



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년02월15일

(11) 등록번호 10-2636348

(24) 등록일자 2024년02월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61J 15/00 (2006.01) A23L 33/00 (2016.01)  
A61K 31/202 (2006.01) A61M 31/00 (2006.01)  
A61M 5/14 (2006.01) A61M 5/142 (2006.01)  
C12N 11/06 (2006.01) C12N 9/20 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61J 15/0076 (2015.05)  
A23L 33/40 (2016.08)

(21) 출원번호 10-2018-7013179

(22) 출원일자(국제) 2016년10월13일

심사청구일자 2021년09월24일

(85) 번역문제출일자 2018년05월09일

(65) 공개번호 10-2018-0069008

(43) 공개일자 2018년06월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/056722

(87) 국제공개번호 WO 2017/066372

국제공개일자 2017년04월20일

(30) 우선권주장

62/241,608 2015년10월14일 미국(US)

15/291,530 2016년10월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140130701 A\*

JP2015513532 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알크레스타 테라퓨틱 인크.

미국 02462 매사추세츠주 뉴턴 스위트 100 원 뉴턴 이그제큐티브 파크

(72) 발명자

가로토 로버트

미국 02053 매사추세츠주 메드웨이 브로드 아크리스 팜 로드 34

로링 그레타 엘

미국 01880 매사추세츠주 웨이크필드 히코리 힐 로드 10

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 김윤기

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 오승재

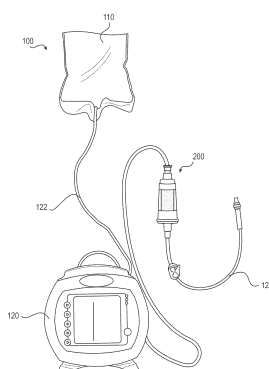
(54) 발명의 명칭 경장 급식 기기 및 관련된 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용의 실시양태는 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기에 관한 것이다. 상기 기기는 챔버를 하우징하는 본체, 영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되도록 구성된 주입구, 및 경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되도록 구성된 배출구를 포함할 수 있다. 상기 기기는 챔버 내

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



에 함유된 헤드스페이스 및 다수개의 입자를 포함할 수 있고, 리파제가 상기 다수개의 입자에 공유 결합된다. 상기 기기는 다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터, 및 상기 다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/202** (2013.01)

**A61M 31/00** (2013.01)

**A61M 5/1413** (2013.01)

**A61M 5/142** (2013.01)

**C12N 11/06** (2013.01)

**C12N 11/08** (2022.05)

**C12N 9/20** (2013.01)

**A61M 2202/0482** (2013.01)

(72) 발명자

**개리 케니스**

미국 01719 매사추세츠주 박스버러 토카타완 스포링 레인 171

**파크 에드워드 에스**

미국 01772 매사추세츠주 사우스버러 달린 드라이브 24

**브라운 데이비드 제이**

미국 02446 매사추세츠주 브루클라인 엔오. 1 시월 애비뉴 97

**소바르트 빌럼 로버트 클라스**

네덜란드 엔엘-2623페게 델프트 크왈털스트라세 22

**반 블리트 미키엘 크리스티안 안렉산더**

네덜란드 엔엘-2613아게 델프트 란 바 알테나 15

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자가 영양 조제식에 노출될 때에 비해 건조할 때 챔버를 적게 충전하도록 다수개의 입자가 팽창하는 것인 기기.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 건조할 때 챔버의 적어도 50%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 건조할 때 챔버의 적어도 80%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 건조할 때 챔버의 적어도 90%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 영양 조제식에 노출될 때 챔버의 적어도 80%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 영양 조제식에 노출될 때 챔버의 적어도 90%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면이 적어도 부분적으로 소수성인 기기.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트,

또는 글리시딜 메타크릴레이트 중 하나 이상으로 형성된 것인 기기.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 약 30 중량% 내지 약 45 중량%의 부틸 메타크릴레이트, 및 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 글리시딜 메타크릴레이트로 형성된 것인 기기.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 0 중량% 초과 약 10 중량% 이하의 폴리에틸렌 글리콜로 형성된 것인 기기.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 실질적으로 속이 꽉 찬 횡단면을 갖는 것인 기기.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 실질적으로 매끄러운 외부 표면을 갖는 것인 기기.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 질감이 있는 외부 표면을 갖는 것인 기기.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나가 적어도 하나의 입자 내에 내부 표면을 형성하는 다공성 횡단면을 갖는 것인 기기.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 상기 다공성 횡단면의 공극의 중앙 또는 평균 직경이 10 nm 내지 250 nm의 범위인 기기.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 상기 리파제가 상기 내부 표면에 공유 결합되는 것인 기기.

#### 청구항 18

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면 또는 내부 표면 중 적어도 하나가 관능기를 포함하는 것인 기기.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 상기 관능기가 에폭시 기이고, 상기 리파제가 상기 에폭시 기에 공유 결합되는 것인 기기.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자의 중앙 또는 평균 직경이 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ 인 기기.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자가 제1 입자군 및 제2 입자군을 포함하고, 상기 제1 입자군의 중앙 또는 평균 직경이 상기 제2 입자군의 중앙 또는 평균 직경과 상이한 것인 기기.

#### 청구항 22

제1항에 있어서, 상기 다수개의 입자에 결합된 리파제의 양이 다수개의 입자 1 g당 50 mg 내지 250 mg의 리파제 범위 내에 있는 것인 기기.

#### 청구항 23

제1항에 있어서, 상기 다수개의 제1 개구부 또는 다수개의 제2 개구부 중 적어도 하나가 다수개의 구불구불한 경로를 포함하는 것인 기기.

#### 청구항 24

제1항에 있어서, 상기 주입구 필터는 영양 조제식이 주입구 필터를 통과함에 따라 영양 조제식을 유화시키도록 구성된 적어도 1종의 유화제로 코팅된 것인 기기.

#### 청구항 25

제1항에 있어서, 상기 주입구 필터 및 배출구 필터 각각이 약 0.1 mm 내지 약 10 mm의 두께를 갖는 것인 기기.

#### 청구항 26

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자로서, 다수개의 입자가 건조할 때 챔버의 적어도 50%를 충전하는, 다수개의 입자, 및

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스

를 포함하는 챔버를 하우징하는 본체;

기기와 제1 튜브를 유체적으로 커플링시키도록 구성된 제1 연결기;

제1 연결기와 챔버 사이에 위치하고 제1 연결기와 챔버를 유체적으로 커플링시키는 주입구;

기기와 제2 튜브를 유체적으로 커플링시키도록 구성된 제2 연결기;

제2 연결기와 챔버 사이에 위치하고 챔버와 제2 연결기를 유체적으로 커플링시키는 배출구; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터

를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되는 것인 기기.

#### 청구항 27

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터

를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자가 건조할 때 챔버의 적어도 50%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 28

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자가 영양 조제식에 노출될 때 챔버의 적어도 80%를 충전하는 것인 기기.

#### 청구항 29

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면이 적어도 부분적으로 소수성인 기기.

#### 청구항 30

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터

를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나가 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 또는 글리시딜 메타크릴레이트 중 하나 이상으로 형성된 것인 기기.

### 청구항 31

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터

를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나가 적어도 하나의 입자 내에 내부 표면을 형성하는 다공성 횡단면을 갖는 것인 기기.

### 청구항 32

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터

를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나가 적어도 하나의 입자 내에 내부 표면을 형성하는 다공성 횡단면을 갖고, 다공성

횡단면의 공극의 중앙 또는 평균 직경이 10 nm 내지 250 nm의 범위인 기기.

### 청구항 33

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나가 적어도 하나의 입자 내에 내부 표면을 형성하는 다공성 횡단면을 갖고, 리파제가 내부 표면에 공유 결합되는 것인 기기.

### 청구항 34

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면 또는 내부 표면 중 적어도 하나가 관능기를 포함하는 것인 기기.

### 청구항 35

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;



경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자의 중앙 또는 평균 직경이 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ 인 기기.

### 청구항 36

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

다수개의 입자가 제1 입자군 및 제2 입자군을 포함하고, 제1 입자군의 중앙 또는 평균 직경이 제2 입자군의 중앙 또는 평균 직경과 상이한 것인 기기.

### 청구항 37

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고, 다수개의 입자에 결합된 리파제의 양이 다수개의 입자 1 g당 50 mg 내지 250 mg의 리파제 범위 내에 있는 것인 기기.

### 청구항 38

영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기이며, 상기 기기는

챔버를 하우징하는 본체;

영양 조제식의 공급원과 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원으로부터 기기로 들어가서 챔버 내로 흐르게 하도록 구성된 주입구;

경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브 내로 흐르게 하도록 구성된 배출구;

리파제와 결합하는, 챔버 내에 함유된 다수개의 입자;

다수개의 입자에 의해 점유되지 않은 공간을 한정하는, 챔버 내에 함유된 헤드스페이스;

다수개의 제1 개구부를 함유하며 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터; 및

다수개의 입자보다 작은 다수개의 제2 개구부를 가지며 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함하고,

영양 조제식 중의 트리글리세리드는 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해되고,

주입구 필터는 영양 조제식이 주입구 필터를 통과함에 따라 영양 조제식을 유화시키도록 구성된 적어도 1종의 유화제로 코팅된 것인 기기.

### 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참고

[0002] 본 출원은 2015년 10월 14일에 출원된 미국 가출원 번호 62/241,608 및 2016년 10월 12일에 출원된 미국 출원 번호 15/291,530을 우선권으로 주장하며, 이들 각각의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 본 개시내용의 실시양태는 영양 조제식을 가공하기 위한 기기 및 방법, 더욱 특히 섭취를 위해 영양 조제식 중의 지방을 유리 지방산 및 모노글리세리드로 가수분해하기 위한 기기 및 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0004] 장쇄 다불포화 지방산 (LC-PUFA)은 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 탄화수소쇄를 가진 지질이다. LC-PUFA, 예컨대 도코사헥사엔산 (DHA), 에이코사헥타엔산 (EPA), 및 아라키돈산 (AA)은 인간의 정상적인 성장, 발달, 및 칼로리 섭취의 유지에 중요하고, 인간 생활에 걸쳐 및 의학적 치료에서 중요한 시각적, 인지적, 심혈관적 및 면역학적 건강상의 이익을 가지며, 의학적 치료 이후 체중 유지 및/또는 증가 및 후속적인 생존에 중요하다. DHA 및 EPA의 주요 공급원은 식이 요법을 통한 것이고, 더 적은 정도로 그들의 전구체인 알파-리놀렌산 (ALA), 오메가-3 지방산이다. AA의 주요 공급원은 식이 요법을 통한 것이고, 더 적은 정도로 리놀렌산 (LA), 오메가-6 지방산이다. 내생적으로 생산되는 효소는 ALA를 DHA 및 EPA로 전환시키는데 매우 비효율적이다. 지방산 및 지질의 연구에 대한 국제 학회 (ISSFAL; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids)의 공식적인 성명에 따르면, ALA에서 DHA의 전환율이 영유아에서 약 1%이고, 성인에서는 상당히 더 낮다. Brenna et al., *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 80(2-3):85-91 (2009). 따라서, LC-PUFA, 예컨대 DHA 및 EPA의 식이용 및 보충용 영양 공급원의 적절한 흡수는 인체의 건강에 중요하다. 2001년까지, DHA 및 AA의 직접적인 공급원은 미국에서 영유아용 조제식에 사용된 성분들의 일부가 아니었다.

[0005] 식이 요법에서 LC-PUFA, 예컨대 DHA, EPA 및 AA는 주로 장쇄 트리글리세리드 및/또는 장쇄 지방산 에스테르의

형태를 갖는다. 장쇄 다불포화 트리글리세리드는 에스테르 연결을 통해 글리세롤 분자에 결합된 3개의 장쇄 지방산으로 만들어진다. 신체에 의한 장쇄 트리글리세리드의 흡수는 먼저 가수분해를 통해 트리글리세리드를 소화하여 모노글리세리드 및 유리 지방산으로 분해시키는 리파제, 예를 들어 췌장 리파제의 효소 작용을 필요로 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 트리글리세리드 및 지방산 둘 다 식품 또는 보충 영양 조제식에서 발견되는 지방을 지칭할 수 있다. 지방산 및 모노글리세리드는 보충 영양 조제식에서 트리글리세리드로서 발견된다. 유리 지방산 또는 다른 분자에 부착되지 않은 지방산은 지방 소화의 부산물을 지칭하기 위해 사용된다. 유리 지방산 또는 다른 분자에 부착되지 않은 지방산은 불안정하며, 보충 영양 조제식에 담기에 적합하지 않다.

[0006] 추가로, 지방산의 쇠 길이 및 탄소-탄소 이중 결합 개수는 지방 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 식품에서 발견되는 식이 지방산은 적어도 12개 탄소, 예를 들어 16, 18 또는 20개 탄소를 가진 장쇄 지방산이다 (C16, C18 및 C20 장쇄 지방산으로 공지됨). 12개 이하의 탄소, 예를 들어 8 및 12개 탄소를 가진 중간쇄 지방산 (C8 및 C12로 공지됨)은 (코코넛을 제외하고는) 식품에서 거의 발견되지 않으며, 따라서 인간에서의 소화 및 흡수에는 덜 중요하다. 수개 이하의 탄소, 예를 들어 2, 3 및 4개 탄소를 가진 단쇄 지방산 (C2, C3 및 C4로 공지됨)은 대변에서 발견되는 주요 음이온이지만, 식품에서는 발견되지 않는다. 단쇄 지방산은 결장 박테리아에 의한 지방 소화에 의해 생성되며, 따라서 종종 삼투압 구배를 제공하여 설사에 기여한다. B. Goodman, *Adv. Physiol. Educ.*, 34(2):44-53 (2010).

[0007] 모든 지방이 칼로리 이익을 제공하지만, 생리학적 기능에 대해서는 상이한 영향을 미친다. St-Ogne et al., *J. Nutr.*, 132(3): 329-333 (2002). 단쇄 트리글리세리드 및 중간쇄 트리글리세리드 (MCT)는 장 점막의 용모를 통해 직접적으로 흡수된다. MCT는 그들의 짧은 쇠 길이 및 위 리파제의 잔류 활성으로 인해 심지어 손상된 췌장 산출량(compromised pancreatic output) 및 췌장 기능부전을 가진 환자에서도 용이하게 흡수될 수 있다. 장쇄 트리글리세리드 (LCT)는 12개 초과인 탄소, 예를 들어 C13 내지 C24를 가진 지방산을 갖는다. LCT는 직접적으로 흡수되지는 않지만, 대신에 소장에서 흡수되기 전에 먼저 췌장 리파제에 의해 유리 지방산 및 모노글리세리드로 가수분해되어야 한다. 유리 지방산 및 모노글리세리드가 흡수되면, 이들은 간으로 전달되고, 다양한 생리학적 목적을 위해 궁극적으로 신체 조직으로 전달된다. LCT 및 MCT 둘 다 칼로리를 제공하지만, LCT, 구체적으로 LCPUFA만이 막의 구조적 성분, 및 여러 생리학적 기능의 조절과 관련된 생물학적 매개체를 제공한다. LCT를 MCT로 대체하면 에너지 소비 및 포만감이 증가되어, 전반적인 칼로리 섭취가 감소되고 체지방량이 감소되는 것으로 확인되었다. 이는 손상된 췌장 산출량 및 췌장 기능부전을 가진 환자에서 MCT를 불량한 장기간 에너지 공급원으로 만든다. M. Clegg, *Int. J. Food Sci. Nutr.*, 61(7):653-79 (2010). 더욱이, DHA 및 EPA는 영양 보충제, 처방 제품 (예를 들어, 로바자(LOVAZA<sup>®</sup>), 오마코어(OMACOR<sup>®</sup>) 및 바세파(Vascepa<sup>™</sup>)) 및 영유아 조제식에서 트리글리세리드로서 또는 에스테르화된 형태로 상업적으로 입수가 가능하다. 이들 영양 보충제 또는 제품은 분말, 액체 음료 또는 경장 급식 조제식의 형태를 가질 수 있다. 다불포화 지방산이 불안정하고 신속히 분해될 수 있기 때문에, 가수분해된 지방산을 함유하는 경장 조제식 또는 영양 보충제는 지금까지 제조된 적이 없었다.

[0008] 그러나, 일부 사람들, 예를 들어 손상된 췌장 산출량 또는 췌장 기능부전으로 고통받고 있는 환자, 미숙아, ICU에 있는 사람, 및 노인은 장쇄 트리글리세리드, 구조화 지방 및/또는 장쇄 에스테르를 적절히 분해하거나 흡수할 수 없으며, 그 결과 이들은 장쇄 트리글리세리드 및/또는 장쇄 에스테르의 불충분한 가수분해 또는 흡수로 고통받을 수 있고, LC-PUFA의 식이용 및/또는 보충용 영양 공급원의 섭취로부터 이익을 얻을 수 없다. 손상된 췌장 및/또는 위장관 또는 간 기능장애로 인해 고쳐지지 않은 지방 흡수불량은 충분한 또는 과도한 식품 섭취에도 불구하고 영양실조, 체중 증가 또는 유지의 실패, 감염으로부터 회복하는 능력의 감소, 성장 감소, 및 위장관 내장의 흡수 용량 손상을 초래할 수 있다.

[0009] 예를 들어, 외분비 췌장 기능부전 (EPI)은 장쇄 트리글리세리드를 가수분해하는 능력의 감소를 초래하는 상태 중 하나이다. EPI는 췌장의 외분비 기능에 영향을 미치고 이를 훼손시키는 질환, 예컨대 낭포성 섬유증 (CF), 만성 췌장염 (CP), 수술, 암 (특히 췌장암), 발달 미숙, 및 손상 또는 감염의 치료를 위한 췌장절제술로 인해 발생할 수 있다. EPI의 과정에서, 전형적으로 지방변을 발생시키는 지질 흡수불량이 단백질 또는 탄수화물의 소화불량보다 먼저 발생한다. 체중 손실 및 지방변은 조직의 이화 상태, 영양분의 변환, 및 진행된 단계에서의 흡수불량으로 인해 모든 암에서 공통적이다. 췌장암은 진단 시점에서 체중 손실 및 흡수불량이 환자의 80%-90%에서 존재하기 때문에 다른 암에 비해 독특하다. EPI를 가진 대부분의 환자, 예컨대 CF 환자는 장쇄 지방산, 예를 들어 DHA 및/또는 EPA의 지방산 변경, 불균형 및 결핍을 초래하는 유의한 위장관 징후 (~90%)를 가지며, 이는 또한 CF 폐 질환의 염증성 특징, 예컨대 만성 화농성 폐 질환 및 GI 증상에 기여할 수 있다. 일반적으로, EPI는 감소된 췌장 리파제 분비 또는 효능, 및 지질의 소화불량 및 흡수불량을 일으킬 수 있고, 이는 감소된 칼

로리 섭취, 상당한 체중 손실, LC-PUFA 결핍, 및 GI 증상, 예컨대 부피가 크고 기름지며 악취가 나는 대변을 가진 지방변, 통증, 고창, 구역질을 초래하며, 따라서 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있다.

[0010] EPI의 치료를 위한 또는 식이용 또는 보충용 LC-PUFA 섭취, 예컨대 DHA 및 EPA의 흡수를 개선시키기 위한 현재의 방법은 췌장 리파제를 비롯한 리파제 보충제를 식이 또는 영양 보충제에 첨가하여 장쇄 트리글리세리드의 가수분해를 개선시키는 것을 포함한다. 그러나, 이들 보충제에 존재하는 췌장 효소, 특히 췌장 리파제는 종종 위산 및 펩신에 의한 분해에 민감하여, 섭취된 효소의 소량만이 활성 형태로 십이지장에 도달한다. E. Ville et al., *Digestion*, 65:73-81 (2001). 또한, 가장 상업적인 리파제 보충제는 동물 췌장 리파제로 만들어지며, 이는 pH 7 미만에서 상당히 감소된 안정성을 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, US2010/0239559; D. Kasper et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16<sup>th</sup> Ed. (2004)를 참고한다. 이러한 리파제가 위를 통과할 때까지, 상당량이 불활성화되기 쉽다. 또한, 모든 리파제가 주어진 장쇄 지방산의 가수분해에 대해 동일한 정도로 작용하지는 않으며, 이는 리파제 특이성이 중요한 고려사항임을 나타낸다. R. Jensen et al., *Lipids*, 18(3):239-252 (1983). 그리고, EPI를 가진 일부 집단, 예컨대 미숙아 또는 중환자실 환자에서, 영양조제식은 엄격히 규제된다. 이들 제어된 집단의 경우에는 추가의 성분을 가진 이미 승인된 보충용 조제식이 바람직하지 않거나 실행 불가능할 수 있다.

[0011] 지방 흡수불량을 치료하고 식이 지방 섭취를 개선시키기 위한 현재의 치료 표준은 돼지 효소 대체 요법 (PERT) 및 MCT로서 전달된 과도한 수준의 지방 사용을 포함한다. PERT에서, 돼지-유래된 췌장 효소 제품은 식사 및 간식으로 경구 투여된다. 돼지-유래된 췌장 효소는 전형적으로 미국 농무부 또는 유사한 유럽의 기관에 의해 승인된 도축장에서 식품 소비용으로 사용되는 돼지로부터 수확한 췌장샘으로부터 추출된다. 이들 돼지-유래된 췌장 효소는 리파제, 트립신, 키모트립신, 엘라스타제, 프로테아제 및 아밀라제를 비롯한 효소 및 다른 세포 성분의 혼합물을 함유할 수 있다. 이들 제품에서 돼지 원료 물질에 대한 사용 및 의존은 동물원성 바이러스로의 인간 감염, 내인성 돼지 바이러스에 대한 노출, 알러지 반응, 및 요산과다혈의 발생을 비롯한 잠재적인 위험을 안고 있을 수 있다. 더욱이, 돼지-유래된 췌장 효소의 이용은 질환 또는 다른 농업적 요구로 인해 공급원 무리를 도태시킬 필요가 있는 경우에 우려가 될 수 있다.

[0012] 또한, 리파제 보충제, 예컨대 돼지-유래된 췌장 효소는 위의 낮은 pH 환경에서 불활성화되는 것을 방지하기 위해 중합체 수지 코팅 (히드록시프로필-메틸셀룰로스 프탈레이트 또는 다른 프탈레이트)으로 피복되어야 한다. 중합체 코팅은 대략 이러한 캡슐의 약 30 중량%를 차지하며, 소화되지 않고 전신 흡수되어 신장에서 배설된다. 이러한 이유로, 면역 손상된 환자 또는 영유아, 특히 미숙아에서 PERT의 사용은 여러 잠재적인 안전상의 우려로 인해 실용적이지 않다. 더욱이, 산 보호성 코팅이 도움이 되었지만, 어느 정도의 흡수불량이 지속되어, EPI를 가진 환자가 효소 보충제의 용량을 증가시킬 필요가 있게 되었다. 장용 코팅된 효소를 사용함에도 불구하고 지방산 흡수불량의 이러한 지속은, EPI를 가진 환자에서 십이지장 및 상부 공장이 종종 산성 환경이어서, pH의 예상된 상승이 달성되지 않고, 보호성 코팅이 효소를 방출하기 위해 적절히 용해되지 않는다는 사실 때문일 수 있다. D. Graham, *New England J. Med.*, 296(23):1314-1317 (1977). 이들 두 가지 문제는 투여된 효소의 용량을 증가시킴으로써 다루어졌다. 다량의 췌장 소화 효소가 대장을 손상시킬 수 있고 섬유화 결장병증을 일으킬 수 있는 것으로 관찰되었다. D. Bansi et al., *Gut*, 46:283-285 (2000); D. Borowitz et al., *J. Pediatr.*, 127:681-684 (1995).

[0013] 임상적 설정에서, 수많은 제조자는 지방의 식이 공급원으로서 구조화 지방 또는 구조화 지질을 사용하기 시작했다. 구조화 지방 또는 지질은 탈에스테르화로 불리는 공정으로서 중간쇄 및 장쇄 트리글리세리드의 글리세롤 백본으로부터 지방산을 분리함으로써 생성된다. 이어서, 생성된 지방산은 재에스테르화를 통해 재결합되어 동일한 글리세롤 백본 상에 중간쇄 및 장쇄 지방산을 함유하는 트리글리세리드를 생성한다. 구조화 지방 또는 지질은 여전히 리파제에 의해 가수분해되어 지방산 및 모노글리세리드가 신체에 의해 적절히 흡수될 수 있어야 하기 때문에, 상기 지방 또는 지질은 영양 보충제로서의 효과가 제한적이다. 구조화 지방 또는 지질을 생성하기 위해 이용된 이러한 무작위 재에스테르화는 신체에 의해 용이하게 흡수되는 지방을 생성하지 못할 수 있는데, 이는 상기 재에스테르화가 잘못된 글리세롤 백본에서 일어날 수 있어서, 잠재적으로 잘못된 글리세롤 부위에서 장쇄 다불포화 지방을 남길 수 있기 때문이다.

[0014] 임상적 실시에서, 돼지-유래된 췌장 효소 캡슐의 평균 1일 용량은 17 내지 50개 캡슐/일로 달라질 수 있고, 이는 돼지-유래된 췌장 효소의 고유의 가변성, 중합체 코팅, 및 식품 소비로 인해 개별화될 필요가 있을 수 있으며, 일부 환자의 경우에는 다른 약물 복용이 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 췌장 효소를 심지어 고용량으로 복용하지 않음으로 인한 영양실조의 위험이 프탈레이트와 관련된 잠재적 위험보다 훨씬 더 크기 때문에,



CF를 가진 환자가 처방된 대로 그들의 체장 효소를 계속 복용하도록 권고된다. 불행하게도, 상기 언급된 바와 같이, 고용량의 돼지 체장 효소 보충제는 CF를 가진 환자에서 섬유화 결장병증과 관련이 있는 것으로 확인되었다.

[0015] LC-PUFA의 필요한 칼로리 섭취 및 흡수를 보충하기 위해, EPI를 가진 환자 및/또는 LC-PUFA의 불충분한 흡수를 가진 사람은 PERT에서 돼지-유래된 체장 효소 캡슐의 경구 섭취와 함께 경장 급식을 통해 액체 영양 조제식을 소비할 수 있다. 그러나, 영양분 액체와 돼지-유래된 체장 효소 캡슐의 투여 사이의 시간적 차이 및/또는 캡슐로부터 방출된 효소의 이용가능성과 경장 조제식의 사용 사이의 소장에서의 동시화의 결여가 존재할 수 있으며, 이는 비효율적인 효소 활성화, 따라서 감소된 지방 가수분해 및 흡수를 초래할 수 있다. 적어도 상기 제약을 조합하면, PERT는 지방, 특히 LC-PUFA의 불충분한 흡수, 소화불량 및 흡수불량의 문제를 해결하는데 실패하며, 칼로리 섭취를 제한하고, 지방산 불균형 및/또는 결핍을 일으키고, GI 증상을 악화시키고, 다량의 영양분 액체를 필요로 할 수 있으며, 따라서 삶의 질에 상당한 영향을 미칠 수 있다.

[0016] 따라서, 영양분을 필요로 하는 사람에게 용이하게 흡수가 가능한 지방 (유리 지방산 및 모노글리세리드), 예컨대 LC-PUFA를 전달하기 위한 기기 및 방법이 요구되고 있다. 또한, 흡수가 가능한 지방을 모노글리세리드 및 유리 지방산의 형태로 위장관에 직접적으로 전달하기 위해 장쇄 트리글리세리드를 효율적으로 가수분해할 수 있는 기기 및 방법이 요구되고 있다. 본원에 기재된 본 개시내용의 실시양태는 현재 이용가능한 치료 선택안의 하나 이상의 제약을 극복하고 식이 지방, 예를 들어 LC-PUFA를 적절히 가수분해하는 능력이 손상된 사람에서 삶의 질을 개선시키는 것을 목적으로 한다.

### 발명의 내용

[0017] 본 개시내용의 개요

[0018] 본 개시내용의 실시양태는 섭취하기 직전에 영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 지방을 가수분해하기 위한 기기 및 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 다양한 실시양태는 하기 측면 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0019] 한 실시양태에 따라, 영양 조제식을 리파제에 노출시킴으로써 영양 조제식 중의 트리글리세리드 및 지방산 에스테르를 가수분해하기 위한 경장 급식 기기는 챔버를 하우징하는 본체를 포함할 수 있다. 상기 기기는 또한 공급원 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 공급원 튜브로부터 기기로 들어가서 챔버로 흐르는 경로를 생성하도록 구성된 주입구를 포함할 수 있다. 상기 기기는 또한 경장 급식 튜브와 유체적으로 커플링되어 영양 조제식이 챔버에서 나와서 경장 급식 튜브로 흐르는 경로를 생성하도록 구성된 배출구를 포함할 수 있다. 상기 기기는 또한 챔버 내에 함유된 다수개의 입자를 포함할 수 있으며, 리파제는 상기 다수개의 입자 각각에 공유 결합될 수 있다. 상기 기기는 또한 주입구와 챔버 사이에 위치하는 주입구 필터를 포함할 수 있으며, 주입구 필터는 영양 조제식이 주입구로부터 챔버로 흘러감에 따라 영양 조제식의 유동 경로를 넓히도록 구성된 다수개의 제1 개구부를 함유한다. 상기 기기는 또한 챔버와 배출구 사이에 위치하는 배출구 필터를 포함할 수 있고, 배출구 필터는 다수개의 제2 개구부를 가지며, 다수개의 제2 개구부는 상기 다수개의 입자보다 작다. 영양 조제식 중의 트리글리세리드 및 지방산 에스테르는 챔버 내에 함유된 상기 다수개의 입자를 통과함에 따라 가수분해될 수 있다.

[0020] 경장 급식 기기의 다양한 실시양태는 하기 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 상기 다수개의 입자는 건조할 때 챔버의 적어도 50%를 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 건조할 때 챔버의 적어도 80%를 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 건조할 때 챔버의 적어도 90%를 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 영양 조제식에 노출될 때 챔버의 적어도 80%를 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 영양 조제식에 노출될 때 챔버의 적어도 90%를 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 영양 조제식에 노출될 때에 비해 건조할 때 챔버를 실질적으로 동일한 양으로 충전할 수 있고; 상기 다수개의 입자는 영양 조제식에 노출될 때에 비해 건조할 때 챔버를 적게 충전하도록 상기 다수개의 입자가 팽창할 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면은 적어도 부분적으로 소수성일 수 있고; 상기 기기는 펌프에 의해 설정된 유량과 배출구에서 배출되는 영양 조제식의 유량 사이에 30% 미만의 차이가 있도록 구성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸 메타크릴레이트, 또는 글리시딜 메타크릴레이트 중 하나 이상으로 형성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트로 형성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 약 30 중량% 내지 약 45 중량%의 부틸 메타크릴레이트로 형성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 글리시딜 메타크릴레이트로 형성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 친수성 코팅을 가질

수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 폴리에틸렌 글리콜로 형성될 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 실질적으로 속이 꽉 찬 횡단면을 가질 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 실질적으로 매끄러운 외부 표면을 가질 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 불규칙한 외부 표면을 가질 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나는 적어도 하나의 입자 내에 내부 표면을 형성하는 다공성 횡단면을 가질 수 있고; 다공성 횡단면의 공극의 중앙 또는 평균 직경은 약 1 nm 내지 약 50 nm의 범위일 수 있고; 다공성 횡단면의 공극의 중앙 또는 평균 직경은 약 1 nm 내지 약 50  $\mu\text{m}$ 의 범위일 수 있고; 리파제는 상기 내부 표면에 공유 결합할 수 있고; 상기 다수개의 입자 중 적어도 하나의 외부 표면 또는 내부 표면 중 적어도 하나는 관능기를 포함할 수 있고; 관능기는 에폭시 기일 수 있고; 리파제는 에폭시 기에 공유 결합할 수 있고; 리파제는 크로모박테리움 비스코숨(*Chromobacterium viscosum*) 리파제, 슈도모나스 플루오레센스(*Pseudomonas fluorescens*) 리파제, 또는 리조푸스 오리자에(*Rhizopus oryzae*) 리파제 중 적어도 하나로부터 선택될 수 있고; 상기 다수개의 입자의 중앙 또는 평균 직경은 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ 일 수 있고; 상기 다수개의 입자의 중앙 또는 평균 직경은 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ 일 수 있고; 상기 다수개의 입자는 제1 입자군 및 제2 입자군을 포함할 수 있고, 제1 입자군의 중앙 또는 평균 직경은 제2 입자군의 중앙 또는 평균 직경과 상이하고; 상기 다수개의 입자에 공유 결합된 리파제의 양은 상기 다수개의 입자 1 g당 약 5 mg 내지 약 500 mg의 리파제 범위 내일 수 있고; 다수개의 제1 개구부 또는 다수개의 제2 개구부 중 적어도 하나의 평균 크기는 상기 다수개의 입자의 평균 직경에 비해 약 10% 내지 약 60% 작을 수 있고; 다수개의 제1 개구부 또는 다수개의 제2 개구부 중 적어도 하나는 다수개의 구불구불한 경로를 포함할 수 있고; 주입구 필터는 영양 조제식이 주입구 필터를 통과함에 따라 영양 조제식을 유화시키도록 구성된 적어도 1종의 유화제로 코팅될 수 있고; 주입구 필터 및 배출구 필터 각각은 약 0.1 mm 내지 약 10 mm의 두께를 가질 수 있고; 상기 기기는 추가로 인지질을 가수분해하도록 구성될 수 있다.

[0021] 본 개시내용이 그의 적용에 있어서 하기 설명에 기재되거나 도면에 도시된 구성의 세부사항 및 성분 배열로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 본 개시내용은 기재된 것 이외에도 다양한 방식으로 실시되고 수행될 수 있는 실시양태일 수 있다. 또한, 본원 뿐만 아니라 요약서에 사용된 어법 및 용어가 설명의 목적을 위한 것이며 제한적인 것으로 간주되어서는 안됨을 이해해야 한다.

[0022] 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자라면, 본 개시내용이 기초로 하는 개념이 본 개시내용의 몇몇 목적을 수행하기 위한 다른 구조, 방법 및 시스템을 설계하기 위한 기초로서 용이하게 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 개시내용의 개념 및 범위를 벗어나지 않는 한 청구항은 이러한 등가의 구성을 포함하는 것으로 간주되어야 함을 인식하는 것이 중요하다.

### 도면의 간단한 설명

[0023] 본 명세서의 일부로서 도입되고 그를 구성하는 첨부된 도면은 본 개시내용의 예시적인 실시양태를 도시하며, 상세한 설명과 함께 본 개시내용의 원리를 설명한다.

도 1은 본 개시내용의 실시양태에 따라 영양 조제식의 공급 및 가공을 위한 예시적인 시스템을 도시한다.

도 2는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 횡단면을 도시한다.

도 3a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 횡단면을 도시한다.

도 3b는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 투시도를 도시한다.

도 4a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 배출구의 횡단면을 도시한다.

도 4b는 도 4a에 도시된 배출구의 일부분의 확대도를 도시한다.

도 4c는 도 4a의 배출구의 투시도를 도시한다.

도 5는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 주사 전자 현미경 영상이다.

도 6a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 횡단면을 도시한다.

도 6b는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기의 횡단면을 도시한다.

도 7a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 표면의 확대도를 도시한다.

도 7b는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 표면의 확대도를 도시한다.

- 도 7c는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 확대된 횡단면을 도시한다.
- 도 7d는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 확대된 횡단면을 도시한다.
- 도 7e는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 확대된 횡단면을 도시한다.
- 도 7f는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 확대된 횡단면을 도시한다.
- 도 8a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 주사 전자 현미경 영상이다.
- 도 8b는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 횡단면의 주사 전자 현미경 영상이다.
- 도 9는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 내부 구조를 도시하는 주사 전자 현미경 영상이다.
- 도 10A는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 리파제 분자의 결정 구조의 개략적 대표도이다.
- 도 10B는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 개략적 대표도이다.
- 도 10C는 본 개시내용의 실시양태에 따라 도 10B의 예시적인 입자에 결합된 도 10A의 다수개의 리파제 분자의 개략적 대표도이다.
- 도 10D는 본 개시내용의 실시양태에 따라 도 10C의 결합된 입자를 다수개 함유하는 예시적인 지방 가수분해 기기의 횡단면을 도시한다.
- 도 11은 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자에 부착된 리파제의 고유 활성을 그래프로 비교한다.
- 도 12는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자로부터 리파제의 방출을 그래프로 비교한다.
- 도 13은 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기에 의해 가수분해된 경장 조제식 펩타멘 AF(Peptamen AF<sup>®</sup>)의 샘플 중 생성된 유리 지방산의 양을 그래프로 도시한다.
- 도 14는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 리파제 분자에 의한 트리글리세리드 분자의 가수분해의 개략적 대표도이다.
- 도 15는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 입자의 확대된 개략도를 도시한다.
- 도 16a는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 필터 메쉬 물질의 횡단면의 확대된 개략도를 도시한다.
- 도 16b는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 필터 메쉬 물질의 횡단면의 확대된 개략도를 도시한다.
- 도 17은 본 개시내용의 실시양태에 따라 상이한 시간에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 영양 조제식의 흐름을 도시한다.
- 도 18은 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 19는 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 20은 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 21은 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 22는 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 23은 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.
- 도 24는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 경장 급식 회로를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 비교한다.
- 도 25는 본 개시내용의 실시양태에 따라 세 가지 시험 작동에서 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인

영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.

도 26은 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.

도 27은 4 시간의 모의 급식 기간에 걸쳐 예시적인 지방 가수분해 기기를 통한 예시적인 영양 조제식의 유량을 그래프로 도시한다.

도 28은 본 개시내용의 실시양태에 따라 상업적으로 입수가능한 경장 조제식의 지방 함량 및 지방 유형을 그래프로 도시한다.

도 29는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기를 이용하여 도 16의 예시적인 경장 조제식으로부터 가수분해된 지방의 백분율을 그래프로 도시한다.

도 30은 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기에 의해 가수분해된 경장 조제식 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 샘플 중 유리 지방산의 축적량을 그래프로 도시한다.

도 31은 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기에 의해 가수분해된 경장 조제식 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 샘플 중 유리 지방산의 축적량을 그래프로 도시한다.

도 32는 본 개시내용의 실시양태에 따라 상업적으로 입수가능한 리파제 보충제를 이용할 때 대 예시적인 지방 가수분해 기기를 사용할 때 달성된 예시적인 영양 조제식 중 유리 지방산의 축적량을 그래프로 비교한다.

도 33은 도 32에 도시된 세 가지 샘플에서 지방의 계산된 가수분해 효율을 그래프로 비교한다.

도 34는 본 개시내용의 실시양태에 따라 예시적인 지방 가수분해 기기를 이용하여 모의 급식 동안에 대표적인 복잡한 영양 조제식으로부터 지방의 가수분해를 그래프로 도시한다.

도 35는 실시예 13에 기재된 6 주 돼지 연구에 대한 연구 설계 및 절차를 개략적으로 도시한다.

도 36a는 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 외분비 췌장 기능부전을 가진 돼지 (EPI 돼지)의 대변 외관을 도시한다 ("EPI").

도 36b는 입자에 부착된 예시적인 리조푸스 오리자에 리파제에 의해 사전 가수분해된 조제식을 급식한 EPI 돼지의 대변 외관을 도시한다 ("EPI+iRO").

도 37은 건강한 ("건강한"), EPI, 및 EPI+iRO 돼지의 대변 샘플에서 측정된 지방을 그래프로 비교한다.

도 38a는 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지의 조제식 섭취의 평균을 그래프로 비교한다.

도 38b는 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지의 체중의 평균을 그래프로 비교한다.

도 39는 식전 혈액 샘플에서 측정된 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지의 혈장 다불포화 유리 지방산 수준을 그래프로 비교한다.

도 40a는 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지에서 혈장 다불포화 유리 지방산 농도 (평균  $\pm$  SD)를 그래프로 비교한다.

도 40b는 식후 샘플에서 측정된 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지에서의 다불포화 유리 지방산 농도 (평균  $\pm$  SD)를 그래프로 비교한다.

도 41은 건강한, EPI, 및 EPI+iRO 돼지의 심장, 간, 지방 및 해마에서 AA 및 DHA의 평균 부착을 그래프로 비교한다.

도 42는 실시예 14에 기재된 12-일 돼지 연구에 대한 연구 설계 및 절차를 개략적으로 도시한다.

도 43은 실시예 14에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 소장의 평균 점막 두께를 그래프로 비교한다.

도 44는 실시예 12에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 DHA 및 EPA 급식 혈장 수준에서의 평균 변화를 그래프로 비교한다.

도 45는 실시예 14에 기재된 대조군 그룹의 고체 식사 전후에 및 시험 그룹의 G-튜브 급식 전후에 혈액 샘플로부터 측정된 지질 흡수를 그래프로 비교한다.



도 46은 실시예 14에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 단백질 흡수의 평균 계수를 그래프로 비교한다.

도 47은 실시예 14에 기재된 가수분해되지 않은 영양 조제식을 급식한 대조군 그룹 및 예시적인 지방 가수분해 기기로 사전 가수분해된 영양 조제식을 급식한 시험 그룹의 EPI 패지의 평균 지방 흡수를 그래프로 비교한다.

도 48a는 실시예 15에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 EPA의 약리학 프로파일을 그래프로 비교한다.

도 48b는 실시예 15에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 DHA의 약리학 프로파일을 그래프로 비교한다.

도 49a는 실시예 16에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 DHA 및 EPA의 시간에 따른 혈장 수준을 그래프로 비교한다.

도 49b는 실시예 16에 기재된 대조군 그룹 및 시험 그룹의 총 DHA 및 EPA에서의 절대 증가를 그래프로 비교한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 상세한 설명

이제 하기 기재되고 첨부된 도면에 도시된 예시적인 본 개시내용의 실시양태를 참고하여 구체적으로 설명한다. 가능한 경우에는, 동일한 또는 유사한 부품을 지칭하기 위해 도면에 걸쳐 동일한 참조 번호가 사용될 것이다.

본 개시내용은 섭취하기 전에 영양 조제식을 공급 및 가공하기 위한 특별한 적용, 예컨대 기기, 방법 및 시스템의 예시적인 실시양태를 참고하여 본원에 기재되지만, 본원에 기재된 실시양태가 그로 제한되지 않음을 이해한다. 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖지며 본원에 제공된 교시내용에 접근할 수 있는 사람은 본 개시내용의 범위 내에 속하는 모든 추가의 변형, 적용, 실시양태 및 등가물 대체를 인식할 것이다. 예를 들어, 본 개시내용의 기기 및 방법은 병원, 돌봄 지원 기관, 장기 요양 시설의 영유아, 소아 또는 성인을 위한 또는 가정 사용을 위한 또는 수의학적 사용을 위한 또는 가축에 대해 사용하기 위한 의학적 및 영양적 목적을 위해 필요한 지방산을 공급하는 것을 비롯한 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 적용을 위해 이용될 수 있다. 본원에 개시된 기기는 또한 다른 적합한 지방-함유 액체와 함께 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 상기 및 하기 설명에 의해 제한되는 것으로 고려되지 않는다.

도 1은 대상체에게 급식 튜브를 통해 영양 조제식 (110)을 급식하기 위한 경장 공급 시스템 (100)의 예시적인 실시양태를 도시한다. 상기 시스템 (100)은 지방 가수분해 기기 (200), 펌프 (120), 및 영양 조제식 (110)의 공급원과 기기 (200)를 유체적으로 연결하는 제1 튜브 (122)를 포함할 수 있다. 영양 조제식 (110)은 적합한 용기, 예컨대 급식 백, 바이알, 시린지 또는 병에 함유될 수 있다. 영양 조제식 (110)은 공급원으로부터 제1 튜브 (122)를 통해 가공을 위한 기기 (200)로 흐른다. 시스템 (100)은 또한 기기 (200)에 연결되도록 구성된 말단, 및 가공된 영양 조제식 (110)을 기기 (200)로부터 섭취를 위한 환자에게 전달하기 위해 환자에게 연결되도록 구성된 반대쪽 말단을 가진 제2 튜브 (124)를 포함한다. 제2 튜브 (124)는 영양 조제식 (110)을 예를 들어 코, 입, 위 또는 복부를 통해 대상체의 GI 관에 급식하기 위한 경장 급식 튜브, 예를 들어 위, 비위, 비십이지장, 비공장, 위루형성술, 위공장문합술, 공장루술, PEG 튜브, 또는 경공장 급식 튜브일 수 있다. 시스템 (100)은 현재의 표준 경장 급식 실무에 맞게 사용될 수 있다.

