047]

[表1]

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1	比較例2	比較例3	実施例7	実施例8	比較例4	実施例9	実施例10	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9
ベクテン水溶液	原料ベクテン	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	D	G	E	F	F	F	H
	原料ベクテンのエステル化度 (%)	7	7	7	7	7	7	7	7	9	11	11	11	10	23	30	30	30	
	ベクテン含有量(%)	3	3	1	2	3	5	10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	10	
ベクテン水溶液の処理	カルシウム低減処理	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	イオン交換樹脂 #3	処理なし	処理なし	イオン交換樹脂 #3	処理なし	処理なし	処理なし	処理なし	
	低分子化処理 (加熱加圧処理又は酵素処理)	110℃ 30分	110℃ 20分	110℃ 30分	110℃ 30分	120℃ 8分	110℃ 30分	110℃ 30分	110℃ 30分	110℃ 30分	110℃ 30分	110℃ 30分	酵素処理 #4	110℃ 30分	110℃ 30分	100℃ 10分	110℃ 30分	110℃ 30分	
平均	粘度平均分子量	14808	25051		28760		36451				18802					39871			
(a)																			
(b)	ベクテン水溶液粘度 (mPa·s)	6	9	2	3	9	15	10	80	4	4	4	11	4	5	27	45	100以上	390 #6
(c)	ベクテン水溶液のCa濃度 (ppm)	3.0	3.0	1.0	2.0	3.0	5.0	3.0	10.0	2.9	3.5	9.5	3.0	5.0	3.2	20.0	20.0	80.0	70.0
(d)	カルシウム・ナトリウム水溶液との反応性	2850	2000	840	1450	3550	8000	グル化 測定不可	-	2750	2750	2500	2850		20以下	810	1180	-	
(e)	pH	4.6	5.0 #1	4.8	4.7	4.5	4.3	4.5	4.5	4.5	4.8	4.3	4.0	4.7	4.2	4.3	4.4	4.5	4.1
(f)	保存後の凝の発生状態	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	×	◎	◎	×	◎	○	○	×	×	×	×
(g)	経管投与増粘剤としての 使いやすさ	◎					○	◎ #5	×		◎			◎			×	×	×
(h)	経腸栄養剤(高Na含量) との混合粘度[mPa·s]	1100									900			1000	20以下				4750 #7
	経腸栄養剤(低Na含量) との混合粘度[mPa·s]	1600									1300			1420	20以下				5500 #8
(i)	噴注、下痢(臨床試験)	○													×				

(注) #1: クエン酸三ナトリウムの添加によりpHを調整した。

#2: 清水(水道水)でベクテン水溶液を調整した。

#3: イオン交換処理方法: 陽イオン交換樹脂によりカルシウム濃度を低減させた。

#4: 酵素処理方法: ベクチナーゼ(食品添加物)を濃度0.0001%濃度となるように純水に溶解させ、45℃で30分インキュベートした。その後耐熱容器に封入密封し、5分間煮沸することにより酵素を失活させた。

#5: ベクテン水溶液の注入は容易であるが、カルシウム・ナトリウム水溶液との反応により強固なゲルが形成されるため、経腸栄養剤の消化吸収が妨げられ、栄養を必要量吸収されないという弊害が生じる

#6: B型粘度計 0.8mmで測定

#7: B型粘度計 No.3ローターで測定

#8: B型粘度計 No.4ローターで測定

[0048] 表 1 から、本発明の各実施例のペクチン水溶液は、ペクチンのエステル化度が 5 ～ 15 % の範囲にあり、かつ、ペクチンの粘度平均分子量が 10000 ～ 35000 の範囲にあるので、カルシウム・ナトリウム水溶液を十分に増粘させることがわかる。なお、これらの実施例では、加熱加圧処理により（実施例 1 ～ 8、10）、あるいは酵素処理により（実施例 9）、分子量の低分子化が行われている。

さらに、実施例 1 のペクチン水溶液は、ナトリウムが多い経腸栄養剤（K-4S）と少ない経腸栄養剤（K-LEC）のどちらでも増粘させることができたから、本発明の各実施例は、ナトリウム含量の多い少ないに関わらず経腸栄養剤を増粘させることがわかる。

[0049] また、これらの実施例は、原料となるペクチンとしてカルシウム含量が低いものを選択することによりペクチン水溶液にカルシウム低減処理をせず、ペクチン水溶液中のカルシウム濃度を 9 ppm 以下にしたものや（実施例 1 ～ 7、9）、イオン交換樹脂の使用によりカルシウム濃度を低減させてペクチン水溶液中のカルシウム濃度を 9 ppm 以下にしたもの（実施例 8、10）であり、いずれも保存後に問題となるほどの量の澱は発生していない。特に、ペクチン水溶液中のカルシウム濃度が 4.5 ppm 以下であると（実施例 1 ～ 5、7 ～ 9）、澱が発生しないことがわかる。

[0050] これに対し、粘度平均分子量が 35000 を超える比較例 1 ではカルシウム・ナトリウム水溶液との反応で強固なゲルが形成され、その粘度は測定不能であった。したがって、比較例 1 のペクチン水溶液を胃内で経腸栄養剤と混合すると、胃内に強固なゲルが形成され、消化吸収が十分に行われず、経腸栄養剤の栄養を必要量吸収できない弊害が生じると考えられる。

[0051] 一方、比較例 5 のペクチン水溶液は、エステル化度が 15 % を超えることによりカルシウム・ナトリウム水溶液と反応性が低く、ナトリウム含有量が多い経腸栄養剤（K-4S）だけでなく、ナトリウム含有量が少ない経腸栄養剤（K-LEC）も十分に増粘することができなかった。

[0052] 比較例 6、7、8 のペクチン水溶液でもエステル化度が 15 % を超えるペ

クチンを原料とした。このうち、比較例 6 では、低分子化処理後の粘度平均分子量が 35000 を超えていたが、エステル化度が高いことにより、カルシウム・ナトリウム水溶液を十分に増粘させることができなかった。比較例 7 では加熱処理による低分子化を行わなかったため、カルシウム・ナトリウム水溶液を十分に増粘させることはできたものの、ペクチン水溶液自体の粘度が 30 mPa・s を超えることにより、それを栄養チューブに注入することができなかった。また、比較例 8 ではペクチン水溶液中のペクチン含量を高めることによりカルシウム・ナトリウム水溶液との反応性を高めようとしたものであるが、ペクチン水溶液自体の粘度が 30 mPa・s を超え、それを栄養チューブに注入することができなかった。

[0053] 一方、比較例 2 では、実施例 1 と同様のペクチンを原料としたが、その含有量を高めたことによりペクチン水溶液自体の粘度が 30 mPa・s を超え、それを栄養チューブに注入することができなかった。

[0054] また、水溶液中のカルシウム濃度が 9 ppm を超える比較例 2～4、6～9 では、いずれも保存後に澱が発生した。このうち、比較例 2、3 は、実施例 1 と同様のペクチンを原料としたものであるが、比較例 2 では原料ペクチンの含有量を高めたことによりペクチン水溶液中のカルシウム濃度が高まり、また、比較例 3 では希釈水に水道水をしたため、水道水中に含まれるカルシウムによりペクチン水溶液中のカルシウム濃度が高まり、それぞれ澱が発生したものと考えられる。比較例 9 の市販の経腸栄養剤増粘用ペクチン液のカルシウム濃度が、実施例 1～10 よりも 10 倍以上高いことがわかる。