시스템 (100)은 섭취하기 직전에 기기 (200)가 영양 조제식 (110)에 함유된 지방을 가수분해하도록 치료 시점에서 영양 조제식 (110)을 전달하고 가공하도록 구성된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "영양 조제식"은 예를 들어 단백질, 탄수화물, 지방, 물, 미네랄 및/또는 비타민을 함유하는 복잡한 혼합물을 지칭하며, 특이적으로 제형화되고 가공되는 액체 식품; 경구 섭취 또는 튜브에 의한 급식의 수단에 의해 사람에게 부분적으로 또는 독점적으로 급식하기 위해 사용되는 액체; 치료적 또는 의학적 요구 때문에 일반 식품 또는 특정 영양분을 섭취, 소화, 흡수 또는 대사하는 용량이 제한되거나 손상된 사람의 식이 관리를 위해 사용되는 액체; 의학적으로 결정된 영양 요건을 충족시키는 액체; 및 식이 관리 및 정상 식이 단독의 변형을 통해 대상체에게 제공될 수 없는 영양분을 대상체에게 전달하도록 설계된 액체가 포함된다. 영양 조제식 (110)에는 또한 질환 또는 상태의 특이적인 식이 관리를 위해 의도된 조제식이 포함될 수 있으며, 그에 대한 독특한 영양적 요건은 인식된 과학 원리에 기초하여 의학적 평가에 의해 정립되고, 또는 증상을 관리하거나 질환 또는 상태의 위험을 감소시키기 위해 전반적인 식이의 일부로서 사용된 액체 식품이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 의학적 감독하에 대상체에게 전달될 수 있거나, 능동적이고 지속적인 의학적 감독을 받고 있는 환자에게만 의도될 수 있거나, 또는 감독하에 또는 감독하지 않고 가정용으로서 대상체에게 전달될 수 있다.

- [0029] 영양 조제식 (110)은 건조 분말 또는 오일로서 담긴 다음, 용매와 혼합되어 용액을 형성할 수 있다. 다른 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 액체 영양 조제식, 음료 또는 드링크제로서 담길 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 상업적으로 입수가가능하거나 또는 급식 전에 건강관리 전문가에 의해 제조될 수 있다. 영양 조제식 (110)은 인간 모유를 완전히 또는 부분적으로 대체하는 영유아 및/또는 토들러 조제식일 수 있거나, 공여자 우유 또는 모유일 수 있거나, 또는 성인 또는 노인의 식이를 보충하거나 완전히 대체하도록 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 상업적으로 입수가가능하거나 또는 상업적으로 입수가가능한 또는 맞춤형으로 개발된 보충제 또는 강화제와 조합된 맞춤형으로 개발된 조제식일 수 있고, 이는 LC-PUFA, 비타민, 미네랄 또는 단백질 중 하나 이상을 비롯한 이로 제한되지 않는 추가의 영양분을 공급할 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 MCT 및 LCT의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 그에 함유된 지방이 가수분해에 더 쉽게 접근할 수 있게 컨디셔닝될 수 있다. 예시적인 컨디셔닝에는 예를 들어 물리적 또는 화학적 수단에 의한 (예를 들어, 계면활성제, 계면활성제-유사 물질 또는 프로테아제에 대한 노출에 의한) 초음파 처리, 지방 액적 파괴, 또는 유화 중 하나 이상이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 추가의 LC-PUFA, 예컨대 DHA, EPA 및/또는 AA를 필요로 하는 대상체, 지질의 소화불량 및 흡수불량, 감소된 칼로리 섭취, 상당한 체중 손실, LC-PUFA 결핍과 같은 상태를 가진 대상체 및/또는 낭포성 섬유증 (CF), 만성 췌장염 (CP), 수술, 암, 간기능 이상, 위장관 기능장애, 및 발달 미숙을 비롯한 질환을 가진 대상체에 대해 처방될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 장쇄 트리글리세리드를 가수분해하는 능력이 감소된 외분비 췌장 기능부전 (EPI)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 의약 및/또는 영양 조제식 (110)을 필요로 하는 대상체에 대해 처방된 적어도 하나의 의약을 포함할 수 있거나, 또는 영양 조제식 (110) 자체가 처방된 의약일 수 있다.
- [0030] 영양 조제식 (110)은 트리글리세리드 형태의 적어도 1종의 지방, 예컨대 MCT 및 LCT를 포함한다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 물, 말토덱스트린, 단백질, 가수분해된 단백질, 아미노산, 펩티드, 중간쇄 트리글리세리드, 디글리세리드, 모노글리세리드, 옥수수 전분, 어유, 대두유, 유채씨유, 면실유, 해바라기유, 올리브유 (오일은 정제될 수 있거나 정제되지 않을 수 있음), 가용성 섬유, 레시틴, 염화마그네슘, 아스코르브산나트륨, 구아 검, 인산칼슘, 염, 염화콜린, 인산, 시트르산칼슘, 인산나트륨, 타우린, 산화마그네슘, 황산아연, 염화칼륨, 니아신아미드, 황산제1철, 판토텐산칼슘, 황산망간, 피리독신 히드로클로라이드, 황산구리, 티아민 모노니트레이트, 베타-카로틴, 리보플라빈, 비타민 a 팔미테이트, 엽산, 비오틴, 셀렌산나트륨, 염화크로뮴, 아이오딘화칼륨, 몰리브덴산나트륨, 가용성 섬유, 프락토올리고사카라이드, 프로바이오틱, 시트르산, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 B<sub>1</sub>, 비타민 B<sub>2</sub>, 비타민 B<sub>3</sub>, 비타민 B<sub>5</sub>, 비타민 B<sub>6</sub>, 비타민 B<sub>7</sub>, 비타민 B<sub>9</sub>, 및 비타민 B<sub>12</sub>로부터 선택된 적어도 1종의 영양분을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 영양 조제식 및 시스템은 2013년 2월 14일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2013/026063 및 2014년 8월 14일에 출원된 미국 특허 출원 번호 14/378,856에 기재되어 있으며, 이들 둘 다 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0031] 영양 조제식 (110)의 기기 (200)로, 궁극적으로 대상체로의 흐름은 시스템 (100)의 펌프 (120)에 의해 제어된다. 일부 실시양태에서, 펌프 (120)는 연동식 펌프일 수 있지만, 임의의 적합한 유형의 주입 펌프, 예를 들어 탄성 펌프, 다채널 펌프, 시린지 펌프 및/또는 스마트 펌프가 사용될 수 있다. 튜브 및/또는 기기 (200)를 통하는 영양 조제식 (110)의 유량은 펌프 (120)에 의해 설정 또는 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 펌프 (120)는 시스템 (100) 및 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 유량을 조정 및 제어하기 위해 프로세서, 디스플레이 및/또는 구동기 (예를 들어, 버튼, 손잡이, 터치 스크린 등)를 포함할 수 있다. 펌프 (120)는 건강관리 제공자 및/또는 영양 조제식 (110)을 제공받는 대상체에 의해 조정 및 설정될 수 있다. 펌프 (120)는 지속적인 급식, 박동성 급식, 간헐적 급식, 볼루스 급식 및/또는 플러싱을 수행할 수 있고, 유체의 전달은 자동으로, 반자동으로 또는 수동으로 설정 또는 조정될 수 있다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 펌프 (120)는 스마트 펌프일 수 있다. 펌프 (120)는 시스템 (100)으로부터의 타이밍 또는 피드백에 기초하여 유량을 자동으로 조정할 수 있다. 펌프 (120)는 사용자가 규정된 한계를 벗어나는 펌프 (120) 파라미터를 설정할 때 경고하기 위해 사용자 경보를 포함할 수 있다. 펌프 (120)는 영양 조제식 (110)의 실제 유량이 펌프 (120)에 대한 설정 파라미터를 벗어날 때 경보를 보낼 수 있다. 파라미터는 펌프 (120)의 메모리에 저장될 수 있거나, 또는 특이적인 전달 방식에 대해 입력 및/또는 조정될 수 있다.
- [0033] 다른 실시양태에서, 시스템 (100)은 펌프 (120)를 포함하지 않을 수 있고, 대신에 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐르도록 중력에 의존할 수 있다. 영양 조제식 (110)의 공급원의 상대적인 위치 조정은 영양 조제식 (110)이 중력의 영향하에서만 튜브 및 기기 (200)를 통해 흐를 수 있게 한다. 예를 들어, 도 1에 도시된

바와 같이 영양 조제식 (110)의 용기를 기기 (200) 위에 및/또는 대상체 위에 둘 수 있다.

[0034] 다른 실시양태에서, 펌프 (120)는 시린지로 대체될 수 있다. 시린지를 영양 조제식 (110)으로 충전할 수 있고, 튜브 또는 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 유량은 수동으로, 반자동으로 또는 자동으로 시린지를 사용하여 설정 및/또는 조정될 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)은 자동 주입기와 유사한 기기의 내부에 장착된 미리 충전된 시린지에 미리 담길 수 있다. 미리 담긴 조제식은 또한 펌프 "엔진" (예를 들어, 스프링-부하된 피스톤)을 함유할 수 있고, 조제식을 기기 (200)를 통해 급식 튜브로 전달하기 위해 사용될 수 있다.

[0035] 다른 실시양태에서, 시스템 (100)은 영양 조제식 (110)을 튜브 및/또는 기기 (200)로 추진시키는 압력 강하 또는 유동 추진력을 발생시키기 위해 임의의 적합한 수단, 예를 들어 벌룬 또는 다른 적합한 압력-발생 기기를 사용할 수 있다.

[0036] 도 2는 본 개시내용에 따른 예시적인 기기 (200)를 도시한다. 기기 (200)는 주입구 (212), 챔버 (222) 및 배출구 (230)를 가진 본체 (210)를 포함할 수 있다. 챔버 (222)는 다수개의 입자 (300)를 함유할 수 있다. 기기 (200)는 각각 제1 튜브 (122) 및 경장 튜브 (124)와 유체적으로 연결되도록 구성된 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 주입구 필터 (250)는 주입구 (212)에 인접하여 위치하고, 배출구 필터 (260)는 배출구 (230)에 인접하여 위치한다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 협력하여 챔버 (222)를 한정하지만, 일부 실시양태에서 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260) 중 하나 또는 둘 다가 챔버 (222)의 내부 또는 외부에 위치할 수 있다. 예를 들어, 챔버 (222)를 협력하여 한정하는 바닥 및 천장이 있을 수 있다. 바닥 및 천장은 챔버 (222)의 상부 및 하부에 1개 이상의 개구부를 한정할 수 있고/거나 이들은 유체가 챔버 (222)를 통과하도록 다공성일 수 있다. 주입구 필터 (250)는 주입구 (212)에 인접한 챔버 (222)의 천장에 있는 개구부 위에 위치할 수 있고/거나 배출구 필터 (260)는 배출구 (230)에 인접한 챔버 (222)의 바닥에 있는 개구부 아래에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 챔버 (222) 내의 천장 아래에 위치할 수 있고/거나 배출구 필터 (260)는 챔버 (222) 내의 바닥 위에 위치할 수 있거나, 또는 이들 위치의 임의의 조합일 수 있다. 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 입자 (300)가 기기 (200)에서 나가는 것을 방지할 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 필터는 이물질이 기기 (200) 및/또는 경장 튜브 (124)로 들어가는 것을 방지할 수 있다. 입자 (300)는 챔버 (222)에서 주입구 필터 (250)와 배출구 필터 (260) 사이에 위치할 수 있다. 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐름에 따라 챔버 (222) 내에 입자 (300)를 보유할 수 있다. 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)에서 공극 개구부가 작을수록 지방의 유화 및 분해에 도움이 될 수 있다.

[0037] 도 3a에 도시된 바와 같이, 본체 (210)는 1개 이상의 추가의 챔버를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본체 (210)는 주입구 챔버 (214), 주입구 필터 (250)를 보유하는 주입구 필터 챔버 (218), 배출구 필터 (260)를 보유하는 배출구 필터 챔버 (224) 및/또는 배출구 챔버 (228)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250)의 둘레는 주입구 필터 챔버 (218)의 내부 둘레와 대략 동일한 형태 및 크기를 가질 수 있다. 주입구 필터 (250)는 예를 들어 마찰 핏, 압력 핏, 스냅 핏, 트위스트 핏 및/또는 초음파 용접을 통해 주입구 필터 챔버 (218)에 고정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 챔버 (218)의 둘레는 챔버 (222)의 내부 둘레보다 작을 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 챔버 (218)의 둘레는 챔버 (222)의 둘레보다 클 수 있으며, 따라서 주입구 필터 (250)가 챔버 (222)에 대해 및/또는 그로부터 유지되도록 엣지 부분이 존재할 수 있다. 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 주입구 챔버 (214) 또는 주입구 (212)에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 챔버 (214)는 주입구 (212)로부터 연장됨에 따라 넓어지는 뒤집힌 깔때기의 형태를 가질 수 있다. 주입구 챔버 (214)의 넓은 말단의 내부 둘레는 주입구 필터 챔버 (218)의 둘레보다 작을 수 있으며, 따라서 엣지 (220)는 주입구 필터 (250)를 주입구 챔버 (214)에 대해 유지시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, 기기 (200)는 주입구 챔버 (214)를 포함하지 않을 수 있다.

[0038] 배출구 필터 (260)의 배치는 주입구 필터 (250)와 유사한 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 배출구 필터 (260)의 둘레는 배출구 필터 챔버 (224)의 내부 둘레와 대략 동일한 형태 및 크기를 가질 수 있다. 배출구 필터 (260)는 예를 들어 마찰 핏, 압력 핏, 스냅 핏, 트위스트 핏 및/또는 초음파 용접을 통해 배출구 필터 챔버 (224)에 고정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 배출구 필터 챔버 (224)의 내부 둘레가 챔버 (222)의 둘레보다 클 수 있으며, 따라서 엣지 (226)가 배출구 필터 (260)를 챔버 (222)에 대해 및/또는 그로부터 유지될 수 있다. 다른 실시양태에서, 배출구 필터 (260)는 배출구 챔버 (228)에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 배출구 챔버 (228)의 내부 둘레는 배출구 필터 챔버 (224)의 내부 둘레보다 작을 수 있으며, 따라서 엣지 부분이 배출구 필터 (260)를 배출구 챔버 (228)에 대해 및/또는 그로부터 유지시킬 수 있다. 다른

실시양태에서, 본체 (210)는 배출구 챔버 (228)를 포함하지 않을 수 있다.

[0039] 한 실시양태에서, 본체 (210)의 내부 영역은 중공 실린더의 형태를 가질 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본체 (210)의 내부 영역은 예를 들어 중공 원뿔대 또는 중공 다각형 프리즘 (예컨대, 삼각형, 직사각형, 오각형, 육각형 또는 십각형 프리즘)의 형태를 가질 수 있다. 둘레는 기기 (200)의 길이를 따른 크기와 일치할 수 있거나 또는 예를 들어 테이퍼형 및/또는 플레어형으로 달라질 수 있다. 벽은 매끄럽거나 질감이 있을 수 있다. 기기 (200)의 상이한 내부 부분은 상이한 형태 및 질감을 가질 수 있다. 도 3b에서, 본체 (210)의 외부 표면이 다각형 프리즘의 형태를 갖지만, 외부는 임의의 적합한 형태, 예를 들어 실린더형, 다각형 등을 가질 수 있다. 외부 표면은 사용자에게 의한 용이한 취급 또는 그립감을 제공하기 위해 하나 이상의 질감이 있는 영역, 표면, 압입부 또는 융기부를 가질 수 있다. 도 3a 및 3b에 도시된 바와 같이, 내부 및 외부 형태가 동일하지 않을 수 있지만, 다른 실시양태에서 이들이 동일할 수 있다. 본체 (210)는 임의의 적합한 형태를 가질 수 있고, 적어도 1개의 챔버 (222)를 포함할 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 챔버 (222)는 원형 또는 타원형 횡단면을 가질 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 1개 초과 챔버 (222)가 본체 (210)에 포함되어 일렬로 또는 평행하게 배열될 수 있고, 유체적으로 연결될 수 있다.

[0040] 일부 실시양태에서, 본체 (210)의 횡단면의 내부 직경은 약 0.5 cm 내지 약 1.5 cm, 약 0.5 cm 내지 약 2 cm, 약 1.5 cm 내지 약 1.7 cm, 약 2 cm 내지 약 4 cm, 약 4 cm 내지 약 6 cm, 약 6 cm 내지 약 8 cm, 약 8 cm 내지 약 12 cm, 또는 약 12 cm 내지 약 15 cm의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본체 (210)의 횡단면의 직경은 본체 (210)의 길이를 따라 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 30%, 약 1% 내지 약 40%, 또는 약 1% 내지 약 50%의 범위만큼 감소 또는 증가할 수 있다. 본체 (210)의 길이는 약 1 cm 내지 약 5 cm, 약 2 cm 내지 약 6 cm, 약 4 cm 내지 약 6 cm, 약 4 cm 내지 약 8 cm, 약 1 cm 내지 약 6 cm, 약 1 cm 내지 약 8 cm, 또는 약 1 cm 내지 약 10 cm의 범위일 수 있고, 기기 (200)의 총 길이는 약 1.5 cm 내지 약 6.5 cm, 약 2 cm 내지 약 6.5 cm, 약 4.5 cm 내지 약 6.5 cm, 약 4.5 cm 내지 약 8.5 cm, 약 1.5 cm 내지 약 6.5 cm, 약 1.5 cm 내지 약 8.5 cm, 약 1.5 cm 내지 약 12.5 cm, 약 2.5 cm 내지 약 15 cm, 약 4.5 cm 내지 약 15 cm, 약 6.5 cm 내지 약 15 cm, 약 8.5 cm 내지 약 15 cm, 약 10 cm 내지 약 15 cm, 또는 약 1.5 cm 내지 약 15 cm의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222)의 부피는 약 0.5 mL 내지 약 2 mL, 약 2 mL 내지 약 5 mL, 약 4 mL 내지 약 6 mL, 약 5 mL 내지 약 8 mL, 약 5 mL 내지 약 10 mL, 약 10 mL 내지 약 15 mL, 약 15 mL 내지 약 20 mL, 약 25 mL 내지 약 30 mL, 약 0.5 mL 내지 약 4 mL, 약 0.5 mL 내지 약 5 mL, 약 0.5 mL 내지 약 6 mL, 약 0.5 mL 내지 약 8 mL, 약 0.5 mL 내지 약 10 mL, 약 0.5 mL 내지 약 15 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 또는 약 0.5 mL 내지 약 30 mL의 범위일 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 각각 챔버 (222)의 상부 말단 및 하부 말단을 형성할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 본체 (210)의 종축을 따른 챔버 (222)의 위치 및/또는 챔버 (222)의 부피는 본체 (210) 내의 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 위치를 조정함으로써 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본체 (210) 내부의 총 부피는 약 0.5 mL 내지 약 2 mL, 약 2 mL 내지 약 5 mL, 약 5 mL 내지 약 10 mL, 약 10 mL 내지 약 15 mL, 약 15 mL 내지 약 20 mL, 약 25 mL 내지 약 30 mL, 약 0.5 mL 내지 약 10 mL, 약 0.5 mL 내지 약 15 mL, 약 0.5 mL 내지 약 20 mL, 약 0.5 mL 내지 약 25 mL, 또는 약 0.5 mL 내지 약 30 mL의 범위일 수 있다.

[0042] 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 영양 조제식 (110)을 기기 (200)에 전달하기 위해 제1 튜브 (122)를 본체 (210)에 연결하도록 구성된 제1 연결기 (240)를 포함할 수 있다. 제1 연결기 (240)는 영양 조제식 (110)을 제공받기 위한 주입구 (242), 배출구 (246), 및 이들 둘을 유체적으로 연결하는 채널 (244)을 포함할 수 있다. 제1 연결기 (240)는 제1 연결기 (240)를 본체 (210)에 부착시키도록 구성된 핏팅 부분 (248)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 (242)는 일반적으로 실린더, 깔때기 또는 원뿔대의 형태일 수 있고, 임의의 적합한 표준화 연결기, 예컨대 엔핏(ENFit™) 연결기와 일치하도록 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 채널 (244)은 주입구 (242)를 본체 (210)의 주입구 (212)에 유체적으로 연결시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 (242), 또는 주입구 (242) 및 채널 (244)은 제1 튜브 (122)에 연결된 웅성(male) 핏팅부에 끼워지도록 구성된 자성(female) 핏팅부를 형성할 수 있다. 또는, 제1 연결기 (240)의 외부 표면은 제1 튜브 (122)에 연결된 자성 핏팅부에 끼워지도록 구성된 웅성 핏팅부를 형성할 수 있다. 웅성 및 자성 핏팅부는 임의의 적합한 기계적 수단, 예를 들어 마찰 핏, 압력 핏, 트위스트 핏, 스냅 핏, 오버몰딩 또는 몰딩, 열 결합, 접착제 결합 및/또는 용접을 통해 끼워질 수 있다. 실제로, 제1 연결기 (240)는 기기 (200)를 튜브 (122)에 연결하기에 적합한 임의의 크기 및 형태를 가질 수 있다.



- [0043] 일부 실시양태에서, 본체 (210)는 함몰된 부분 (216)을 포함할 수 있고, 제1 연결기 (240)의 핏팅 부분 (248)은 두 부분을 연결하기 위해 상보적인 돌출부를 형성하거나 역으로 형성할 수 있다. 제1 연결기 (240)는 마찰 핏, 트위스트 핏, 스냅 핏, 걸쇠, 압력 핏, 오버몰딩 또는 몰딩, 열 결합, 접착제 결합 및/또는 용접을 통해 본체 (210)에 연결될 수 있다. 예를 들어, 핏팅 부분 (248)이 함몰된 부분 (216)에 인접할 때까지, 제1 연결기 (240)를 본체 (210)에 대해 밀고/거나 비틀 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 연결기 (240) 및 본체 (210)는 나사 기구를 통해 연결될 수 있다. 예를 들어, 제1 연결기 (240) 및 본체 (210)는 제1 연결기 (240)를 본체 (210)에 나사로 조여서 제1 연결기 (240)를 본체 (210)에 체결시키도록 상보적인 나사니의 집합을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 (212)의 외벽 둘레는 채널 (244)의 내부 둘레보다 클 수 있다. 예를 들어, 도 3a에 도시된 바와 같이, 제1 연결기 (240) 및 본체 (210)가 적절히 끼워져서 연결되었을 때, 주입구 (212)의 테두리를 밀 수 있거나 또는 채널 (244)의 개구부에 인접시킬 수 있다. 제1 연결기 (240)의 주입구 (242) 및 채널 (244), 및 본체 (210)의 주입구 (212)가 유체적으로 연결되면, 영양 조제식 (110)이 제1 튜브 (122)로부터 제1 연결기 (240)를 통해 본체 (210)로 흐를 수 있다.
- [0044] 도 3a가 별도의 제1 연결기 (240)를 도시하였지만, 일부 실시양태에서 본체 (210)를 제1 튜브 (122)에 직접 연결시킬 수 있고, 별도의 제1 연결기 (240)가 필요하지 않을 수 있다. 유체 경로가 주입구 (242), 채널 (244) 및 주입구 (212)를 통해 이어지는 것으로 도시되었지만, 이 경로는 다른 부분 또한 포함할 수 있거나 또는 다른 실시양태에서 단일 부분으로서 형성될 수 있는 것으로 고려된다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 주입구 (242)의 직경은 약 4 mm 내지 약 7 mm, 약 5 mm 내지 약 10 mm, 또는 약 4 mm 내지 약 10 mm의 범위일 수 있고; 주입구 (212)의 직경은 약 1 mm 내지 약 3 mm, 약 2 mm 내지 약 4 mm, 약 3 mm 내지 약 5 mm, 또는 약 1 mm 내지 약 5 mm의 범위일 수 있고; 주입구 필터 챔버 (214)의 직경은 약 8 mm 내지 약 12 mm, 약 12 mm 내지 약 15 mm, 약 15 mm 내지 약 18 mm, 또는 약 8 mm 내지 약 18 mm의 범위일 수 있고; 배출구 필터 챔버 (224)의 직경은 약 10 mm 내지 약 14 mm, 약 14 mm 내지 약 17 mm, 약 17 mm 내지 약 20 mm, 또는 약 10 mm 내지 약 20 mm의 범위일 수 있고; 배출구 (230)의 직경은 약 10 mm 내지 약 15 mm, 약 15 mm 내지 약 20 mm, 약 20 mm 내지 약 25 mm, 또는 약 10 mm 내지 약 25 mm의 범위일 수 있고; 핏팅 채널 (234)의 직경은 약 12 mm 내지 약 16 mm, 약 16 mm 내지 약 20 mm, 약 20 mm 내지 약 24 mm, 약 24 mm 내지 약 28 mm, 또는 약 12 mm 내지 약 28 mm의 범위일 수 있다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 제2 연결기 (270)를 이용하여 기기 (200)를 경장 튜브 (124)에 연결시킬 수 있다. 본체 (210)는 배출구 (230)를 둘러싸는 테두리 (232)를 포함할 수 있고, 테두리 (232)는 본체 (210)를 제2 연결기 (270)에 연결시키기 위한 핏팅 채널 (234)을 가질 수 있다. 도 4a에 도시된 바와 같이, 제2 연결기 (270)는 주입구 (272), 주입구 챔버 (274) 및 배출구 (282)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 연결기 (270)는 가장자리 (276), 및 주입구 (272)를 향해 가장자리 (276)로부터 돌출한 돌출 부재 (278)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 연결기 (270)는 마찰 핏, 압력 핏, 트위스트 핏, 걸쇠, 스냅 핏, 오버몰딩/몰딩, 열 결합, 접착제 결합 및/또는 용접을 통해 본체 (210)에 연결할 수 있다. 예를 들어, 제2 연결기 (270)의 주입구 챔버 (274)의 외측 둘레는 본체 (210)의 배출구 챔버 (228)의 내측 둘레에 대해 크기 및 형태가 상응할 수 있고, 따라서 제2 연결기 (270)의 주입구 챔버 (274)를 본체 (210)의 배출구 챔버 (228) 내로 밀거나, 비틀거나 또는 달리 수용시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 가장자리 (276)를 밀 수 있고/거나 본체 (210)의 테두리 (232)에 인접시킬 수 있고, 돌출 부재 (278)를 핏팅 채널 (234)에 끼울 수 있다. 도 4b에 도시된 바와 같이, 돌출 부재 (278)의 횡단면은 테이퍼형이고, 핏팅 채널 (234)의 테이퍼 형태에 상보적이지만, 돌출 부재 (278)는 핏팅 채널 (234)에 들어 맞는 미리 결정된 치수 및 각도를 갖는 임의의 적합한 형태, 예를 들어 직사각형, 삼각형, 반원형, 다각형, 플레어형, 구근형 또는 원뿔형을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 핏팅 채널 (234) 및 돌출 부재 (278)의 횡단면의 둘레는 유사한 형태이거나 상보적일 수 있다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 제2 연결기 (270)의 주입구 (272) 및 본체 (210)의 배출구 (230)의 둘레는 유사한 형태, 예를 들어 원형, 타원형, 직사각형, 오각형 또는 육각형일 수 있고, 서로 꼭 맞을 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 4c에 도시된 바와 같이, 제2 연결기 (270)는 하나 이상의 계단식 관형 부분을 가진 융성 연결기일 수 있다. 계단식 관형 부분은 외부 둘레가 각각의 추가의 계단마다 감소하는 중공 실린더 또는 중공 원뿔대의 형태를 가질 수 있다. 제2 연결기 (270)는 경장 튜브 (124)의 자성 핏팅부에 연결되도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 제2 연결기 (270)의 계단식 관형 부분은 예를 들어 마찰 핏, 트위스트 핏, 스냅 핏, 걸쇠 및/또는 압력 핏을 통해 경장 튜브 (124)의 자성 연결기의 함몰부에 끼워질 수 있다. 다른 실시양태에서, 제2 연결기 (270)는 임의의 적합한 형태, 예를 들어 원뿔, 원뿔대 또는 실린더의 형태를 가질 수 있고, 임의의 적합한 표준화 연결기, 예컨대 엔핏™ 연결기와 일치하도록 설계될 수 있으며, 경장 튜브 (124)로의 연결을 용이하게 하기 위해 매끄러

을 수 있거나 또는 하나 이상의 용기부를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제2 연결기 (270)는 경장 튜브 (124)의 웅성 부분에 연결하기 위한 자성 부분일 수 있다. 실제로, 제2 연결기 (270)는 기기 (200)를 경장 튜브 (124)에 연결하기에 적합한 임의의 크기 및 형태를 가질 수 있다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270) 중 적어도 하나는 임의의 적합한 표준화 연결기, 예컨대 엔핏™ 연결기일 수 있다.

[0049] 일부 실시양태에서, 핏팅 채널 (234)의 직경은 약 12 mm 내지 약 16 mm, 약 16 mm 내지 약 20 mm, 약 20 mm 내지 약 24 mm, 약 24 mm 내지 약 28 mm, 또는 약 12 mm 내지 약 28 mm의 범위일 수 있고; 주입구 (272) 및 주입구 챔버 (274)의 내부 직경은 약 4.5 mm 내지 약 8 mm, 약 8 mm 내지 약 13 mm, 약 13 mm 내지 약 15 mm, 약 15 mm 내지 약 18 mm, 또는 약 4.5 mm 내지 약 18 mm의 범위일 수 있고, 주입구 (272) 및 주입구 챔버 (274)의 외부 직경은 약 6 mm 내지 약 10 mm, 약 10 mm 내지 약 14 mm, 약 14 mm 내지 약 18 mm, 약 18 mm 내지 약 21 mm, 또는 약 6 mm 내지 약 21 mm의 범위일 수 있고; 배출구 (282)의 직경은 약 0.5 mm 내지 약 1.5, 약 1.5 mm 내지 약 2.5 mm, 약 2.5 mm 내지 약 3.5 mm, 또는 약 0.5 mm 내지 약 3.5 mm의 범위일 수 있고; 가장자리 (276)의 직경은 약 7 mm 내지 약 10 mm, 약 10 mm 내지 약 15 mm, 약 15 mm 내지 약 20 mm, 약 20 mm 내지 약 25 mm, 약 22 mm 내지 약 26 mm, 약 25 mm 내지 약 30 mm, 또는 약 7 mm 내지 약 30 mm의 범위일 수 있다.

[0050] 도 4a-4c가 별도의 제2 연결기 (270)를 도시하였지만; 제2 연결기 (270)는 본체 (210)의 별도의 부재가 아닐 수 있다. 예를 들어, 제2 연결기 (270)는 본체 (210)가 경장 튜브 (124)에 직접 연결되도록 본체 (210)의 일부로서 일체형으로 형성될 수 있다. 유체 경로가 배출구 (230), 주입구 (272), 주입구 챔버 (274) 및 배출구 (282)를 통해 이어지는 것으로 도시되었지만, 이 경로는 다른 부분 또한 포함할 수 있거나 또는 다른 실시양태에서 단일 부분으로서 형성될 수 있는 것으로 고려된다.

[0051] 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 치수 또는 크기는 기기 (200)의 특별한 적용을 기준으로 선택될 수 있다. 예를 들어, 주입구 (212), 주입구 (242), 주입구 필터 (250), 챔버 (222), 배출구 필터 (260) 및 배출구 (282)의 직경, 및 챔버 (222) 및 본체 (210)의 길이 및 크기는 특별한 대상체에게 영양 조제식 (110)을 급식하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 영유아에게 급식하기 위한 기기 (200)의 치수 또는 크기는 청년 또는 성인에게 급식하기 위한 기기보다 작을 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 치수 또는 크기는 적어도 부분적으로 기기가 영양 조제식 (110)을 대상체에게 급식하기 위해 사용되도록 의도된 시간의 양, 대상체에게 급식되는 영양 조제식 (110)의 유량 또는 부피, 또는 기기가 펌프에 부착되거나 부착되지 않은 것으로 의도된 것인지의 여부를 기준으로 하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 야간 경장 급식 절차를 위한 기기 (200)의 치수 또는 크기는 영양 조제식 (110)의 보다 짧은 또는 빠른 경장 급식 절차에 비해 작을 수 있거나 또는 영양 조제식 (110)의 더 많은 또는 빠른 의도된 유량을 위해 더 큰 기기가 사용될 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 1개 초과인 기기 (200)는 일렬로 연결될 수 있다. 예를 들어, 제1 기기 (200)의 제2 연결기 (270)가 제2 기기 (200)의 제1 연결기 (240)에 연결될 수 있다. 또 다른 예에서, 튜브의 제1 말단이 제1 기기 (200)의 제2 연결기 (270)에 연결되고 제2 기기 (200)의 제1 연결기 (240)에 연결되어, 영양 조제식이 제1 기기 (200)로부터 제2 기기 (200)로 흐르도록 할 수 있다.

[0053] 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 본체 (210), 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270)는 동일한 물질로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 본체 (210), 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270)는 상이한 물리적, 기계적 또는 화학적 특징, 예를 들어 유연성, 탄성, 인장 강도, 단단함, 색상, 투명도, 화학적 내성 및/또는 열적 내성을 가진 상이한 물질로 제조될 수 있거나 또는 일부는 물질들의 조합물로 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 물질은 의료 등급의 생체적합성 플라스틱일 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 멸균될 수 있고, 기기 (200)의 물질은 오토클레이빙 가능한 플라스틱, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 또는 폴리카르보네이트일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본체 (210), 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270)는 사출 성형 또는 추가의 제조 기술, 예컨대 3D 프린팅을 통해 제조될 수 있다.

[0054] 한 예시적인 실시양태에서, 사용자가 본체 (210)의 챔버 (222) 내부의 상기 다수개의 입자 (300)를 볼 수 있도록, 기기 (200)의 본체 (210)가 투명한 플라스틱으로 제조된다. 기기 (200)에 함유된 입자 (300)는 그의 표면에 고정된 리파제를 갖고, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222) 및 입자 (300)를 통해 흐름에 따라, 고정된 리파제가 영양 조제식 (110) 중의 지방 및 트리글리세리드, 예컨대 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드를 가수분해하여, 이들을 모노글리세리드 및 유리 지방산으로 분해한다. 챔버 (222)에 함유된 입자 (300)는 하기에 더욱 상세히 논의된다.

- [0055] 도 5에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 예시적인 입자 (310)는 실질적으로 구형인 비드로 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)는 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 700  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 600  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 700  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 600  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$  내지 약 700  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$  내지 약 600  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 400  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ , 약 400  $\mu\text{m}$  내지 약 700  $\mu\text{m}$ , 약 400  $\mu\text{m}$  내지 약 600  $\mu\text{m}$ , 약 400  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 500  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ , 약 500  $\mu\text{m}$  내지 약 700  $\mu\text{m}$ , 약 500  $\mu\text{m}$  내지 약 600  $\mu\text{m}$ , 또는 약 600  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 입자 (310)는 무작위 형태의 또는 불규칙한 입자일 수 있거나 또는 타원형, 장방형, 도넛형, 프리즘, 다각형, 길쭉한 또는 임의의 다른 적합한 형태일 수 있다. 입자 (310)는 매끄러운 또는 질감이 있는 표면을 가질 수 있다. 입자 (310)는 그의 표면적을 증가 또는 감소시키도록 성형될 수 있다. 입자 (300)는 개별 입자 (310)로 형성될 수 있고, 이들 각각은 실질적으로 동일한 형태 및/또는 표면을 가질 수 있거나, 또는 2종 이상의 상이한 형태 및/또는 표면 조합을 가질 수 있다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 대략 동일한 직경을 갖는다. 대안적으로, 입자 (300)는 편중 또는 정규 분포에 따라 상이한 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 평균 직경은 약 250  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ 의 범위, 예를 들어 대략 260  $\mu\text{m}$  또는 대략 460  $\mu\text{m}$ 일 수 있고, 정규 분포를 따를 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 직경의 편중 분포는 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 800  $\mu\text{m}$ 에 속하는 평균 직경 또는 중앙 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 크기 하한보다 작고/거나 크기 상한보다 큰 직경을 갖는 입자를 여과해 내기 위해 체질 공정에 의해 미리 선택할 수 있다. 체질은 입자 (300)의 크기 및 크기 분포를 더욱 제어하고 조작할 수 있게 한다. 예를 들어, 하나의 체질 공정으로부터 선택된 입자 (300)는 체질 공정 이전의 입자 (300)에 비해 더 좁은 직경 분포 및/또는 더 크거나 작은 평균 또는 중앙 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 평균 또는 중앙 직경은 약 100  $\mu\text{m}$ , 약 150  $\mu\text{m}$ , 약 200  $\mu\text{m}$ , 약 250  $\mu\text{m}$ , 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 350  $\mu\text{m}$ , 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 450  $\mu\text{m}$  또는 약 500  $\mu\text{m}$ 일 수 있다. 일부 실시양태에서, 미세분 (예를 들어, 대략 50  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 훨씬 더 작은 입자)이 존재할 수 있는 반면에, 다른 예에서는 기기 (200)에 포함된 입자 (300)에 미세분이 부재할 수 있다. 미세분은 예를 들어 제조법의 결과로서 또는 반응기의 유체역학의 결과로서 큰 입자 (300)를 제조하는 동안에 제조될 수 있거나 발생할 수 있다. 미세분은 큰 입자 (300)를 제조하는 동안에 발생할 수 있으며 입자의 혼합물로부터 제거되거나 그에 잔류할 수 있고, 또는 예를 들어 단위 부피당 총 표면적을 증가시키기 위해 또는 일부 실시양태에서 가수분해 효율을 증가시킬 수 있는 적절한 유량을 허용하기 위해 미세분을 별도로 제조하여 큰 입자 (300)에 첨가할 수 있다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 입자의 상이한 하위 부분으로 형성될 수 있고, 각각의 하위 부분은 상이한 중앙 또는 평균 직경, 또는 상이한 직경 분포를 가질 수 있다. 예를 들어, 이러한 실시양태에서, 입자 (300)는 이봉 또는 다봉 분포를 가질 수 있다.
- [0058] 입자 (300)는 임의의 적합한 물질, 예를 들어 중합체 물질, 금속 등으로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 아크릴레이트 중합체 또는 아크릴로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 여러 상이한 단량체로 형성된 공중합체로 제조될 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)는 3종의 단량체, 예컨대 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 (EGDMA), 부틸 메타크릴레이트 (BMA) 및 글리시딜 메타크릴레이트 (GMA)를 가진 공중합체로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, EGDMA는 공중합체 조성의 약 25 중량% 내지 약 99 중량%, 예를 들어 약 50 중량% 내지 약 60 중량%의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, BMA는 공중합체 조성의 약 1 중량% 내지 약 75 중량%, 예를 들어 약 30 중량% 내지 약 45 중량%의 범위일 수 있다. 예시적인 실시양태는 각각 90% 및 9%; 각각 60% 및 39%; 또는 각각 58% 및 41% 수준의 EGDMA 및 BMA를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, GMA는 공중합체 조성의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%, 약 1 중량% 내지 약 2 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 8 중량% 내지 약 10 중량%, 약 10 중량% 내지 약 15 중량%, 약 15 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 또는 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%의 범위일 수 있다. 예시적인 실시양태는 0%, 0.25%, 1%, 2% 또는 5% 수준의 에폭시드 (예를 들어, GMA)를 함유할 수 있다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 스티렌 중합체 또는 스티렌, 카프로락톤 중합체 또는 카프로락톤, 폴리디비닐벤젠 중합체 또는 폴리디비닐벤젠, 폴리아미드 중합체 또는 폴리아미드, 폴리카르보네이트 중합체 또는 폴리카르보네이트, 폴리프로필렌 중합체 또는 폴리프로필렌, 폴리우레탄 중합체 또는 폴리우레탄, 폴리에틸렌 중합체 또는 폴리에틸렌, 메타크릴레이트 중합체 또는 메타크릴레이트, 디비닐벤젠 (DVB) 중합체 또는 디비닐벤젠, 또

는 실리카로 제조될 수 있다. 입자 (300)를 제조하기에 적합한 중합체의 추가의 예시적인 유형은 예를 들어 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리카르보네이트, 폴리디비닐벤젠, 카프로락톤, 폴리스티렌, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리우레탄, 폴리아미드, 및 폴리디비닐벤젠 단량체로부터 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 미리 선택되어 기기 (200)를 제조하는 동안에 기기 (200)에 담길 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 건식 조건하에 담길 수 있고, 시스템 (100)에서 사용되기 전에 기기 (200)의 챔버 (222)에 넣을 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)의 크기, 유형, 또는 크기 분포는 기기 (200)의 의도된 용도에 따라 변경 또는 선택될 수 있고, 사용자는 구체적인 용도에 따라 기기 (200)에 필요한 입자 (300)를 담을 수 있다. 기기 (200)로 제조되고/거나 그에 담길 때 입자 (300)의 수분 수준은 입자 (300)의 전체 조성 중 약 0.1% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 0.1% 내지 약 2%, 약 0.1% 내지 약 3%, 약 0.1% 내지 약 4%, 또는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 물일 수 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 중합체 물질은 산성, 염기성, 수성 및/또는 유기 용매에 불용성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 수성 용매, 유기 용매 및/또는 에멀전, 예를 들어 수중유 또는 유중수 에멀전에 분산 또는 현탁될 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 영양 조제식 (110)이 펌프 (120)에 의해 또는 중력에 의해 추진되어 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)에 분산 또는 현탁될 수 있고, 영양 조제식 (110)의 유동 역학 및/또는 무작위 브라운(Brownian) 운동의 영향하에 이동할 수 있다.

[0062] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 용매에 분산 또는 현탁시 팽창할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 입자 (300)의 팽창은 적어도 부분적으로 입자 (300)에 의한 용매의 흡수에 의해 입자 (300)의 부피가 증가하는 것을 지칭할 수 있다. 입자 (300) (예를 들어, 중합체 물질)의 조성, 입자 (300)의 다공도 및/또는 용매의 조성에 따라, 입자 (300)가 습윤시 상이한 정도로 팽창할 수 있다. 예를 들어, 팽창량은 용액 상태에 따라 달라질 수 있다. 비드 팽창이 극성 용매, 예컨대 에탄올 또는 아세톤 중에서는 더 클 수 있는 반면에, 비드 팽창이 물 및 물-기재 용액 중에서는 더 적을 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)는 수성 용액 중에서 약 1% 내지 약 25%만큼 및 유기 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤 중에서 약 50% 내지 약 100%만큼 팽창할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)에 분산 또는 현탁될 때, 입자 (300)의 팽창량은 영양 조제식 (110)의 조성, 예컨대 지방 함량, 단백질 함량, 비타민 함량, 이온 함량 등에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110) 중 입자 (300)의 팽창량은 최소일 수 있거나 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110) 중 입자 (300)의 팽창량은 원래의 건조 부피의 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40% 또는 약 50% 미만일 수 있다.

[0063] 도 6a에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 본체 (210)의 챔버 (222)는 건식 조건하에 입자 (300)에 의해 점유되지 않은 헤드스페이스 (223)를 포함할 수 있다. 입자 (300)가 건조할 때, 예를 들어 5 중량% 미만의 물을 함유할 때, 챔버 (222)를 입자 (300)로 충전할 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)로 흐르기 전에 입자 (300)가 건조할 때, 헤드스페이스 (223)는 챔버 (222)의 부피의 약 0 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 15%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 20%, 약 5% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 40%, 약 5% 내지 약 50%, 또는 약 0 내지 약 50%를 차지할 수 있다. 헤드스페이스 (223)의 초기의 건조 부피는 챔버 (222)에 담긴 입자 (300)의 개수 또는 부피에 따라 좌우되고, 일부 실시양태에서 액체에 노출될 때 입자 (300)가 팽창하는 경향을 기준으로 선택될 수 있다.