産業上の利用可能性

[0055] 本発明のペクチン水溶液は、経腸栄養剤の増粘剤、嚥下補助食品としてのトロミ剤、半固形化剤として使用することができる。

請求の範囲

- [請求項1] エステル化度 5 ～ 15 %、粘度平均分子量が 10000 ～ 35000 のペクチンを含むペクチン水溶液であって、ペクチン水溶液のカルシウム濃度が 9 ppm 以下、ペクチン水溶液の粘度（25℃）が 1 ～ 30 mPa・s であり、前記ペクチン水溶液 100 mL と、塩化カルシウム 0.019 mol/L、クエン酸ナトリウム 0.020 mol/L のカルシウム・ナトリウム水溶液 200 mL との混合液の粘度（25℃）が 700 ～ 10000 mPa・s となるペクチン水溶液。
- [請求項2] ペクチンの含有量が 1 ～ 5 質量%である請求項 1 記載のペクチン水溶液。
- [請求項3] pH が 2 ～ 8 である請求項 1 又は 2 記載のペクチン水溶液。
- [請求項4] カルシウム低減処理がなされている請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のペクチン水溶液。
- [請求項5] 請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のペクチン水溶液からなる経管投与用増粘剤。
- [請求項6] 胃内で経腸栄養剤を増粘させるために使用する請求項 5 記載の経管投与用増粘剤。
- [請求項7] エステル化度 5 ～ 15 % のペクチンであって、該ペクチンを水で希釈してペクチン含有量 1 ～ 5 質量%のペクチン水溶液を調製した場合に、そのペクチン水溶液のカルシウム濃度が 9 ppm 以下となるペクチンを原料ペクチンとしてこれを水で希釈し、ペクチン水溶液の粘度（25℃）を 1 ～ 30 mPa・s に調整する請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載のペクチン水溶液の製造方法。
- [請求項8] エステル化度 5 ～ 15 % のペクチンであって、該ペクチンを水で希釈してペクチン含有量 1 ～ 5 質量%のペクチン水溶液を調製した場合に、そのペクチン水溶液のカルシウム濃度が 9 ppm を超えるとき、ペクチンにカルシウム低減処理を行い、同様に調製したペクチン水溶液のカルシウム濃度が 9 ppm 以下となるものを原料ペクチンとする

請求項 7 記載のペクチン水溶液の製造方法。

[請求項9] 粘度平均分子量 10000～35000 となるように低分子化処理を施す請求項 7 又は 8 記載のペクチン水溶液の製造方法。

[請求項10] 低分子化処理として、温度 100～145℃、加熱加圧処理を 2～100 分行う請求項 9 記載のペクチン水溶液の製造方法。

[請求項11] pH 2～8 に調整する請求項 7～10 のいずれかに記載のペクチン水溶液の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/36(2006.01)i, A23L1/05(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/12(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)

A61K47/36, A23L1/05, A61K9/08, A61K47/04, A61K47/12

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 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-503613 A (CP Kelco ApS), 05 February 2004 (05.02.2004), claims; examples & US 6699977 B1 & EP 1294773 A1 & WO 2001/096404 A2	1-11
A	JP 2006-248981 A (EN Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 September 2006 (21.09.2006), entire text (Family: none)	1-11
A	JP 2000-504772 A (Hercules Inc.), 18 April 2000 (18.04.2000), entire text & US 5688923 A & EP 880547 A1 & WO 1997/030093 A1	1-11

☒ 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
27 August, 2013 (27.08.13)

Date of mailing of the international search report
10 September, 2013 (10.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068714

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 2002-509946 A (Hercules Inc.), 02 April 2002 (02.04.2002), entire text & EP 1049722 A1 & WO 1999/037685 A1 & CN 1288471 A	1-11
A	Food Hydrocolloids, 2012, 27, pp.42-49	1-11
A	Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan, 1979, 53(2), pages 61 to 67	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K47/36(2006.01)i, A23L1/05(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i,
A61K47/12(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 (I P C))

Int.Cl. A61K47/36, A23L1/05, A61K9/08, A61K47/04, A61K47/12

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTplus/JMEDplus/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
A	JP 2004-503613 A (シーピー・ケルコ・エイピーエス) 2004.02.05, 特許請求の範囲、実施例 & US 6699977 B1 & EP 1294773 A1 & WO 2001/096404 A2	1-11
A	JP 2006-248981 A (イーエヌ大塚製薬株式会社) 2006.09.21, 全文 (ファミリーなし)	1-11

☒ 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

2 7 . 0 8 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 9 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

清野 千秋

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 1 2 7

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 2000-504772 A (ハーキュリーズ・インコーポレイテッド) 2000.04.18, 全文 & US 5688923 A & EP 880547 A1 & WO 1997/030093 A1	1-11
A	JP 2002-509946 A (ハーキュリーズ・インコーポレイテッド) 2002.04.02, 全文 & EP 1049722 A1 & WO 1999/037685 A1 & CN 1288471 A	1-11
A	Food Hydrocolloids, 2012, 27, pp.42-49	1-11
A	日本農芸化学会誌, 1979, 53(2), pp.61-67	1-11