[0064] 팽창은 챔버 (222)에 포함된 입자 (300)의 개수 및/또는 챔버 (222)의 충전 수준에 영향을 미칠 수 있다. 입자 (300)가 팽창하는 경향을 갖는 실시양태에서, 영양 조제식이 기기 (200)에 도입되고 입자 (300)가 습윤될 때 일어나는 팽창을 위한 공간을 허용하기 위해, 건조 입자 (300)를 챔버 (222)에 로딩할 때, 챔버 (222)에 충분한 헤드스페이스를 남겨둘 수 있다. 챔버 (222)에서 입자 (300) 위에 불충분한 헤드스페이스를 갖는 기기는 입자 (300)가 팽창함에 따라 흐름이 막힐 위험이 증가할 수 있고, 이로써 챔버 (222) 내에 입자 (300)를 함유하는 주 입구 및 배출구 필터 (250, 260)에 대한 압력이 증가할 수 있다. 입자 (300)를 형성하기 위해 사용된 물질에 따라, 사용된 영양 조제식 (110)의 유형에 따라 팽창하는 경향이 높거나 낮을 수 있다. 일부 실시양태에서, 사용된 헤드스페이스 (223)의 부피는 영양 조제식 (110)의 조성에 따라 좌우될 수 있다. 그리고, 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 유형 또는 헤드스페이스 (223)의 부피는 적어도 부분적으로 기기 (200)와 함께 사용되는 영양 조제식 (110)의 유형에 따라 선택될 수 있다.

[0065] 도 6b에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 헤드스페이스



(223)는 입자 (300)가 현탁되어 있는 영양 조제식 (110)에 의해 점유될 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)과 혼합될 수 있고 영양 조제식 (110) 중 에서 이동할 수 있으며, 이로써 영양 조제식 (110) 및 입자 (300)가 분산되어 챔버 (222)가 충전됨에 따라 건식 조건하에 입자 (300)에 의해 점유되지 않았던 헤드스페이스 (223)의 부피가 충전될 수 있다. 헤드스페이스 (223)의 도입은 챔버 (222) 내의 입자 (300) 공간이 움직일 수 있으며 영양 조제식 (110)의 유동 역학의 영향하 에 영양 조제식 (110)을 이동시키고/거나 그와 혼합되도록 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 (223)의 포함은, 입자 (300)가 배출구 필터 (260)에 대해 밀집되기 시작하는 것이 아니라 이동, 유동 및/또는 혼합되도록 함으로써 채널링 또는 분로(shunting)의 감소를 용이하게 하거나 또는 입자를 통한 영양 조제식 (110)의 분배를 용이하게 할 수 있다. 대안적으로, 너무 많은 헤드스페이스 (223)의 포함은, 또한 특히 기기 (200)가 수평으로 배향된 경우에, 입자 (300) 주변으로 영양 조제식 (110)의 채널링을 유도할 수 있다. 예를 들어, 기기 (200)가 수평으로 위치할 때, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)의 상부에 부유하여, 입자 (300) 아래 에 채널이 남을 수 있다. 그 결과, 영양 조제식 (110)이 입자 (300) 아래에서 채널링되고 흐를 수 있으며, 잠 재적으로 가수분해 효율이 감소될 수 있다. 추가로, 더 많은 헤드스페이스를 제공하기 위해 기기 (200) 중 입 자 (300)의 양을 감소시키면, 리파제가 입자 (300)에 결합하기 때문에 기기 (200) 중 리파제의 양 또한 감소될 수 있다. 그 결과, 영양 조제식 (110)을 분해하는 것이 입자 (300)에 결합된 리파제이기 때문에, 너무 많은 헤 드스페이스 (223)는 주어진 양의 영양 조제식 (110)에 대해 감소된 가수분해 효과를 초래할 수 있다. 너무 많 은 헤드스페이스 (223)를 남기는 것은, 입자 (300)가 챔버 (222) 내에 적게 함유되고, 이로써 리파제가 챔버 (222)에 적게 함유됨으로써, 입자 (300)가 너무 적어서 영양 조제식 (110) 중의 모든 또는 대부분의 트리글리세 리드를 가수분해할 수 없는 것을 의미한다.

[0066]

일부 실시양태에서, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)에 현탁될 때 최소한으로 팽창하거나 팽창하지 않을 수 있 으며, 따라서 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 챔버 (222)에서 입자 (300)가 이동하기 위한 공 간은 챔버 (222)에서 초기의 헤드스페이스 (223) 부피와 실질적으로 동일할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)에 노출될 때 팽창할 수 있으며, 따라서 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐 를 때, 입자 (300)의 팽창은 챔버 (222) 내에서 입자 (300)가 이동하기 위한 공간을 부분적으로 감소시킬 수 있 다. 예를 들어, 건식 조건하에, 헤드스페이스 (223)는 챔버 (222) 부피의 약 10%를 차지하고, 입자 (300)는 챔 버 (222) 부피의 약 90%를 차지하며, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 입자 (300)의 팽창은 입 자 (300)가 챔버 (222) 부피의 추가 5%를 차지하여, 입자 (300)가 이동하기 위해 남겨진 공간이 챔버 (222) 부 피의 약 5%로 감소시킬 수 있다. 입자 (300)가 이동하기 위한 공간이 많을수록, 챔버 (222)에서 입자 (300)의 이동성이 증가할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 팽창은 원래의 건조 부피에 비해 입자 (300)의 이동성을 감소시킬 수 있다.

[0067]

일부 실시양태에서, 도 6b에 도시된 바와 같이, 팽창시, 입자 (300)가 밀집되기 시작하여 입자 (300)의 표면들 사이에 마찰이 일어날 수 있으며, 이는 일부 또는 모든 입자 (300)의 흐름 또는 움직임을 제한하거나 그에 영향 을 미칠 수 있다. 불충분한 헤드스페이스 (223)는 입자 (300)로 밀집됨으로 인해 압력이 증가할 수 있으며, 이 는 사용하는 동안 영양 조제식 (110)의 막힘 또는 유량 감소를 초래할 수 있다. 다른 실시양태에서, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)에 현탁될 때 팽창하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)가 영양 조제 식 (110)에 노출될 때 많이 이동할 필요는 없을 수 있다. 이러한 상황에서, 입자 (300)의 팽창이 실질적으로 일어나지 않는 경우에, 챔버 (222)는 헤드스페이스 (223)를 포함하지 않을 수 있거나 또는 헤드스페이스를 적게 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 팽창하는 경향이 있을 수 있으며, 챔버 (222)는 사용하는 동안에 입자 (300)의 팽창시 실질적으로 충전되거나 부분적으로 충전되기 시작하는 헤드스페이스 (223)의 미리 결정된 부피를 가질 수 있다. 이러한 실시양태에서, 입자 (300)가 습윤시 팽창하기 위한 공간을 허용하기 위해, 사용하는 동안 입자 (300)를 통해 영양 조제식 (110)이 흐르기 위한 공간을 허용하도록 입자들 (300) 사 이에 충분한 공간을 허용하기 위해 충분한 헤드스페이스 (223)를 도입할 수 있다.

[0068]

예비 실험을 통해, 챔버 (222)가 입자 (300)로 과도하게 충전되면 (충분한 헤드스페이스 (223)를 남기지 않으면) 입자 (300)가 서로에 대해 팽창하여 밀집될 때 막힘 또는 흐름 방해가 일어날 수 있음이 입증되었다. 예시적인 시험 작동에서, 1.2 g의 입자 (300)를 대략 1.56 cm의 내부 직경, 대략 1.94 cm의 높이 및 대략 3.70 mL의 부피를 갖는 3.70 mL 챔버 (222)에 충전하였다. 이는 챔버 (222)에서 입자 (300) 위로 대략 1/32 내지 대략 2/32 인치의 헤드스페이스 (223)를 남겼다. 준성분(semi-elemental) 영양 조제식이 120 mL/hr의 펌프 설 정에서 기기 (200)를 통해 흘렀다. 이들 조건하에, 대략 500 mL의 영양 조제식은 대략 4시간 10분 내에 전달될 것으로 예상되었다. 1.2 g 충전 수준에서, 기기 (200)를 통해 상당히 느린 유량이 관찰되었다. 다음 작동에서, 충전 중량을 1.1 g의 입자 (300)에 이어 1.0 g의 입자 (300)로 감소시켰고, 챔버 (222)에서 헤드스페

이스 (223)의 양이 각각 대략 3/32 인치 및 대략 4/32 인치로 점증적으로 증가하였다. 2회의 작동을 각각의 충전 수준에서 수행하였다. 결과를 하기예 나타내었다. 기기 (200)에서 입자 (300)의 양을 1.2 g에서 1.1 g 또는 1.0 g으로 감소시켰을 때 (약간 더 많은 헤드스페이스를 제공함) 펌프 설정을 기준으로 예상된 유량에 비해 더 많은 유량이 달성되었고, 이는 감소된 또는 제거된 흐름 방해물 의미한다. 입자 (300)의 감소된 양은 유효성에 영향을 미치지 않는 것으로 보였다.

표 0. 입자 충전량 및 작동 시간

입자 충전량	작동 시간
1.2 g	4 시간 32 분
1.2 g	5 시간 54 분
1.1 g	4 시간 2 분
1.1 g	4 시간 0 분
1.0 g	4 시간 3 분
1.0 g	4 시간 12 분

상기 기재된 충전 수준 시험은 중량으로 입자 충전량을 나타내고, 챔버 (222)가 특정 중량의 입자로 충전될 때 제공된 헤드스페이스의 양을 기재하지만, 챔버 (222)의 크기가 변하는 경우 또는 상이한 크기 또는 밀도의 입자가 사용되는 경우에는, 예시적인 중량의 입자를 가진 충전 챔버 (222)가 상이한 양의 헤드스페이스를 제공할 수 있음을 이해해야 한다. 헤드스페이스는 챔버의 크기 및 부피, 및 입자의 크기, 유형 및 양에 따라 좌우된다.

입자 충전 중량 대 헤드스페이스의 비는 또한 입자의 밀도에 따라 좌우된다. 헤드스페이스 양의 직접적인 측정 및 관찰을 이용하여 기기 (200)의 챔버 (222)를 충전할 수 있지만, 기기 (200)를 충전하기 위한 중량의 사용은 입자 (300)에 대해 정적에 의해 초래될 수 있는 충전 변동성을 감소시킬 수 있다. 정적은 입자 (300)가 초기에 챔버 (222)에서 더 많은 공간을 차지할 수 있게 하지만, 입자 (300)가 정착되고 정적이 소실된 후에는, 입자 (300)가 압축하여 챔버 (222)에서 더 적은 공간을 차지할 수 있고, 궁극적으로 헤드스페이스 (223)의 초기 시각적 관찰에 의해 의도되었던 것보다 더 많은 헤드스페이스 (223)를 제공할 수 있다. 충전 수준을 산정하기 위해 중량을 사용하는 것은, 일부 실시양태에서, 정적의 존재를 제어하는데 도움이 된다. 추가로 또는 대안적으로, 충전하기 전에 입자 (300)에 대해 정적 제거 수단을 이용할 수 있다.

그러나, 상기 언급된 바와 같이, 덜 충전된 기기 (200), 및 너무 많은 헤드스페이스 (223)의 남김은 지방 가수분해를 감소시킬 수 있다. 예비 충전 수준 시험에서, 기기 (200)를 1.1 g 내지 0.6 g 범위의 다양한 양의 입자 (300)로 충전하였다. 1.1 g 충전 수준에 대한 % 가수분해를 100%로 보정하였다. 0.8 g 및 0.6 g 충전 수준은 100%로 설정된 1.1 g 충전 수준에 비해 각각 77% 및 65%의 가수분해 감소를 나타내었다.

상기 논의된 바와 같이, 입자 (300)가 노출되는 용액의 함량은 입자 (300)의 팽창에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 입자 (300)가 노출되는 영양 조제식 (110)의 유형 및 함량에 따라 입자 (300)가 상이한 양만큼 팽창할 수 있다. 예비 연구를 수행하여, 물, 에탄올, 및 두 가지 상이한 영양 조제식, 펩타멘<sup>®</sup> (네슬레(Nestle) 제품) 및 투칼(TwoCal<sup>®</sup>) HN (애보트(Abbott) 제품)에 노출시 예시적인 입자 (300)의 팽창을 평가하였다. 이 실험에서, 대략 10 내지 20개 입자 (300)를 4개의 상이한 100  $\mu$ m 메쉬 필터 각각에 두었다. 각각의 필터 상에서 입자 (300)의 샘플을 X 및 Y 방향 둘 다에서 현미경으로 측정하여, 건조 상태의 주어진 샘플에서 입자 (300) 각각의 크기를 측정하였다. 이어서, 각각의 필터 상에 각각의 입자 샘플이 여전히 있는 상태에서 필터를 그 자체의 필터 하우징에 주의해서 넣었다. 각각의 필터 및 각각의 입자를 4가지 용액 (물, 에탄올, 펩타멘<sup>®</sup> 또는 투칼<sup>®</sup>) 중 하나에 노출시켰다. 120 mL/hr의 펌프 유량에서 30분 동안 각각의 필터를 통해 각각의 용액을 펌핑하였다. 30 분 노출 후에, (필터 상부에 여전히 있는) 각각의 입자를 가진 필터를 현미경하에 두고, 각각의 필터 상의 각각의 입자를 X 및 Y 방향 둘 다에서 다시 측정하여, 습윤 상태에서의 입자의 크기를 결정하였다. 실험하는 동안 필터 상에서 입자의 이동으로 인해, 임의의 개별 입자의 팽창은 추적하지 않았다. 대신에, 각각의 필터 상에서 10-20개 입자 샘플의 각각의 입자를 각각의 용액에 노출하기 전후에 측정하였고, 습윤 전후에 샘플에서 각각의 입자의 평균 측정치를 각각의 입자 샘플과 비교하였다. 결과를 하기 표 1에 나타내었다. 입증되는 바와 같이, 상이한 용액 (또는 상이한 영양 조제식)은 심지어 동일한 입자 유형이 사용된 경우에도 상이한 양의 팽창을 일으킬 수 있다.

[0075] 표 1. 용액에 노출된 후 입자의 팽창

습윤제	습윤전 (평균 크기 $\mu\text{m}$ )	습윤후 (평균 크기 $\mu\text{m}$ )	평균 델타 ( $\mu\text{m}$ )	% 차이
물	197	212	15	8
투칼 HN®	188	210	22	12
펩타멘®	192	217	25	13
에탄올	171	196	25	15

[0076]

[0077]

일부 실시양태에서, 특정한 한계량 이하로 팽창하는 입자 (300)가 기기 (200)에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 그들의 건조 상태와 그들의 습윤 상태 사이의 % 차이가 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하 또는 30% 이하인 입자 (300)를 선택할 수 있다.

[0078]

일부 실시양태에서, 상이한 유형의 영양 조제식 (110)을 기기 (200)와 함께 사용할 때 발생할 수 있는 변동성 팽창량을 수용하도록 기기 (200)를 입자 (300)로 충전시킬 수 있다. 예를 들어, 다른 유형의 영양 조제식에 비해 입자 (300)의 최대 평균 팽창량을 초래하는 영양 조제식에 입자 (300)를 노출시킬 때 일어나는 팽창량을 기준으로 챔버 (222)의 충전 수준, 따라서 헤드스페이스 (223)를 결정할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 제공된 입자 (300) 또는 헤드스페이스 (223)의 양은 심지어 상기 최대 팽창량을 수용할 수 있다. 다른 실시양태에서, 챔버 (222)는 특별한 영양 조제식 (110) 또는 특별한 카테고리의 영양 조제식과 함께 사용하는 것을 수용하도록 하는 헤드스페이스 (223)의 양을 제공하는 입자 (300)의 양으로 충전될 수 있다. 상기 특별한 영양 조제식 (110) 또는 특별한 카테고리의 영양 조제식은 입자 (300)에서 특정한 팽창량을 초래하는 유형의 용매를 포함할 수 있고, 따라서 이 영양 조제식 또는 카테고리의 조제식과 함께 사용하기 위해 맞추어진 기기 (200)는 전형적으로 상기 특별한 조제식 또는 카테고리의 조제식에 의해 발생하는 팽창의 범위를 수용할 수 있는 입자 (300) 및/또는 헤드스페이스 (223)의 양을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 기기 (200)는 상기 특별한 조제식 또는 카테고리의 조제식과 함께 사용하기 위한 지침서와 함께 담길 수 있다. 또는, 기기는 특별한 영양 조제식과 함께 판매될 수 있다.

[0079]

챔버 (222) 중 입자 (300)의 절대적인 개수는 입자 (300)의 직경, 형태 및 크기 분포, 및 챔버 (222)의 부피에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자들 (300) 사이에 공간이 존재할 수 있고, 입자 (300)가 덜 뽀뽀하게 밀집될 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 입자들 (300) 사이에 존재하는 공간이 적고, 입자들 (300)이 서로 가깝게 있을 수 있다. 예를 들어, 구형 입자 (300)는 함께 있을 때 인접한 입자들 사이에 공간을 가질 수 있고, 따라서 입자 (300)가 챔버 (222)의 모든 공간 또는 헤드스페이스 (223)를 고려한 후에 이용가능한 챔버 (222)의 공간을 차지하지 않을 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)의 총 부피는 챔버 (222) 공간의 약 50% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 95%, 약 85% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 85%, 약 70% 내지 약 80%, 약 60% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 80% 내지 약 95%, 약 70% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 95%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 또는 약 90% 내지 약 100%를 차지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중 입자 (300)의 개수는 입자 크기 및 분포에 따라 약 10,000/mL 내지 약 25,000/mL, 약 25,000/mL 내지 약 50,000/mL, 약 50,000/mL 내지 약 75,000/mL, 약 75,000/mL 내지 약 100,000/mL, 약 100,000/mL 내지 약 200,000/mL, 약 200,000/mL 내지 약 300,000/mL, 약 300,000/mL 내지 약 400,000/mL, 약 400,000/mL 내지 약 500,000/mL, 약 500,000/mL 내지 약 600,000/mL, 약 600,000/mL 내지 약 700,000/mL, 약 700,000/mL 내지 약 800,000/mL, 약 800,000/mL 내지 약 900,000/mL, 또는 약 1,000,000/mL의 범위일 수 있다.

[0080]

일부 실시양태에서, 기기 (200) 중의 입자 (300)는 상이한 중앙 또는 평균 직경을 갖는 상이한 입자군으로 제조될 수 있고, 챔버 (222)는 각각의 크기 군으로부터의 상이한 개수의 입자 (300)를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 중앙 또는 평균 직경을 갖는 상이한 입자군을 함께 혼합하고/거나 챔버 (222)에서 무작위로 분배할 수 있다. 다른 실시양태에서, 상이한 크기 군의 입자 (300)는 적어도 사용전의 건조 상태에서 실질적으로 층으로 분리될 수 있다.

[0081]

일부 실시양태에서, 개별 입자 (300)의 질량 밀도는 다를 수 있거나 다르지 않을 수 있다. 입자 (300)의 질량 밀도는 입자 (300)를 형성하는 물질을 조정함으로써, 입자 (300)의 공중합체의 단량체 성분을 개질시킴으로써,

입자 (300)의 공극 및/또는 채널의 크기 및 직경을 조정함으로써 및/또는 입자 (300)에 공동, 공극 또는 중공 코어를 도입함으로써 조정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 상이한 질량 밀도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 배출구 (230) 또는 배출구 (282)가 아래로 향하도록 기기 (200)가 수직 방향으로 배치되는 경우, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 때, 영양 조제식 (110)보다 더 큰 질량 밀도를 갖는 입자 (300)는 배출구 필터 (260)를 향하여 흐르거나 이동하는 경향이 있을 수 있고, 영양 조제식 (110)보다 더 작은 질량 밀도를 갖는 입자 (300)는 주입구 필터 (250)를 향하여 부유하거나 이동하는 경향이 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)보다 더 큰 질량 밀도를 갖는 입자 (300)는 배출구 필터 (260)를 따라 모일 수 있고, 배출구 필터 (260)의 공극의 일부를 막을 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)보다 더 작은 질량 밀도를 갖는 입자 (300)는 주입구 필터 (250)를 따라 모일 수 있고, 주입구 필터 (250)의 공극의 일부를 막을 수 있다.

[0082] 일부 실시양태에서, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)에 분산 또는 현탁될 수 있고 영양 조제식 (110)의 유동 역학에 의해 더 많이 이동할 수 있도록, 입자 (300)의 질량 밀도는 영양 조제식 (110)의 밀도와 더 가깝게 일치하도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 배향에 따라, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)에 분산 또는 현탁될 수 있고 영양 조제식 (110)의 유동 역학에 의해 더 많이 이동할 수 있다. 이는 입자 (300)가 주입구 필터 (250) 또는 배출구 필터 (260)에서 모이는 경향을 감소시킬 수 있고, 입자의 중앙화된 또는 분산된 분배를 촉진시킬 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 상이한 중앙 또는 평균 직경을 갖는 상이한 입자 (300)의 군은 상이한 질량 밀도를 가질 수 있다. 이는 영양 조제식 (110) 중 입자의 더욱 분산된 분배를 촉진시킴으로써 필터 막힘에 대한 우려를 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)를 영양 조제식 (110)의 입자와 실질적으로 동등한 평균 질량 밀도를 갖는 군, 영양 조제식 (110)의 입자보다 작은 군, 및 영양 조제식 (110)의 입자보다 큰 군으로서 1개 이상의 군으로 나눌 수 있다. 일부 실시양태에서, 대략 동일한 크기를 갖거나, 또는 대략 동일한 중앙 또는 평균 직경을 갖거나, 또는 직경이 동일한 분포를 따르는 입자 (300)는 대략 동일한 또는 상이한 질량 밀도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중 입자 (300)의 질량 밀도는 예를 들어 약 0.25 g/mL 내지 약 0.36 g/mL, 약 0.25 g/mL 내지 약 0.5 g/mL, 약 0.5 g/mL 내지 약 0.8 g/mL, 약 0.8 g/mL 내지 약 1.0 g/mL, 또는 약 1.0 g/mL 내지 약 1.5 g/mL의 범위일 수 있다.

[0084] 도 7a에 도시된 바와 같이, 개별 입자 (310)의 표면은 전반적으로 매끄러울 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 도 7b에 도시된 바와 같이, 입자 (310)의 표면은 불균일하거나, 불규칙하거나 또는 질감이 있을 수 있고, 예를 들어 홈, 채널, 톱니부, 돌출부 및/또는 공극을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면 상의 공극 및/또는 홈의 깊이 및/또는 직경은 약 1 nm 내지 약 10 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 50 nm 내지 약 100 nm, 약 100 nm 내지 약 250 nm, 약 250 nm 내지 약 500 nm, 약 500 nm 내지 약 1  $\mu$ m, 약 1  $\mu$ m 내지 약 5  $\mu$ m, 약 5  $\mu$ m 내지 약 10  $\mu$ m, 약 10  $\mu$ m 내지 약 20  $\mu$ m, 약 20  $\mu$ m 내지 약 30  $\mu$ m, 약 30  $\mu$ m 내지 약 40  $\mu$ m, 약 40  $\mu$ m 내지 약 50  $\mu$ m, 약 10 nm 내지 약 50  $\mu$ m, 또는 약 1 nm 내지 약 50  $\mu$ m의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 홈 및/또는 공극은 임의의 무작위 기하 형태를 형성할 수 있고, 표면 상에 불규칙하게 분포할 수 있고, 규칙적인 형태를 가질 수 있고/거나 규칙적으로 분포할 수 있다. 일부 실시양태에서, 홈 및/또는 공극의 크기는 입자 (310)의 중합체 물질의 조성에 따라 좌우될 수 있다. 매끄럽지 않은 입자 (310)는 동일한 직경을 가진 동일한 형태의 매끄러운 입자 (310)에 비해 더 큰 표면적을 가질 것이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중의 입자 (300)는 도 7a에 도시된 다수개의 입자 (310)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중의 입자 (300)는 도 7b에 도시된 다수개의 입자 (310)를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 챔버 (222) 중의 입자 (300)는 도 7a에 도시된 입자 (310) 및 도 7b에 도시된 입자 (310)의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0086] 도 7c 및 7d는 입자 (310)의 예시적인 횡단면을 도시한다. 일부 실시양태에서, 도 7c에 도시된 바와 같이 입자 (310)의 내부는 전반적으로 조밀하거나 속이 꽉 차 있을 수 있다. 도 7d에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 내부는 다공성일 수 있고, 나노 범위의, 마이크로 범위의 및/또는 마크로 범위의 구조, 예컨대 공극 및/또는 채널을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 채널의 공극 및/또는 횡단면은 예를 들어 일반적으로 원형, 타원형 또는 불규칙한 기하 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극 및/또는 채널은 무질서하거나 질서있는 배열로 조립될 수 있는 네트워크-유형 형태학을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극 및/또는 채널의 표면은 불균일하거나, 불규칙하거나 또는 질감이 있을 수 있고, 입자 (310)의 외부 표면과 유사할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극 및/또는 채널의 치수, 예컨대 직경 및/또는 둘레는 공극 및/또는 채널의 길이를 따라 달라질 수 있고, 입자 (310)의 조성 및/또는 입자 (310)가 현탁되어 있는 환경에 따라 달라질 수 있다.



일부 실시양태에서, 공극 또는 채널의 치수, 예컨대 직경 및/또는 둘레는 입자 (310)가 용매, 예컨대 영양 조제식 (110) 중에 현탁될 때 증가하거나 감소할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 공극 및/또는 채널은 입자 (310)의 표면과 연결되거나 연결되지 않을 수 있거나, 입자 (310)를 통해 표면으로부터 표면으로 연장될 수 있거나, 또는 입자 (310) 내에서 별개의 길이로 연장될 수 있다.

[0087] 도 7d에 도시된 다공성 입자 (310)의 경우, 입자 (310)의 전체 표면적은 내부 공극 및/또는 채널의 존재에 의해 증가할 수 있고, 부분적으로 공극 및/또는 채널의 크기, 예컨대 직경 및/또는 둘레에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)에서 채널의 공극 및/또는 횡단면의 직경은 약 1 nm 내지 약 10 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 50 nm 내지 약 100 nm, 약 100 nm 내지 약 250 nm, 약 250 nm 내지 약 500 nm, 약 500 nm 내지 약 1  $\mu$ m, 약 1  $\mu$ m 내지 약 5  $\mu$ m, 약 5  $\mu$ m 내지 약 10  $\mu$ m, 약 10  $\mu$ m 내지 약 20  $\mu$ m, 약 20  $\mu$ m 내지 약 30  $\mu$ m, 약 30  $\mu$ m 내지 약 40  $\mu$ m, 약 40  $\mu$ m 내지 약 50  $\mu$ m, 약 10 nm 내지 약 50  $\mu$ m, 또는 약 1 nm 내지 약 50  $\mu$ m의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 공극 및/또는 채널의 크기는 실질적으로 동일할 수 있거나 다를 수 있다.

[0088] 본원에 기재된 바와 같이, 입자 (310)의 표면에 대한 언급은 입자 (310)의 외부 표면 및/또는 입자 (310) 내부의 공극 및/또는 채널의 내부 표면을 지칭할 수 있다. 또한, 입자 (310)의 표면적에 대한 언급은 입자 (310)의 외부 표면의 표면적 및/또는 외부 표면과 유체적으로 연결된 입자 (310) 내부의 공극 및/또는 채널의 표면적을 지칭할 수 있다.

[0089] 상기 논의된 입자의 다양한 실시양태의 특징은 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 7c에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 매끄러운 외부 표면 및 속이 꽉 찬 코어를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 7d에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 매끄러운 외부 표면 및 다공성 코어를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 7e에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 불균일하고 불규칙한 표면 및 조밀하거나 속이 꽉 찬 코어를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 7f에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 불균일하고 불규칙한 외부 표면 및 다공성 코어를 가질 수 있다. 불균일한 표면 및 다공성 코어의 조합은 주어진 크기 또는 직경을 갖는 입자 (310)의 표면적을 매끄러운 및/또는 속이 꽉 찬 상응하는 입자에 비해 증가시킬 수 있다.

[0090] 도 8a는 500배 확대된 입자 (310)의 예시적인 실시양태를 도시하는 주사 전자 현미경 영상이다. 상기 영상의 축적 막대는 10  $\mu$ m이다. 도 8a에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 상이한 위치에서 다른 거칠기를 갖는 불균일한 외부 표면을 갖는다. 도 8b는 500배 확대된 입자 (310)의 예시적인 실시양태의 횡단면을 도시하는 주사 전자 현미경 영상이다. 상기 영상의 축적 막대는 20  $\mu$ m이다. 도 8b에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 그의 내부에 걸쳐 다른 크기를 갖는 마이크로 범위의 공극을 갖는다. 도 9는 예시적인 입자 (310)의 공극을 추가로 도시한다. 도 9는 50,000배 확대된 입자 (310) 내부의 공극 및 채널의 예시적인 실시양태를 도시하는 주사 전자 현미경 영상이다. 상기 영상의 축적 막대는 100 nm이다. 도 9에 도시된 바와 같이, 입자 (310) 내부의 공극 및 채널은 상이한 위치에서 달라지는 불규칙한 크기 및 형태를 갖는다.

[0091] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 예를 들어 도 7a-7f, 도 8 및/또는 도 9에 도시되거나 상기 논의된 개별 입자 (310) 중 하나 이상으로부터 선택된 입자 (310)의 1종 이상의 유형을 포함할 수 있다. 상이한 유형의 개별 입자 (310)는 주어진 기기 (200)에서 상이한 개수의 모든 입자 (300)를 구성할 수 있고, 거칠기, 매끄러움, 다공도, 직경, 물질, 밀도 및/또는 팽창 성질의 상이한 분포를 가질 수 있다.

[0092] 상기 논의된 바와 같이, 기기 (200)에 함유된 입자 (300)는 그들의 표면에 고정된 리파체를 갖는다. 리파체는 입자 (300)의 외부 표면, 입자 (300)의 내부 표면, 또는 외부 및 내부 표면의 조합에 고정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 중합체 물질의 단량체의 관능기는 리파체가 입자 (300)에 결합하도록 입자 (310)의 표면 상에 존재할 수 있다. 내부 구조, 예컨대 공극 및/또는 채널을 갖는 다공성 입자 (310)는 입자 (310)의 외부 표면 및 공극 및/또는 채널의 내부 표면 둘 다에 위치하는 관능기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 입자 (310)의 공중합체 물질의 단량체 GMA의 에폭시 기는 입자 (310)의 표면 상에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에폭시 기는 중합체 입자 (310)의 전체 조성의 약 0.01 중량% 내지 약 0.1 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%, 약 1 중량% 내지 약 2 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 8 중량% 내지 약 10 중량%, 약 10 중량% 내지 약 15 중량%, 약 15 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 15 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%를 차지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에폭시 기는 입자 (310)의 외부 표면 상에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에폭시 기는 공극 및/또는 채널의 내부 표면 상에 위치할 수 있거나, 또는 일부 실시양태에서 입자 (310)의 내부 및 외부 표면 둘 다 에폭시 기를 포함할 수 있거나 또는 두 표면 모두 에폭시 기를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에

서, 입자 (310)의 외부 표면 상의 에폭시 기의 표면 밀도 또는 농도는 입자 (310)의 공극 및/또는 채널의 내부 표면 상에 비해 높거나 낮을 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면 상의 에폭시 기의 양은 리파제가 과도한 정도로 결합하는 것을 제한하기 위해 캡핑될 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면 상에 위치하는 관능기를 사용하여 생체 분자 또는 화학적 분자에 흡착 또는 결합시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110) 중의 지방, 예컨대 장쇄 트리글리세리드 및/또는 장쇄 에스테르, 예를 들어 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드를 가수분해하는 리파제 (710)는 공유 결합에 의해 입자 (310)의 표면 상에 부착 또는 고정될 수 있다. 도 10A는 리파제 (710)의 결정 구조의 예시적인 개략도를 도시한다. 도 10B-10C는 입자 (310)에 대한 리파제 (710)의 부착의 예시적인 개략도를 도시한다. 도 10B에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 그의 표면 상에 관능기를 가질 수 있고, 리파제 (710)의 담체로서 작용할 수 있다. 도 10C에 도시된 바와 같이, 리파제 (710)는 용액 중 입자 (310)의 표면 상에 있는 관능기에 공유 결합하여, 입자 (310)의 표면 상에 리파제 (710)의 층을 생성할 수 있다. 추가로, 도 10D에 도시된 바와 같이, 표면에 리파제 (710)가 공유 결합된 특정수의 개별 입자 (310)는 기기 (200) 중의 입자 (300)를 구성한다.

[0094] 관련 기술분야에 공지되고 본원에 기재된 바와 같이, 가교는 하나의 중합체 쇄를 또 다른 중합체 쇄에 연결시키는 화학 결합을 지칭할 수 있다. 상기 화학 결합은 공유 결합 또는 이온성 결합일 수 있다. 일부 분야에서, 가교는 또한 단백질들을 함께 연결하는 화학적 링커의 사용을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "공유 결합" 및 "공유 결합하는"은 입자 (310)에 대한 리파제 (710)의 부착을 위해 안정한, 연구적인 또는 반영구적인, 비가역적인 및/또는 공유-유사 결합을 지칭한다.

[0095] 본 개시내용의 실시양태는, 영양 조제식 (110)이 대상체에 의해 섭취되기 직전에 기기 (200)를 통해 흐름에 따라, 공유 결합에 의해 고정된 리파제 (710)가 영양 조제식 (110) 중의 트리글리세리드 또는 지방산 에스테르를 가수분해하도록 한다. 리파제 (710)를 입자 (300)에 공유 결합시키고 1개 이상의 필터를 포함시킴으로써, 기기 (200)는 대상체에 의해 섭취된 영양 조제식 (110)에 소량의 리파제 (710)만이 포함되거나 또는 실질적으로 리파제 (710)가 포함되지 않을 수 있도록 구성된다. 공유 결합이 리파제 (710)를 입자 (300) 상에 고정시키는 주요 방법이지만, 고정하는 과정 동안에 백그라운드 수준의 흡착이 일어날 수 있음이 가능하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 공유 결합에 의해서만 고정되지는 않을 수 있다. 리파제 (710)가 흡착된 입자 (300)는 입자 (300) 상에 공유 결합된 리파제 (710)에 비해 더 낮은 가수분해 활성을 가질 수 있다.

[0096] 본 개시내용을 연구하는 동안, 초기에는 리파제 (710)를 입자 (310)에 부착시키기 위해 흡착을 시험하였다. 이는 흡착이 전통적으로 단백질 고정을 위해 이용되고 소수성 힘을 통해 작용하기 때문이다. 이는 간단하고 저렴한 고정 수단이다. 그러나, 기기 (200)를 진행할 때 리파제 (710)를 입자 (300)에 부착시키기 위해 초기에 흡착을 이용하였던 경우, 흡착은 영양 조제식 (110) 중의 지방을 효과적으로 가수분해시킬 수 있는 입자를 생성하지 않았다. 이 초기 시험 이후에, 본 발명자들은 리파제 (710)를 입자 (300)에 고정 또는 부착시키는 다른 방식을 찾았다. 이전의 공보에서 언급된 바와 같이, 공유 결합을 통한 리파제 (710)의 입자 (310)로의 부착은 리파제 (710)의 효소 활성을 제한하거나 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 입자 (310)에 공유 결합된 리파제 (710)의 효소 활성은 가용성 상태의 리파제 (710)의 효소 활성에 비해 감소될 수 있다. 따라서, 초기에는 공유 결합에 의해 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 효소 활성이 흡착에 의해 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)에 비해 적을 수 있다고 가정되었다. 그러나, 공유 결합에 의해 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 효소 활성이 흡착에 의해 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)에 비해 더 컸다. 또한, 흡착은 공유 결합과 비교시 영양 조제식 (110) 중의 지방의 가수분해에 대해 높은 성능 또는 효율을 달성하지 않았다. 하기 기재된 실시예 1은 흡착에 의해 및 공유 결합에 의해 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)의 효소 활성을 비교하고, 공유 결합에 의해 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)가 더 큰 효소 활성을 갖고, 지방을 가수분해하는 성능이 더 양호하고, 영양 조제식 (110)으로 리파제 (710)의 방출이 적음을 시사한다.

[0097] *실시예 1: 흡착을 이용하여 및 공유 결합을 이용하여 예시적인 입자 (300)에 예시적인 리파제 (710)의 고정의 비교*

[0098] 예시적인 입자 (300)에 부착된 예시적인 리파제 (710)의 총 6개의 시험 샘플을 제조하였다. 본원에서 A1, A2 및 A3으로 지칭되는 3개의 시험 샘플은 예시적인 리파제 (710)를 입자 (300)에 흡착시킴으로써 제조한 반면에, 본원에서 C1, C2 및 C3으로 지칭되는 3개의 다른 시험 샘플은 예시적인 리파제 (710)를 입자 (300)에 공유 부착시킴으로써 제조하였다. 샘플 A1, A2 및 A3에 대한 예시적인 입자 (300)는 반응성기가 없이 스티렌 (A1, A2) 또는 메타크릴레이트 (A3) 중합체로부터 형성되었다. 샘플 C1, C2 및 C3의 경우, 예시적인 입자 (300)는 공유 결합을 위한 반응성 (에폭시) 기를 갖는 메타크릴레이트 중합체로부터 형성되었다. 모든 6개의 시험 샘플은 입

자 (300)의 그램당 125 mg의 리파제 (710)로 제조되었다. 샘플 C1, C2 및 C3의 경우 리파제 (710)의 입자 (300)로의 공유 부착은 리파제 (710)를 입자 (300)의 표면 상의 에폭시 기에 공유 결합시킴으로써 달성되었다. 입자 (300)의 직경은 220  $\mu\text{m}$  내지 500  $\mu\text{m}$ 의 범위였고, 입자 (300)는 PEG로 코팅되었다. 3회의 검정을 수행하여, 6개의 시험 샘플을 평가하고 흡착 이용한 및 공유 결합 이용한 리파제 (710)의 입자 (300)로의 고정 을 비교하였다.

[0099] 먼저, 각각의 시험 샘플에 대해 적정 검정을 수행하여, 40 중량% DHA 트리글리세리드를 가진 유화된 어유 기질 에 대해 각각의 샘플에서 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 효능 또는 고유 활성을 평가하였다. 둘째로, 리 파제 방출 검정을 수행하여, 각각의 시험 샘플의 입자 (300)로부터 방출된 리파제 (710)의 양을 평가하였다. 셋째로, 지방 가수분해 성능 검정을 수행하여, 예시적인 기기 (200)에서 각각의 샘플 중 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 지방 가수분해 성능을 시험하였다. 결과를 하기에 논의하였다.

[0100] 적정 검정에서, 각각의 입자 시험 샘플의 경우, 12 mg의 건조 입자 (300)를 유화된 어유 기질에 첨가하였다. 기질을 교반하면서 37°C로 평형화시켰다. 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 고유 활성을 각각의 시험 샘플 에서 측정하였다. 고유 활성은 검정 조건하에 주어진 시간 동안 입자 (300)에 부착된 총 리파제 (710)의 그램 당 생성된 유리 지방산의 양으로서 정의된다. 각각의 샘플에 의해 생성된 유리 지방산의 양은 어유 기질을 NaOH 용액으로 적정하여 어유 기질을 일정한 pH로 유지함으로써 측정하였다. 가수분해 반응 동안에, 고정된 리 파제 (710)가 어유 기질 중의 트리글리세리드를 가수분해함에 따라, 유리 지방산이 생성되었고, NaOH 용액을 첨 가하여 산을 중화시켰다. 반응 동안에 산을 중화시키기 위해 첨가된 NaOH의 몰은 각각의 샘플에서 리파제 (710)에 의해 생성된 유리 지방산의 몰과 동등하였다.

[0101] 표 2 및 도 11에 도시된 바와 같이, 공유 결합을 통해 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 시험 샘플, 즉, C1, C2 및 C3은 일반적으로 흡착을 통해 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 시험 샘플, 즉, A1, A2 및 A3에 비해 더 높은 고유 활성을 가졌다. 이 결과는 흡착을 이용한 및 공유 결합을 이용한 고정과 관련된 이전의 공보에서 는 예상치 못한 것이었다. 이론에 구애되지 않고, 이 놀라운 결과는, 흡착이 리파제의 활성 부위를 입자의 표 면에 부착시킬 수 있는 비특이적인 유형의 결합 메커니즘이어서, DHA 오일 기질에 있는 지방 분자로의 리파제 활성 부위의 접근가능성이 감소한다는 사실에 기인한 것일 수 있다고 가정한다. 감소된 접근가능성은 입자 (300) 상에 고정된 리파제 (710)의 전체 활성을 감소시킬 수 있다.

[0102] 표 2. 흡착 및 공유 결합을 통해 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)를 포함하는 시험 샘플의 고유 활성

시험 샘플	고정 방식	고유 활성 (U/g)
A1	흡착	691
A2	흡착	69
A3	흡착	24
C1	공유 결합	350
C2	공유 결합	938
C3	공유 결합	1950

[0103]

[0104] 리파제 방출 검정에서, 1 g의 각각의 시험 샘플을 원심분리 튜브에서 10 mL 증류수에 현탁시켰다. 각각의 원심 분리 튜브를 실온에서 약 12 시간 동안 자동 진탕기에서 빙글빙글 회전시켰다. 1-시간, 3-시간 및 12-시간 시 점에서, 각각의 시험 샘플을 원심분리하고, 각각의 시험 샘플의 상청액으로부터의 측정 샘플을 수집하여 상기 시점에서 입자 (300)로부터 분리된 리파제 (710)의 농도를 측정하였다. 측정 샘플 중 리파제 (710)의 농도를 분광광도계를 이용하여 280 nm의 파장에서 측정 샘플의 흡광도를 측정함으로써 정량화하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, 상기 모든 시점에서, 흡착을 통해 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)를 갖는 시험 샘플, A1, A2 및 A3은 공유 결합을 통해 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)를 갖는 시험 샘플, C1, C2 및 C3에 비해 상청액 중 리파제 (710)의 농도가 높았다. 따라서, 결과는 공유 결합에 의한 입자 (300)로의 리파제 (710)의 부착이 흡착 에 의한 입자 (300)로의 리파제 (710)의 부착에 비해 더욱 강력하고 더욱 안정하였음을 나타내었다.

[0105] 지방 가수분해 검정에서, 예시적인 영양 조제식 (110), 펩타덴 AF<sup>®</sup>를 사용하였다. 1 그램의 각각의 시험 샘플 을 예시적인 기기 (200)에 넣었다. 각각의 예시적인 기기 (200)는 투명한 폴리카르보네이트로 제조된 본체 (210), 및 3-D 프рин팅 방법을 이용하여 제조된 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)를 가졌다. 각각의 예 시적인 기기 (200)의 경우, 주입구 (242)의 직경은 대략 6.6 mm이었고; 주입구 필터 챔버 (214)의 직경은 2.6

mm에서 15 mm로 테이퍼형이었고; 주입구 필터 (250)의 직경은 대략 15 mm이었고, 주입구 필터 (250)의 두께는 대략 3.2 mm이었고; 챔버 (222)의 직경은 15 mm에서 17 mm로 테이퍼형이었고; 배출구 필터 챔버 (224)의 직경은 대략 17 mm이었고; 배출구 필터 (260)의 직경은 대략 17 mm이었고, 배출구 필터 (260)의 두께는 대략 3.2 mm이었고; 배출구 (230)의 직경은 대략 17 mm이었고; 주입구 (272) 및 주입구 챔버 (274)의 내부 직경은 대략 15 mm이었고; 주입구 (272) 및 주입구 챔버 (274)의 외부 직경은 대략 17 mm이었고; 배출구 (282)의 직경은 대략 2 mm이었다. 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 폴리에틸렌으로 제조되었고, 대략 100  $\mu$ m의 다공도를 가졌다. 각각의 기기 (200)를 약 1 g 내지 약 1.2 g의 입자 (300)로 충전시켜, 건식 조건에서 입자 (300) 위로 대략 1 mm의 헤드스페이스 (223)를 남겼다.

[0106] 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액은 2 mL/min의 설정 유량에서 예시적인 펌프 (120)에 의해 기기 (200)로 추진시켰다. 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액이 각각의 기기 (200) 중의 각각의 시험 샘플을 통과함에 따라, 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액 중의 지방, 예컨대 트리글리세리드가 각각의 시험 샘플의 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)에 의해 가수분해되었다. 기기 (200)를 통해 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액이 흐르는 동안, 각각의 시험 샘플에 대해, 3개의 측정 샘플을 수집하였다. 1개의 샘플은 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액이 입자 (300)에 노출되기 전에  $t_0$ 에서 수집하였고, 1개의 샘플은 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액이 기기 (200)로 흐르기 시작할 때  $t_i$ 에서 수집하였고, 1개의 샘플은  $t_i$  30 분후인  $t_{30}$ 에서 수집하였다. 각각의 시점에서 수집한 각각의 측정 샘플 중 유리 지방산의 양은 정량적인 비색 검정 (아브캄(Abcam<sup>®</sup>) 유리 지방산 정량 키트)을 이용하여 측정하였다. 기기 (200) 중 각각의 시험 샘플에 의한 지방 가수분해의 성능은 생성된 유리 지방산의 양을 기준으로 평가하였다. 도 13은 기기 (200)에 있는 시험 샘플에 의해 생성된 유리 지방산의 양을 도시한다. 결과는 영양 조제식 (110)이 기기 (200) 중의 입자 (300)에 고정된 리파제 (710)를 통해 흐를 때, 공유 결합을 이용하여 입자 (300)에 고정된 리파제 (710) (C1, C2, 및 C3)이 흡착을 이용하여 입자 (300)에 고정된 리파제 (710) (A1, A2, 및 A3)에 비해 영양 조제식 (110) 중의 지방을 가수분해하는 성능이 더 양호하였음을 보여주었다.

[0107] 실시예 1에서 나타난 바와 같이, 리파제 (710)와 입자 (310)의 공유 결합을 이용하는 것의 이점은 결합의 강도, 즉, 고정 안정성 및/또는 강도이다. 비교해서 말하면, 흡착은 가역적이며, 리파제가 입자로부터 분리될 수 있는 불완전한 부착이라는 단점을 갖는다. 이 단점은 상당량의 리파제가 영양 조제식과 혼합되도록 할 수 있고, 사용되는 경우, 영양 조제식이 기기 (200)를 통해 흐름에 따라 환자에게 전달될 수 있다. 이는 영양 조제식 (110) 중 지방 영양분을 필요로 하는 대상체, 예컨대 영유아 집단 또는 면역 손상된 환자에게는 불리할 수 있으며, 이는 상기 논의된 바와 같이 과량의 리파제가 GI 관에 부정적인 영향을 미칠 수 있기 때문이다.

[0108] 대조적으로, 공유 결합의 경우, 적어도 1개의 공유 결합이 지지체 물질과 리파제의 표면 상의 아미노산 상의 관능기 사이에서 형성된다. 리파제를 지지체 물질에 결합시킬 수 있는 관능기에는 예를 들어 아미노, 카르복실, 술폰하이드릴, 히드록실, 이미다졸 또는 페놀성기가 포함되고, 리파제의 촉매 활성화에 필수적인 것은 아니다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)의 1개 이상의 리신 잔기의 측쇄의 아미노기는 입자 (310)의 표면 상의 에폭시기와 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있다. 활성 부위를 보호하기 위해, 기질 또는 경쟁적 억제제의 존재하에서 고정을 수행할 수 있다. 공유 결합에 의해 고정된 리파제의 대해서는 S. Emi et al., *European Polymer Journal* 30(5):589-595 (1994)를 참고한다. 공유 결합에 적합한 지지체에는 예를 들어 이모비드(Immobead<sup>TM</sup>, 키랄비전(ChiralVision))가 포함될 수 있다.

[0109] 상기 언급된 바와 같이, 공유 결합은 리파제 (710)와 입자 (310) 사이의 더욱 강력하고/거나 더욱 안정한 유형의 상호작용이며, 이는 더욱 강력하고/거나 비가역적인 결합 및 입자 (300)로부터 리파제 (710)의 감소된 분리를 일으킬 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 실시양태에서 리파제와 입자 (300)의 공유 결합을 이용하여, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐름에 따라 (궁극적으로 대상체에게 전달됨에 따라) 입자 (300)로부터 분리될 수 있는 리파제 (710)의 양을 감소시키거나 없앨 수 있다. 리파제 (710)와 입자 (300)의 공유 결합은 유리하게는 부착의 안정성을 개선시킬 수 있고, 일부 실시양태에서 원하는 경우 리파제 (710) 및 입자 (300)를 재사용할 수 있게 하고, 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)에 의해 가수분해된 영양 조제식 (110)이 리파제 (710)로 거의 오염되지 않거나 실질적으로 오염되지 않게 할 수 있다. 비활성 리파제 및/또는 비-리파제 개체가 실질적으로 없거나 감소된 양의 비활성 리파제 및/또는 비-리파제 개체를 가진 정제된 리파제 (710)는 입자 (300) 상에서 리파제 (710)의 개선된 공유 결합으로 인해 개선된 결합 효율 및 가수분해 효율을 허용할 수 있다. 그렇긴 하지만, 상기 언급된 바와 같이, 정제된 리파제 (710)를 사용하더라도 리파제 (710)가 입자 (300)에 공유 결합하는 과정 동안에 백그라운드 수준의 흡착이 일어날 수 있지만, 공유 결합이 입자 (300)에 대한 리파제 (710)



0)의 주된 부착 방식일 수 있다.

[0110] 본원에 기재된 바와 같이, 영양 조제식 (110) 중의 지방 (예를 들어, 장쇄 지방산 트리글리세리드 및/또는 장쇄 지방산 에스테르)을 가수분해하는 기기 (200)의 성능을 기재하기 위해 가수분해 효율을 이용할 수 있다. 가수분해 효율은 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐른 후에 영양 조제식 (110) 중 지방의 총량에 대한 가수분해된 지방의 백분율로서 정의될 수 있다. 또한, 본원의 기기에서 사용된 리파제 (710)는 일반적으로 트리글리세리드에 있는 3개의 결합 중 2개, 즉, sn-1 및 sn-3 위치를 절단하여, sn-2 모노글리세리드를 남긴다. 따라서, 100% 가수분해는 주어진 트리글리세리드에서 3개의 결합 중 2개가 파괴되었을 때 달성된다. 본 개시내용의 하기 실시양태에서 더욱 상세히 기재되는 바와 같이, 챔버 (222)에서 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)와 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자의 노출 또는 상호작용을 최대화시켜, 신체에 의해 예를 들어 혈장 및/또는 조직으로 유리 지방산 및 모노글리세리드의 더욱 효과적인 흡수를 허용하는 치료 시점에서 단시간 내에 영양 조제식 (110)으로부터 사전 가수분해된 유리 지방산 및 모노글리세리드가 대상체에게 공급되도록 기기 (200)의 가수분해 효율을 개선시키는 것이 유리할 수 있음을 인식된다. 노출 시간의 감소는 환자에게 영양 조제식 (110)을 제공할 필요가 있는 시간의 양을 감소시킬 수 있고, 원하는 경우 가수분해 효율에 유의한 영향을 미치지 않고 환자가 야간 급식을 피하게 할 수 있다.

[0111] 리파제는 동물, 식물, 여러 천연 또는 유전자 조작 미생물로부터 얻을 수 있다. 여러 상업적으로 입수가능한 리파제 생성물은 동물로부터 유래되고, 소화 효소에 의한 분해에 특히 민감하다. 덜 빈번히 사용되는 대안은 미생물 리파제, 즉, 박테리아 또는 진균, 예컨대 효모에서 생성된 리파제이다. 특정한 미생물 리파제는 동물 또는 식물 리파제에 비해 넓은 pH 범위에 걸쳐 활성을 보유하고, 따라서 장용 코팅된 정제의 필요성을 감소시킨다. 그러나, 미생물 효소는 소장에 있는 트립신에 의해 분해되는 경향이 있고, 이로써 장에서 트리글리세리드 및 에스테르의 분해 가능성이 감소된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 리파제 (710)에는 박테리아 리파제, 진균 리파제, 또는 이들 둘 다가 포함된다. 미생물 리파제는 코리파제를 필요로 하거나 필요로 하지 않을 수 있고, 담즙 염에 의해 영향을 받거나 받지 않을 수 있다.

[0112] 리파제의 개별 유형의 특이성 및 동력학은 상당히 다를 수 있다. 리파제의 특이성은 효소의 분자 특성, 기질의 구조, 및 효소와 기질의 결합에 영향을 미치는 인자에 의해 제어된다. 특이성의 유형에는 기질 특이성이 포함된다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 적어도 1개의 장쇄 및/또는 중간쇄 다불포화 지방산을 가진 트리글리세리드 및/또는 에스테르를 선택적으로 가수분해한다. 일부 실시양태에서, 인간 체장 리파제와 유사하게, 도 14에 도시된 바와 같이 리파제 (710)는 트리글리세리드의 글리세롤 백본의 위치 1 및 3에 있는 에스테르 결합을 특이적으로 가수분해하여, 트리글리세리드로부터 2개의 유리 지방산 및 1개의 모노글리세리드를 생성한다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)에 의한 트리글리세리드의 가수분해에 의해 생성된 다불포화 지방산은 도코사헥사엔산 (DHA), 아라키돈산 (ARA), 에이코사펜타엔산 (EPA) 및 리놀레산 (LA) 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 LCT, 예컨대 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드 중 1종 이상의 유형을 가수분해하는 그의 친화도를 결정하는데 기초하여 선택될 수 있다.

[0113] 본 발명에 이르러, 크로모박테리움 비스코숨, 슈도모나스 플루오레센스, 부르크홀데리아 세파시아(*Burkholderia cepacia*), 및 리조푸스 오리자에에 의해 생성된 리파제는 다른 리파제, 예컨대 칸디다 루고사(*Candida rugosa*), 리조무코르 미에헤이(*Rhizomucor miehei*), 페니실리움 카렘베르티(*Penicillium camemberti*), 아스페르길루스 니거(*Aspergillus niger*), 및 아스페르길루스 오리자에(*Aspergillus oryzae*)에 의해 생성된 리파제에 비해 DHA, EPA 및 ARA에 대해 더 큰 특이성을 갖는 것으로 나타났다. 따라서, 리파제 (710)는 크로모박테리움 비스코숨 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 부르크홀데리아 세파시아 리파제, 및/또는 리조푸스 오리자에 리파제 중 적어도 하나로부터 선택된 미생물 리파제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 크로모박테리움 비스코숨 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 또는 리조푸스 오리자에 리파제이다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 리조푸스 오리자에 리파제이다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 크로모박테리움 비스코숨 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 또는 리조푸스 오리자에 리파제 중 하나 이상의 고유 활성에 필적하는, DHA, EPA 및/또는 ARA를 가진 트리글리세리드에 대한 고유 활성을 갖는다.

[0114] 특정한 종의 리파제, 예컨대 크로모박테리움 비스코숨 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 부르크홀데리아 세파시아 리파제, 및 리조푸스 오리자에 리파제에 대한 언급은 리파제가 천연 숙주 종으로부터 직접 생성된 것을 반드시 의미하지는 않는다. 예를 들어, 동일한 리파제가 또 다른 숙주 세포에서 재조합에 의해 생성될 수 있다.

[0115] 일부 실시양태에서, 효소는 크로모박테리움 비스코숨 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 리조푸스 오리

자에 리파제, 씨모마이세스 라누기노수스(*Thermomyces lanuginosus*) 리파제, 슈도모나스 플루오레센스 리파제, 바실루스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*) 리파제, 칸디다 루고사 리파제, 무코어 자바니쿠스(*Mucor javanicus*) 리파제, 레시타제, 리조푸스 니베우스(*Rhizopus niveus*) 리파제, 리조무코르 미에헤이 리파제, 아스페르길루스 니저 리파제, 페니실리움 카렘베르티 리파제, 부르크홀데리아 세파시아 리파제, 아스페르길루스 오리자에(*Aspergillus oryzae*) 리파제, 슈도모나스 스투체리(*Pseudomonas stutzeri*) 리파제, 알칼리게네스 종(*Alcaligenes* spp.) 리파제, 칸디다 안타르시티카(*Candida antarctica*) 리파제, 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*) 리파제, 후미콜라 인솔렌스(*Humicola insolens*) 리파제, 씨모마이세스 랑구노사(*Thermomyces langunosa*) 포스포리파제, 레시티나제 포스포리파제, 또는 상기 임의의 속에 속하는 임의의 재조합 종으로부터의 리파제 또는 포스포리파제, 또는 임의의 적합한 리파제 또는 포스포리파제 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나로부터 선택될 수 있다.

[0116] 일부 실시양태에서, 리파제 (710) 중 적어도 하나의 유형은 개별 입자 (310)에 부착될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 유형의 리파제 (710)는 동일한 입자 (310) 또는 입자 (300)를 구성하는 상이한 입자군에 부착될 수 있다. 상이한 입자군은 상이한 리파제, 상이한 중앙 또는 평균 직경, 상이한 표면적, 상이한 관능기 농도 또는 유형을 가질 수 있고/거나 상이한 유형의 중합체 물질, 예컨대 고체 또는 다공성 중합체 물질로 제조될 수 있다.

[0117] 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 미생물 개체군, 예를 들어 리조푸스 오리자로부터의 추출물일 수 있고, 다른 단백질 또는 효소를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 위 리파제 및/또는 비-리파제 효소, 예컨대 레시티나제를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 입자 (310)에 부착하기 전에 정제될 수 있고/거나 화학적 관능기 또는 화학적 링커의 첨가에 의해 개질될 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 1종 초과 유형의 지방, 예컨대 하나 이상의 상이한 장쇄 다불포화 지방산 또는 인지질을 가진 상이한 트리글리세리드를 가수분해할 수 있다.

[0118] 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 소정 범위의 pH 값에서 지방 또는 트리글리세리드의 가수분해를 촉매할 수 있고, 약 5 내지 약 8 범위의 pH 값에서 최대 가수분해 활성을 가질 수 있다. 주어진 영양 조제식 (110)의 pH는 중성 pH 근처, 예컨대 약 pH 6 내지 pH 8일 수 있으며, 따라서 리파제 (710)는 영양 조제식 (110)과 실질적으로 동일한 pH 범위에서 지방을 효율적으로 가수분해하도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 영양 조제식 (110)의 pH에서 피크 활성을 갖도록 선택될 수 있다. 인간 체장 리파제와는 달리, 리파제 (710)는 지방을 효율적으로 가수분해하기 위해 보조인자를 필요로 하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)의 효소 활성은 담즙 염에 의해 영향을 받지 않을 수 있다.

[0119] 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 약 4°C 내지 약 35°C 범위의 온도에 걸쳐 활성일 수 있다. 영양 조제식 (110)이 부패하는 것을 방지하기 위해, 영양 조제식 (110)을 4°C 내지 약 10°C의 온도에서 보관 및 냉장할 수 있다. 영양 조제식 (110)은 냉장 보관으로부터 꺼낸 후에 환자에게 전달될 수 있거나 또는 실온, 예를 들어 약 20°C 내지 약 25°C로 가온된 후에 전달될 수 있다. 따라서, 영양 조제식 (110)의 온도는 전형적으로 약 4°C 내지 약 25°C의 범위일 수 있다. 일부 상황에서, 영양 조제식 (110)을 전달하기 전에 예를 들어 체온인 약 36°C 내지 약 37°C로 가온시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 영양 조제식 (110)과 실질적으로 동일한 온도 범위에서 지방을 효율적으로 가수분해하도록 선택될 수 있다. 미생물 리파제는 또한 일반적으로 특정한 pH 또는 특정한 pH 범위에서 최적의 활성 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 위 환경의 낮은 pH 범위 이외에 또는 그 대신에 영양 조제식의 중성 pH에서 사용하기에 적합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 위장관 시스템에서 덜 활성일 수 있어서, 안전성을 개선시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 전달하기 전에 영양 조제식 (110)의 온도에서 피크 활성을 갖도록 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 영양 조제식 (110)을 전달할 수 있는 온도 범위에 걸쳐 충분한 활성을 갖도록 선택될 수 있다.

[0120] 일부 실시양태에서, 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 밀도는 입자 (310)의 중합체 물질의 관능기, 예컨대 에폭시 기의 농도를 조정함으로써 제어될 수 있다. 입자 (310)의 표면 상에 존재하는 에폭시 기 농도의 감소는 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 감소 또는 제한할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 밀도는 중합체 입자 (310)의 그램당 약 10 mg 내지 약 100 mg, 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 400 mg 내지 약 500 mg의 범위일 수 있다.

- [0121] 일부 실시양태에서, 주어진 입자 (310)의 표면 상에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 증가시켜, 기기 (200) 중 입자 (300) 상의 리파제 (710)의 양을 증가시킴으로써, 영양 조제식 (110) 중의 지방, 예컨대 장쇄 지방산 트리글리세리드 및/또는 장쇄 지방산 에스테르를 더욱 효율적으로 가수분해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 증가시키면, 기기 (200) 중 리파제 (710)의 양을 감소시키지 않으면서, 따라서 잠재적으로 기기 (200)의 전체 가수분해 효율에 실질적으로 영향을 미치지 않으면서, 기기 (200)에서 더 적은 입자 (300)를 사용하는 것이 가능하다. 그러나, 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 증가시키는 것은 입자 (300) 상의 리파제 (710)의 전체 효율을 증가시킬 수 없거나 또는 효율의 한계치 수준에 도달할 수 있다. 예를 들어, 증가된 양의 리파제 (710)를 개별 입자 (310)에 결합시킬 수 있지만, 리파제 (710)를 입자 (310) 내부의 공극 및/또는 채널의 표면 상에 고정시킬 수 있고, 공극 및/또는 채널의 크기가 가수분해될 지방 분자보다 작고/거나 실질적으로 친수성인 경우, 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자가 공극 및/또는 채널과 접촉할 수 없고, 거기에 결합된 리파제 (710)와 반응할 수 없다. 이러한 상황에서, 입자 (310)의 내부에 결합된 리파제 (710)의 양을 증가시키는 것은 입자 (300) 또는 기기 (200)의 전체 가수분해 효율을 증가시킬 수 없다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 한계치 너머로 증가시키는 것은 입자 (310) 상의 리파제 (710)의 가수분해 효율을 증가시킬 수 없거나 또는 일부 예에서 효율을 심지어 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 리파제 (710) 밀도의 증가는 입자 (310) 상에서 리파제 (710)의 배향에 영향을 미칠 수 있거나 또는 입자 (310) 상의 인접한 리파제 분자들 사이의 입체 장애를 증가시킬 수 있고/거나 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자에 대한 리파제 (710)의 유연성 또는 접근가능성을 감소시킬 수 있다. 이것이 발생하는 경우에는, 심지어 입자 (310) 상에 더 많은 리파제 (710)가 있더라도, 영양 조제식 (110) 중의 지방이 리파제의 활성 부위와 상호작용할 수 없고, 인접한 리파제 분자들이 서로 방해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도를 감소시켜, 리파제 (710)의 충분한 유연성을 허용하고/거나 입자 (310) 상의 인접한 리파제 분자들 사이의 입체 장애를 감소시킬 수 있고, 따라서 가수분해될 지방으로 접근가능하게함으로써 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 전체 활성을 보존 및/또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 양의 증가가 실질적인 효율의 이익없이 비용만을 증가시킬 수 있기 때문에, 한계치 효율에 도달하면, 한계치 양과 실질적으로 동등한 양의 리파제가 사용될 수 있다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 리파제 (710)의 순도를 변경시켜, 입자 (310) 상의 리파제 (710)의 공유 결합 및 가수분해 효율을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 리파제 효소 제조물은 그들의 단리 또는 제조로부터의 단백질 및 다당류 잔류 물질을 포함할 수 있거나 또는 이들은 희석제 또는 불활성 리파제를 함유할 수 있다. 이들 다른 물질은 활성 리파제 (710)의 효소 활성 부위를 방해할 수 있고, 입자 (300) 상의 공유 결합 부위와 경쟁할 수 있고, 리파제 (710)를 입체적으로 방해할 수 있고/거나 기질이 활성 부위에 용이하게 도달하지 못하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 비활성 및 비-리파제 개체는 고정하는 과정 동안에 효소 제조물로부터 제거될 수 있거나 또는 일부 실시양태에서 이들 비활성 및 비-리파제 개체는 고정하기 전에 효소 제조물로부터 제거될 수 있다. 비활성 및/또는 비-리파제 개체의 제거는 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 전체 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 고정하기 전 활성 리파제 대 효소 제조물의 질량 비는 5%만큼 낮을 수 있고, 본질적으로 100%만큼 높을 수 있다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 양은 입자 (310)의 표면적에 비례할 수 있다. 예를 들어, 제1 입자 (310)가 제2 입자 (310)에 비해 더 큰 직경을 가져서 더 큰 표면적을 갖는 경우, 리파제 (710)의 동등한 밀도에서, 제1 입자 (310)는 제2 입자 (310)에 비해 부착된 리파제의 양이 더 많을 것이다. 동일한 크기를 갖는 입자의 경우, 다공성 코어를 가진 입자 (310)는 속이 꽉 찬 코어를 가진 입자 (310)에 비해 더 큰 표면적을 가질 수 있고, 따라서 입자의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도가 동일한 경우에는, 다공성 코어를 가진 입자에 부착된 리파제 (710)의 양이 속이 꽉 찬 코어를 가진 입자 (310)에 비해 더 클 수 있다. 유사하게, 동일한 크기를 갖는 입자의 경우, 불균일하고 불규칙한 표면을 가진 입자 (310)는 매끄러운 표면을 가진 입자 (310)에 비해 더 큰 표면적을 가질 수 있고, 따라서 입자의 표면에 부착된 리파제 (710)의 밀도가 동일한 경우에는, 불균일하고 불규칙한 표면을 가진 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)의 양이 매끄러운 표면을 가진 입자 (310)에 부착된 것에 비해 더 많을 수 있다. 따라서, 더 큰 표면적을 갖는 개별 입자 (310)로 제조된 입자 (300), 예컨대 불균일한 표면 및 다공성 코어를 가진 입자 (310)는 더 작은 표면적, 따라서 더 적은 양의 리파제 (710)를 가진 개별 입자 (310)로 제조된 입자 (300), 예컨대 매끄러운 표면 및 속이 꽉 찬 코어를 가진 입자 (310)에 비해 더 큰 전체 표면적, 따라서 더 많은 양의 리파제 (710)를 제공할 수 있다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중 리파제 (710)의 양은 챔버 (222)에 함유된 입자 (300)의 총 표면적에 비례할



수 있다. 개별 입자 (300)의 표면적 및 부피는 해당 입자 (310)의 크기 또는 직경에 비례한다. 직경  $D$ 를 갖는 구형 입자의 표면적 및 부피는 각각  $\pi * D^2$  및  $(\pi * D^3)/6$ 으로 계산될 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222)가 미리 결정된 부피를 가질 수 있기 때문에, 챔버 (222)에 넣을 수 있는 입자 (300)의 최대 개수가 있을 것이다. 예를 들어, 챔버 (222)가  $V_0$ 의 부피를 갖고, 챔버 (222)에 넣을 수 있는  $D_1$ 의 중앙 또는 평균 직경을 갖는 입자 (300)는  $N_1$ 이고, 챔버 (222)에 넣을 수 있는  $D_2$ 의 중앙 또는 평균 직경을 갖는 입자 (300)는  $N_2$ 이며, 여기서  $D_1$ 은  $D_2$ 보다 큰 경우에는,  $N_1$ 이  $N_2$ 보다 적다. 달리 말하면, 챔버 (222)의 주어진 부피에 대해, 챔버 (222)에 넣을 수 있는 더 큰 직경을 갖는 입자 (300)의 개수는 더 작은 직경을 갖는 입자 (300)의 개수에 비해 적을 것이다. 이러한 상황에서, 모든 다른 변수가 동등한 경우에, 입자 (300)의 총 표면적은 입자 (300)의 중앙 또는 평균 직경에 역비례한다. 따라서, 입자 (300)의 주어진 총 부피에 대해, 더 큰 중앙 또는 평균 직경을 갖는 입자 (300)의 총 표면적은 더 작은 중앙 또는 평균 직경을 갖는 입자 (300)의 총 표면적보다 작다. 따라서, 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 표면적을 증가시키기 위해, 본체 (210)의 챔버 (222)가 더 많은 입자 (300)를 수용하도록 더 큰 부피로 제조할 수 있다. 다른 실시양태에서, 챔버 (222)의 주어진 특정한 부피에서, 입자 (300)의 표면적을 증가시키기 위해, 입자 (300)의 중앙 또는 평균 직경 및/또는 직경을 더 작게 선택할 수 있다.

[0126] 일부 실시양태에서, 화학적 링커를 사용하여 입자 (310)의 표면을 리파제 (710)에 연결시킬 수 있다. 이러한 화학적 링커는 리파제 (710)와 그에 부착되는 입자 (310) 사이의 거리를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 화학적 링커는 입자 (310)의 표면으로부터 리파제 (710)의 거리를 약 0.1 nm 내지 약 1 nm, 약 1 nm 내지 약 3 nm, 약 3 nm 내지 약 4 nm, 약 4 nm 내지 약 6 nm, 약 6 nm 내지 약 8 nm, 약 8 nm 내지 약 10 nm, 약 12 nm 내지 약 14 nm, 약 14 nm 내지 약 16 nm, 약 16 nm 내지 약 18 nm, 약 18 nm 내지 약 20 nm, 약 0.1 nm 내지 약 3 nm, 약 0.1 nm 내지 약 4 nm, 약 0.1 nm 내지 약 8 nm, 약 0.1 nm 내지 약 10 nm, 약 0.1 nm 내지 약 12 nm, 약 0.1 nm 내지 약 14 nm, 약 0.1 nm 내지 약 16 nm, 약 0.1 nm 내지 약 18 nm, 또는 약 0.1 nm 내지 약 20 nm의 범위로 더 멀리 증가시킬 수 있다. 이는 리파제 (710)의 이동성 또는 유연성을 증가시킬 수 있고, 인접한 리파제 분자들의 입체 장애를 감소시킬 수 있고/거나 리파제 (710)의 활성 부위를 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자로 배향시킬 수 있고, 따라서 리파제 (710)의 효소 활성을 보존 또는 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학적 링커는 리파제 (710)가 입자 (310)의 표면 상에서 특정한 배향을 취하도록 하여, 리파제 (710)의 활성 부위를 영양 조제식 (110) 중의 가수분해될 지방 분자에 대해 배향시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 스페이서 분자를 입자 (310)의 표면에 부착시키거나 화학적으로 연결시킬 수 있고, 인접한 리파제 분자들 사이에 배치하여 입자 (310)의 표면 상의 인접한 리파제 분자들 사이의 입체 장애를 감소시킬 수 있다.

[0127] 일부 실시양태에서, 상이한 입자 (300)는 그들의 표면에 부착된 리파제 (710)의 상이한 양 및/또는 밀도를 가질 수 있다. 본원에 언급된 바와 같이, 입자 (300)는 상기 기재된 모든 유형의 개별 입자 (310)를 포함할 수 있거나 또는 유사한 입자 유형이 상이한 크기, 형태, 질량 밀도, 및/또는 고정된 리파제 (710)의 밀도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 각각의 상이한 입자 유형은 리파제 (710)의 상이한 밀도, 상이한 표면적, 및/또는 고정된 리파제 (710)의 상이한 양 등을 가질 수 있다.

[0128] 챔버 (222) 중 입자 (300)의 전체 표면적 및/또는 리파제 (710)의 총량을 증가시키는 것은 리파제 (710)와 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있고, 이는 영양 조제식 (110) 중의 지방, 예컨대 장쇄 다불포화 트리글리세리드 및/또는 장쇄 다불포화 에스테르를 가수분해하는 기기 (200)의 효율을 개선시킬 수 있다.

[0129] 일부 실시양태에서, 개별 입자 (310)의 표면은 소수성 또는 부분적으로 소수성일 수 있다. 예를 들어, 입자 (310)의 표면은 소수성일 수 있고, 따라서 제한된 습윤 능력을 갖거나 습윤 상태가 아닐 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 소수성 표면은 소수성 상호작용을 통해 수성 용액, 오일-물 에멀전 또는 복합 영양분 액체, 예컨대 영양 조제식 (110)으로부터 지방 분자를 유인할 수 있다. 이러한 소수성 상호작용은 입자 (310)에 부착된 리파제 (710)로 지방 분자의 접근가능성을 증가시킬 수 있고, 리파제 (710)에 의한 영양 조제식 (110) 중 지방 분자의 가수분해를 용이하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 표면은 친수성 또는 부분적으로 친수성일 수 있다. 예를 들어, 입자 (310)의 표면은 친수성일 수 있고, 수성 용액, 오일-물 액체 및/또는 영양 조제식 (110)에 현탁시 습윤될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 중합체 물질은 예를 들어 1 종 이상의 중합체 또는 공중합체를 도입시킴으로써 부분적으로 친수성 및 부분적으로 소수성일 수 있다. 이러한 실시양태에서, 입자 (310)는 표면 상에서 친수성 및 소수성 둘 다일 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자를 유인할 수 있고, 영양 조제식 (110) 중에서 습윤될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 외부 표면은 친수성일 수 있고, 입자 (310) 내부의 공극 및/또는 채널의 표면은 소수성일 수 있거나 또는 그 반대일 수

있다.

- [0130] 입자 (310)의 친수성 표면 또는 입자 (310)의 습윤은 입자 (310)의 표면에 부착된 리파제 (710)의 효소 활성화에 유익할 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 15에 도시된 바와 같이, 입자 (310)는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 코팅 (315)을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (310)의 외부 표면 상의 PEG 코팅 (315)은 입자 (310)가 물, 예컨대 영양 조제식 (110)을 비롯한 용매 중에 현탁될 때 입자 (310)의 습윤 능력을 개선시킬 수 있고, 이로써 리파제 (710)의 효소 활성화에 유익한 습윤된 표면 환경을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG 코팅 (315)은 입자 (310)로 리파제 (710)의 부착 안정성을 개선시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, PEG 코팅 (315)의 양은 입자 (310)의 전체 조성의 약 0 내지 약 2 중량%, 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 약 5 중량% 내지 약 8 중량%, 약 8 중량% 내지 약 10 중량%, 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0 내지 약 10 중량%의 범위일 수 있다. 대안적으로, 다른 코팅 또는 코팅 조합을 이용하여, 입자 (310)가 물을 비롯한 용매 중에 현탁될 때 입자 (310)의 습윤 능력을 개선시킬 수 있다. 대안적인 코팅에는 예를 들어 레시틴 코팅, 폴리비닐피롤리돈 코팅, 폴리비닐 알콜 코팅, 비이온성 계면활성제 코팅, 알콜 코팅, 예컨대 도데칸올, 글리세롤 코팅, 프로판디올 코팅 (예를 들어, 1,2-프로판디올), 물, 또는 영양 조제식 (110) 중 입자 (310)의 습윤 능력을 개선시킬 수 있는 임의의 적합한 코팅이 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110) 중 입자 (310)의 습윤 능력을 개선시키기 위해 습윤제를 입자 (310)의 코팅에 포함시킬 수 있다.
- [0131] 일부 예시적인 실시양태에서, PEG를 사용하여 효소의 고정에 대해 안정성을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 2 중량% 내지 10 중량% PEG의 포함은 일상적인 보관 조건 ( $60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ 에서  $5^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$  및  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ )에서 보관시 적어도 대략 18 개월의 기기 (200) 중 리파제의 보관 수명 안정성을 제공하였다. 일부 실시양태에서, 입자 (300) 상 PEG의 부재 또는 감소된 수준 또한 입자 (300) 상 리파제의 적합한 보관 수명 안정성을 제공할 수 있다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 입자 (310)는 중합체 매트릭스 및/또는 격자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 중합체 매트릭스는 공극 및/또는 채널을 가진 다공성 공중합체로 제조될 수 있고, 리파제 (710)가 입자 (310)에서 응집하고 포획될 수 있다. 이러한 상황에서, 리파제의 활성 부위는 노출된 채로 유지되어, 지방 분자 또는 미셀과 상호작용할 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222) 및 입자 (300)를 통해 흐를 때, 영양 조제식 (110)의 지방 분자는 예를 들어 대류 및/또는 확산에 의해 복잡한 매트릭스 및/또는 격자로 들어간 다음, 매트릭스 및/또는 격자에 포획된 리파제 (710) 또는 리파제 (710)의 응집물과 혼합되거나, 상호작용하거나 또는 그에 의해 가수분해될 수 있다.
- [0133] 상기 논의된 바와 같이, 1개 이상의 필터를 사용하여 챔버 (222)에 입자 (300)를 보유시키고, 막힘을 방지하고/거나 기기 (200) 및 입자 (300)를 통한 영양 조제식 (110)을 비롯한 액체의 흐름을 안내하거나 그에 영향을 미칠 수 있다. 도 16a 및 16b에 도시된 바와 같이, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)는 흡입 표면 (810) 및 배출 표면 (820)을 갖는 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 도 16a는 메쉬 (800)의 예시적인 실시양태의 횡단면을 도시한다. 도 16a에 도시된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 메쉬 (800)는 일반적으로 유체가 통과하기 위한 정렬된 채널을 가진 전통적인 스크린-유형 메쉬 (800)일 수 있다. 이러한 채널은 패턴을 가질 수 있으며, 예를 들어 빗, 예를 들어 별집과 같이 곧고/거나 방사상으로 분포될 수 있다. 예를 들어, 도 16a에 도시된 바와 같이, 메쉬 (800)는 영양 조제식 (110)의 통과를 허용하도록 그의 구조 내에 곧은 경로를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 펌프 (120)에 의해, 중력 급식에 의해 또는 시린지의 사용을 통해 안내되는 메쉬 (800)의 곧은 경로를 통해 흐를 수 있다. 곧은 경로의 직경 및/또는 상대적인 위치는 일정할 수 있거나 또는 메쉬 (800)를 따라 달라질 수 있다.
- [0134] 메쉬 (800)는 영양 조제식 (110)에 대해 유압 저항을 부과할 수 있고, 유압 저항의 규모 및 영양 조제식 (110)의 흐름은 메쉬 (800)의 경로의 직경 및/또는 위치에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 메쉬 (800) 경로의 직경 또는 둘레가 충분히 큰 경우에는, 영양 조제식 (110)이 작은 규모의 유압 저항과 만날 수 있고, 메쉬 (800) 주변의 경로보다는 메쉬 (800) 중앙 근처의 경로를 통해 더 많이 통과하여, 메쉬 (800)의 배출 표면 (820)에서 영양 조제식 (110)의 더욱 집중된 흐름을 생성할 수 있다. 메쉬 (800) 경로의 직경이 충분히 작고/거나 경로가 흐름을 분배하는 방식으로 배향된 경우에는, 영양 조제식 (110)이 큰 규모의 유압 저항과 만날 수 있고, 따라서 메쉬 (800)의 흡입 표면 (810)에서 분배될 수 있고, 메쉬 (800)를 가로지르는 경로를 통해 더욱 균일하게 통과하여, 메쉬 (800)의 배출 표면 (820)에서 영양 조제식 (110)의 더욱 분배된 흐름을 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 메쉬 (800) 경로의 적어도 일부는 메쉬 (800) 주변을 향해 외부로 향하는 각도를 가져서, 영양 조제식 (110)의 흐름을 챔버 (222)의 주변으로 안내하여 영양 조제식 (110)이 챔버 (222) 중에서 입자 (300)를 가로질러 분배되도록 할 수 있다. 영양 조제식 (110)의 더욱 분배된 흐름을 제공하는 메쉬 (800)는 영양 조제식

(110)이 챔버 (222) 중에서 더 많은 입자 (300)에, 따라서 더 많은 리파제 (710)에 노출될 수 있게 하고, 잠재적으로 영양 조제식 (110) 중의 지방을 가수분해하는 기기 (200)의 효율을 증가시킬 수 있다.

[0135] 일부 실시양태에서, 도 16b에 도시된 바와 같이, 메쉬 (800)는 영양 조제식 (110)이 통과하도록 메쉬를 통해 연장된 다수개의 구불구불한 경로를 갖는 다공성 메쉬 (800)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 구불구불한 경로는 크기, 형태 및/또는 분포에 있어서 불규칙한 것일 수 있거나 또는 실질적으로 규칙적이고 정렬된 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 구불구불한 경로의 형태 및 위치는 다공성 메쉬 (800)를 제조하는 동안에 무작위하게 생성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 구불구불한 경로 및 구불구불한 경로의 횡단면 형태는 미리 결정될 수 있거나, 예를 들어 컴퓨터 운용 설계 패키지를 이용하여 설계될 수 있다. 예를 들어, 메쉬 (800)의 구불구불한 경로의 치수 및 형태는 먼저 컴퓨터 운용 설계 (CAD) 패키지를 이용하여 성형되거나 설계되고, 추가의 제조 기술, 예컨대 3D 프린팅을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 제조 방법은 또한 도 16a에서의 메쉬 (800)의 채널에 대해 사용될 수 있다.

[0136] 도 16b에 도시된 바와 같이, 다공성 메쉬 (800)의 구불구불한 경로는 영양 조제식 (110)이 다공성 메쉬 (800)를 따라 분배되는 동안에 주입구 필터 (250)를 통과하도록 할 수 있다. 이러한 방식으로, 주입구 필터 (250)의 특정한 부분, 예를 들어 중앙을 통해서만 통과하여 유체 채널링 및/또는 분포를 생성하기 보다는, 영양 조제식 (110)이 메쉬 (800)의 배출 표면 (820)을 가로질러 더욱 균일하게 분배될 수 있다. 영양 조제식 (110)의 이러한 분배는 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)의 더 많은 또는 실질적으로 모든 횡단면을 통해, 따라서 입자 (300)의 더 넓은 횡단면을 가로질러 흐르게 할 수 있고, 따라서 챔버 (222) 중에서 입자 (300)를 통한 영양 조제식 (110)의 채널링 및/또는 분포의 형성을 감소시킬 수 있다. 따라서, 영양 조제식 (110)은 더 많은 입자 (300) 및 더 많은 리파제 (710)에 노출되어, 잠재적으로 지방을 가수분해하는 기기 (200)의 효율이 증가할 것이다.

[0137] 예를 들어 구불구불한 경로 필터, 메쉬 필터 및 깊이 필터를 비롯한 필터는 또한 영양 조제식 (110) 중의 지방 입자를 분해함으로써 지방의 가수분해에 영향을 미칠 수 있다. 담긴 영양 조제식 및 저온 살균된 균질한 모유는 유화된 지방 형태를 가져서, 유성 및 수성 상이 실온 보관 동안에 분리되지 않는다. 유화된 지방 입자는 크기가 다를 수 있거나 또는 입자 (300)의 표면을 코팅할 수 있으며, 이는 입자 (300) 상의 고정된 리파제가 트리글리세리드의 모노글리세리드 및 유리 지방산으로의 효과적인 가수분해를 위해 트리글리세리드 백본을 가로질러 접근하는 능력에 영향을 미칠 수 있다. 필터의 포함은 입자를 더 작고 더 균일한 크기로 분해함으로써 가수분해를 촉진시킬 수 있다.

[0138] 구불구불한 필터 또는 깊이 필터는 유화된 지방 입자의 크기를 변형시킬 수 있다. 필터 공극 크기, 필터 유형 및/또는 필터 깊이를 다르게 함으로써, 에멀전은 더 작은 입자로 붕괴될 수 있다. 한 예비 연구에서, 저온 살균되고 균질한 모유의 제1 샘플을 단층 메쉬 필터를 통해 통과시키고, 저온 살균되고 균질한 모유의 제2 샘플을 깊이 필터를 통해 통과시켰다. 초기 실험에서, 모유 조제식을 메쉬 필터를 통해 통과시킨 결과, 모유 조제식을 깊이 필터를 통해 통과시킨 것에 비해 에멀전이 더 작은 입자 또는 더 작은 지방 소구체로 붕괴되었다. 이론적으로, 지방을 가수분해하기 위해서는 기기 (200) 내의 리파제가 더 작은 에멀전 입자와 상호작용하는 것이 쉬울 수 있다.

[0139] 필터는 또한 영양 조제식 내부의 지방을 둘러싸는 단백질 또는 인지질을 붕괴시키는 작용을 할 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식이 필터를 통과함에 따라, 필터는 챔버 (222) 내에서 리파제가 지방에 더욱 쉽게 접근할 수 있도록 지방을 둘러싸는 인지질 및 단백질을 함유하는 층을 분해할 수 있다. 일부 실시양태에서, 1개 이상의 필터를 또한 프로테아제와 코팅하여 단백질의 분해를 촉진시킬 수 있다.

[0140] 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)에서 메쉬 (800)의 공극, 채널 및/또는 경로의 크기 및/또는 직경은 입자 (300)의 직경보다 작아서, 입자 (300)가 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)를 통해 통과하는 것을 방지할 수 있다. 예를 들어, 다공성 메쉬 (800)의 공극, 채널 및/또는 경로의 중앙 또는 평균 직경은 입자 (300)의 최소 직경보다 예를 들어 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 60%, 약 20% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 60%, 약 40% 내지 약 60%, 약 50% 내지 약 60%, 약 10% 내지 약 30%, 약 10% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 50%, 또는 약 10% 내지 약 60%만큼 작아서, 입자 (300)가 메쉬 (800)의 공극, 채널 및/또는 경로를 통한 통과 및/또는 막힘을 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 메쉬 (800)에서 공극, 채널 및/또는 경로의 직경 또는 둘레는 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ , 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ , 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ , 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 300  $\mu\text{m}$ , 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 400  $\mu\text{m}$ , 또는 약 100  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ 의 범위



일 수 있다.

- [0141] 일부 실시양태에서, 메쉬 (800)에서 공극, 채널 및/또는 경로의 크기 또는 직경은 입자 (300)의 직경 분포에 따라 좌우될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 입자 (300)를 체질하여 메쉬 (800)의 공극, 채널 및/또는 경로의 하한, 예컨대 중앙 또는 평균 직경보다 작은 직경을 갖는 입자를 여과해 낼 수 있다. 이러한 체질 또는 여과는 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)를 통과하고/거나 막히게 할 수 있는 보다 작은 말단 분포의 직경을 갖는 입자 (300)의 확률을 감소시킬 수 있다.
- [0142] 한 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260) 둘 다 도 16a에 도시된 바와 같은 전통적인 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260) 둘 다 도 16b에 도시된 바와 같이 구불구불한 경로를 갖는 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 전통적인 메쉬 (800)를 포함할 수 있고, 배출구 필터 (260)는 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있고, 배출구 필터 (260)는 전통적인 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 전통적인 메쉬 (800) 및 다공성 메쉬 (800) 둘 다를 포함할 수 있고, 배출구 필터 (260)는 전통적인 메쉬 (80) 또는 다공성 메쉬 (800) 둘 다를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250)는 전통적인 메쉬 (800) 또는 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있고, 배출구 필터 (260)는 전통적인 메쉬 (800) 및 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260) 둘 다 전통적인 메쉬 (800) 및 다공성 메쉬 (800)를 포함할 수 있다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 두께는 약 0.1 mm 내지 약 1 mm, 약 0.1 mm 내지 약 2 mm, 약 2 mm 내지 약 4 mm, 약 4 mm 내지 약 6 mm, 약 6 mm 내지 약 8 mm, 약 8 mm 내지 약 10 mm, 약 0.1 mm 내지 약 4 mm, 약 0.1 mm 내지 약 6 mm, 약 0.1 mm 내지 약 8 mm, 약 0.1 mm 내지 약 10 mm의 범위일 수 있다. 두께는 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량 및/또는 입자 (300)를 가로지르는 영양 조제식 (110)의 분배에 영향을 미치거나 미치지 않을 수 있다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 메쉬 (800)는 생체적합성, 불활성 및/또는 의료용 중합체 물질, 예를 들어 폴리에틸렌으로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)는 막 필터일 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 배출구 필터 (260)만을 가질 수 있고, 주입구 필터 (250)는 갖지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 1개 초과인 배출구 필터 (260) 및/또는 주입구 필터 (250)를 가질 수 있다. 배출구 필터 (260) 및/또는 주입구 필터 (250)의 메쉬 (800)에서 채널 또는 구불구불한 경로의 직경 또는 둘레는 서로 상이할 수 있거나 또는 상이하지 않을 수 있다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)는 영양 조제식 (110)이 통과함에 따라 그를 유화시키도록 구성된 적어도 1종의 유화제로 코팅될 수 있다. 영양 조제식 (110)이 예를 들어 단백질, 탄수화물, 지방, 물, 미네랄 및/또는 비타민을 포함할 수 있고 특별하게 제형화되고 가공된 액체 식품을 포함할 수 있는 복잡한 혼합물로 구성되기 때문에, 영양 조제식 (110) 중의 지방을 분산된 상으로 및 액체를 분산 매질로 갖도록, 유화제는 영양 조제식 (110)을 액체-중-오일 에멀전으로 유화시킬 수 있다. 예를 들어, 지방 액체는 유화제에 의해 액체 매질 중에 분산될 수 있다. 영양 조제식 (110)의 에멀전의 형성은 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 상호작용을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 지방 액체는 입자 (310)의 소수성 표면으로 유인될 수 있다. 입자 (310)의 표면은 PEG 코팅 (315) 층을 포함할 수 있고, 에멀전의 액체 매질로 습윤될 수 있고, 따라서 리파제 (710)가 입자 (310)의 표면으로 유인된 에멀전 중의 지방 분자를 가수분해시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 유화제의 유형은 영양 조제식 (110)의 구성에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 여러 유형의 유화제를 사용하여 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 표면을 코팅할 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 기기 (200)를 통해 흘러가기 전에 미리 유화될 수 있거나 또는 이미 에멀전일 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 (212)의 내부 부분은 주입구 필터 (250) 대신에 또는 그 외에도 유화제로 코팅될 수 있다.
- [0146] 대안적인 적합한 유화제에는 예를 들어 단백질, 가수분해된 단백질, 레시틴, 인지질, 또는 폴리비닐피롤리돈, 또는 이들의 임의의 적합한 조합물이 포함될 수 있다. 유화제로서 사용된 레시틴은 인지질, 예컨대 포스파타딜콜린 및 포스파타딜에탄올아민의 혼합물일 수 있고, 난황 및 대두와 같은 공급원으로부터 추출될 수 있다. 대안적인 유화제에는 예를 들어 디아세틸 타르타르산 에스테르, 나트륨 또는 칼슘 스테아로일-2-락틸레이트, 암모늄 포스파티드, 알긴산, 알긴산나트륨, 알긴산칼륨, 알긴산암모늄, 알긴산칼슘, 프로판-1,2-디올 알기네이트, 아가, 카라기난, 가공된 유케마 해초, 로커스트 빈 겔, 카롭 겔, 구아 겔, 트래거캔쓰, 아카시아 겔; 아라비아

검, 크산탄 검, 카라야 검, 타라 검, 젤란 검, 곤약, 대두 헤미셀룰로스, 계피 검, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리소르베이트 40, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리스테아레이트, 폴리소르베이트 65, 펙틴, 암모늄 포스포타이드, 수크로즈 아세테이트 이소부티레이트, 우드 로진의 글리세롤 에스테르, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 에틸 메틸 셀룰로스, 카르복시 메틸 셀룰로스, 가교된 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로스, 효소적으로 가수분해된 카르복시 메틸 셀룰로스, 지방산의 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염, 지방산의 모노- 및 디글리세리드, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 아세트산 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 락트산 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 시트르산 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 타르타르산 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 모노- 및 디아세틸타르타르산 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드의 혼합된 아세트산 및 타르타르산 에스테르, 지방산의 수크로즈 에스테르, 수크로글리세리드, 지방산의 폴리글리세롤 에스테르, 폴리글리세롤 폴리리시놀레레이트, 지방산의 프로판-1,2-디올 에스테르, 지방산의 모노- 및 디글리세리드와 상호작용된 열 산화된 대두유, 나트륨 스테아로일-2-락틸레이트, 칼슘 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아릴 타르테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올레레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 또는 인버타제가 포함될 수 있다.

[0147] 상기 기재된 바와 같이, 영양 조제식 (110)은 펌프 (120)에 의해, 중력 급식에 의해 또는 시린지의 사용을 통해 기기 (200)로 안내될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)은 약 0.02 mL/min 내지 약 2 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 2 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 4 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 6 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 8 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 10 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 12 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 14 mL/min, 약 2 mL/min 내지 약 6 mL/min, 약 2 mL/min 내지 약 8 mL/min, 약 2 mL/min 내지 약 10 mL/min, 약 2 mL/min 내지 약 12 mL/min, 약 2 mL/min 내지 약 14 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 4 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 6 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 8 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 10 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 12 mL/min, 약 0.02 mL/min 내지 약 14 mL/min, 약 0.4 mL/min 내지 약 14 mL/min, 또는 약 0.4 mL/min 내지 약 12 mL/min의 범위의 유량으로 기기 (200)를 통해 안내될 수 있다.

[0148] 일부 실시양태에서, 기기 (200)를 통해 흐르는 영양 조제식 (110)의 부피는 영양 조제식 (110)을 제공받는 대상체의 요구에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)의 부피는 약 1 mL 내지 약 10 mL, 약 10 mL 내지 약 100 mL, 약 100 mL 내지 250 mL, 약 250 mL 내지 약 500 mL, 약 500 mL 내지 약 750 mL, 약 750 mL 내지 약 1 L, 약 1 L 내지 약 2 L, 약 1 L 내지 약 3 L, 약 2 L 내지 약 3 L, 약 1 mL 내지 약 100 mL, 약 1 mL 내지 약 500 mL, 약 1 mL 내지 약 1 L, 약 100 mL 내지 500 mL, 약 100 mL 내지 750 mL, 약 100 mL 내지 1 L, 약 500 mL 내지 약 1 L, 약 500 mL 내지 약 2 L, 약 750 mL 내지 약 2 L, 또는 약 750 mL 내지 약 3 L의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 미리 결정된 부피 또는 미리 결정된 유량으로 영양 조제식 (110)을 전달하기에 적합한 챔버 (222)의 부피를 갖도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 보다 큰 부피의 챔버 (222)를 갖는 기기 (200)는 영유아에게 전달되도록 선택된 보다 적은 양의 영양 조제식 (110) 또는 보다 낮은 유량의 영양 조제식 (110)에 비해 보다 많은 양의 영양 조제식 (110) 또는 보다 높은 유량의 영양 조제식 (110)을 성인에게 전달하도록 선택될 수 있다.

[0149] 일부 실시양태에서, 기기 (200)를 통해 영양 조제식 (110)의 총량을 전달하기 위해 필요한 시간, 즉, 영양 조제식 (110)의 급식 시간은 유량, 챔버 (222)의 부피 및/또는 대상체에게 전달되는 영양 조제식 (110)의 총 부피에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 보다 빠른 유량 및/또는 보다 큰 부피의 챔버 (222)는 미리 결정된 부피의 영양 조제식 (110)이 보다 짧은 급식 시간 동안 기기 (200)를 통해 흐르도록 할 수 있다.

[0150] 일부 실시양태에서, 급식 시간은 대상체에게 적합한 요구 또는 경장 급식 실무에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 급식 시간은 예를 들어 약 수초 내지 수분, 약 수분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 약 1 시간, 약 1 시간 내지 약 4 시간, 약 4 시간 내지 약 10 시간, 또는 약 10 시간 내지 약 12 시간의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 보다 짧은 급식 시간이 영양 조제식 (110)을 필요로 하는 대상체에게 바람직할 수 있다.

[0151] 일부 실시양태에서, 급식 기간 동안에, 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 (110)은 시간에 걸쳐 실질적으로 일정한 양의 입자 (300)에 노출될 수 있고, 실질적으로 일정한 양의 입자 (300) 상의 리파제 (710)와 반응할 수 있다. 영양 조제식 (110)이 입자 (300) 상의 리파제 (710)에 노출되는 양은 리파제 (710)가 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 상호작용하는 기회와 상관 관계가 있을 수 있으며, 이러한 기회는 입자 (300)의 표면적이 증가함에 따라 증가할 수 있는 것으로 가정한다. 리파제 (710)가 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 상호작용



할 수 있는 기회가 많은 것은 기기 (200)의 높은 가수분해 효율과 상관 관계가 있다. 따라서, 영양 조제식 (110)의 입자 (300) 상의 리파제 (710)에 대한 노출의 증가는 영양 조제식 (110) 중 지방의 총량으로부터 더 많은 지방이 기기 (200)에 의해 가수분해되게 할 수 있다.

[0152] 일부 실시양태에서, 챔버 (222) 중에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간, 즉, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222) 내에 있으며 입자 (300)에 노출되는 시간은 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 보다 긴 체류 시간은, 지방 분자가 챔버 (222)에서 입자 (300) 주변을 이동하기 위해 더 많은 거주 시간을 갖게 할 수 있거나 또는 입자 (300) 상의 리파제 (710)와 상호작용하고 그에 의해 가수분해될 확률을 증가시킬 수 있다. 영양 조제식 (110)의 유량은 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간에 영향을 미칠 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자가 입자 (300) 상의 리파제 (710)와 상호작용하기 위한 시간의 양에 영향을 미칠 수 있다. 더 빠른 유량은 더 느린 유량에 비해 보다 단시간 내에 챔버 (222)를 통해 영양 조제식 (110)을 추진시킬 수 있다.

[0153] 일부 실시양태에서, 필요한 체류 시간의 양은 영양 조제식 (110)의 조성 또는 영양 조제식 (110) 중 지방의 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들어, 보다 높은 밀도의 지방 또는 보다 높은 점도를 갖는 영양 조제식 (110)의 경우에는 보다 긴 체류 시간이 필요할 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)를 통한 또는 시스템 (100)의 튜브를 통한 영양 조제식 (110)의 흐름에 재순환 루프를 추가하여, 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 전체 체류 시간을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 (212) 및/또는 배출구 (272)의 직경을 유지하면서 챔버 (222)의 직경을 증가시키는 것은 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 두께 및/또는 필터의 채널 및/또는 구불구불한 경로의 직경 및/또는 둘레는 체류 시간에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 배출구 필터 (260)의 구불구불한 경로의 보다 큰 두께 및/또는 보다 작은 직경은 체류 시간을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 보다 긴 체류 시간은 지방 분자와 리파제 (710) 사이의 더 많은 노출 또는 상호작용을 허용할 수 있고, 따라서 기기 (200)의 가수분해 효율을 개선시킬 수 있지만, 체류 시간은 영양 조제식 (110)에서 생성된 유리 지방산이 부패할 정도로 길지 않을 수 있다.

[0154] 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)의 유량의 증가는 가수분해된 지방을 함유하는 영양 조제식 (110)을 챔버 (222)로부터 내보낼 수 있고, 가수분해되지 않은 지방을 함유하는 새로운 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)에 들어가도록 한다. 이는 새로운 영양 조제식 (110)과 반응하도록 리파제 (710)를 유리시켜, 기기 (200)의 가수분해 효율을 증가시킬 수 있다. 그러나, 상기 논의된 바와 같이, 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량의 증가는 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간을 감소시킬 수 있고, 기기 (200)의 가수분해 효율을 감소시킬 수 있다. 한편, 영양 조제식 (110)의 유량의 감소는 기기 (200)에서 리파제 (710)에 의해 이미 가수분해된 유리 지방산의 체류 시간을 증가시킬 수 있고, 이는 섭취하기 전에 사전 가수분해된 유리 지방산의 산화적 분해의 가능성을 증가시킬 수 있다. 따라서, 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량은 기기 (200)의 가수분해 효율, 총 급식 시간, 및 사전 가수분해된 유리 지방산 및 모노글리세리드의 산화적 분해의 방지가 균형을 이루도록 설계될 필요가 있을 수 있고, 특별한 급식 방식의 경우 대상체에게 특별한 영양 조제식 (110)을 급식하기에 적합하도록 개별적으로 결정될 필요가 있을 수 있다.

[0155] 일부 실시양태에서, 더 높은 가수분해 효율은 심지어 더 빠른 유량에서도 달성될 수 있다. 더 높은 가수분해 효율 및/또는 더 빠른 유량은 기기 (200)가 소정 부피의 영양 조제식 (110)을 보다 짧은 급식 시간 내에 전달하도록 할 수 있다. 이는 1회 이상의 급식 작동으로 다량의 영양 조제식 (110)을 필요로 하는 환자에게 바람직할 수 있다. 심지어 보다 빠른 유량에서 보다 높은 가수분해 효율을 달성함으로써, 기기 (200)는 LCT, 예컨대 LC-PUFA를 갖는 가수분해된 트리글리세리드를 치료 시점에서의 사용을 위해 급식 시간에서 대상체에게 보다 효율적으로 전달할 수 있으며, 이는 영양 조제식 (110) 중 유리 지방산의 산화적 분해의 문제를 감소시킬 수 있다.

[0156] 일부 실시양태에서, 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 혼합 또는 진탕을 증가시키는 것은 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)는 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 유동 역학의 영향하에 이동할 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110) 및/또는 입자 (300)는 챔버 (222)에서 층류, 대류, 난류, 교반류 또는 이들의 조합을 따를 수 있다. 달성된 흐름의 유형은 또한 부분적으로 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 (110)의 밀도 및/또는 점도에 의해 영향을 받을 수 있다. 입자 (300)의 이동성 및 움직임은 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 (223)는 입자 (300)가 이동하여 영양 조제식 (110)과 혼합하기 위한 공간을 허용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 (223)는 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 혼합을 용이하게 할 수 있거나 또는 난류 또는 진탕을 증가시킬

수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 형태 또는 부피와 챔버 (222)의 형태 또는 부피 사이의 비 및/또는 헤드스페이스 (223)의 부피를 조정하는 것은 입자 (300)의 혼합 및 움직임을 증가시킬 수 있고, 따라서 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 영양 조제식 (110)의 흐름 동안에 기기 (200)의 흔들기, 돌리기, 기울이기 또는 움직이기에 의해 수동으로 또는 자동으로 진탕될 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 분배의 증가는 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 상기 논의된 바와 같이, 주입구 필터 (250)의 도 16b에 도시된 다공성 메쉬 (800)의 구불구불한 경로는 다공성 메쉬 (800)의 배출 표면 (820)을 가로질러 영양 조제식 (110)의 분산된 또는 더욱 균일한 분배를 일으킬 수 있다. 영양 조제식 (110)의 이러한 분배는 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)의 더 많은 또는 실질적으로 모든 횡단면, 따라서 더 많은 또는 실질적으로 모든 입자 (300)를 통해 흐를 수 있게 하고, 챔버 (222)에서 입자 (300)를 통한 영양 조제식 (110)의 채널링 또는 분로를 감소시킬 수 있다 (그렇지 않으면 노출이 제한될 수 있음). 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 (223)는 또한 상기 논의된 바와 같이 입자 (300)가 이동, 유동 및/또는 혼합하도록 함으로써 영양 조제식 (110)의 채널링 및/또는 분산의 감소를 용이하게 할 수 있다.

[0158] 일부 실시양태에서, 펌프 (120)는 연동식 흐름 또는 일관성 없는 흐름하에 영양 조제식 (110)을 추진시키는 연동식 펌프일 수 있으며, 이는 챔버 (222)에서 입자 (300)의 움직임 및/또는 혼합을 증가시킬 수 있고, 따라서 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 하기 기재된 실시예 2는 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 흐름의 예시적인 분배를 보여준다.

[0159] 실시예 2: 예시적인 기기 (200)를 통해 영양 조제식 (110)의 분배된 흐름

[0160] 도 17은 예시적인 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 흐름을 시험하는 실험을 도시한다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에서 사용된 기기와 실질적으로 유사하였다. 이 실험에서 디지털 연동식 펌프 (120)를 사용하여 기기 (200)에서 예시적인 입자 (300)를 통한 조제식 샘플의 불연속적인 흐름을 안내하였다. 조제식 샘플을 식품 착색제로 염색하여, 조제식 샘플의 흐름을 관찰할 수 있었다. 도 17의 좌측 패널, 중앙 패널 및 우측 패널은 펌프 (120)가 펌핑된지 20 초, 45 초 및 75 초 후에 조제식 샘플의 유동 프로파일의 전방의 위치를 도시한다. 도 17에 도시된 바와 같이, 조제식 샘플이 기기 (200)에 들어감에 따라, 조제식 샘플의 유동 프로파일의 전방이 챔버 (222)에서 입자 (300)를 가로질러 실질적으로 균일하게 이동하였다. 이 실험에서 조제식 샘플의 흐름은 연동식이었고, 펌프로 펌핑하지 않았을 때 조제식 샘플의 유동 프로파일의 전방이 실질적으로 그 자리에서 유지되었고 챔버 (222)에서 입자 (300)를 통해 계속해서 확산되지 않았다. 펌프를 다시 펌핑하기 시작하였을 때, 조제식 샘플의 유동 프로파일의 전방이 챔버 (222)에서 입자 (300)를 통해 계속 이동하였다. 기기 (200)의 전체 챔버 (222)가 조제식 샘플로 충전될 때까지, 실험하는 동안 이러한 불연속적인 흐름이 반복적으로 관찰되었다. 이어서, 조제식 샘플이 배출구 (270)를 통해 기기 (200)로부터 방출되기 시작하였다. 기기 (200)를 조제식 샘플로 충전하는데 사용된 총 시간은, 조제식 샘플이 기기 (200)의 배출구 (270)로부터 방출될 때의 시점에서 시각화하여 측정하였을 때, 약 1.25 분이었다. 조제식 샘플의 유량은 펌프 (120)의 설정에 의해 2 mL/min으로 설정되었고, 이는 기기 (200)의 챔버 (222)를 충전하기 위해 약 2.5 mL의 조제식 샘플이 사용되었음을 시사한다. 이 실험에서 채널링의 증거는 관찰되지 않았다.

[0161] 이 실험은, 챔버 (222)에서 입자 (300)를 통한 조제식 샘플의 흐름이 기기 (200)의 이 실시양태에서 입자 (300)의 횡단면을 가로질러 대략 균일하게 분배되었음을 입증한다. 상기 논의된 바와 같이, 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 이러한 균일한 분배는 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)와 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자 사이의 노출 및/또는 상호작용을 증가시킬 수 있고, 따라서 기기 (200)의 가수분해 효율을 개선시킬 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 질량 밀도의 조정은 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 기기 (200)가 수직 위치로 놓인 경우, 영양 조제식 (110)에 비해 더 작은 질량 밀도를 갖는 입자 (300)는 부유하거나 주입구 필터 (250)를 향해 이동할 수 있다. 이러한 상황에서, 주입구 필터 (250)로부터 배출구 필터 (260)까지의 영양 조제식 (110)의 흐름은 입자 (300)를 진탕시킬 수 있고/거나 영양 조제식 (110)의 흐름에 의해 입자 (300)의 혼합을 용이하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)과 실질적으로 일치하는 질량 밀도를 가지면, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)에 분산 또는 현탁될 수 있고, 입자 (300)가 영양 조제식 (110)의 유동 역학에 의해 이동할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상이한 밀도를 갖는 입자 (300)의 혼합물은, 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐를 수 있고, 일부 입자 (300)가 챔버 (222)의 상부에서 주위로 이동할 수 있고, 일부 입자

(300)가 챔버 (222)의 중앙부에서 중지하여 주위로 이동할 수 있고, 일부 입자 (300)가 챔버 (222)의 하부에서 주위로 이동할 수 있도록 선택될 수 있으며, 이는 입자 (300)와 영양 조제식 (110)의 혼합을 증가시킬 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300) 상의 리포제 (710) 사이의 노출 또는 상호작용을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 질량 밀도는 입자 (300)와 영양 조제식 (110)의 혼합에 실질적으로 영향을 미치지 않을 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 수직 위치로 사용될 수 있다. 중력 급식 실시양태에서, 기기 (200)는 도 17에 도시된 바와 같이 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐르도록 수직 위치로 배향될 수 있다. 다른 실시양태에서, 기기 (200)는 수평 위치로 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 배출구 (282)가 위로 향하거나 또는 배출구 (282)가 아래로 향하는 수직 위치로, 또는 수평 위치로 사용될 수 있다.

[0164] 실시예 3: 상이한 배향을 갖는 예시적인 기기 (200)를 통한 예시적인 영양 조제식 (110)의 유량의 비교

[0165] 이 실시예에서, 기기 (200)가 상이한 배향으로 사용될 때 (배출구 (282)가 위로 향하는 제1 수직 위치, 배출구 (282)가 아래로 향하는 제2 수직 위치, 및 수평 위치) 예시적인 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량 및 기기 (200)의 가수분해 효율을 시험하고 비교하기 위한 실험을 수행하였다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에서 사용된 것과 실질적으로 유사하였고, 주입구는 엘라스토머로 제조되었고, 배출구는 폴리카르보네이트로 제조되었다. 추가로, O-링 가스켓을 기기 (200)의 제2 연결기 (270)와 함께 사용하여, 제2 연결기 (270)를 기기 (200)의 본체 (210)에 제거가능하게 장착하여, 기기 (200)가 재충전가능하도록 하였다. 2가지 유형의 상업적으로 입수가능한 영양 조제식 (110), 펩타멘® 및 펩타멘 AF®로 구성되는 총 6개의 조제식 샘플을 이 실험에 사용하였다. 각각의 조제식 샘플을 120 mL/hr의 설정 유량으로 펌프 (120)에 의해 추진되는 각각의 위치의 기기 (200)를 통해 흐르게 하였다. 표 3은 각각의 조제식 샘플이 흐르는 동안 측정된 평균 유량을 나타낸다. 표 4는 각각의 조제식 샘플에서 전달된 가수분해된 유리 지방산의 양을 나타낸다.

[0166] 표 3. 3가지 배향으로 위치하는 예시적인 기기 (200)에 의한 영양 조제식 (110)의 유량

	유량 mL/시간	
	펩타멘®	펩타멘 AF®
배출구가 위로 향함	125	124
배출구가 아래로 향함	126	125
수평	125	125
평균	125	125
표준 편차 (SD)	0.4	0.3
%CV	0.3	0.3

[0167]

[0168] 표 3에 나타난 바와 같이, 3가지 상이한 배향의 기기 (200)를 통해 흐른 조제식 샘플의 평균 유량은 0.3%의 CV 초과로 변하지 않았다. 본원에 사용된 바와 같이, CV는 평균 값으로 나눈 표준 편차를 지칭한다. 따라서, 작은 CV는 기기 (200)를 통한 조제식 샘플의 유량이 기기 (200)의 배향에 실질적으로 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0169] 표 4. 상이한 위치의 예시적인 기기 (200)에 의해 생성된 유리 지방산의 양

	1회 제공량에 대해 전달된 유리 지방산 (FFA)의 그램	
	펩타멘®	펩타멘 AF®
배출구가 위로 향함	6.6 g	6.6 g
배출구가 아래로 향함	6.2 g	7.1 g
수평	6.0 g	6.7 g
평균	6.3 g	6.8 g
SD	0.3	0.3
%CV	5.3	4.2

[0170]

[0171] 또한, 표 4에 나타난 바와 같이, 기기 (200)에 의해 가수분해되고 전달된 조제식 샘플 중의 유리 지방산의 양은 대략 5%의 CV 초과로 변하지 않았고, 따라서 조제식 샘플 중의 지방의 가수분해가 기기 (200)의 배향에 의해 실

질적으로 영향을 받지 않았다. 표 2 및 3의 결과는 기기 (200)가 수직 및 수평을 비롯한 상이한 배향으로 작동될 수 있음을 입증한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 가수분해 효율은 영양 조제식 (110)의 조성 및 특별한 영양 조제식 (110) 중의 지방에 대한 리파제 (710)의 특이성에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 가수분해 효율은 영양 조제식 (110)의 온도가 증가함에 따라 증가할 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)의 온도를 약 4℃에서 약 20℃로, 약 4℃에서 약 25℃로, 약 4℃에서 약 37℃로, 약 25℃에서 약 37℃로, 또는 약 20℃에서 약 37℃로 증가시키는 것은 리파제 (710)의 효소 활성을 증가시킬 수 있고, 챔버 (222)에서 입자 (300) 및/또는 영양 조제식 (110)의 지방 분자의 열 동적 움직임을 추가로 증가시킬 수 있고, 이는 리파제 (710)와 영양 조제식 (110)의 지방 분자 사이의 노출 및/또는 상호작용을 증가시킬 수 있다.

[0173] 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 가수분해 효율은 영양 조제식 (110)의 유형 또는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 기기 (200)의 유압 저항에 의해 영향을 받거나 받지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 기기 (200)는 소정 범위의 상이한 상업적으로 입수가능한 영양 조제식 (110)에 걸쳐 유사한 가수분해 효율을 제공하도록 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상업적으로 입수가능한 영양 조제식 (110)에 대한 기기 (200)의 가수분해 효율은 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 70% 내지 약 90%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 90%, 약 80% 내지 약 100%, 약 90% 내지 약 95%, 약 90% 내지 약 99%, 약 90% 내지 약 100%, 또는 약 95% 내지 약 100%의 범위일 수 있다.

[0174] 가수분해 효율 또한 저온 살균된 모유에 대해 시험하였다. 저온 살균된 모유는 저온 살균하기 전에 모유를 보관 및 취급하는 동안 모유의 가수분해로 인해 20-30%까지의 유리 지방산을 함유할 수 있다. 모유에 존재하는 리파제 (담즙 염 자극된 리파제)가 일반적으로 저온 살균 동안에 불활성화되기 때문에, 보통 저온 살균 후에는 추가의 가수분해가 일어나지 않는다. 30 분에 걸쳐 전달된 (미숙아에 대한 표준 급식 지속시간임) 30 mL의 저온 살균된 모유 (신생아 중환자실에서 사용되는 전형적인 급식 부피임)을 이용하여 기기 (200)를 시험하여 트리글리세리드 가수분해의 정도를 측정하였다. 예비 실험에서, 기기 (200)는 저온 살균된 모유 중 유리 지방산 함량을 대략 25% 이상 증가시킬 수 있었다.

[0175] 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐름에 따라, 기기 (200)는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 도입할 수 있다. 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항의 규모는 기기 (200)의 수많은 변수, 예컨대 주입구 (212) 및/또는 배출구 (282)의 직경 또는 형태; 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 공극, 채널 및/또는 경로의 물질, 두께 및/또는 크기; 입자 (300)의 개수, 질량 밀도, 팽창, 습윤 특징 및 직경; 입자 (300)의 혼합; 헤드스페이스 (223)의 부피; 및 챔버 (222)의 형태 또는 크기에 의해 영향을 받을 수 있다. 기기 (200) 또는 영양 조제식 (110)의 변수에서의 변화는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항에 영향을 미칠 수 있고, 따라서 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 영향을 미칠 수 있고, 결국 기기 (200)의 가수분해 효율에 영향을 미칠 수 있다.

[0176] 따라서, 기기 (200)의 목적하는 가수분해 효율을 달성하기 위해, 기기 (200)의 수많은 상이한 변수를 설계하고 조작할 필요가 있을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 헤드스페이스 (223) 부피의 증가는 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐름에 따라 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 감소시킬 수 있거나 또는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 보다 낮은 규모에서 유지시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 헤드스페이스 (223)는 입자 (300)가 이동하도록 함으로써 또는 입자 (300)의 이동성을 증가시킴으로써 입자 (300)를 통한 영양 조제식 (110)의 흐름을 용이하게 할 수 있다. 또 다른 예에서, 영양 조제식 (110)이 입자 (300)를 통해 흐름에 따라, 입자 (300)가 팽창할 수 있다. 헤드스페이스 (223)는 팽창된 입자 (300)가 주입구 필터 (250)의 공극 및/또는 경로를 폐색시키는 것을 제한 또는 방지할 수 있고, 따라서 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 감소시키거나 또는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 낮은 유압 저항을 유지시킬 수 있다. 따라서, 입자 (300)가 팽창할 수 있는 실시양태에서, 헤드스페이스 (223)는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 감소시킬 수 있고, 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 꾸준한 유량의 유지를 용이하게 할 수 있다.

[0177] 하기 기재된 실시예 4-6은 예시적인 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 물질, 입자 (300)의 양, 및 챔버 (222)의 직경의 영향을 평가한다.

[0178] 실시예 4: 예시적인 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 예시적인 필터 물질의 효과의 평가

[0179] 일련의 시험 작동을 수행하여 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)의 메



쉬 (800)의 예시적인 물질의 효과를 평가하였다. 다양한 직경의 조정가능한 컬럼을 사용하여 상이한 직경의 챔버 (222)를 가진 예시적인 기기 (200)를 모방하였다. 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)의 상이한 물질 또한 시험하였고, 상이한 필터 유형을 컬럼에 장착하였다. 1 L 펌프 AF<sup>®</sup>의 샘플을 120 mL/hr의 설정 유량에서 예시적인 펌프 (120)를 사용하여 각각의 컬럼을 통해 흐르게 하였다.

[0180] 식품과의 접촉이 인정되었고 감마 멸균에 대해 적합하며 105  $\mu$ m의 대략적인 다공도를 갖는 다공성 플라스틱 물질을 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)에 대해 고려하였다. 포렉스 코퍼레이션(Porex Corporation)으로부터의 2종의 다공성 플라스틱 물질 (포렉스(Porex) X-4906 PE 또는 포렉스 POR-4744 친수성 PE)을 선택하였다. 2종의 다공성 플라스틱 물질 각각은 맞춤형 폴리에틸렌 (PE) 시트였고, 0.125"의 두께를 가졌고, 90  $\mu$ m 내지 130  $\mu$ m의 다공도 범위를 가졌다. 초기에는 어플라이드 세퍼레이션즈(Applied Separations)로부터의 또 다른 다공성 플라스틱 물질을 고려하였다. 이 물질은 20  $\mu$ m 내지 70  $\mu$ m 범위의 다공도 및 0.062"의 두께를 갖는 친수성 PE 시트이었다. 부분적으로 보다 두꺼운 물질의 더 높은 강직성으로 인해, 포렉스 코퍼레이션 (포렉스 X-4906 PE 또는 포렉스 POR-4744 친수성 PE)으로부터의 2종의 다공성 플라스틱 물질만을 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)로서 사용하여 시험하였다.

[0181] 선택된 각각의 다공성 플라스틱 물질에 3개의 비어 있는 옴니 피트(Omni Fit) 조정가능한 컬럼을 장착하였고, 하나는 6.6 mm의 직경을 갖고, 하나는 10 mm의 직경을 갖고, 하나는 15 mm의 직경을 가졌다. 상이한 컬럼을 통한 영양 조제식 (110), 펌프 AF<sup>®</sup>의 유량에 대한 각각의 다공성 물질의 효과를 평가하였다. 이 평가에 기초하여, 메쉬 물질을 선택한 다음, 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 입자 (300)의 밀도 및 챔버 (222)의 직경의 효과를 평가하였다.

[0182] 각각의 포렉스 다공성 PE 시트를 3개의 컬럼의 직경과 실질적으로 동일한 직경을 갖는 6개의 디스크로 절단하였으며, 즉, 한 쌍의 디스크는 6.6 mm의 직경을 갖고, 한 쌍의 디스크는 10 mm의 직경을 갖고, 한 쌍의 디스크는 15 mm의 직경을 가졌다. 3개의 컬럼을 세팅하고 건조시켰고, 상응하는 컬럼의 대략 동일한 직경을 갖는 각 쌍의 플라스틱 디스크를 각각의 컬럼의 주입구 및 배출구 핏팅부의 필터 자리에 삽입하였다. 이어서, 주입구 및 배출구 핏팅부를 각각의 컬럼에 삽입하여 기기 (200)를 추가로 모방하였다. 필터 물질의 성능을 평가하기 위해, 한 쌍의 필터 디스크 사이에 생성된 챔버에 입자를 넣지 않았다. 각각의 컬럼을 수평 배향으로 경장 급식 회로 상에 설치하고, 펌프 세트 튜빙에 유체적으로 연결하였다.

[0183] 이어서, 각각의 경장 급식 회로를 비어있는 조정가능한 컬럼의 주입구에 수동으로 준비시켰다. 이어서, 펌프를 2 mL/min으로 설정하고, 타이머를 시작하였다. 비어있는 1.5 mL 바이알을 각각의 컬럼 아래에 두어, 컬럼에서 펌프 AF<sup>®</sup>의 유량을 평가하기 위해 측정 샘플을 수집하였다. 30 초 내에 컬럼으로부터 각각의 바이알로 분배된 조제식의 중량을 측정함으로써 각각의 컬럼에 대한 유량 (mL/min)을 100 분에 걸쳐 무작위로 측정하였다. 각각의 시점에서 충전된 바이알의 중량을 기입하고, 비어있는 바이알의 중량을 차감함으로써 충전된 바이알 중 분배된 조제식의 순 중량을 수득하였다. 이어서, 각각의 바이알 중 분배된 조제식의 중량을 이용하여 유량을 계산하였다.

[0184] 유량에 대한 필터의 효과를 평가하였다. 펌프 (120)의 사용자 매뉴얼을 참고하면, 사용된 펌프 (120)의 실제 유량은 펌프 (120)에 의해 설정된 것의 약 10% 이내이어야 하였다. 모든 작동의 경우, 펌프 (120)를 2 mL/min 또는 120 mL/hr로 설정하였다. 따라서, 각각의 작동의 경우, 실제 유량은 약 132 mL/hr 미만 및 약 108 mL/hr 초과이어야 하였다. 기기 (200)를 사용하지 않을 때 펌프 (120)의 실제 유량이 펌프 설정의 10% 변동을 벗어나지 않는 필터 유형을 확인하는 것이 바람직하였다. 각각의 컬럼 및 다공성 필터 조합에 대해 측정된 유량의 결과를 하기 표 4-9에 나타내었다.



[0185] 표 5. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 비어있는 6.6 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 X-4906 PE 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 6.6 mm Dia					
용액: 펩타덴					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	비커 부피 (ml)
	0	1.9	112.5	100%	
	32	0.2	12	11%	

[0186]

[0187] 표 6. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 비어있는 6.6 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 POR-4744 PE 친수성 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 6.6 mm Dia					
용액: 펩타덴					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	비커 부피 (ml)
	5	2.4	144	100%	
	18	2.2	132	92%	
	32	2	120	83%	
	60	1.8	108	75%	
216	103	1.4	84	58%	175

[0188]

[0189] 평균 유량 (ml/hr): 102; 펌프 설정점 (ml/hr): 120; 변동: 15%

[0190] 표 7. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 비어있는 10 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 X-4906 PE 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 10 mm Dia					
용액: 펩타덴					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	추정된 비커 부피 (ml)
	0	1.9	144	100%	
	15	1.9	132	100%	
	30	2.0	120	107%	
	45	2.0	108	107%	
	60	1.7	104	93%	
	75	1.5	88	79%	
	90	1.2	72	64%	
200	100	1.0	60	54%	173

[0191]

[0192] 평균 유량 (ml/hr): 104; 펌프 설정점 (ml/hr): 120; 변동: 13%

[0193] 표 8. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 비어있는 10 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 POR-4744 친수성 PE 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 10 mm Dia					
용액: 펩타멘					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	추정된 비커 부피 (ml)
	0	2.3	136	100%	
	15	2.0	120	107%	
	30	1.7	104	93%	
	45	1.7	104	93%	
	60	1.7	104	93%	
	75	1.7	104	93%	
	90	1.7	104	93%	
209	105	1.7	105	94%	208

[0194]

[0195] 평균 유량 (ml/hr): 119; 펌프 설정점 (ml/hr): 120; 변동: 1%

[0196] 표 9. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 비어있는 15 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 X-4906 PE 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 15 mm Dia					
용액: 펩타멘					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	추정된 비커 부피 (ml)
	0	1.9	112	100%	
	12	2.0	120	107%	
	25	2.1	128	114%	
	40	1.9	112	100%	
	55	1.9	112	100%	
	70	2.1	128	114%	
	85	1.3	80	71%	
200	100	1.9	112	100%	197

[0197]

[0198] 평균 유량 (ml/hr): 118; 펌프 설정점 (ml/hr): 120; 변동: 1%

[0199] 표 10. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 비어있는 15 mm 컬럼에 대한 유량

비드가 없는 경우의 유량 프릿: 포렉스 POR-4744 친수성 PE 0.125" 두께, 90-130 um					
컬럼 15 mm Dia					
용액: 펩타멘					
펌프 부피 (ml)	시간 (min)	유량 (ml/min)	유량 (ml/hr)	초기 유량 백분율 (%)	추정된 비커 부피 (ml)
	0	2.0	120	100%	
	15	1.9	112	100%	
	30	2.1	128	114%	
	45	1.9	112	100%	
	60	2.1	128	114%	
	75	1.7	104	93%	
179	90	1.9	112	100%	176

[0200]

- [0201] 평균 유량 (ml/hr): 118; 펌프 설정점 (ml/hr): 120; 변동: 2%
- [0202] 표 4 및 5에 나타난 바와 같이, 6.6 mm 컬럼 작동 둘 다에 대한 유량은 하한보다 낮았다. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 6.6 mm 컬럼은 32 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량을 나타내었고, 펌프 (120)는 흐름이 없어서 경보에 들어갔다. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 6.6 mm 컬럼은 103 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량 및 5 분 시험 시점에서 상한보다 높은 유량을 나타내었다.
- [0203] 표 6 및 7에 나타난 바와 같이, 10 mm 컬럼 작동 둘 다에 대한 유량은 하한보다 낮았다. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 10 mm 컬럼은 60 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량 및 5 분 시험 시점에서 상한보다 높은 유량을 나타내었다. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 10 mm 컬럼은 30 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량을 나타내었다.
- [0204] 표 8 및 9에 나타난 바와 같이, 15 mm 컬럼 작동 둘 다에 대한 유량은 한 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량을 나타내었다. 그러나, 두 작동 모두 펌프 (120)의 허용오차 내에서 회복되고 완료되었다. 포렉스 X-4906 필터 물질을 갖는 15 mm 컬럼은 85 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량을 나타내었다. 포렉스 POR-4744 필터 물질을 갖는 15 mm 컬럼은 75 분 시험 시점에서 하한보다 낮은 유량을 나타내었다. 상한보다 높이 올라간 것은 전혀 없었다.
- [0205] 표 4-9의 결과는, 컬럼 직경이 증가함에 따라 유량이 개선되는 것으로 보였음을 나타낸다. 6.6 mm 컬럼은 평가에서 초기 실패를 나타내었다. 보다 큰 직경의 컬럼의 성분은 또한 보다 작은 직경의 컬럼의 성분에 비해 설치 및 취급이 더 쉬운 것으로 확인되었다. 포렉스 POR-4744 친수성 PE 필터 물질은 포렉스 X-4906 PE 필터 물질에 비해 더욱 일정한 유량을 제공하는 것으로 보였다. 결과는 포렉스 POR-4744 친수성 PE 필터 물질을 갖는 보다 큰 직경 컬럼이 영양 조제식의 더욱 일정한 유량 및 취급의 용이성 때문에 유리할 수 있다. 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)를 위한 물질은 포렉스 POR-4744 친수성 PE 필터 물질과 일치하는 성질을 가질 수 있다.
- [0206] 실시예 5: 예시적인 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 챔버 (222)의 예시적인 직경 및 입자 (300)의 양의 효과의 평가
- [0207] 일련의 시험 작동을 수행하여, 예시적인 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 챔버 (222)의 직경 및 입자 (300)의 양의 효과를 평가하였다. 조정가능한 컬럼을 다시 사용하여 상이한 직경의 챔버 (222)를 갖는 예시적인 기기 (200)를 실질적으로 모방하였고, 컬럼을 상이한 양의 입자 (300)로 충전하였다. 실시예 4에서 다공성 필터 물질에 대한 평가에 기초하여, 포렉스 POR-4744 친수성 PE 필터 물질을 이 실험에 사용하였다. 추가로, 6.6 mm의 직경을 가진 컬럼에 대한 경장 급식 회로의 초기 실패로 인해, 이 실험은 2개 그룹의 조정가능한 컬럼으로 제한되었으며, 한 그룹은 10 mm의 직경을 갖는 3개의 컬럼을 갖고, 다른 그룹은 15 mm의 직경을 갖는 3개의 컬럼을 가졌다. 컬럼의 직경과 실질적으로 동일한 직경을 갖는 선택된 친수성 PE 필터 물질의 디스크 쌍을 각각의 컬럼의 주입구 및 배출구 핏팅부의 필터 자리에 삽입하였다. 추가로, 각각의 그룹에서 3개의 컬럼 중 하나는 각각의 컬럼 내부에 있는 2개의 필터 디스크 사이에 리파제 (710)와 공유 결합된 예시적인 입자 (300)를 1 g으로 충전하였고, 각각의 그룹에서 3개의 컬럼 중 하나는 2 g으로 충전하였고, 각각의 그룹에서 3개의 컬럼 중 하나는 4 g으로 충전하였다. 입자 (300)를 함유하는 컬럼을 수직 배향으로 설치하였을 때, 각각의 컬럼의 조정가능한 핏팅부의 위치는 각각의 컬럼에서 입자 (300) 위로 대략 2 mm 길이의 헤드스페이스 (223)가 있도록 조정하였다.
- [0208] 특별한 직경 및 입자의 양 조합을 갖는 각각의 컬럼을 경장 급식 회로 상에 수평 배향으로 설치하여 펌프 설정 튜빙에 유체적으로 연결하였다. 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 1 리터 샘플을 2 mL/min 또는 120 mL/hr 유량으로 설정된 예시적인 펌프 (120) (코비디엔 캥거루 이펌프(Covidien Kangaroo EPump))를 이용하여 약 100 분 동안 각각의 컬럼을 통해 흐르게 하였다. 각각의 컬럼을 3회 작동시켰다. 각각의 작동 동안에, 0 분, 25 분, 50 분, 75 분 및 100 분에서 5개의 측정 샘플을 수집하였고, 이를 사용하여 각각의 컬럼을 통한 펩타멘 AF<sup>®</sup> 샘플의 유량을 수득하였다. 유량은 실시예 4에 기재된 바와 같이 각각의 컬럼의 각각의 작동에 대해 측정 샘플로부터 중력 측정법으로 수득하였다. 수득된 유량의 결과를 도 18-23에 도시하였다.
- [0209] 도 18에 도시된 바와 같이, 2개의 작동에서, 1 g의 입자 (300)로 충전된 10 mm 컬럼의 유량은 50 분 시점에서 펌프 (120)의 하한 (108 mL/hr) 아래로 떨어졌다. 이들 유량은 나머지 작동 동안에 계속 하향하였다. 도 19 및 20에 도시된 바와 같이, 각각 2 g 및 4 g의 입자 (300)로 충전된 10 mm 컬럼의 유량은 25 분 시점에서 시험할 때 펌프 (120)의 하한 (108 mL/hr) 아래로 떨어졌다. 유일한 예외는 4 g의 입자 (300)로 충전된 컬럼의 두 번째 작동이었으며, 이는 다음 50 분 시점에서 측정할 때 하한 아래로 떨어졌다. 이들 유량은 나머지 작동 동

안에 계속 하향하였다.

[0210] 도 21에 도시된 바와 같이, 15 mm의 직경을 갖고 1 g의 입자 (300)로 충전된 컬럼의 작동의 유량은 작동하는 동안에 펌프 (120)의 허용오차 내에 (즉, 120 mL/hr +/- 10%) 머물렀다. 유일한 예외는 첫번째 작동의 0 분 시험 시점이었으며, 그 다음 시점에서 균일해졌고, 한계치 내로 유지되었다. 도 22에 도시된 바와 같이, 2 g의 입자 (300)로 충전된 15 mm 컬럼의 유량은 일반적으로 허용오차 범위 내에 있었지만, 작동 2에서는 유량이 50 분 시험 시점에서 펌프 (120)의 상한 위로 (132 mL/hr) 증가하였고, 100 분 시험 시점에서 하한 아래로 떨어졌다. 모든 다른 데이터 점은 작동하는 동안에 펌프 (120)의 허용오차 내에 있었다. 도 23에 도시된 바와 같이, 4 g의 입자 (300)로 충전된 15 mm 컬럼의 유량은 일반적으로 허용오차 범위 내에 있었지만, 작동 3에서 유량이 75 분 시험 시점에서 펌프 (120)의 하한 (108 mL/hr) 아래로 떨어졌고, 100 분 시험 시점에서 하한 바로 아래로 떨어졌다. 모든 다른 데이터 점은 작동하는 동안 펌프 (120)의 허용오차 내에 있었다.

[0211] 도 18-23에 도시된 바와 같이, 10 mm 컬럼은 하향하는 유량 경향을 보인 반면에, 15 mm 컬럼은 더욱 일정한 유량을 보였다. 이들 결과는 이 실시양태에서 기기 (200)의 챔버 (222)의 보다 큰 직경이 안정한 유량을 유지하는데 바람직하였음을 나타낸다. 이 결론은 실시예 4에서 6.6 mm 컬럼의 유량을 유지하는 이전의 사안에 의해 추가로 뒷받침되었다. 추가로, 2 g 또는 4 g의 입자 (300)로 충전된 10 mm 컬럼 및 15 mm 컬럼에 대한 하향하는 유량 경향은 이 실시양태에서 입자 (300)의 낮은 총 중량 또는 입자 (300)의 양이 안정한 유량을 유지하는데 바람직할 수 있음을 나타낸다. 이는 1 g의 입자 (300)로 충전된 15 mm 컬럼의 더욱 일정한 유량에 의해 추가로 뒷받침된다.

[0212] 이 실험에서 15 mm 직경을 갖는 챔버가 가장 효율적인 것으로 나타났지만, 입자 유형, 크기 또는 분포에 대한 변화는 다른 챔버 크기가 더욱 효율적이게 할 수 있다. 추가로, 주입구 및 배출구에 대한 변화는 필터 또는 제공된 헤드스페이스의 양을 변화시킬 수 있기 때문에 최적의 챔버 크기에 영향을 미칠 수 있다.

[0213] 실시예 6: 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 예시적인 기기 (200)의 효과의 평가

[0214] 일련의 시험 작동을 수행하여, 기기 (200)가 없는 경장 급식 회로의 유량과 입자 (300)를 포함하지 않는 비어있는 기기 (200) 및 입자 (300)를 함유하는 기기 (200)를 비교함으로써 영양 조제식 (110)의 유량에 대한 예시적인 기기 (200)의 효과를 평가하였다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에서 사용된 기기와 실질적으로 유사하였다. 1 g의 입자 (300)로 충전된 15 mm 컬럼의 일정한 유량에 기초하여, 예시적인 기기 (200)를 15 mm의 내부 직경을 갖는 폴리카르보네이트 튜빙, 및 실시예 5에서 선택된 다공성 필터와 실질적으로 유사한, 맞춤형 광조형술 (예를 들어, 3D 프린팅)에 의한 예시적인 주입구 필터 (250) 및 배출구 필터 (260)로부터 조립하였다. 경장 급식 회로를 1 g의 입자 (300)로 충전된 기기 (200), 입자 (300)가 없는 비어있는 기기 (200), 및 기기 (200) 없음 (즉, 급식 회로의 튜빙만 있음)과 함께 조립하였다. 펌프 AF<sup>®</sup>의 1 리터 샘플을 0.4 mL/min (24 mL/hr)의 유량 및 2 mL/min (120 mL/hr)의 유량으로 설정된 예시적인 펌프 (120)를 이용하여 경장 급식 회로를 통해 흐르게 하였다. 이들 경장 급식 회로의 유량을 4 시간 동안 또는 조제식이 다 나오거나 펌프가 멈출 때까지 30 분 간격으로 실시예 4 및 5에 기재된 바와 같이 중력 측정법으로 측정하였다. 펌프 (120)의 허용오차의 상한 및 하한 ( $\pm 10\%$  변동)과 비교한 관찰된 유량의 결과를 도 24-26에 도시하였다.

[0215] 도 24는 기기 (200)를 사용하지 않은 시험 작동과 1 g의 입자 (300)를 함유하는 기기 (200)를 사용하는 시험 작동을 비교한다. 펌프 (120)는 2 mL/min (120 mL/hr)의 유량으로 설정되었다. 도 25는 입자 (300)를 함유하지 않는 기기 (200)를 사용하는 3회의 시험 작동을 도시한다. 펌프 (120)는 2 mL/min (120 mL/hr)의 유량으로 설정되었다. 도 26은 1 g의 입자 (300)를 함유하는 기기 (200)를 사용하는 시험 작동을 도시한다. 펌프 (120)는 0.4 mL/min (24 mL/hr)의 유량으로 설정되었다.

[0216] 모든 시험 작동은 목표로 하는 4 시간의 최소 작동 시간을 초과하였고, 1 L 샘플 조제식 백이 비워질 때까지 작동하였다. 임의의 시험 작동 동안에 회로 실패 또는 펌프 경보가 관찰되지 않았다. 목표로 하는 최소 작동 시간 (4 시간) 동안에, 1 g의 입자 (300)를 함유하는 기기 (200)는 2 mL/min 및 0.4 mL/min의 펌프 설정에 의해 일정한 유량 성능을 나타내었다. 2 mL/min 작동 동안에 유량 저하는 7 시간 후에 관찰되었다. 0.4 mL/min 작동 동안에는 유량 저하가 관찰되지 않았다. 입자 (300)가 있는 및 없는 기기 (200)의 일정한 유량은 기기 (200)가 유량에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

[0217] 일부 실시양태에서, 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)가 구불구불한 경로 또는 채널을 포함할 때, 구불구불한 경로 또는 채널은 영양 조제식 (110)이 그를 통과함에 따라 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항을 감소시키도록 설계될 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 구불구불한 경로는 영양 조제식 (110)이 챔버

(222)를 가로질러 분배될 수 있게 하고, 따라서 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 다공성 메쉬 (800)의 공극, 채널 및/또는 경로의 크기 또는 직경, 개수, 분포의 증가 및/또는 형태의 조정은 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항에 추가로 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 주입구 필터 (250) 또는 배출구 필터 (260)를 사용하거나 또는 주입구 필터 (250) 또는 배출구 필터 (260)를 사용하지 않는 것은 전체 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 필터 설계에서의 변동은 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 영향을 미칠 수 있고, 기기 (200)의 다른 성분을 조정함으로써 이들 효과를 상쇄시키는 것이 가능할 수 있다.

[0218] 일부 실시양태에서, 상기 논의된 바와 같이, 입자 (300) 직경의 감소는 입자 (300)의 전체 표면적을 증가시킬 수 있지만, 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항 또한 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 주어진 챔버 (222)에서, 보다 작은 중앙 또는 평균 직경을 갖는 입자 (300)는 챔버 (222)에서 중합체 물질의 높은 밀도를 생성할 수 있고, 입자 (300)를 더욱 밀집시킬 수 있으며, 따라서 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 더 높은 유압 저항을 일으킬 수 있다. 챔버 (222)에서 입자 (300)의 개수 증가는 유압 저항을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 주어진 부피의 챔버 (222)의 경우, 보다 많은 개수의 입자 (300)는 이동할 공간이 적고 이동성이 적을 수 있고/거나 챔버 (222)의 상부 또는 하부로 몰릴 수 있으며, 이는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 보다 큰 유압 저항 및/또는 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260)의 막힘을 유도할 수 있다. 따라서, 입자 (300)의 전체 표면적의 최대화는 필터 막힘 및/또는 입자 (300) 밀집의 가능성 및 입자 (300)를 통한 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 유압 저항에 대한 후속적인 효과와 균형을 이룰 필요가 있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 불활성 입자를 보다 작은 입자 (300)와 혼합하여 입자 (300)의 밀집을 방지시킬 수 있다.

[0219] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 영양 조제식 (110)에 현탁될 때 팽창할 수 있고, 팽창으로 인해 서로 밀집될 수 있으며, 따라서 영양 조제식 (110)이 챔버 (222)를 통해 흐름에 따라 이동성이 감소될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300) 직경의 편중, 변경, 이봉, 다봉 또는 좁은 분포는 팽창시 입자 (300)의 밀집을 촉진시킬 수 있다. 예를 들어, 보다 작은 직경을 갖는 입자는 보다 큰 직경을 갖는 입자들 사이의 공간을 충전할 수 있고, 이는 영양 조제식 (110)이 흐르는 동안에 입자 (300)의 이동성 또는 움직임을 추가로 감소시킬 수 있다. 이러한 상황에서, 영양 조제식 (110)의 채널링이 일어날 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)은 최소 저항을 갖는 경로를 따를 수 있고, 최소한의 밀집 또는 유압 저항을 갖는 입자 (300) 중에서 채널을 따라 흐를 수 있다. 이 경우에, 채널을 따라 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)만이 영양 조제식 (110)에 실질적으로 노출될 수 있고, 이는 가수분해 효율을 감소시킬 수 있다. 입자 (300)의 이 채널링 효과 및/또는 밀집을 감소시키기 위해, 입자 (300)를 팽창하는 경향이 적은, 예를 들어 원래의 건조 입자 크기의 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 15% 또는 약 20% 미만으로 팽창하는 중합체 물질로 제조할 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 펌프 (120)는 연동식, 박동성 또는 불연속적인 흐름하에 영양 조제식 (110)을 추진시키는 연동식 펌프일 수 있고, 이는 입자 (300)의 밀집을 감소시키거나 억제할 수 있다. 예를 들어, 연동식 흐름하에 챔버 (222)로 안내되는 영양 조제식 (110)은 챔버 (222)에서 입자 (300)의 움직임 및/또는 혼합을 증가시킬 수 있고, 따라서 입자 (300)의 밀집을 감소시키거나 제거할 수 있다. 이는 또한 배출구 필터 (260)를 향해 입자 (300)에 대해 일정한 힘을 인가하는 대신에 휴지기를 도입함으로써 입자 (300)가 덜 밀집하게 할 수 있다.

[0221] 영양 조제식 (110)에 대한 기기 (200)의 유압 저항은 영양 조제식 (110)의 조성, 밀도 및/또는 점도에 따라 좌우될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)의 보다 높은 점도 및/또는 질량 밀도는 영양 조제식 (110)의 흐름에 대한 보다 큰 유압 저항을 유도할 수 있다. 예를 들어, 보다 높은 점도를 갖는 영양 조제식 (110)은 펌프 (120)로부터 영양 조제식 (110)으로의 추진력에 대한 더 큰 내성을 가질 수 있고/거나 영양 조제식 (110)이 시스템 (100) 및 입자 (300)를 따라 흐름에 따라 튜브 (122, 124) 및 입자 (300) 내에 더 큰 마찰을 가질 수 있다. 이러한 저항은 기기 (200)를 통한 영양 조제식 (110)의 유량에 실질적으로 영향을 미칠 수 있거나 미치지 않을 수 있다.

[0222] 일부 실시양태에서, 펌프 (120) 또는 다른 기기에 대해 선택된 유량은 급식하기 전에 영양 조제식 (110)의 조성, 밀도 및/또는 점도를 기준으로 건강관리 전문가에 의해 조정될 수 있다. 예를 들어, 영양 조제식 (110)의 유량을 전형적인 설정보다 감소시켜, 챔버 (222)에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간을 증가시키고, 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 입자 (300) 상의 리파제 (710) 사이의 노출 및 상호작용을 증가시킬 수 있다. 또 다른 예에서, 영양 조제식 (110)의 유량을 전형적인 설정보다 증가시켜, 다량의 영양 조제식 (110)을 필요로 하는 환자에 대해 총 급식 시간을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)의 유량은 펌프 (120)에 원하는 유량을 입력함으로써 설정될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 기기 (200)의 수많은 상이한 변수를 설계하고 조작할 수 있다. 따라서, 기기 (200)는 펌프 (120)에 의해 설정된 영양 조제식 (110)의 유량에



실질적으로 영향을 미치지 않도록 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영양 조제식 (110)이 초기에 챔버 (222)에 들어갈 때 입자 (300)가 습윤되기 시작함에 따라 초기 습윤 저항이 존재할 수 있다. 이러한 상황에서, 영양 조제식 (110)의 유량은 초기에 영향을 받을 수 있지만, 그 후에는 상기 효과가 시간에 걸쳐 감소할 것이다.

[0223] 예시적인 실시양태에서, 영양 조제식 (110)의 유량은 영양 조제식 (110)의 급식 시간에 걸쳐 실질적으로 안정하고/거나 예측가능할 수 있다. 예를 들어, 실시예 6에서 입증된 바와 같이, 영양 조제식 (110)의 유량은 펌프 (120) 또는 다른 흐름 추진기, 예컨대 중력 공급기의 허용가능한 편차 또는 허용오차 (예를 들어, 설정 유량으로부터 약 5%, 10%, 15%, 20% 또는 30% 편차) 초과로 변하지 않을 수 있다. 하기 기재된 실시예 7은 예시적인 기기 (200)를 통해 흐르는 영양 조제식 (110)의 실질적으로 안정한 유량을 추가로 입증한다.

[0224] 실시예 7: 예시적인 기기 (200)를 통해 흐르는 영양 조제식 (110)의 유량의 안정성

[0225] 연동식 펌프 (120)에 의해 안내된 예시적인 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 유량을 4 시간에 걸쳐 모니터링하였다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에 기재된 것과 실질적으로 유사하였다. 펌프 (120)를 120 mL/hr 또는 2 mL/min의 유량으로 조제식 샘플을 전달하도록 설정하였다. 도 27에 도시된 바와 같이, 영양 조제식 (110)의 유량은 4 시간의 모의 급식 기간에 걸쳐 약 120 mL/hr 내지 약 125 mL/hr에서 실질적으로 안정한 수준을 유지하였다. 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통하지 않고 흐른 대조군의 유량 또한 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 (110)의 유량과 비교하여 모니터링하였다. 도 27에 도시된 바와 같이, 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 (110)의 유량은 4 시간의 모의 급식 기간에 걸쳐 펌프 (120)의 허용오차 (예를 들어, 10% 변동)의 상한과 하한 사이에서 유지되었다. 펌프 경고 또는 기기 (200) 막힘은 관찰되지 않았다. 영양 조제식 (110)의 이러한 모의 급식 기간은 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 (110)의 유량이 펌프 (120)의 허용오차 내에서 일관되게 유지될 수 있음을 보여준다.

[0226] 기기 (200)의 다양한 성분들, 예컨대 본체 (210), 챔버 (222), 헤드스페이스 (223), 입자 (300), 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260), 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)에 속하는 성분들, 및 이들 성분의 파라미터, 예컨대 크기, 형태, 밀도 및 상기 논의된 다른 특성은 특별한 적용에 위해 다르게 설계될 수 있다. 예를 들어, 챔버 (222)의 크기, 주입구 및/또는 배출구의 크기 및/또는 입자 (300)의 개수가 영유아에게 사용하도록 의도된 기기의 경우에는 감소될 수 있다. 개별 성분 중 하나를 변형시킬 수 있거나 또는 기기의 비율을 사용에 따라 축소 또는 확대시킬 수 있다. 예를 들어, 기기 (200)는 영유아, 청년 및/또는 성인용 크기가 될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)의 성분을 의도된 급식 시간, 영양 조제식 (110)의 의도된 전달량, LCPUFA의 전달량, 또는 영양 조제식 (110) 전달의 의도된 유량에 기초하여 조정할 수 있다. 예를 들어, 야간 경장 급식 절차를 위한 기기 (200)에서 챔버 (222)의 크기 및/또는 입자 (300)의 개수는 2 시간 경장 급식 절차에 대한 것과 상이할 수 있다. 보다 빠른 유량의 기기 또는 중합 영양 기기는 보다 느린 유량의 기기 또는 환자 식이를 보충하기 위해 의도된 기기에 비해 더 클 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)에서 챔버 (222)의 크기 및/또는 입자 (300)의 개수는 가수분해 및 가공될 영양 조제식 (110)의 유형에 따라 좌우될 수 있다.

[0227] 기기 (200)의 다양한 성분들, 예컨대 본체 (210), 챔버 (222), 헤드스페이스 (223), 입자 (300), 주입구 필터 (250) 및/또는 배출구 필터 (260), 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)에 속하는 성분들의 상호작용, 및 이들 성분의 파라미터, 예컨대 크기, 형태, 밀도 및 상기 논의된 다른 성질은 챔버 (222) 중의 리파제 (710)와 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자 사이의 전체 노출 및 상호작용에 기여할 수 있고, 따라서 기기 (200)의 가수분해 효율 및/또는 성능에 영향을 미칠 수 있다. 기기 (200)의 성분 및 그들의 파라미터의 설계를 조정하여, 챔버 (222) 중의 리파제 (710)와 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자 사이의 노출 및 상호작용을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 기기 (200)의 가수분해 효율 또는 성능이 영양 조제식 (110)의 유형 또는 조성에 의해 유의한 영향을 받지 않을 수 있도록 설계될 수 있다. 기기 (200)는 광범위한 조제식 유형에 걸쳐 작용하도록 구성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 기기 (200)의 다양한 성분의 설계는 한 특별한 조제식 유형을 기준으로 선택될 수 있다. 하기 기재된 실시예 8은 예시적인 기기 (200)에 의해 가수분해될 수 있는 상업적 경장 조제식의 예시적인 범위를 입증한다.

[0228] 실시예 8: 예시적인 기기 (200)에 의해 시험된 경장 조제식의 조망

[0229] 도 28은 예시적인 기기 (200)를 사용하여 가수분해된 수많은 상업적으로 입수가능한 경장 조제식을 도시한다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 3에서 사용된 것과 실질적으로 유사하였다. 본원에 기재된 바와 같이, 상업적으로 입수가능한 영양 조제식은 그들의 단백질 및 지방 함량에 있어서 상이하고, 성분 (elemental), 준성분 및 중합체로 분류될 수 있다. 예를 들어, 성분 조제식은 개별 아미노산, 글루코스 중합체

를 함유할 수 있고, 장쇄 트리글리세리드로부터 유래된 저칼로리를 제공하는 낮은 지방 함량을 가질 수 있다. 예를 들어, 준성분 조제식은 다양한 쇠 길이의 펩티드, 단순 당, 글루코스 중합체 또는 전분, 및 지방을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중합체 조제식은 완전한 단백질, 복합 탄수화물, 및 다양한 유형의 지방을 함유할 수 있다. 이 실험에서, 5가지 상업적으로 입수가 가능한 중합체 조제식 및 8가지 상업적으로 입수가 가능한 준성분 조제식을 기기 (200)에서 시험하였다. 사용된 각각의 조제식의 부피는 500 mL이었다. 시험된 각각의 조제식의 함량은 도 28에 도시하였고, 이는 x-축을 따라 중간쇄 트리글리세리드 대 장쇄 트리글리세리드의 비를 도시하고, y-축을 따라 지방 함량을 도시한다.

[0230] 도 1에 도시된 바와 같은 예시적인 시스템 (100)을 이용하여, 모의 경장 급식 동안에 이들 영양 조제식 중의 지방, 예컨대 장쇄 트리글리세리드를 가수분해하였다. 각각의 영양 조제식을 120 mL/hr의 유량에서 대략 4 시간 동안 예시적인 기기 (200)를 통해 안내하였다. 각각의 영양 조제식을 모의 경장 급식의 마지막에 수집하였고, 가수분해된 유리 지방산의 양은 정량적인 비색 검정 (아브캅® 유리 지방산 정량 키트)을 이용하여 분석하였다. 각각의 영양 조제식을 2벌씩 모의 경장 급식 작동으로 시험하였다.

[0231] 도 29는 조제식 유형에 따라 그룹화된 이 실험에서 시험된 영양 조제식을 사용할 때 기기 (200)의 가수분해 효율을 도시한다. 중합체 조제식에는 뉴트렌(Nutren®) 2.0, 투칼 HN®, 뉴트렌® 1.0, 오스몰라이트(Osmolite®) 1 cal, 및 임팩트(Impact®)가 포함된다. 준성분 조제식에는 펩타멘® 1.5, 펩타멘 AF®, 펩타멘®, 펩타멘 프리바이오(Peptamen Prebio®), 바이탈(Vital®) 1.5, 바이탈 1.2 AF™, 바이탈® 1.0, 및 임팩트 펩티드® 1.5가 포함된다. 도 29에 도시된 바와 같이, 기기 (200)는 한 가지를 제외한 모든 영양 조제식 중의 지방을 80% 넘게 가수분해하였다. 조제식 함량의 차이, 리파제 (710)가 기기 (200)에서 입자 (300)에 공유 결합하였다는 사실, 및 노출 시간이 리파제의 산업적 사용에 비해 비교적 짧았다는 사실을 고려하면, 특히 이전의 공보에서 언급된 공유 결합된 리파제의 감소된 활성에 비추어 볼 때, 이 80% 가수분해는 현저한 것이다.

[0232] 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 영양 조제식 (110) 중의 다른 비-지방 영양분, 예컨대 단백질, 아미노산, 탄수화물 및/또는 비타민에 유의한 영향을 미치지 않을 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)는 영양 조제식 (110) 중의 지방을 가수분해하는데 매우 특이적일 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 다른 영양 성분과는 실질적으로 상호작용하지 않거나 그에 영향을 미치지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)는 높은 정도의 순도를 가질 수 있어서, 리파제 (710)와 혼합된 다른 단백질 또는 효소, 예를 들어 프로테아제가 최소이거나 없고, 따라서 영양 조제식 (110) 중의 다른 영양 성분과 상호작용하거나 그에 영향을 미칠 수 있는 리파제에 존재하는 다른 성분이 없다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 입자 (300)와 결합하기 전에 1회 이상의 정제 공정에 따라 또는 입자 (300)와 결합한 후에 1회 이상의 정제 공정에 따라 정제되어, 리파제 (710) 중의 다른 분자 또는 화학물질을 감소시키거나 실질적으로 제거할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리파제 (710)는 고정하기 전에 또는 후에 5%, 25%, 75% 또는 본질적으로 100% 순도로 정제될 수 있다. 일부 실시양태에서, 입자 (300)의 중합체 물질은 불활성일 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 영양 성분과 상호작용하지 않을 수 있다. 하기 기재된 실시예 9는 (i) 예시적인 기기 (200)를 통해 통과한 샘플 영양 조제식 또는 (ii) 기기 (200)를 통해 통과하지 않은 샘플 영양 조제식의 영양분 비교 분석을 추가로 입증한다. 데이터는 기기 (200)의 이 실시양태가 영양 조제식 (110) 중의 다른 영양분에 실질적으로 영향을 미치지 않았음을 나타낸다.

[0233] 실시예 9: 예시적인 기기 (200)를 통해 통과한 영양 조제식 또는 기기 (200)를 통해 통과하지 않은 영양 조제식의 비교 분석

[0234] 이 연구는 (i) 인라인으로 설치된 예시적인 기기 (200)를 이용하여 경장 급식 회로를 통해 통과한 후의 영양 조제식 (시험군) 및 (ii) 인라인으로 설치된 임의의 기기 (200)없이 경장 급식 회로를 통해 통과한 후의 영양 조제식 (대조군)의 전체 영양분 함량을 평가하기 위해 설계되었다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 배출구 (270)가 본체 (210)에 영구 부착된 (즉, O-링을 사용하지 않았고, 실시예 9에서 기기 (300)를 일회용으로 만들었음) 것을 제외하고는 실시예 3에 기재된 것과 실질적으로 유사하였다. 영양분의 포괄적인 분석을 2가지 경장 조제식, 프로슈어(Prosure®) 및 투칼 HN®에 대해 완료하였다. 분석된 영양분을 하기 표 11에 요약하였다. 프로슈어®는 지방 함량이 낮고 칼로리가 적은 조제식을 나타내는 반면에, 투칼 HN®는 지방 함량이 높고 칼로리가 높은 조제식을 나타낸다.

[0235] 조제식이 기기 (200)와 최장 시간 동안 직접 접촉할 때 조제식 샘플에 대한 기기 (200)의 영향이 최대일 수 있

는 것으로 가정하였기 때문에, 영양분 분석을 위한 모든 샘플 (대조군 및 시험군)을 가장 느린 추천 유량 (0.4 mL/min)으로 흐르게 하였다.

- [0236] 3별식 샘플링을 수행하여, 시험군 샘플과 대조군 샘플 사이의 영양분 변동 및 각각의 시험군 및 대조군 샘플 내에서의 변동을 평가하였다. 데이터의 통계 분석은 독립표본 t-시험을 이용하여 수행하였다. 시험군 및 대조군 샘플의 영양분을 표 11에 나타내었다.
- [0237] 시험 및 대조군 데이터 세트를 % 상대 표준 편차 (%RSD)를 기준으로 각각의 영양분에 대해 평가하였다. 이들 실험에서 관찰된 %RSD의 경우, 측정된 영양분 값은 예상된 검정 정밀도 내에 있었다. 시험된 대부분의 영양분에 대한 시험군 및 대조군 데이터 세트는 일반적으로 비교가능하였고, 시험군과 대조군 데이터 세트 사이의 임의의 차이는 검정 성능의 변동성에 의해 설명되거나 그로부터 예상되었다. 관찰된 임의의 차이는 이 시험에서 사용된 이러한 복잡한 매트릭스, 즉, 영양 조제식에 적용된 표준 시험 검정에 대해 예상되는 변동성을 초과하지 않았다. 2가지 시험된 조제식에 걸쳐 시험군과 대조군 샘플 사이에 일관되게 관찰되는 영양분 차이는 없었다.
- [0238] 차이 (0.05보다 큰 p-값)를 검출할 수 있었던 영양분 시험의 경우 (표 11에서 별표로 표시함), (i) 예를 들어 비타민 B<sub>6</sub> 및 칼슘의 경우 시험 샘플 값에서 영양분의 측정량이 대조군 샘플에 비해 높았기 때문에 영양분 분해에 대한 증거가 없었거나, 또는 (ii) 예를 들어 비타민 A, E 및 C의 경우 시험군과 대조군 샘플 사이에 영양분 수준에서의 차이는 서로에 대해 및 조제식 라벨 클레임과 그들의 양을 비교할 때 적었다.
- [0239] 따라서, 모의 사용 조건하에 기기 (200)를 통과한 조제식과 기기를 사용하지 않은 대조군의 영양분의 비교 분석을 통해, 비-지방 영양분에 대한 급식 시스템의 효과에 있어서 시험군과 대조군 샘플 사이의 유의한 차이가 없음이 확인되었다.
- [0240] 표 11. 예시적인 기기 (200)를 통과하거나 또는 기기 (200)를 통과하지 않은 영양 조제식의 비교 분석을 위해 분석된 영양분

영양분
에너지, kcal
지방으로부터의 칼로리, Cal
단백질, g
총 지방산, g
EPA, g
DHA, g
오메가-3 지방산, g
오메가-6 지방산, g
탄수화물, g
식이 섬유, g
프럭토올리고사카라이드, g
L-카르니틴, mg
비타민 A, IU*
비타민 D, IU
비타민 E, IU*
비타민 C, mg*
비타민 B <sub>6</sub> , mg (피리독신)*
비타민 B <sub>12</sub> , mcg
엽산, mcg
판토텐산, mg
비오틴, mcg
나트륨, mg
칼륨, mg
클로라이드, mg
칼슘, mg*
인, mg
마그네슘, mg
리보플라빈, mg (비타민 B <sub>2</sub> )
회분, g
수분 (물, mL)

[0241]

[0242]

기기 (200)는 치료 시점에서의 사용을 위해 설계될 수 있다. 예를 들어, 기기 (200)를 클리닉 또는 병원에서 지방산 영양분을 필요로 하는 대상체에게 영양 조제식 (100)을 전달하기 위한 표준 경장 급식 기기로 사용되도록 설계될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 클리닉에 아닌 설정, 예컨대 대상체의 가정, 장기 또는 단기 요양 시설, 또는 대상체가 규칙적으로 방문하는 곳에서 사용될 수 있다. 영양 조제식 (110) 중의 지방, 예컨대 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드는 급식 직전에 기기 (200)에 의해 "소화되거나" 또는 사전 가수분해되고, 체장 리파제가 결여되거나 지방을 소화 또는 흡수하는 생리학적 능력이 결여된 개체에서 흡수가 용이한 형태로 전달된다. 섭취 전에 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 영양 조제식 (100)의 이러한 전달은 가수분해되고 흡수가능한 지방산을 대상체의 GI 관에 직접 전달하여, 개선된 전달 및 흡수 효율을 유도할 수 있다.

[0243]

기기 (200)의 사용은 또한 사전 가수분해된 영양 조제식 (110) 중 유리 지방산의 산화적 분해의 문제를 방지할 수 있고, 따라서 가수분해 이후 영양 조제식에서 산패한 맛, 냄새 또는 질감의 발생을 방지할 수 있다. 구체적으로, 맛과 냄새를 불쾌하게 만드는 것은 지방의 단쇄 알데히드 및 케톤으로의 가수분해이다.

[0244]

지방 가수분해를 위해 고정된 리파제의 산업적 규모의 사용은 유리 지방산을 방출하기 위한 물-오일 계면을 필요로 한다. 이어서, 유리 지방산 자체가 임의의 상당한 기간 동안 불안정하기 때문에, 유리 지방산은 재에스테르화되어 트리글리세리드를 형성한다. 산업적 규모의 고정은 시간 소모적이고 비효율적인 경향이 있으며, 상당한 작업기 조작을 필요로 한다. 일반적으로 기기 (200)를 예를 들어 단백질, 탄수화물, 지방, 물, 미네랄 및/또는 비타민을 함유하는 복잡한 혼합물과 함께 사용하고, 이는 특별하게 조제되고 가공된 액체 식품을 포함할 수 있다.

[0245]

치료 시점에서 사전 가수분해된 흡수가능한 유리 지방산을 전달함으로써, 기기 (200)는 또한 영양 조제식 (110)

0)의 급식 동안에 돼지-유래된 체장 효소 또는 미생물 효소 제품의 복용의 필요 및/또는 위험을 감소시키거나 제거할 수 있다. 추가로, 상기 논의된 바와 같이, 기기 (200)에서 영양 조제식 (110)의 체류 시간의 양은 조정될 수 있고, 영양 조제식 (110) 중의 사전 가수분해된 유리 지방산의 산화적 분해를 감소시키거나 방지하도록 유량을 조정함으로써 기기 (200)의 가수분해 효율과 균형을 이룰 수 있다. 리파제에 대한 영양 조제식 (110)의 노출과 환자에 의한 사전 가수분해된 조제식의 섭취 사이의 예시적인 기간은 2013년 2월 14일에 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/US2013/026063 및 2014년 8월 14일에 출원된 미국 특허 출원 번호 14/378,856에서 논의되었고, 이들 두 문헌은 그들의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0246] 시스템 (100) 및 기기 (200)는 영양 조제식 (110) 중의 지방이 섭취 전에 생체 외에서 사전 가수분해될 수 있고 지방의 가수분해 시점을 경장 급식과 일치시킬 수 있게 하며, 이는 흡수가 가능한 유익한 지방을 대상체에게 신뢰 가능하고 효율적이며 일관되게 전달할 수 있게 한다. 시스템 (100) 및 기기 (200)는 건강관리 전문가에게 추가의 칼로리 및 필수 지방산, 예컨대 DHA 및 EPA를 필요로 하는 환자의 급식을 위한 유리한 선택안을 제공할 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 기기 (200)는 일회용일 수 있으며 단일 사용을 위해 의도될 수 있다. 다른 실시양태에서, 기기 (200)는 폐기하기 전에 수많은 급식 작동을 위해 재사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 기기 (200) 및/또는 튜브, 예를 들어 제1 튜브 (122) 및 경장 튜브 (124)는 기기 (200) 및/또는 튜브를 통해 용액을 플러싱 또는 퍼징함으로써 새로운 급식 작동 이전에 세정될 수 있다. 예를 들어, 펌프 (120)는 이전의 급식 작동으로부터 기기 (200) 및/또는 튜브에 남아있는 영양 조제식 (110)을 충분히 비우기 위해 기기 (200) 및/또는 튜브를 통해 용액을 플러싱 또는 퍼징하는 자동화 방식으로 작동할 수 있다. 이 플러싱 또는 퍼징은 기기 (200) 및/또는 튜브를 폐기하기 전에 1회 초과로 사용될 수 있게 한다.

[0248] 일부 실시양태에서, 입자 (300)는 일회용일 수 있다. 예를 들어 영양 조제식 (110)의 급식 작동 후에, 사용된 입자 (300)를 폐기할 수 있고, 기기 (200)를 멸균시키고/거나 세정할 수 있고, 영양 조제식 (110)의 다음 급식 작동을 위해, 새로운 사용하지 않은 입자 (300)를 건식 조건하에 기기 (200)의 챔버 (222)에 담을 수 있다. 이러한 실시양태에서, 기기 (200)의 나머지 부분을 멸균시킬 수 있다.

[0249] EPI (외분비 체장 효소의 불충분한 생성) 및/또는 위장관 또는 간 기능장애로 고통받고 있는 환자는 장쇄 트리글리세리드를 가수분해 및/또는 흡수하는 능력이 감소되었다. 그 결과, 이들은 지질의 소화불량 및 흡수불량을 가질 수 있고, 이는 감소된 칼로리 섭취, 상당한 체중 손실, LC-PUFA 결핍 및/또는 GI 증상을 유도할 수 있고, LC-PUFA, 예컨대 DHA, EPA, AA 등의 섭취와 연관된 이익이 상실될 수 있다. 시스템 (100) 및 기기 (200)는 DHA, EPA 및/또는 AA의 사전 가수분해된 트리글리세리드를 갖는 영양 조제식 (110)을 손상된 체장 산출량을 갖는 환자에게 급식하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 시스템 (100) 및 기기 (200)를 사용하여 이들 환자의 혈장에서 DHA, EPA 및 AA의 흡수를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 건강한 대상체는 또한 예를 들어 심혈관 질환의 위험을 감소시킴으로써 LC-PUFA의 증가된 흡수로부터 이익을 얻을 수 있기 때문에, 시스템 (100) 및 기기 (200)는 건강한 대상체에게 영양 조제식 (110)을 급식하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)를 사용하여 영유아, 노인, 또는 지방 가수분해 및/또는 흡수에 영향을 미칠 수 있는 급성 또는 만성 상태를 가진 사람의 혈장에서 DHA, EPA 및 AA의 흡수를 증가시킬 수 있다.

[0250] 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)를 사용하여, 예를 들어 알츠하이머(Alzheimer) 질환 (AD), 양극성 장애 (BP), 우울증, 주요 우울 장애 (MDD), 산후 우울증, 폐혈증, 급성 호흡기 스트레스, 창상 치유, 암, 심혈관 질환, 졸중, 파킨슨(Parkinson) 질환, 조현병, 당뇨병, 다발성 경화증, 및 만성 염증성 질환, 예컨대 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 및 염증성 장 질환을 비롯한 1종 이상의 질환을 가진 환자에 대해 가수분해된 지방산의 섭취를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)는 입으로 영양분을 섭취할 수 없거나, 안전하게 삼킬 수 없거나 또는 영양분 보충을 필요로 하는 환자를 급식하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)를 사용하여, 비경구 영양의 필요를 감소시킬 수 있다. 경장 영양은 감염 발병의 위험, 바람직하지 않은 면역 반응 및/또는 GI 관의 위축을 감소시킬 수 있기 때문에, 가능한 경우 경장 영양의 사용이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)는 조산, 성장 장애, 영양실조, 신경학적 및 신경근 장애, 삼킴 불능, 입 및 식도의 해부학적 및 수술후 기형, 암, 소화 및/또는 대사 장애를 가진 환자를 급식하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)는 예컨대 지방 영양분을 환자에게 제공함으로써 다른 질환, 예컨대 암의 치료를 개선시키고/거나 뒷받침하기 위해 사용될 수 있다.

[0251] 시스템 (100) 및 기기 (200)의 추가의 이점 및 이익에는 또한 높은 효율로 사전 가수분해된 지방을 전달하는 것



이 포함될 수 있다. 예를 들어, 도 29에 도시된 바와 같이, 영양 조제식 (110) 중의 약 70% 내지 약 90% 초과  
의 지방이 기기 (200)를 통과한 후에 가수분해될 수 있다. 시스템 (100) 및 기기 (200)의 가수분해 효율은 다  
양한 영양분을 가진 매우 복잡한 영양 조제식에 대해 유지될 수 있다. 기기 (200)의 이러한 높은 가수분해 효  
율은 환자에게 전달될 필요가 있는 영양 조제식 (110)의 총 부피를 감소시킬 수 있다. 추가로, 상기 논의된 바  
와 같이, 영양 조제식 (110)은 예를 들어 0.4 mL/min 내지 약 8 mL/min 이상의 유량으로 전달될 수 있다. 이러  
한 유량하에, 기기 (200)는 실질적으로 사전 가수분해된 지방을 함유하는 영양 조제식 (110)의 전형적인 부피,  
예를 들어 약 1 mL 내지 약 10 mL, 약 10 mL 내지 약 100 mL, 약 100 mL 내지 250 mL, 약 250 mL 내지 약 500  
mL, 약 500 mL 내지 약 750 mL, 약 750 mL 내지 약 1 L, 약 1 L 내지 약 2 L, 약 1 L 내지 약 3 L, 약 2 L 내  
지 약 3 L, 약 1 mL 내지 약 100 mL, 약 1 mL 내지 약 500 mL, 약 1 mL 내지 약 1 L, 약 100 mL 내지 500 mL,  
약 100 mL 내지 750 mL, 약 100 mL 내지 1 L, 약 500 mL 내지 약 1 L, 약 500 mL 내지 약 2 L, 약 750 mL 내지  
약 2 L, 약 750 mL 내지 약 3 L, 또는 약 3 mL 내지 약 1 L 범위로 수초, 수분 또는 수시간 내에 전달할 수 있  
게 한다. 영양 조제식 (110)의 이러한 높은 전달 효율은 환자, 특히 다량의 영양 조제식 (110)을 필요로 하는  
환자의 삶의 질을 개선시키는데 바람직하다. 하기에 추가로 논의되는 실시예 10-12는 광범위한 경장 조제식에  
대한 시스템 (100) 및 기기 (200)의 높은 가수분해 및 전달 효율을 입증한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 시스템 (100) 및 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 영양 조제식 (110)을 전달하는 것  
은 예를 들어 LC-PUFA, 예를 들어 DHA, EPA 및 AA의 소화 및 흡수가 가장 어려운 환자의 칼로리 섭취 및 지방산  
균형 및 흡수의 정규화를 허용할 수 있다. 이는 손상된 췌장 산출량 또는 지질 흡수불량을 가진 사람의 관리  
및 치료를 개선시키기 위해 건강관리 제공자에게 더욱 제어된 선택안을 유리하게 제공할 수 있다. 유리 지방산  
섭취 및 균형을 개선시키기 위한 시스템 (100) 및 기기 (200)의 사용을 입증하는 실시예 13-15가 하기에 추가로  
논의된다.

[0253] 시스템 (100) 및 기기 (200)의 추가의 실시예

[0254] *실시예 10: 실질적으로 꾸준한 가수분해 효율을 보여주는, 예시적인 기기 (200)를 사용하는 경장 조제식 지방의  
시험관내 가수분해*

[0255] 경장 조제식 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 2개 샘플 중 트리글리세리드의 가수분해에 대한 2가지 실험을 예시적인 기기 (200)를  
사용하여 수행하였다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에 기재된 것과 실질적으로 유사하  
였다. 각각의 실험은 소정의 시간에 걸쳐 경장 급식을 모의하였다. 첫번째 실험은 2 시간의 급식 기간에 걸쳐  
250 mL의 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 제1 샘플을 시험하였다. 두번째 실험은 4 시간의 급식 기간에 걸쳐 500 mL의 펩타덴 AF<sup>®</sup>  
의 제2 샘플을 시험하였다. 2가지 실험에서 경장 조제식의 유량은 2 mL/min로 유지하였다. 시험 샘플을 각각  
의 실험의 급식 기간 동안에 여러 시점에서 수집하였고, 지방산의 양을 각각의 시점에서 초고성능 액체 크로마  
토그래피-직렬 질량 분광계 (UPLC MS)를 사용하여 분석하였다.

[0256] 도 30에 도시된 바와 같이, 첫번째 실험의 경우, 샘플 중 유리 지방산의 누적량이 실험의 급식 기간에 걸쳐 대  
략 대각선으로 도시된 바와 같이 거의 선형으로 증가하였고, 이는 실질적으로 꾸준한 가수분해 효율을  
나타낸다. 실험 마지막에 전달된 유리 지방산의 양은 가능하게는 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 중 트리  
글리세리드의 양으로부터 생성될 수 있었던 7.7 g의 유리 지방산 총량 (도 30에서 수평선으로 도시됨) 중 약  
7.3 g이었다. 이는 실험의 마지막에 전체 수평선과 거의 교차하는 대각선에 의해 그래프로 입증되는 바와 같이  
약 95%의 가수분해 효율을 나타내었다. 도 30의 결과는 기기 (200)가 약 2 시간 이하의 보다 짧은 급식 기간  
동안 250 mL 경장 조제식 중의 트리글리세리드를 실질적으로 꾸준한 속도로 효율적으로 가수분해할 수 있음을  
보여준다.

[0257] 도 31에 도시된 바와 같이, 두번째 실험의 경우, 샘플 중 유리 지방산의 누적량이 실험 기간에 걸쳐 거의 선형  
으로 또한 증가하였고, 이는 다시 실질적으로 꾸준한 가수분해 효율을 나타낸다. 실험 마지막에 전달된 유리  
지방산의 양은 가능하게는 기기 (200)를 통해 흐른 영양 조제식 중 트리글리세리드의 양으로부터 생성될 수 있  
었던 18.2 g의 유리 지방산 총량 (도 31에서도 수평선으로 도시됨) 중 약 17.5 g이었고, 이는 약 96%의 가수분  
해 효율을 나타낸다. 도 31의 결과는 기기 (200)가 약 4 시간 이하의 약간 긴 급식 기간 동안 500 mL 경장 조  
제식 중의 트리글리세리드를 실질적으로 꾸준한 가수분해 효율로 효율적으로 가수분해할 수 있음을 보여준다.

[0258] *실시예 11: 예시적인 기기 (200)와 돼지-유래된 췌장 효소 캡슐 (PERT 캡슐)의 시험관의 가수분해 효율의 비교*

[0259] 예시적인 기기 (200) 및 PERT 제품에 의한 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 3개 샘플에서 지방의 가수분해를 수행하고 비교하였다.

이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 1에 기재된 것과 실질적으로 유사하였다. PERT 제품은 다양한 리파제, 프로테아제, 및 아밀라제 효소의 조합물이다. 제1 샘플의 경우, 약 2 시간의 모의 경장 급식 동안 237 mL의 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 가수분해를 위해 기기 (200)를 사용하였다. 급식 내내 2 mL/min의 유량을 이용하였다. 기기 (200)의 경우 급식 동안에 펌프 (120)로부터의 경보 또는 막힘이 관찰되지 않았다.

[0260] 제2 및 제3 샘플의 경우, 가수분해를 위해 2가지 유형의 상업적으로 입수가능한 PERT 캡슐을 사용하였다. 제2 샘플은 젠펩(ZenPep<sup>®</sup>) (80,000 단위 리파제; 272,000 단위 프로테아제; 436,000 단위 아밀라제; 아프탈리스(Aptalis), 장용 코팅된 제품임)의 4개 캡슐을 이용하여 가수분해하였다. 제3 샘플은 바이오키이스(Viakace<sup>®</sup>) (62,640 단위 리파제; 234,900 단위 프로테아제; 234,900 단위 아밀라제; 아프탈리스)의 3개 정제를 사용하여 가수분해하였다. PERT 캡슐을 제2 및 제3 샘플 경장 조제식 백에 바로 첨가하여, 각각 250 mL의 펩타덴 AF<sup>®</sup> 1 캔을 함유한 경장 조제식에 대한 PERT 제품의 노출 시간을 최대화하였다. 경장 조제식이 기기를 통해 흐르는 기기 (200)와는 대조적으로, PERT 제품을 조제식 백에서 혼합하여, 경장 조제식에 대한 PERT 효소의 노출 및 잠재적인 가수분해 용량을 최대화시켰다.

[0261] 기기 (200)를 이용하여 가수분해된 각각의 조제식의 샘플을 가수분해 공정 동안 0, 30, 60, 90 및 120 분에 수집하였고, 각각의 샘플에서 지방 가수분해를 유리 지방산의 양을 측정하기 위한 정량적인 비색 검정 (아브감<sup>®</sup> 유리 지방산 정량 키트)을 이용하여 각각의 시점에서 평가하였다. 도 32는 각각의 시점에서 각각의 조제식 샘플에서 검출된 유리 지방산의 양을 도시한다. 도 32에 도시된 바와 같이, 실험 마지막에 예시적인 기기 (200)에 의해 전달된 유리 지방산의 누적량은 가능하게는 조제식 샘플 중 거의 모든 트리글리세리드가 가수분해되었을 경우에 발생할 수 있는 유리 지방산의 양과 거의 동일하였다. 이 결과는 도 30 및 31에 도시된 결과와 일치하며, 영양 조제식에서 이용가능한 트리글리세리드의 거의 완전한 가수분해를 보여준다. 젠펩<sup>®</sup> 캡슐을 이용하여 생성된 제2 조제식 샘플 중 유리 지방산은 실험 과정에 걸쳐 1 그램 미만 (10% 가수분해 미만)으로 유지되었다. 바이오키이스<sup>®</sup>를 이용하여 생성된 제3 조제식 샘플 중 유리 지방산의 양은 검정을 이용하여 검출 불가능하였으며, 따라서 도 32에서 보이지 않는다.

[0262] 도 33은 도 32에서 논의된 3개의 조제식 샘플에서 계산된 가수분해 효율을 도시한다. 도 33에 도시된 바와 같이, 제1 조제식 샘플에서, 예시적인 기기 (200)는 30-분 시점에서 출발하여 90%가 넘는 지방을 가수분해하였다. 제2 조제식 샘플에서, 젠펩<sup>®</sup> 캡슐은 실험 마지막에 약 10%의 지방만을 가수분해하였고, 30 분 시점에서만 29%의 높은 가수분해에 도달하였다. 제3 조제식 샘플에서, 바이오키이스<sup>®</sup> 캡슐에 의한 지방의 가수분해는 검출 불가능하였다. 결과는 기기 (200)가 PERT 캡슐에 비해 경장 조제식 중의 지방을 가수분해하는데 우수한 효율을 가짐을 입증한다.

[0263] 실시예 12: 예시적인 기기 (200)를 이용하는 상이한 부피의 영양 조제식 중의 지방의 가수분해

[0264] 경장 조제식 펩타덴 AF<sup>®</sup> 중 트리글리세리드의 가수분해에 대한 일련의 실험을 예시적인 기기 (200)를 이용하여 수행하였다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 3에서 사용된 것과 실질적으로 유사하였다. 펩타덴 AF<sup>®</sup> 조제식은 MCT를 가진 트리글리세리드 및 LCT를 가진 트리글리세리드를 동등한 양으로 함유한다. 500 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup> 용액은 트리글리세리드로부터의 1.2 g EPA 및 DHA를 비롯하여 총 27.4 g의 지방을 함유한다. 한 실험은 8 mL/min의 유량으로 1 시간에 걸쳐 500 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 경장 급식 작동을 모의하고, 한 실험은 4 mL/min의 유량으로 2 시간에 걸쳐 500 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 경장 급식 작동을 모의하고, 한 실험은 2 mL/min의 유량으로 4 시간에 걸쳐 500 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 경장 급식 작동을 모의하고, 한 실험은 0.4 mL/min의 유량으로 10 시간에 걸쳐 250 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 경장 급식 작동을 모의하고, 한 실험은 2 mL/min의 유량으로 8 시간에 걸쳐 1 L 펩타덴 AF<sup>®</sup>의 경장 급식을 모의하였다. 조제식 샘플의 유량은 경보의 검출없이 모의 급식 내내 유지되었다.

[0265] 도 34에 도시된 바와 같이, 기기 (200)는 2 및 4 시간 과정에 걸쳐 500 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup> 중 90% 넘는 지방을, 10 시간의 과정에 걸쳐 250 mL 펩타덴 AF<sup>®</sup> 중 90% 넘는 지방을, 8 시간의 과정에 걸쳐 1 L 펩타덴 AF<sup>®</sup> 중 약 90%

의 지방을 효율적으로 가수분해하였다. 1 시간의 과정에 걸쳐 전달된 500 mL 펩타멘 AF<sup>®</sup> 중 지방의 가수분해 또한 높은 효율을 나타내었다. 결과는 기기 (200)가 심지어 보다 짧은 1 내지 2 시간 급식에 걸쳐 보다 빠른 유량하에 영양 조제식 (110) 중 지방의 상당량을 가수분해 및 전달할 수 있음을 보여주며, 이는 보다 긴 야간 경장 급식의 필요를 잠재적으로 감소시킬 수 있다.

[0266] 실시예 13: 완전 췌장 기능부전을 가진 어린 돼지에서 장쇄 다불포화 지방산 (LC-PUFA)의 소화를 위한 입자 (300)에 부착된 리파제 (710)의 효능의 시험

[0267] 이 실험은 영유아 조제식으로부터 총 지방 및 장쇄 다불포화 지방산 (LC-PUFA)의 흡수가, 조제식이 소비하기 직 전에 아크릴 비드 상에 고정된 리조푸스 오리자에 리파제 (실시예 1에 기재된 입자 (300)와 실질적으로 유사한 예시적인 입자 (300)에 공유 부착된 예시적인 리파제 (710), 본원에서 iRO로 지칭됨)에 의해 사전 가수분해되었을 때 개선되었는지 여부를 평가하였다. 이 실험은 췌장 기능부전을 가진 돼지 모델 (완전 췌장 기능부전을 가진 어린 돼지)에서 수행하였다. 기능 및 발달 수준에 있어서 인간과 돼지가 위장관, 미노생식기 구조 및 뇌 및 췌장 발달과 관련하여 여러 유사성을 공유하기 때문에 돼지 모델을 선택하였다. 어린 돼지에서 췌장관의 수술적 라이게이션은 담즙 염 자극된 리파제를 비롯한 췌장 효소의 분비 손상을 초래하였고, 따라서 외분비 췌장의 만성 기능부전을 가진 인간 미숙아 및/또는 만성아 또는 개체, 예컨대 CF 환자, 종양 수술 후의 환자, 또는 노인 대상체의 상태를 모방하였다. 본원에 사용된 바와 같이, 이 돼지 모델을 지칭하기 위해 EPI 돼지를 사용하였다.

[0268] 췌장관 라이게이션을 20 마리의 돼지에 대해 수행하여 이 실험을 위한 외분비 췌장 기능부전 (EPI)을 생성하였다. EPI는 전형적으로 수술 3 내지 4주 후에 완전히 발생한다. 완전한 췌장 기능부전의 발생은 성장의 정지 및 지방변의 발생에 의해 확인되었다. 그러나, 수술한 20 마리의 돼지 중 17 마리의 EPI 돼지만이 완전한 췌장 기능부전을 나타내었고, 이 실험에 사용하였다. 17 마리의 EPI 돼지 (수컷) 및 6 마리의 건강한 돼지 (수컷)를 6 AM에서 6 PM까지 밝음 및 6 PM에서 6 AM까지 어두움의 12-시간 주-야 주기에서 유지시켰다.

[0269] iRO에 의해 사전 가수분해된 지방을 갖는 영양 조제식을 1일 4회의 급식으로 나누었고, 그의 효능을 3-6 개월의 인간 아기와 발달적으로 비슷한 성장중인 어린 EPI 돼지에 대해 시험하였다.

[0270] 도 35에 도시된 바와 같이, 2 주의 초기 적응 기간을 시작으로 6 주 치료 연구를 진행하였다. 췌장관 라이게이션 수술 이전, 수술 이후, 및 이 실험의 초기 적응 기간 이전에, 모든 돼지에게 17.5% 조단백질, 3.9% 조섬유, 3.5% 조지방, 5.2% 회분을 5000IE/kg 비타민 A, 500 IE/kg 비타민 D, 85 mg/kg 비타민 E와 함께 함유한 표준 돼지 식사를 급식하였다. 급식은 9 AM에서 10 AM까지 및 5 PM에서 6 PM까지 1일 2회 (식사당 2.0% 체질량) 수행하였다.

[0271] 적응 기간 동안, 모든 돼지에게 장쇄 다불포화 트리글리세리드 (TG-LCPUFA): 어유로부터의 1% 도코사헥사엔산 (DHA) 및 2% 아라키돈산 (AA)이 풍부한 NAN 프로 1 골드 (NAN Pro 1 Gold, 네슬레) 조제식 (NAN 조제식)을 급식하였다. 따라서, 이 실험에서 조제식에는 어유로부터의 1% TG-DHA 및 2% TG-AA가 풍부하여, 약 31%의 최종 지방 함량이 제공되었다.

[0272] 초기 적응 기간 이후 6 주 치료 기간이 진행되었다. 6 주 치료 기간 동안, EPI 돼지를 2개의 그룹으로 무작위화하였다. 대조군 그룹에서는, EPI 돼지에게 가수분해되지 않은 음료로 지칭되는 풍부한 조제식만을 급식하였다 (ND, n=6). 치료 그룹에서는, EPI 돼지에게 사전 가수분해된 음료로 지칭되는 iRO에 의해 사전 가수분해된 조제식을 급식하였다 (PND, n=7). 제2 대조군 그룹에서는, 온전한 기능의 외분비 췌장을 가진 건강한 돼지를 등록하여 LC-PUFA 풍부 조제식만을 급식하였다 (ND, n=6).

[0273] PND를 생성하기 위해, iRO로 충전된 메쉬 백을 풍부한 영유아 조제식 (ND)에 넣고 자동 교반기에 의해 15 분 이하 동안 약 30℃ 내지 약 37℃ 범위의 온도에서 혼합하여, 지방을 실질적으로 완전히 가수분해시켰다. EPI 돼지용 단일 식사 (300 mL 물에 희석된 100 g 조제식 분말)의 경우, 1 g의 iRO를 갖는 1개의 메쉬 백을 사용하였다. 가수분해가 종료되었을 때, 메쉬 백을 통에서 꺼내어 폐기하였다. iRO의 크기 규격은 비드가 메쉬 백의 외부로 이동할 수 없고 메쉬 백이 조제식으로 iRO의 임의의 누출을 방지하도록 보장하였다. 사전 가수분해가 완료되었을 때, 메쉬 백을 꺼내고, PND는 소비될 준비가 되었다.

[0274] iRO의 작용은 췌장 리파제를 모방하고 유리 지방산 및 모노글리세리드를 생성하도록 의도되었으며, 이는 소장내에서 내생적으로 분비된 췌장 리파제의 작용 이후에 관찰되는 것과 유사하였다. 섭취 직전에 PND를 생성하여 공급하는 치료 시점 접근법은 또한 ND로부터 유리 지방산의 자유 라디칼 산화를 다루었고, 산패한 맛 또는 냄새의 발생을 방지하였다. 따라서, 치료 시점 접근법의 이익은 지방, 예컨대 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드가 마시

기 직전에 "소화되거나" 또는 사전 가수분해되어, 지방을 소화시키는 생리학적 능력이 달리 결여된 GI 관에 의한 흡수를 가능하게 만들었다는 것이다.

[0275] 식이 지방의 사전 가수분해 효과는, 돼지의 혈장, 내장 조직 (간, 지방), 심장 및 신경 조직 (해마)에서 대조군 그룹으로부터의 변화로 표현되는 AA 및 DHA 흡수의 증가와 함께 배설물 지방 중 총 및 다불포화 지방산 (PUFA)의 감소를 평가함으로써 모니터링하였다. 배설물 중 지방의 존재는 지방이 돼지에 의해 흡수되는 것이 실패하였음을 나타내는 것으로 해석되었다.

[0276] 이 연구 결과는 트리글리세리드 대신에 모노글리세리드 및 유리 지방산의 투여를 포함하는 사전 가수분해된 조제식의 6 주 투여 이후 장을 따라 또는 간에서 사망, 불리한 임상적 징후, 또는 병리학상 거시적 또는 미시적 결과가 없음을 입증하였다.

[0277] 13.1 시험 설계 및 절차:

[0278] 13.1.1 치료전 기간 (7-10 일)

[0279] 적응 기간 대략 7 일 전에, 23 마리의 돼지를 규칙적인 식품에서 조제식 급식으로 변경하였다. 이 실험 과정에서, 4 마리의 EPI 돼지를 제거하였는데, 1 마리는 질병 때문이었고, 1 마리는 부적절한 위관 영양 때문이었고, 2 마리는 췌장 이종관 발생 때문이었다. 건강한 그룹의 돼지에서는 손실이 기록되지 않았다. 따라서, 최종 연구 분석에 포함된 돼지의 총 수는 13 마리의 EPI 돼지 및 6 마리의 건강한 돼지이었다.

[0280] 13.1.2 적응 기간 (14 일)

[0281] 이 기간 동안, 모든 EPI 돼지 및 건강한 돼지에게 1%의 DHA 함유 트리글리세리드 (TG-DHA) 및 2%의 AA 함유 트리글리세리드 (TG-AA)가 풍부한 따뜻한 액체 ND를 1일 4회 제공하였다. 총 1일 조제식 소비를 전체 실험 동안에 매일 측정하였다. 적응 기간 1 일째에 (실험 첫날), 아침 식사 전에 체중을 기록하였다. 이 기간 중 마지막 이틀 동안 대변 및 혈액 샘플을 수집하였다.

[0282] 13.1.3 치료 기간 (6 주)

[0283] 이 기간 동안, EPI 돼지를 체중 및 조제식 소비 의지를 기준으로 2개의 그룹으로 무작위화하였다:

[0284] 1) 대조군 EPI 그룹 (EPI): 6 마리의 EPI 돼지에게 풍부한 가수분해되지 않은 조제식을 급식하였다.

[0285] 2) iRO 그룹 (EPI+iRO): 7 마리의 EPI 돼지에게 iRO에 의해 사전 가수분해된 조제식을 급식하였다.

[0286] 3) 건강한 대조군 그룹 (건강한): 동일한 연령 및 품종의 6 마리의 건강한 돼지에게 풍부한 조제식만을 급식하였다.

[0287] 6 주 치료 기간의 각 주의 1 일째에, 아침 식사 전에 돼지의 체중을 측정하였다. 치료 기간 중 1 주, 4 주 및 6 주째의 마지막 3일 동안 3개의 24 시간 대변 수집을 수행하였다. 치료 기간의 7 일, 28 일 및 42 일째에, 야간 금식 이후 식전 혈액 샘플을 수집하였다.

[0288] 수집한 24 시간 대변 샘플의 중량을 기록하고, 각각의 샘플로부터의 소량의 분획을 총 지방 및 LC-PUFA에 대해 측정하였다.

[0289] LC-PUFA의 측정을 위해, 배설물, 혈장 및 조직 샘플을 기체 크로마토그래피-질량 분광계 (GC-MS) 방법을 이용하여 분석하였다.

[0290] 5 mL 혈액 샘플을 급식 전에 매일 수집하였다. 샘플을 LC-PUFA, 트리글리세리드 (TG), 콜레스테롤, 저밀도 지단백질 (LDL), 고밀도 지단백질 (HDL), 및 에스테르화되지 않은 지방산 (NEFA) 함량에 대해 분석하였다.

[0291] 실험 마지막에, 각각의 돼지의 췌장 면적 및 내선된(involutd) 췌장을 위장관 및 간, 신장 및 심장과 함께 병리학적 변화에 대해 시험하였다.

[0292] SAS 프로그램의 변동의 ANOVA 분석, 및 프리즘 그래프 프로그램을 이용한 보통의 일원 ANOVA 및 ANOVA 대응표본 t-시험을 이용하여 이 연구로부터 생성된 데이터에 대해 통계 분석을 수행하였다.  $p \leq 0.05$ 인 경우 차이가 유의한 것으로 고려하였다. 모든 데이터는 평균  $\pm$  표준 편차 ( $\pm$  SD)로 표현하였다.

[0293] 13.2 결과

[0294] 13.2.1 대변 중량, 위관, 및 총 지방 함량에 대한 PND의 소비의 효과



[0295] EPI 돼지에서 외분비 췌장 기능의 파괴는 대변 횟수의 증가와 함께 현저한 지방변 및 부피가 큰 배설물을 초래하는 소화불량 및 흡수불량을 일으켰다. 도 36a는 ND를 급식한 EPI 돼지의 예시적인 대변 샘플을 도시하고, 도 36b는 PND를 급식한 EPI 돼지의 예시적인 대변 샘플을 도시한다. 도 36a 및 도 36b에 도시된 바와 같이, PND를 급식한 EPI 돼지에서, 대변 외관에서의 가시적인 변화 (지방 대변 소실) 및 또한 중량 감소를 기준으로 지방의 흡수가 개선되었다.

[0296] 도 37에 도시된 바와 같이, 총 지방을 대변 건조물 샘플에서 측정하였을 때, PND 대 ND를 소비한 EPI 돼지 사이의 차이가 더욱 현저하였다 (EPI:  $66.7 \pm 24.6\%$  및 EPI+iRO:  $37.9 \pm 18.6 \text{ g/24h}$ ;  $n = 6-7$ ;  $p < 0.02$ ; 연구의 마지막 3 일 동안 3회 24h 수집의 평균). EPI 그룹에 비해 EPI+iRO 그룹으로부터의 대변 샘플에서 지방이 43% 적었으며, 이는 지방 흡수가 개선되어 1일당 대략 243 칼로리를 추가로 소비하였음을 시사한다. 건강한 대조군 돼지에서, 지방 함량은  $13.83 \pm 2.4\%$ 이었다.

[0297] 도 38a 및 도 38b에 도시된 바와 같이, 조제식 섭취량 및 체중은 EPI 그룹 및 EPI+iRO 그룹에서 실질적으로 동일하였다. 예상된 바와 같이, 조제식이 사전 가수분해된 지방만을 갖고 성장 및 체질량 증가에 필요한 단백질을 갖지 않기 때문에 EPI 돼지는 성장하지 않았다. 온전한 기능의 외분비 췌장을 가진 건강한 돼지는 2-4 kg/주로 성장하였다.

[0298] LC-PUFA 지방 함량의 추정을 위해, 대변을 치료의 6번째주에 5 일, 6 일 및 7 일째에 수집하였고, 개별 LC-PUFA 함량을 측정하였다. 결과의 요약을 표 12에 나타내었다.

[0299] 표 12. ND 또는 PND를 급식한 EPI 그룹으로부터의 돼지 및 ND를 급식한 건강한 돼지에서 배설물 LC-PUFA 수준의 요약

<i>n</i>	EPI ND 급식	EPI + iRO PND 급식	%변화 EPI 대 EPI + iRO	건강한 ND 급식
	g/100g FA			g/100g FA
LA	$0.467 \pm 1.01$	$0.126 \pm 0.07^*$	↓73	$0.047 \pm 0.02^{**}$
ALA	$0.028 \pm 0.06$	$0.046 \pm 0.08$	-	$0.033 \pm 0.02$
AA	$0.674 \pm 0.56$	$0.295 \pm 0.41^*$	↓66	$0.114 \pm 0.08^{**}$
EPA	$0.012 \pm 0.01$	$0.008 \pm 0.01$	↓44	$0.006 \pm 0.01$
DHA	$0.734 \pm 0.19$	$0.364 \pm 0.31^*$	↓50	$0.194 \pm 0.07^{**}$
Σ (n-3)	$2.585 \pm 0.20$	$1.605 \pm 0.34^*$	↓38	$0.853 \pm 0.16^{**}$
Σ (n-6)	$4.321 \pm 1.20$	$2.024 \pm 0.58^*$	↓53	$0.961 \pm 0.23^{**}$

[0300]

[0301] 표 12에 도시된 데이터는 치료의 마지막 6 주째에 마지막 3 일에 수집한 대변 샘플 중 LC-PUFA 수준의 평균  $\pm$  SD이다 ( $n = 6-7/\text{그룹}$ ) (\*  $p < 0.05$  EPI 및 EPI+iRO; \*\*  $p < 0.05$  EPI 대 건강한). 표 12에 도시된 바와 같이, 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 EPI 그룹과 비교시 사전 가수분해된 조제식을 급식한 EPI+iRO 그룹에서 배설물 오메가-3 및 오메가-6 LC-PUFA에서 38% 및 53%의 유의한 감소가 입증되었다. 유사하게, EPI 그룹에 비해 EPI+iRO 그룹에서 배설물 AA 및 DHA 수준에서 각각 66% 및 50% 감소가 기록되었다. 이들 데이터는 EPI 돼지가 지방을 흡수하지 못하는 능력이 iRO에 의해 사전 가수분해된 조제식을 급식함으로써 적어도 부분적으로 역전되었음을 나타낸다.

### [0302] 13.2.2 혈액 지질 프로파일에 대한 사전 가수분해의 효과

[0303] 이 연구의 중요한 발견은, 표 13에 나타난 바와 같이, 6 주 동안 PND를 급식한 치료 그룹에서 혈액 지질 프로파일이 건강한 돼지에 대해 실질적으로 정규화되었다는 것이었다. 이 결과는 TG, 콜레스테롤, HDL 및 LDL의 실질적으로 정상인 혈액 수준을 제공하는 지방 흡수의 증가뿐 아니라 지방의 적절한 대사를 시사한다. 모든 EPI 돼지는 건강한 돼지에서와 실질적으로 동일한 정상 혈액 글루코스를 가졌으며, 내분비 췌장 기능이 보존되었고 수술에 의해 영향을 받지 않았음을 확인시켜 준다.

[0304] 표 13. ND/PND를 급식한 EPI 돼지 및 ND를 급식한 건강한 돼지에서 6 주 이후 트리글리세리드, 콜레스테롤, HDL



및 LDL 혈장 수준

그룹	TG mmol/L	콜레스테롤 mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	HDL / LDL
건강한	0.51 ± 0.25	4.13 ± 0.68	2.04 ± 0.31	1.27 ± 0.33	1.66 ± 0.33
<b>EPI (ND 급식)</b>	0.22 ± 0.07	2.69 ± 0.56	1.46 ± 0.41	0.69 ± 0.35	2.63 ± 1.34
<b>EPI+iRO (PND 급식)</b>	0.45 ± 0.17*	4.13 ± 1.35*	1.92 ± 0.42*	1.12 ± 0.51*	1.82 ± 0.70

[0305]

[0306]

표 13에 나타난 데이터는 코호트: 건강한 돼지 6 마리, EPI n=6, EPI+iRO n=7에서 ND 또는 PND의 6 주 급식 이후 식전 샘플로부터 수집한 TG, 콜레스테롤, HDL 및 LDL에 대한 평균 ± SD이다. 건강한 돼지에게는 ND를 급식하였다. p-값은 독립표본 t-시험에 의해 EPI와 EPI+iRO 그룹 사이의 차이에 대해 \*p < 0.05이다. HDL=고밀도 지단백질; LDL=저밀도 지단백질; TG=트리글리세리드.

[0307]

13.2.3 LC-PUFA 수준에서 혈장 및 조직 변화

[0308]

13.2.3.1 혈장 및 RCB LC-PUFA 수준에서 변화

[0309]

사전 가수분해된 지방을 함유하는 조제식의 급식은 도 39 및 표 14에 나타난 바와 같이 혈장 PUFA 수준에서의 긍정적인 변화를 제공하였다.

[0310]

표 14. 6 주 동안 사전 가수분해된 조제식의 소비시 혈장 LC-PUFA 농도

그룹	합계 FA g FA /100g	LA g FA /100g	ALA g FA /100g	AA g FA /100g	EPA g FA /100g	DHA g FA /100g
건강한 (대조군)	0.27 ± 0.04*	59 ± 9.8*	1.9 ± 0.5*	35.0 ± 4.0*	0.7 ± 0.1	10.5 ± 1.2*
<b>EPI</b>	0.16 ± 0.03	35.9 ± 7.7	1.0 ± 0.3	17.0 ± 4.0	0.7 ± 0.4	3.2 ± 0.7
<b>EPI+iRO</b>	0.23 ± 0.07*	47.6 ± 14.8*	1.4 ± 0.5*	27.4 ± 12.5*	0.7 ± 0.5	4.7 ± 2.2

[0311]

[0312]

표 14에 나타난 데이터는 건강한 돼지 (n=6), EPI n=6, 및 EPI+iRO n=6에서 다불포화 유리 지방산 농도의 합계 (평균 ± SD)이며, 모든 FA 합계의 경우 ND 또는 PND를 EPI 돼지에게 급식한지 6 주 후에 수집한 식전 혈액 샘플에서 측정하였다. 건강한 돼지에게는 ND를 급식하였다. p-값은 ANOVA 대응표본 t-시험에 의해 그룹간 차이에 대해 \*p < 0.05 (p = 0.091)이다.

[0313]

도 39 및 표 14에 나타난 바와 같이, 순환하는 총 유리 지방산의 농도는 조제식만을 급식한 EPI 돼지에 비해 iRO에 의해 사전 가수분해된 조제식을 6 주 동안 급식한 EPI 돼지에서 유의하게 더 높았다. 유사하게, 측정된 개별 PUFA, 예컨대 LA, ALA 및 AA는 ND만을 급식한 EPI 돼지에 비해 iRO에 의해 사전 가수분해된 조제식을 급식한 EPI 돼지에서 유의하게 더 높았다. DHA 유리 지방산 농도가 증가하는 경향 또한 기록되었다.

[0314]

도 40a 및 도 40b는 건강한 대조군 그룹 (n=6), EPI 그룹 (n=6), 및 EPI+iRO 그룹 (n=6)에서 다불포화 유리 지방산 농도의 합계 (평균 ± SD)를 도시하며, 이는 ND 또는 PND를 EPI 돼지에게 급식한 지 6 주 후에 수집한 식전 혈액 샘플 및 식후 1h 샘플에서 측정하였다. 건강한 돼지에게는 ND를 급식하였다. 보통의 일원 ANOVA를 이용하여 그룹간의 차이에 대해 \*p<0.05의 통계적으로 유의한 p-값이 있었다 (식전 샘플 및 1h 식후 샘플에 대한 그룹간 차이의 경우 각각 p = 0.0007 및 p = 0.0091).

[0315]

도 40a, 도 40b 및 표 15에 도시된 바와 같이, 식사 1시간 후에 수집한 샘플로부터의 LC-PUFA의 식후 수준은 ND를 급식한 EPI 돼지와 비교시 PND를 급식한 EPI 돼지로부터 수집한 혈장 중 유리 지방산의 증가된 농도를 나타내었다. 예를 들어, PND를 급식한 EPI 돼지에서의 LA의 식후 수준은 대략 10% 증가한 반면에, ND를 급식한 EPI 돼지에서의 LA의 식후 수준은 단지 대략 3% 증가하였고; PND를 급식한 EPI 돼지에서의 ALA의 식후 수준은 대략 35% 증가한 반면에, ND를 급식한 EPI 돼지에서의 LA의 식후 수준은 단지 대략 10% 증가하였고; PND를 급식한

EPI 돼지에서의 EPA의 식후 수준은 대략 3배 증가한 반면에, ND를 급식한 EPI 돼지에서의 EPA의 식후 수준은 대략 1배 증가하였다. 이 결과는 다시 치료 시점 접근법의 개선된 흡수 및 효과를 시사한다. 특정한 LC-PUFA, 예컨대 LA, ALA 및 EPA의 혈장 농도가 PND 급식 1 시간 후에 상승하였고, 이는 일반적으로 건강한 돼지에서 혈장 LC-PUFA 수준이 상승하는 시점이기 때문에, 상기 결과는 고무적인 것이다. 아마도, 복잡한 가수분해 및 흡수 과정으로 인해, 평균 LC-PUFA 수준은 식후 대략 약 4 내지 약 6 시간에 혈장에서 최대 농도에 도달하였다.

표 15. 식전 및 식후 1h에서 총 및 개별 혈장 유리 지방산 PUFA 농도의 비교

그룹		합계 FA g FA /100g 샘플	LA μg FA /100g 샘플	ALA μg FA /100g 샘플	AA μg FA /100g 샘플	EPA μg FA /100g 샘플	DHA μg FA /100g 샘플
건강한 (대조군)	금식 시	0.27±0.04	59.0±9.8*	1.9±0.5*	35.0±4.0*	0.7±0.1	10.5±1.2*
	1h	0.33±0.07*	71.6±17.1	3.2±1.5*	37.0±4.5*	1.7±1	10.2±1.2*
EPI	금식 시	0.16±0.03	35.9±7.7	1.0±0.3	17.0±4.0	0.7±0.4	3.2±0.7
	1h	0.17±0.02	37.1±6.2	1.1±0.3	18.0±3.04	1.4±0.7	3.0±0.6
EPI +iRO	금식 시	0.23±0.07	47.6±14.8	1.4±0.5*	27.4±12.5	0.7±0.5	4.7±2.2
	1h	0.26±0.07*	52.4±14.8	1.9±0.6*	26.3±14	2.5±1.3*	4.4±2.2

표 15에 나타낸 데이터는 건강한 돼지 (n=6), EPI n=6, 및 EPI+iRO n=6에서의 다불포화 유리 지방산 농도의 합계 (평균 ± SD)이고, 모든 FA뿐 아니라 LA, ALA, AA, EPA 및 DHA의 합계는 EPI 돼지에게 ND 또는 PND를 급식한지 6 주 후에 수집한 식전 혈액 샘플 및 식후 1h 샘플에서 측정하였다. 건강한 돼지에게는 ND를 급식하였다. p-값은 ANOVA 대응표본 t-시험에 의해 그룹간 차이에 대해 \*p < 0.05이다.

PND 소비의 이익 또한 EPI 돼지와 비교시 급식하였건 하지 않았건 간에 EPI + iRO 돼지의 혈장 중 유리 지방산의 총량의 일반적인 증가를 기준으로 입증되었다.

### 13.2.3.2 LC-PUFA의 조직 부착

6 주 동안 사전 가수분해된 조제식으로 급식시 개선된 LC-PUFA 흡수는 지방, 간 및 심장에서 측정되는 바와 같이 내장 조직에서 해마에서 측정되는 바와 같이 신경 조직에서 AA 및 DHA의 증가된 수준을 나타내었다. 결과의 요약을 표 16에 나타내었다.

표 16. 6 주 동안 ND 또는 PND를 급식한 EPI 및 건강한 돼지로부터의 지방, 심장, 간, 해마로부터 선택된 LC-PUFA

조직	그룹			p-값		
	건강한	EPI	EPI+iRO			
	FA (%) g FA/100 g FA			건강한 대 EPI+iRO	건강한 대 EPI	EPI+iRO 대 EPI
지방						
AA	1.09 ± 0.05	0.46 ± 0.08	0.60 ± 0.18	<0.001	<0.001	0.0121
DHA	0.82 ± 0.04	0.30 ± 0.05	0.46 ± 0.11	<0.001	<0.001	<0.001
Σ Ω -3	2.38 ± 0.10	1.70 ± 0.28	1.90 ± 0.23	<0.001	<0.001	0.0353
Σ Ω -6	14.34 ± 0.52	10.66 ± 1.70	12.04 ± 2.05	<0.001	<0.001	0.0363
심장						
AA	19.97 ± 3.25	15.62 ± 4.91	19.74 ± 3.08	0.43129	0.0103	0.0114
DHA	5.35 ± 1.06	2.44 ± 0.69	3.33 ± 1.33	<0.001	<0.001	0.0205
Σ Ω -3	7.18 ± 1.17	4.79 ± 1.12	5.24 ± 1.21	<0.001	<0.001	0.1661
Σ Ω -6	35.52 ± 6.95	36.93 ± 6.96	38.73 ± 6.15	0.11415	0.3119	0.2473
간						
AA	13.51 ± 1.11	4.33 ± 1.37	6.73 ± 4.90	<0.001	<0.001	0.0504
DHA	5.79 ± 0.31	1.25 ± 0.33	2.05 ± 1.26	<0.001	<0.001	0.0192
Σ Ω -3	7.19 ± 0.46	2.65 ± 0.73	3.88 ± 1.20	<0.001	<0.001	0.0020
Σ Ω -6	26.59 ± 1.39	18.38 ± 2.38	22.29 ± 3.69	<0.001	<0.001	0.0018
해마						
AA	9.06 ± 1.05	7.94 ± 1.02	8.68 ± 0.81	0.1097	0.0013	0.0090
DHA	8.33 ± 1.31	6.88 ± 1.27	7.65 ± 0.84	0.0353	0.0009	0.0175
Σ Ω -3	9.44 ± 1.27	8.57 ± 1.36	8.82 ± 0.83	0.0430	0.0283	0.2559
Σ Ω -6	17.59 ± 1.47	16.78 ± 1.74	17.35 ± 2.09	0.3406	0.0706	0.1784

[0323]

[0324]

표 16에 나타난 데이터는 연구 마지막에 간, 지방, 심장 및 해마 조직으로부터 수집한 건강한 돼지 (n=6), EPI n=6, 및 EPI+iRO n=7로부터의 LC-PUFA의 평균 ± SD 수준을 나타낸다. EPI 돼지에게는 ND 또는 PND를 급식하였다. 건강한 돼지에게는 ND를 급식하였다. p-값은 ANOVA 대응표본 t-시험에 의해 그룹간 차이에 대해 \*p < 0.05이다.

[0325]

LC-PUFA의 개선된 흡수는 감소된 배설물 지방에 의해 입증되었고, 총 LC-PUFA의 농도 증가는 AA 및 DHA의 간, 심장 및 지방 조직 부착으로 반영되었다. 폐 조직 또한 시험하였고, 그룹간에 AA 수준에서의 차이는 없었지만 (건강한: 10.12 ± 0.9, EPI: 10.07 ± 1.4, 및 EPI+iRO: 10.17 ± 1.33 g/100g FA; p=NS); EPI 돼지에 비해 건강한 돼지에서 DHA 수준이 약간 증가하였다 (건강한: 2.52 ± 0.2, EPI: 1.68 ± 0.2, 및 EPI+iRO: 1.72 ± 0.4 g/100g FA; p < 0.05). 신경 조직의 경우, 해마 및 시각 피질을 시험하였다. 표 16 및 도 41에 도시된 바와 같이, 해마에서 DHA 및 AA 수준 둘 다에 대해 통계적으로 유의한 긍정적인 변화가 입증되었다.

[0326]

더욱이, 시각 피질을 분석하였고, ND 또는 PND를 급식한 EPI 돼지 또는 건강한 돼지 사이에서 차이가 발견되지 않았다 (AA: 건강한: 8.64 ± 0.2, EPI: 8.74 ± 0.4, 및 EPI+iRO: 8.45 ± 0.24 g/100g FA, p=NS; DHA: 건강한: 13.19 ± 0.4, EPI: 12.76 ± 10.52, 및 EPI+iRO: 12.32 ± 0.8g/100g FA; EPI 및 EPI+iRO 그룹간의 차이의 경우 p=NS). 이 결과는 생후 처음 28 일 동안 상이한 양의 TG-DHA 및 TG-AA가 풍부한 우유 대체식을 급식한 갓난 돼지에서 말초 및 중추 조직에서의 오메가-3 및 오메가-6 변화를 발견한 C. Tyburczy et al. 85:335-343 (2011)의 연구와 그만큼 일치하였다. 식이 DHA에 대한 중추 신경 조직의 상이한 부분의 민감성은 비-인간 영장류의 만삭아 및 미숙아에 대한 수많은 연구에서 이미 확인되었다. 뇌는 수행된 DHA 급식의 수준 및 기간과 관련하여 증가된 영역-특이적 DHA 부착을 일관되게 나타내었다. 본 발명자들의 연구에서는, 돼지에게 2:1 (AA/DHA) 비의 TG-DHA 및 TG-AA가 풍부한 조제식을 6 주 동안 급식하였고, AA의 부착이 우세하였고, 이는 시험된 말초 또는 중추 조직의 대부분에서 DHA의 조성이 AA 수준과 비교시 보다 적게 증가한 이유를 설명할 수 있다. 또한, 동일한 효소가 오메가-6 및 오메가-3 PUFA의 대사에 관여하고, 따라서 혈장 및 조직에서 상이한 축적이 예상될 수 있음은 널리 공지되어 있다.

[0327]

13.2.4 비타민 A 및 비타민 E의 개선된 흡수

[0328]

지용성 비타민 A 및 E의 흡수 개선 또한 연구에 의해 입증되었다 (비타민 E: EPI 0.8 ± 0.4 및 EPI+iRO: 1.5 ± 0.9, p < 0.5; 비타민 A: EPI: 0.18 ± 0.06 및 EPI+iRO: 0.26 ± 0.17, p=NS). 대부분의 ND를 흡수 전에 췌장 카르복시 에스테르 히드롤라제에 의해 소화될 필요가 있는 비타민 A 및 비타민 E 아세틸 에스테르 안정한 형태로 보충하였다. 손상된 췌장 기능을 가진 미숙아, 신생아, 어린이 및 성인에게 이들 지용성 비타민이 결핍

되어 있음은 공지되어 있다. 따라서, 이 연구에서 비타민 A 및 비타민 E의 개선된 흡수는 iRO가 각각의 아세틸 에스테르 형태를 절단하여 그들의 흡수를 개선시킬 수 있음을 시사한다 (비타민 E: EPI  $0.8 \pm 0.4$  및 EPI+iRO:  $1.5 \pm 0.9$ ,  $p < 0.5$ ; 비타민 A: EPI:  $0.18 \pm 0.06$  및 EPI+iRO:  $0.26 \pm 0.17$ ,  $p=NS$ ).

[0329] 13.3 요약

[0330] 요컨대, iRO, 즉, 비드에 부착된 리조푸스 오리자에 리파제에 의해 사전 가수분해된 영유아 조제식의 소비는 안전하였고 개선된 지방 흡수를 유도하였으며, 대변에서 감소된 총 지방 및 LC-PUFA 지방, 감소된 지방변, 정교화된 혈액 지질 프로파일, 및 심장, 간, 지방 및 해마의 세포막에서 LC-PUFA의 증가된 조성을 제공하였다. 그와 함께, 이 비임상 연구로부터의 데이터는 사전 가수분해된 영양 음료의 소비가 손상된 췌장 산출량을 가진 사람의 치료에 효과적일 수 있고, 단순히 칼로리 섭취를 증가시킬 뿐만 아니라, "필수" 유리 지방산, 예컨대 DHA 및 AA의 섭취를 증가시킬 수 있음을 시사한다.

[0331] 실시예 14: G-튜브를 통해 급식한 EPI 돼지에 대한 예시적인 기기 (200)의 12-일 효능 연구

[0332] 이 12-일 연구는 야간 경장 (G-튜브) 급식 동안에 예시적인 기기 (200)의 사용을 시험하였다. 이 실험에 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 3에서 사용된 것과 실질적으로 유사하였다. 연구에서는 야간 G-튜브 급식 동안 기기 (200)의 안전성, 및 사전 가수분해된 지방이 완전한 영양 조제식 펩타덴 AF<sup>®</sup> (네슬레 뉴트리션(Nestle Nutrition), EU)로부터 총 지방 및 장쇄 다불포화 지방산 (오메가-3)의 흡수를 개선시켰는지 여부를 평가하였다. 경장 급식에서 기기 (200)의 효능 및 안전성은 실시예 13에 기재된 바와 같이 EPI 질환의 돼지 모델에서 시험하였다.

[0333] 이 12-일 연구를 이용하여 야간 보충 G-튜브 급식에 대한 기기 (200)의 효과를 모방하였다. 실시예 13에 기재된 바와 같이 췌장관 라이게이션 수술을 14 마리의 돼지에서 수행하여, 이 실험에서 외분비 췌장 비효율을 생성하였다. 14 마리의 수술한 돼지 중에서 11 마리의 돼지만이 완전한 췌장 기능부전으로 진행되었고 이 연구에서 사용되었다.

[0334] 췌장관 라이게이션 수술 이전, 수술 이후, 및 연구전 기간 동안, 돼지에게 17.5% 조단백질, 3.9% 조섬유, 및 3.5% 조지방, 5.2%, 5000 IE/kg 비타민 A, 500 IE/kg 비타민 D, 및 85 mg/kg 비타민 E를 함유한 표준 돼지 식사를 경구로 급식하였다. 급식은 7 AM 및 3 PM에 1일 2회 (식사당 2.0% 체질량) 수행하였다.

[0335] 12-일 연구 동안, 대조군 그룹에서 5 마리의 EPI 돼지에게 G-튜브를 통해 가수분해되지 않은 펩타덴 AF<sup>®</sup>를 급식하였고, 시험 그룹의 6 마리의 EPI 돼지에게 G-튜브를 통해 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 펩타덴 AF<sup>®</sup>를 급식하였다. 돼지에게 하루 동안 평균 인간 고지방 식사와 유사한 표준 고체 식품을 급식하였다 (약 1400 kcal/일/돼지). EPI 환자에서 기기 (200)에 의해 일반적으로 사용되는 야간 경장 급식을 모방하기 위해, EPI 돼지에게 G-튜브 급식을 통해 4 시간에 걸쳐 2 mL/min의 유량으로 야간에 추가의 750 칼로리 (500 mL; 1.8 g 오-3, 펩타덴 AF<sup>®</sup>, 네슬레 뉴트리션, EU)를 보충하였다. 이 연구에서 사용된 기기 (200)를 입자 (300)에 부착된 리파제 (710) 1 g으로 수동으로 충전하였다. 펩타덴 AF<sup>®</sup>는 사전 가수분해된 단백질을 제공하는 준성분 경장 조제식이다. 펩타덴 AF<sup>®</sup>가 사전 가수분해된 단백질을 함유하고 기기 (200)의 사용이 지방을 효율적으로 가수분해할 것이기 때문에, 단백질 소화를 위한 PERT 캡슐의 사용은 제공되지 않았다. 산화되고 신속히 산패하기 시작하는 유리 지방산 및 모노글리세리드와는 대조적으로 사전 가수분해된 단백질은 미리 담긴 경장 조제식 중에서 안정하다.

[0336] 14.1 연구 설계 및 절차

[0337] 이 12-일 연구 기간 동안, 도 42에 도시된 바와 같이 EPI 돼지를 체중 및 건강 상태를 기준으로 2개의 그룹, 대조군 그룹 ("PepAF") 및 시험 그룹 ("PepAF+기기")으로 무작위화하였다:

[0338] 1) 대조군 그룹: 5 마리의 EPI 돼지를 등록하여, 고체 식품을 7 AM 및 3 PM에 하루 2회 급식하였다. 7 PM에서 11 PM까지의 야간에는, 500 mL의 가수분해되지 않은 펩타덴 AF<sup>®</sup>를 G-튜브 급식을 이용하여 4 시간의 기간 동안 제공하였다.

[0339] 2) 시험 그룹: 6 마리의 EPI 돼지를 등록하여, 고체 식품을 7 AM 및 3 PM에 하루 2회 급식하였다. 7 PM에서 11 PM까지의 야간에는, 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 500 mL의 펩타덴 AF<sup>®</sup> 조제식을 4 시간의 기간의 경

장 급식 동안 제공하였다.

[0340] 실험은 12 일 동안 지속되었고, G-튜브 급식은 연구하는 동안 매일 아침에 수행하였다. 연구의 마지막 3 일에, 3회의 24h 대변 및 소변 샘플을 수집하였다. 연구의 마지막 날에, 희생시키기 직전에, LC-PUFA 흡수의 마커로서 단백질 및 지방 프로파일, 및 혈중 DHA 및 EPA 수준의 측정을 위해 금식 아침 혈액 샘플을 수집하였다.

[0341] 식품 및 대변 샘플 중 지방 및 단백질 함량의 측정

[0342] 12-일 연구의 마지막 3 일 동안 (3 x 24h) 대변 샘플을 수집하였고, 중량을 기록하였다. 각각의 샘플로부터의 소량의 분획을 단백질 흡수 (%CPA) 및 총 LC-PUFA의 계수에 대해 측정하였다.

[0343] 단백질 대변 측정은 질소 배설물 손실을 기준으로 추정하였다. 질소 수준은 식품 샘플에서 및 수집된 배설물 샘플에서 표준 케달(Kjedhal) 방법을 이용하여 측정하였다. 단백질 흡수의 계수 (%CPA)는 다음과 같이 계산하였다:

$$CPA = \frac{[\text{질소 섭취량} (\frac{g}{24h}) - \text{배설물 중 질소 (g/24h)}]}{\text{질소 섭취량 (g/24h)}} \times 100\%$$

[0345] 혈장 지질 프로파일은 지방혈 지수 (Lipaemic Index, LI)를 기준으로 추정하였다. 지방혈 지수는 다음과 같이 계산하였다:

$$\text{지방혈 지수} = (OD\ 660\ \text{nm} - OD\ 700\ \text{nm}) \times 100\%$$

[0347] 각각의 혈장 샘플을 이별식으로 측정하였다.

[0348] 14.2 결과

[0349] 모든 돼지는 정상 거동을 가졌고, 기기 (200)를 통한 G-튜브 급식과 관련된 유해 사례는 기록되지 않았다. 표 17에 나타난 바와 같이, 식품 소비는 정상이었으며, EPI 대조군 그룹 ("PepAF")과 사전 가수분해된 조제식을 급식한 시험 그룹 ("PepAF+기기") 사이에서 유사하였다. 지방변은 손상된 췌장 기능 (지방의 불량한 가수분해로 인한 지질 흡수불량)을 가진 사람에게서 보이는 흔한 증상이고, 72-시간 대변 중량에 의해 확인되는 바와 같이 대조군 그룹과 비교할 때 시험 그룹에서 감소되었다.

[0350] % CFA와 EPA ( $r_s=0.81$ ;  $p=0.003$ ), DHA ( $r_s=0.672$ ;  $p=0.027$ ) 및 PUFA ( $r_s=0.736$ ;  $p=0.013$ )의 혈장 수준 사이에 양의 상관관계가 있었다.

[0351] 표 17. 평균 식품 섭취량 및 대변 중량

그룹	식품 섭취 (g)	대변 중량 (g)*
PepAF	388 ± 81	386.7 ± 77.3
PepAF+ 기기	363 ± 125	316.7 ± 97.7

[0352]

[0353] \*p = 0.014

[0354] 이 연구에서 중요하게 고려되는 안전성 파라미터 중 하나는 성장이었다. 이는 기기 (200)를 사용하여 야간 G-튜브 경장 급식을 이용하는 단지 12-일 연구임을 주목해야 한다. 심지어 이러한 기기 (200)의 짧은 사용 기간에도, PepAF+기기 그룹에서 개선된 성장이 관찰되었다 (시험 그룹의 경우 6.7% 증가 및 대조군 그룹의 경우 5.3% 증가,  $p=NS$ ). 체중 변화를 표 18에 나타내었다.



[0355] 표 18. 12 일의 야간 G-튜브 급식 이후 체중 변화

그룹	BW(kg)		차이 (kg)	% 변화
	1일째	12일째		
Pep AF (n=5)	15.7 ± 0.9	16.5 ± 0.6	0.8 ± 0.7	5.3 ± 4.8
Pep AF+기기 (n=6)	15.2 ± 2.6	16.2 ± 2.6	1.0 ± 0.3	6.7 ± 2.2

[0356]

[0357] 연구의 마지막에, 오메가-3 지방산의 혈액 지방 프로파일 및 수준을 추정하기 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 표 19에 나타난 바와 같이, 혈장 TG 수준은 정상이었으며, 그룹간에 동일하였지만, 사전 가수분해된 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식한 돼지에서 콜레스테롤 및 HDL이 증가하였으며, 이는 개선된 지방 흡수 및 콜레스테롤 수준의 정규화에 대한 경향 (건강한 돼지에서 정상 콜레스테롤 범위는 3-4 mmol/L임)을 시사한다. p-값은 총 콜레스테롤 및 HDL 수준에서 대조군과 PepAF+기기 그룹 사이의 차이에 대해 \*p<0.05이다. TG는 정상 범위 내에 있었다.

[0358] 표 19. 혈액 지방 프로파일

그룹 (n = 5-6)	TG (mmol/L)	콜레스테롤 (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
PepAF	0.59 ± 0.25	2.47 ± 0.15	0.92 ± 0.15	1.17 ± 0.13
PepAF+기기	0.50 ± 0.22	2.81 ± 0.35*	1.27 ± 0.36*	1.25 ± 0.09

[0359]

[0360] 안전성 시험의 일부로서, 기기 (200)에 의해 사전 가수분해된 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 연속 12 일 급식 이후 소장의 형태 계측학 구조 (점막 두께 및 상피 구조)를 관찰하여 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식한 돼지의 구조와 비교하였다. 대조군으로서, 동일한 고체 고지방 식사를 급식한 건강한 돼지 그룹 및 EPI 돼지 그룹 (고체 식사만을 급식한 EPI 돼지, 보충 경장 G-튜브 급식 없음)을 포함시켰다.

[0361] 소장은 GI에서 가장 취약한 부위 중 하나로서 선택되었고, 이 부분은 식품으로부터 대부분의 영양분을 순환으로 흡수시킨다. 이 연구에서, 소장의 중앙 부분을 분석하였다.

[0362] 도 43에 도시된 바와 같이, 소장으로부터의 샘플의 조직병리학 시험 및 형태계측학 분석의 결과는 다시

[0363] 1) 사전 가수분해된 또는 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 사용과는 독립적으로 소장의 중앙 부분의 병리학적 변화 없음

[0364] 2) 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹과 비교할 때 12 일의 사전 가수분해된 G-튜브 급식 후에만 PepAF+기기 그룹에서 점막 두께가 약간 증가하는 경향이 있음

[0365] 에 의해 입증되는 바와 같이, 기기 (200)에 의한 사전 가수분해된 조제식의 소비가 안전함을 입증하였다.

[0366] 고체 식사만을 급식한 건강한 돼지와 비교할 때 사전 가수분해된 또는 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>의 급식과는 무관하게 돼지에서의 EPI 질환으로 인해 두 EPI 그룹 모두에서 전체 점막 두께가 감소하였다. 흥미롭게도, 고체 고지방 식사만을 급식한 EPI 돼지에 비해 두 펩타멘 AF<sup>®</sup> G-튜브 급식 그룹 모두에서 점막 두께가 개선되었고, 이는 소장의 리모델링 용량을 나타낸다.

[0367] 단지 12 일의 야간 G-튜브 급식 이후, DHA 수준이 442.8 ± 154.1 ng/mL이고 EPA 수준이 190.8 ± 23.1 ng/mL 인 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹 (PepAF)과 비교할 때, 사전 가수분해된 조제식 (PepAF+기기)을 급식한 EPI 돼지에서 기저 지방산 DHA 및 EPA 급식 혈액 수준이 DHA의 경우 727.6 ± 164.9 ng/mL (p=0.008)로, EPA의 경우 512.6 ± 81.6 ng/mL로 (p<0.001) 증가하였다. 도 44 및 표 20은 기준선으로부터 12 일째까지 시간에 걸친 평균 변화를 도시한다.

[0368] 표 20. 외분비 췌장 기능부전 (EPI) 돼지 모델에서 기기 (200)를 이용하여 12 일의 야간 급식 이후 DHA 및 EPA 혈장 수준에서의 평균 변화

그룹 (n=5-6)	DHA (ng/mL)			EPA (ng/mL)		
	기준선	12일째	변화	기준선	12일째	변화
PepAF+기기	214.2 ± 141.4	727.6 ± 164.9	513.4*	43.3 ± 23.5	512.6 ± 81.6	469.3*
PepAF	268.7 ± 129.2	442.8 ± 154.1	174.1	81.5 ± 84.0	190.8 ± 23.1	109.3

[0369]

[0370]

결과는 그룹 평균 ± SD로 나타내었다. DHA 및 EPA는 ng/ml로 측정하였다. DHA의 경우 Pep AF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*p= 0.008이었다. EPA의 경우 Pep AF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*\*p= 0.001이었다.

[0371]

표 20의 결과는 그룹 평균 ± SD로서 나타내었다. DHA 및 EPA는 ng/ml로 측정하였다. DHA의 경우 Pep AF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*p= 0.008이었다. EPA의 경우 Pep AF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*\*p= 0.001이었다.

[0372]

건강한 대조군 그룹은 DHA의 경우 753.3 ± 102.2 ng/mL 및 EPA의 경우 138.1 ± 10.0 ng/mL의 평균 기준선 수준을 가졌다. 이는 지방, 예컨대 가장 복잡한 지방 (보다 긴 탄소쇄 및 이중 결합), 예컨대 DHA 및 EPA 트리글리세리드를 가수분해하는 기기 (200)의 효율의 지표이며, 이는 유리 지방산 및 모노글리세리드의 용이하게 흡수가능한 형태를 제공한다. 펩타덴 AF<sup>®</sup>는 주로 EPA 및 DHA 트리글리세리드의 형태로 라벨 클레임을 기준으로 총 1.8 g의 오메가-3 지방을 갖는다. DHA 및 EPA 수준이 낭포성 섬유증을 가진 사람 및 발달 미숙아에서는 결핍되어 있기 때문에, 기기 (200)를 이용하는 단지 12 일의 야간 G-튜브 급식에서 생리학적으로 관련된 LC-PUFA 지방에 있어서의 이러한 개선은 잠재적으로 유의한 임상적 영향을 갖는 중요한 발견이다.

[0373]

또한, 혈장 중 총 지방산 변화를 12 일의 급식 마지막에 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹과 비교하여 사전 가수분해된 조제식을 급식한 시험 그룹에 대해 평가하였다. 표 21에 나타난 바와 같이, 기기 (200)의 사용에 의해 특정한 장쇄 다불포화 지방산의 증가된 흡수는 오메가-6 대 오메가-3 비에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 건강한 대조군 그룹은 8.7 ± 0.8의 평균 기준선 오메가-6 대 오메가-3 비를 가졌다. DHA 및 EPA는 100 g의 총 지방산에 대한 DHA 또는 EPA의 그래프로써 측정하였다. p-값은 기준선과 12 일째 사이의 차이에 대해 \*p<0.05이다.

[0374]

표 21. 외분비 췌장 기능부전 (EPI) 돼지 모델에서 12 일 이후 오메가-6 대 오메가-3 비의 변화

그룹 (n=5-6)	기준선	12일째
PepAF+기기 (사전 가수분해됨)	10.5 ± 0.7	2.4 ± 0.3*
PepAF (가수분해되지 않음)	10.6 ± 0.6	4.2 ± 0.6

[0375]

[0376]

개선된 지방 흡수 및 LC-PUFA 흡수의 효과를 평가하기 위해, 각각의 돼지의 폐, 망막, 심장, 간, 소장 및 적혈구 (붉은 혈액 세포 (RBC))에서 지방산 함량의 생체이용률 분석을 수행하였다. 각 조직에서 DHA 및 EPA 부착의 결과를 표 22 및 표 23에 나타내었다.

[0377] 표 22. DHA (g/100g 총 지방산)

그룹 (n=5-6)	폐	망막	심장	간	소장	적혈구 (RBC)
PepAF+기기	5.1 ± 0.3*	9.6 ± 3.4*	1.8 ± 0.5	5.4 ± 0.3*	3.4 ± 0.3*	1.8 ± 0.3
PepAF	4.5 ± 0.5	8.2 ± 2.7	1.8 ± 0.5	4.7 ± 0.4	1.4 ± 0.1	1.8 ± 0.2

[0378]

[0379] 표 23. EPA (g/100g 총 지방산)

그룹 (n=5-6)	폐	망막	심장	간	소장	적혈구 (RBC)
PepAF+기기	5.8 ± 0.5*	1.2 ± 0.3 *	1.7 ± 0.4*	6.2 ± 0.6*	3.3 ± 0.7*	1.2 ± 0.4*
PepAF	3.3 ± 0.4	0.8 ± 0.4	1.3 ± 0.2	3.4 ± 0.3	2.4 ± 0.9	0.87 ± 0.1

[0380]

[0381] 결과는 그룹 평균 ± SD로 나타내었고, 12 일째에 PepAF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*p < 0.05이었다.

[0382] 모든 시험 조직에서, EPA 수준의 유의한 증가는 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹에 비해 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 조제식을 급식한 시험 그룹에서 입증되었다. 흥미롭게도, 대략 100 일의 반감기를 갖는 RBC에서도 EPA 수준에서 37%의 유의한 증가가 관찰되었다. DHA의 측정된 수준은 심장 및 RBC를 제외한 모든 분석된 조직에서 유의하게 상승하였다.

[0383] 손상된 체장 산출량 및/또는 지방 흡수불량을 가진 환자는 혈장 및 조직에서 지방산 결핍의 위험이 더 높았고, 이는 다양한 유해한 생리학적 효과, 예컨대 변경된 막 및 세포 기능뿐 아니라, 지방의 불량한 가수분해로 인해 조제식 용인성의 감소와 관련이 있을 수 있다. 따라서, 기기 (200)를 이용하는 경장 급식은 이러한 결핍을 감소시키는데 도움이 될 수 있고/거나 점막 두께를 정규화시킬 수 있으며, 이는 소장의 리모델링 용량뿐 아니라 위장관 증상의 개선을 나타낸다.

[0384] G-튜브 급식 이후 혈액 지질 프로파일에서의 변화를 입증하기 위해, 혈액 샘플을 고체 식사 이전의 연구 마지막 날, 고체 식사 4 시간 이후, 및 경장 G-튜브 급식 이전 및 이후에 수집하였다. LI는 총 혈액 지방에서 식후 변화를 측정하기 위해 사용되는 간단한 탁도계측 방법이다.

[0385] 도 45에 도시한 바와 같이, LI에서의 변화로 측정되는 총 지질 흡수는 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식한 대조군 그룹과 비교할 때 사전 가수분해된 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식한 시험 그룹으로부터의 돼지에서 증가하였다. 계산된 AUC<sub>t12-24h</sub> 값은 사전 가수분해된 조제식 (11.1 ± 1.29 및 20.8 ± 8.6; p < 0.05)을 급식한 시험 그룹에서 유의하게 증가하였고, 기기 (200)를 이용할 때 용이하게 흡수가 가능한 지방의 효율적인 전달을 나타낸다.

[0386] 도 46에 도시된 바와 같이, 이 연구에서의 놀라운 결과는, 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 조제식을 급식한 시험 그룹 (PepAF+기기)의 돼지에 의한 단백질 흡수가, 배설물 질소 수준의 변화에 의해 측정되고 단백질 흡수 계수에 의해 표현되는 바와 같이 (61.2 ± 0.9% 및 66.9 ± 2.8%, p = 0.001), 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹과 비교시 9% 개선되었다는 것이다. 펩타멘 AF<sup>®</sup>가 이미 사전 가수분해된 단백질을 함유하고 단백질 흡수에서의 차이가 예상되지 않았기 때문에 이는 놀라운 것이다. 이론적으로, 기기 (200)로부터의 사전 가수분해된 지방이 GI 관에서 가수분해되지 않은 지방을 적게 유도할 수 있고, 이는 염증을 감소시키고, 점막 두께를 증가시키고, 소장의 리모델링 용량을 개선시키고, 따라서 단백질 및 다른 영양분의 개선된 흡수를 뒷받침할 수 있는 것으로 가정한다.

[0387] 표 24에 나타난 바와 같이, 이 연구에서 또 다른 놀라운 결과는, 기기 (200)의 사용이 시험 그룹에 대한 지용성 비타민의 더욱 효율적인 흡수 (비타민 D, E; p < 0.05)를 촉진시키는 것으로 여겨졌다는 것이다. 지용성 비타민 (A, D, E, K)은 손상된 체장 산출량 또는 지방 흡수불량을 가진 사람에서 감소된 것으로 확인되었다.

[0388] 표 24. 비타민 D 및 E의 흡수

그룹 (n=5-6)	비타민 D (ng/mL)	비타민 E (mcg/mL)
PepAF+기기 (가수분해됨)	6.48 ± 2.78*	0.53 ± 0.26*
PepAF (가수분해되지 않음)	3.82 ± 0.97	0.25 ± 0.07
건강한 돼지에서의 정상 범위	5-20	1-8

[0389]

[0390]

기준선과 12 일째 사이의 차이에 대해 \*p < 0.05

[0391]

이들 예상치 못한 결과는, 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 조제식을 급식한 시험 그룹이 조제식 중의 다른 영양분, 예컨대 단백질 및 비타민의 보다 양호한 흡수를 가질 수 있으며, 결국 조제식 중의 영양분을 필요로 하는 대상체에게 유익할 수 있음을 나타낸다.

[0392]

실시예 15: 예시적인 기기 (200)를 사용하는 및 임의의 기기 (200)를 사용하지 않는 단일 G-튜브 급식 이후 EPI 돼지에서 총 지방 및 유리 지방산의 24 시간 약력학 프로파일의 비교

[0393]

이 연구는 표준 G-튜브 급식과 비교할 때 예시적인 기기 (200)를 사용하는 단일 G-튜브 급식 이후 500 mL 펩타멘 AF<sup>®</sup> (750 kcal, 32 g TG-지방으로부터의 약 30% 칼로리, 네슬레 뉴트리션, EU)로부터의 지방 흡수를 평가하기 위해 수행한 기본 연구의 약력학적 증거이다. 이 실험에서 사용된 예시적인 기기 (200)는 실시예 3에서 사용된 것과 실질적으로 유사하였다. 예시적인 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 펩타멘 AF<sup>®</sup> (2 mL/min의 유량, 시험 그룹, n = 6) 및 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup> (대조군 그룹, n = 5)를 약 5 시간의 기간에 걸쳐 "시험한 적이 없는" 급식한 EPI 돼지에게 투여하였다. EPI 돼지는 실시예 13에 기재된 바와 같이 제조하였다. 24 시간 치료 기간 전에 2 일의 세척 이후, EPI 돼지를 기준선 수준으로 되돌린 다음, 다른 그룹과 교차시켰고, 이로써 각각의 돼지는 그의 자체 대조군으로 작용하였다. 2 일의 세척 이후, 동일한 연령 및 품종의 3 마리 돼지의 건강한 대조군 그룹을 등록하였다. 이 24 시간 시험 기간 동안, 돼지에게 제공된 유일한 식품은 G-튜브를 통한 것이었다.

[0394]

EPI 돼지를 체중 및 건강 상태를 기준으로 대조군 그룹 ("PepAF") 및 시험 그룹 ("PepAF+기기")으로 무작위화하였다. 대략 5-시간의 기간 동안, 대조군 그룹에게는 G-튜브를 통해 500 mL의 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식하였고, 시험 그룹에게는 G-튜브를 통해 기기 (200)를 이용하여 사전 가수분해된 500 mL의 펩타멘 AF 조제식을 급식하였고, 건강한 대조군 그룹의 돼지에게는 G-튜브를 통해 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식하였다. G-튜브 급식은 약 10:00 AM에 시작하였고, 혈액 샘플을 G-튜브 급식을 시작하기 전에 (기저 수집) 및 1, 3, 5, 7, 10, 12, 16, 20 및 24 시간 시점에서 수집하였다.

[0395]

총 지방 함량을 지방혈 지수 (LI)로 추정하기 위해 24 시간 연구 기간에 걸쳐 각각의 돼지의 10개의 혈액 샘플을 수집하였다. 또한, DHA 및 EPA 유리 지방산 농도에서의 변화를 측정하였다.

[0396]

도 47에 도시된 바와 같이, 지방혈 지수 (LI)로 측정된 지방 흡수는 5-시간 급식 동안에 및 직후에 가수분해되지 않은 펩타멘 AF<sup>®</sup>를 급식한 PepAF 그룹에 비해 PepAF+기기 그룹에서 유의하게 개선되었다. 계산된 AUC<sub>0-10h</sub> 값은 PepAF 그룹과 비교할 때 PepAF+기기 그룹에서 유의하게 증가하였으며 (11.5 ± 1.99 및 9.1 ± 1.63; p = 0.023), 이는 경장 G-튜브 급식 회로에서 기기 (200)의 사용에 의해 지방 흡수가 개선되었음을 나타낸다.

[0397]

사전 가수분해된 펩타멘 AF<sup>®</sup>에 의한 G-튜브 급식시 EPA 및 DHA의 혈장 농도 또한 측정하였는데, 이들 유리 지방산이 LC-PUFA 흡수의 가장 중요한 생물지표 중 하나를 나타내기 때문이다. 도 48a 및 도 48b에 도시된 바와 같이, EPA 및 DHA 지방산 흡수에서의 유의한 개선이 기기 (200)의 사용에 의해 입증되었다. 기기 (200)는 대조군 그룹과 비교할 때 시험 그룹에서 EPA 및 DHA (가장 복잡하고 가장 긴 트리글리세리드 쇠)를 효율적으로 가수분해하였다. 중요하게는, 약력학적 24 시간 프로파일은 건강한 돼지와 기기 (200)를 사용하여 G-튜브를 통해 사전 가수분해된 조제식을 급식한 EPI 돼지 사이에서 중복되었고, 이는 기기 (200)를 사용하여 사전 가수분해된

펙타멘 AF<sup>®</sup>의 흡수가 건강한 돼지와 비교시 거의 정규화되었음을 나타낸다.

[0398] 표 25에 나타난 바와 같이, 기기 (200)를 사용하여 가수분해된 조제식은 가수분해되지 않은 조제식을 급식한 대조군 그룹에 비해 시험 그룹에서 총 지방 흡수의 통계적으로 유의한 증가 및 24 시간에 걸쳐 혈장 수준에서 오메가-3 지방산 (DHA 및 EPA)의 섭취의 개선과 관련이 있었다 ( $p < 0.05$ ).

[0399] 표 25. 외분비 췌장 기능부전 (EPI) 돼지 모델에서 24 시간에 걸쳐 총 DHA 및 EPA 지방산의 변화

	DHA			EPA		
그룹 (n=5-6)	기준선	24-h	변화	기준선	24-h	변화
Pep+기기	0.9 ± 0.2	2.1 ± 0.2	1.2*	1.0 ± 0.1	5.5 ± 0.7	4.5**
PepAF	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.2	0.4	1.1 ± 0.2	2.1 ± 0.2	0.9
건강한 대조군	1.6 ± 0.0	2.3 ± 0.2	0.7	1.2 ± 0.2	3.2 ± 0.1	2

[0400]

[0401] 표 25에서, DHA 및 EPA는 100g의 총 지방산에 대한 DHA 또는 EPA의 그래프로서 측정하였다. 결과는 그룹 평균 ± SD로 나타내었다. p-값은 다음과 같다: DHA의 경우 24 시간에 걸쳐 PepAF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*p= 0.0005; EPA의 경우 24 시간에 걸쳐 PepAF+기기와 PepAF 사이의 차이에 대해 \*\*p < 0.0001.

[0402] 표 26에 나타난 바와 같이, 기기 (200)의 사용에 의한 특정한 장쇄 다불포화 지방산의 증가된 흡수는 오메가-6 대 오메가-3 비에서 통계적으로 유의한 감소를 나타내었다. 이전의 연구는 오메가-6 대 오메가-3 지방산의 균형잡힌 비가 정상적인 발달, 면역학적 기능 및 전반적인 건강을 유지하는데 유익하다고 입증하였다.

[0403] 표 26. 외분비 췌장 기능부전 (EPI) 돼지 모델에서 24 시간에 걸쳐 오메가-6 대 오메가-3 비에서의 변화

그룹 (n=5-6)	기준선	24-시간
PepAF+기기	10.6 ± 0.4	3.6 ± 0.5*
PepAF	10.5 ± 0.8	7.0 ± 1.2
건강한 대조군	8.7 ± 0.8	5.2 ± 0.4

[0404]

[0405] 표 26에서, DHA 및 EPA는 100g의 총 지방산에 대한 DHA 또는 EPA의 그래프로서 측정하였다. 결과는 그룹 평균 ± SD로 나타내었다. p-값은 PepAF+기기와 PepAF에 대해 기준선과 24 시간 사이의 차이에 대해 \*p < 0.0001이다.

[0406] 기기 (200)를 사용하여 사전 가수분해된 조제식의 단일 전달은 안전하였고, 구역질 또는 설사의 기록없이 잘 용인되었다. 기기 (200)를 사용하여 사전 가수분해된 500 mL의 펙타멘 AF<sup>®</sup>의 G-튜브 급식은 유의하게 개선된 총 지방 흡수 및 생리학적으로 관련된 LC-PUFA, 예컨대 EPA 및 DHA의 정규화된 약리학 프로파일을 나타내었다.

[0407] 실시예 16: 기기 (200)를 사용하여 지방 흡수를 평가하기 위해 CF 환자의 인간 연구

[0408] 경장 영양을 제공받는 낭포성 섬유증 (CF) 및 손상된 췌장 산출량을 가진 인간 환자의 전향적, 대조군, 무작위, 이중 맹검, 교차 연구를 수행하여, 지방 흡수, GI 증상, 및 기기 (200)를 사용한 영양 조제식의 용인성을 평가하였다. 이 연구 동안에 사용된 기기 (200)는 하기 기기 실시예 1에 기재되어 있다. 손상된 췌장 산출량을 가진 환자와 마찬가지로, CF 환자는 이전에 LCPUFA, 예컨대 DHA 및 EPA가 결핍된 것으로 확인되었다. CF를 가진 사람은 AA의 증가된 방출 및 높은 전환 및 혈장, 적혈구, 혈소판 및 조직에서 DHA, EPA 및 LA의 감소된 수준과 함께 비정상적인 지방산 대사를 갖는 경향이 있다.

[0409] 혈장 측정치는 일반적으로 영양 조제식의 경장 급식을 비롯한 지방산 흡수의 정확한 평가를 가능하게 한다.



DHA 및 EPA의 혈장 수준의 측정은 신체에 의한 DHA 및 EPA 흡수의 정확한 평가를 제공하는 것으로 믿어진다. 단지 소량의 (<1%) DHA 및 EPA가 내부에서 합성되기 때문에, DHA의 혈장 수준은 주로식이 섭취에 의해 영향을 받는다. 또한, 20- 및 22-탄소쇄 다불포화 지방과 마찬가지로, DHA 및 EPA는 다른 지방산, 예컨대 단순 중간쇄 지방산 및 포화 지방에 비해 불량하게 흡수된다. 따라서, 경장 급식 이후 DHA 및 EPA의 혈장 수준에서의 변화는 지방 흡수의 민감성 지표일 수 있고, 일반적으로 식사로부터의 지방 흡수를 대표하는 생물지표로서 작용할 수 있다. 고정된 양의 특정한 지방산, 예컨대 DHA 및 EPA를 함유하는 영양 조제식의 사용은 또한 경장 급식 이후 지방 흡수의 정확한 측정을 가능하게 한다. 따라서, DHA 및 EPA의 혈장 수준은 이 연구에서 지방의 생물지표로서 선택되었다. 이전의 연구에서 트리글리세리드의 섭취 후에 지방산의 혈장 흡수가 관찰되었지만, 이 연구에서는 기기 (200)를 이용하여 생성된 사전 가수분해된 트리글리세리드 (즉, 유리 지방산 및 모노글리세리드)의 섭취 후에 지방산의 혈장 흡수가 관찰되었다.

[0410] 5세 내지 34세의 33명의 CF 환자를 연구의 일부로서 동원하였다. 연구는 7-일 기준선 및 작동 기간 (기간 A), 11-일 이중 맹검 교차 기간 (기간 B), 및 9-일 개방 표지 안전성 기간 (기간 C)으로 구성되었다. 각각의 환자에게 기간 B 동안 교차 방식으로 2가지 연구 치료 (기기 (200) 또는 위약)를 제공하였다.

[0411] 기간 A (-7 일 내지 -1 일) 동안, 기준선 평가를 환자에 대해 수행하였고, 경장 영양 섭취를 표준화하였고, 환자를 경장 영양 투여와 관련된 GI 증상을 평가하기 위해 개발된 도구인 7-일 GI 증상 식사로 유지하였다. 연구에 들어갈 때, 환자는 경장 영양 사용 및 실무를 평가하고 특정한 일상 생활 활동 (ADL)에 대한 경장 영양의 영향을 평가하기 위해 개발된 연구-특이적 도구인 영향 설문지를 완료하였다. 이 기간 동안, 환자는 주간 동안 체장 효소 대체물 (PERT) 사용 또는 야간 동안 경장 급식 사용을 비롯한 그들의 표준 치료를 다시 시작하였다.

[0412] 기간 B (1 일 내지 11 일)의 1 일째에, 환자를 활성 기기 (200) 또는 위약 경장 기기에 의해 임팩트® 펩티드 1.5 (네슬레 헬스 사이언스(Nestle Health Science) 500mL당 750 kcal, 32 (g) 지방 및 2.45 (g) DHA/EPA)를 사용하는 튜브 급식 기간으로 1:1 비로 무작위화하였다. 급식 기간은 4 시간 동안 지속되었다. 환자를 9 일째에 제2 교차 치료를 위해 되돌렸다. 1 일째에 기기 (200)에 의해 튜브 급식을 제공받은 환자는 9 일째에 위약 기기에 의한 튜브 급식을 제공받았고, 그 반대로 하였다. 이러한 방식으로, 각각의 환자는 그들 자신의 대조군으로서 작용하였다. 급식 기간은 다시 4 시간 동안 지속되었다. 1 일 및 9 일은 7-일 세척 기간에 의해 분리되었다. 1 일 및 9 일째 투여시, 혈액 샘플을 수집하여 0, 1, 3, 7, 9, 12 및 24 시간에 혈장 지방산 수준을 평가하였다. 혈장 샘플을 초고성능 액체 크로마토그래피 (UHPLC)를 이용하여 DHA 및 EPA의 농도에 대해 분석하였다.

[0413] 기간 C (12 일 내지 20 일) 동안에, 모든 환자에게 12 일에서 18 일째까지 표준화된 야간 경장 영양 조제식 (임팩트 펩티드 1.5)과 함께 기기 (200)를 사용하도록 지시하였다. 기간 A와 유사하게, 환자는 연속 7 일 동안 GI 증상 식사를 유지하였고, 그들의 표준 치료를 따랐다. 영향 설문지의 반복 관리를 마지막 날에 수행하였다.

[0414] 연구 결과는 PERT의 단독 사용에 비해 기기 (200)의 사용이 영양 조제식의 경장 급식에 대한 용인성을 개선시키고 GI 증상을 감소시킴을 나타내었다. 1,000 mL 이하의 조제식과 함께 기기 (200)의 사용은 GI 증상을 감소시켰고, 기간 C (기기 (200)의 사용) 동안에, GI 증상의 발병률 및 중증도 둘 다 기간 A에 비해 감소되었다. 기간 C의 마지막에, 더 많은 환자가 소화 증상의 부재를 보고하였고, 튜브 급식이 식사 또는 간식을 먹고자 하는 식욕 또는 능력을 감소시키지 않았음을 보고하였다. 기기 (200)를 사용할 때 PERT만을 사용할 때에 비해 아침 식사를 거르는 환자가 적었다 (33% 대 48.5%). 이는 GI 증상의 감소 (감소된 구역질, 팽만감, 포만감)로 인한 것일 수 있고, 이는 환자가 배고픔을 느끼게 하거나 또는 다시 먹을 수 있게 만든다. 그 결과, 기기 (200)의 사용은 환자의 신체가 흡수할 수 있는 지방의 양을 증가시킴으로써 칼로리 섭취를 증가시킬 뿐만 아니라, 환자가 GI 증상을 적게 갖기 때문에 더 많이 먹을 수 있게 한다. 기간 A 대 기간 C에서 개별 증상을 보고한 환자의 수를 표 27에 나타내었다. 1명의 환자는 기간 A에서 7-일 GI 증상 식사를 완료하지 않았다.

[0415] 표 27. GI 증상을 보고한 환자의 수

증상	기간 A (n=32)*	기간 C (n=32)
복통	12 (38%)	9 (27%)
팽만감	7 (22%)	4 (12%)
변비	6 (19%)	0
설사	7 (22%)	4 (12%)
가스	11 (34%)	10 (30%)
소화불량/속쓰림	7 (22%)	3 (9%)
구역질	6 (19%)	4 (12%)
지방변	6 (19%)	3 (9%)
구토	3 (9%)	3 (9%)
기타	0	2 (6%)

[0416]

[0417]

DHA 및 EPA 둘 다의 혈장 수준은 기기 (200)를 사용한 500 mL의 영양 조제식의 단일 경장 튜브 급식의 투여 동안 및 이후에 유의하게 증가하였다. 도 49a에 도시된 바와 같이, 혈액 혈장 중 DHA 및 EPA의 최대 농도는 7-시간 시점에서 발생하였고, 기준선보다 거의 300% 높았다. DHA 및 EPA의 생체이용률의 측정치는 DHA 및 EPA (조정된 절대 및 기준선)에 대해 24 시간 간격의 기간 동안 (T0 내지 24 시간) 곡선하 면적 (AUC<sub>24</sub>), 농도 피크 (C<sub>max</sub>) 및 최대 농도까지의 시간 (T<sub>max</sub>)을 평가함으로써 결정하였다. 도 49b에 도시된 바와 같이, 혈액 혈장 중 총 DHA 및 EPA 농도에서의 절대 증가가 있었다. 실제로, 이 연구 동안에 기기 (200)를 이용하여 달성된 혈장 농도에서의 증가는 DHA 및 EPA의 농도를 AUC<sub>24</sub>에 대해 정상 집단에서 일반적으로 관찰되는 혈장 수준의 범위 (p<0.0001) 내에 있게 하였다.

[0418]

기기 (200)의 사용은 DHA 및 EPA (p< 0.01) 둘 다 뿐만 아니라 LA (p<0.05)의 흡수에서 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다. AUC<sub>24</sub>에 의해 측정시 총 EPA 및 DHA 흡수에서의 2.4배 개선이 관찰되었고, C<sub>max</sub>에 의해 측정시 총 EPA 및 DHA 흡수가 2.2배 개선되었다. EPA 및 DHA 흡수에서의 이러한 개선은 CF 환자의 지방산 프로파일을 정상 집단의 지방산 프로파일과 더욱 일치하게 만들었다.

[0419]

기기 (200)의 사용은 소아과 하위 집단에서 LCPUFA 흡수를 유의하게 증가시켰다 (p<0.05). DHA 및 EPA의 혈장 농도에 대한 AUC는 위약에 비해 기기 (200)의 사용에 의해 유의하게 증가하였다. 유사하게, DHA 및 EPA의 24 시간 내 최대 혈장 농도 (C<sub>max</sub>)는 위약에 비해 기기 (200)의 사용에 의해 유의하게 높았다. 하기 표 28에 나타낸 바와 같이 유사한 결과가 모든 연령 그룹에서 관찰되었고, 결과는 어린이 (5-12세) 및 청소년 (13-21세) 연구 하위 집단에서 통계적으로 유의하였다. AUC에서 연령 그룹간에 보이는 절대 변화는 kg 체중당 DHA 및 EPA의 용량을 반영할 수 있다.

[0420]

표 28. 연구 집단 및 연령 그룹 하위 집단에 대한 DHA 및 EPA의 혈장 농도에 대한 평균 (SD) AUC 및 C<sub>max</sub> (기준선 조정됨)

	AUC (ug/mL/h <sub>0-24</sub> )			
	모든 (n=33)	연령 5-12 (n=14)	연령 13-22 (n=16)	연령 22+ (n=3)
위약	251.1 (163.6)	252.1 (100.4)	270.1 (212.7)	144.7 (59.2)
기기 200	610.8 (307.6)	722.3 (402.8)	539.0 (191.6)	473.8 (165.2)
p	<0.001	<0.001	<0.0027	NS
	C <sub>max</sub> (ug/mL)			
	모든 (n=33)	연령 5-12 (n=14)	연령 13-22 (n=16)	연령 22+ (n=3)
위약	20.1 (13.6)	22.2 (14.5)	18.6 (13.9)	11.6 (8.2)
기기 200	42.8 (22.9)	48.1(10.8)	48.1(10.8)	28.6 (7.0)
p	<0.001	<0.001	<0.001	NS

[0421]

[0422]

대부분의 식품 섭취를 영양 조제식에 의존하는 환자는 종종 불규칙한 지방산 프로파일을 갖는다. 그들의 지방

프로파일은 일부 지방, 예를 들어 포화 지방 및 팔미트산을 과다 흡수하고 다른 지방, 예컨대 LCPUFA, 특히 DHA, AA 및 EPA를 적게 흡수하는 경향이 있다. LCPUFA, 예컨대 DHA, AA 및 EPA를 비롯한 더욱 복잡한 지방산은 신체에 의해 소화되고 후속적으로 흡수되기 어렵다. 이 연구로부터의 결과는, 지방이 더욱 복잡해짐에 따라 (더 긴쇄 길이 및 더 많은 개수의 이중 결합), 신체에 의한 흡수에서의 증가 규모가, 증가된 혈장 수준에 의해 나타나는 바와 같이, 기기 (200)의 사용에 의해 증가되었음을 나타낸다. 덜 복잡한 지방은 기기 (200)의 사용에 의한 흡수에서 명목상의 증가를 나타내었다. 이는 기기 (200)가 더욱 복잡한 지방을 효과적으로 가수분해하여 (이는 지방 흡수불량을 가진 사람, 특히 체장 미성숙 또는 결함을 가진 사람에서 결핍됨), 더욱 복잡한 LCPUFA의 흡수를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 지방의 복잡도와 지방 흡수에서의 증가 규모 사이의 직접적인 관계는 이 연구에서 CF 환자의 지방산 프로파일을 변화시키는데 도움이 될 수 있고, 정상 집단의 지방산 프로파일과 더욱 유사하게 만들 수 있다.

[0423] CF를 가진 사람은 LCPUFA의 결핍을 나타내기 때문에, 그리고 LCPUFA의 혈장 흡수가 느리기 때문에, 특정한 지방에 대한 기준선으로부터 초기의 생리학적 감소가 있다. 기기 (200)는 용이하게 흡수가능한 지방산을 제공하여, 기기 (200)를 사용하지 않을 때 보이는 기준선 감소를 감소시키는 능력을 나타내었다.

[0424] 기기 (200)의 사용은 체장 미성숙 및/또는 외분비 체장 기능부전, 예컨대 CF 및 지방 흡수불량을 가진 사람에서 결핍된 것으로 알려진 중요한 생리학적으로 관련된 LCPUFA (DHA, EPA)의 생체이용률에서의 임상적으로 의미있는 증가를 나타내었다. 이 연구에서의 반응 규모는 CF를 가진 사람에서 예상되는 것을 초과하였고, 이는 이들이 DHA 및 EPA의 흡수에서의 결핍 뿐만 아니라, 대사적 결함을 가진 것으로 알려져 있기 때문이다. 그러나, 치료 시점에서 LCPUFA를 사전 가수분해하기 위한 기기 (200)의 사용은, 혈장 함량에서의 증가 및 GI 증상의 감소에 의해 나타나는 바와 같이, CF 환자가 총 지방, 특히 LCPUFA를 더욱 용이하게 흡수할 수 있게 하고, 연구 환자의 지방산 프로파일이 정상 집단의 것과 더욱 일치하게 만드는 것으로 연구에 의해 나타났다. 혈장으로 LCPUFA 흡수를 증가시키는 능력은 CF 환자에서 염증 수준에 대해 중요한 역할을 할 수 있다. AA 대 DHA의 비는 적절한 염증 반응을 유지하는 것과 직접적인 관련이 있고, 따라서 기기 (200)가 AA 대 DHA 비를 개선시킬 수 있는 경우, 염증전 생성물이 증가된 점액 방출 및 호중구 유입 및 활성화를 담당하여 추가의 염증을 나타낼 수 있기 때문에, 기기 (200)의 사용은 CF 증상을 또한 감소시킬 수 있다. AA의 염증전 에이코사노이드 대사물 (프로스타글란딘, 류코트리엔, 리폭신)은 질환 중증도와 상관관계가 있다.

[0425] 기기 (200)를 사용하여 용이하게 흡수가능한 DHA 및 EPA를 제공함으로써, 더욱 효과적인 영양 관리를 촉진시키기 위해 용량 반응 예상을 더욱 효과적으로 개략화할 수 있다.

[0426] 실시예 17: 미숙아 돼지 모델에서 영유아 조제식을 투여하기 위해 사용된 기기 (200)의 평가

[0427] 이 연구는 시밀락 스페셜 케어(Similac Special Care) 24 영유아 영양 조제식을 경장 g-튜브 급식하는 동안 기기 (200)의 사용을 시험하였다. 이 연구 동안에 사용된 기기 (200)는 하기 기기 실시예 1에 기재된 것이다.

[0428] 이 연구는 대략 30 주 재태 기간에 출생한 인간 아기와 유사한 동물 모델인 미숙아 새끼 돼지의 경장 급식을 위해 기기 (200)의 안전성, 허용오차 및 효능을 평가하였다. 연구는 미숙아에서의 경장 급식을 모방하기 위해 의도되었다. 만삭 7-8 일 전에 (107/108 일; 만삭은 115 일임) 2 마리 암돼지로부터 제왕절개술에 의해 태어난 15 마리의 미숙아 새끼 돼지 (8 마리 수컷 및 7 마리 암컷)에 대해 실험을 수행하였다. 연구는 체중 및 건강 상태를 기준으로 2개의 그룹으로 무작위화된 15 마리의 새끼 돼지에 대한 평행 9-일 효능 연구로서 설계되었다:

[0429] a. 그룹 1: 가수분해되지 않은 철분 함유 시밀락 스페셜 케어 24 (59 mL, 24Kcal, 0.25% DHA 및 0.40% AA, 애보트 뉴트리션(Abbott Nutrition))을 급식한 7 마리의 새끼 돼지를 갖는 대조군 그룹; 및

[0430] b. 그룹 2: 지방을 사전 가수분해하기 위해 기기 (200)를 통과한 후에 철분 함유 시밀락 스페셜 케어 24를 급식한 8 마리의 새끼 돼지를 갖는 치료 그룹.

[0431] 치료 그룹의 경우 영양 조제식을 기기 (200)를 통해 1 mL/min의 유량으로 전달하였다.

[0432] 철분 함유 시밀락 스페셜 케어 24는 전형적인 미숙아 조제식을 대표한다. 이는 저체중 영유아 및 미숙아에서 성장을 촉진시키기 위한 철분 강화된 급식 조제식이다. 조제식의 지방 함량은 중간쇄 트리글리세리드, 대두 및 코코넛 오일의 조합물이고, 총 지방 함량 중에서 0.25%는 DHA이고 0.40%는 AA이다.

[0433] 미숙아 연구의 결과는, 9 일의 기간 동안 사전 가수분해된 지방의 경장 급식을 위한 기기 (200)의 사용이 안전하고 잘 용인되었음을 나타낸다. 새끼 돼지의 치료 그룹은 불리한 임상적 징후를 나타내지 않았고, 예컨대 위장관 불내증, 구토, 설사, 또는 복부 팽만의 징후를 나타내지 않았다. 급식 부피는 성장 및 급식 용인성을 기

준으로 매일 조정되었고, 연구 기간 동안 두 그룹간에 유사하였다 (대조군 그룹의 경우 127 mL/kg/일 및 치료 그룹의 경우 129 mL/kg/일의 평균 조제식 섭취량). 치료 그룹은 또한 체중의 전반적인 증가, 젖을 빠는 본능의 발달, 및 손발톱, 모발 및 근육 강도의 성장을 나타내었다. 또한, 유리 지방산 및 모노글리세리드 형태의 사전 가수분해된 지방의 경장 급식에 기인할 수 있는 소장 또는 대장에서의 조직병리학적 발견이 없었다.

[0434] 미숙아는 종종 장기 발달, 감염에 대한 취약성, 및 소화기 또는 장의 장애에 영향을 미칠 수 있는 차선의 성장을 경험한다. 차선의 성장은 일반적으로 체장 및 장관의 미성숙 뿐만 아니라, 지방 소화 및 후속적인 지방 흡수에 필요한 담즙 염에 의해 자극된 리파제의 결여로 인한 불량한 지방 소화 및 불량한 영양분 흡수의 결과이다. 기기 (200)를 이용하여 가수분해된 영양 조제식의 9 일 경장 급식은 지방 흡수를 유의하게 개선시켰고, 이는 대조군 그룹과 비교시 치료 그룹에서 3.6 g/kg/일의 개선된 성장 속도를 나타내었다 (대조군 그룹  $17.5 \pm 6.6$  대 치료 그룹  $21.1 \pm 4.6$  g/kg/일). 실제로, 대조군 그룹에 비해 치료 그룹에서 성장 속도에서의 21% 증가가 기록되었다 ( $p=0.179$ ). 매일 조제식 부피가 그룹간에 일치하였음을 주목하는 것이 중요하다.

[0435] DHA 및 AA의 혈액 혈장 농도 수준에 대한 기기 (200)의 사용 효과를 입증하기 위해, 혈액 수준을 기준선에서 (기기 (200)의 사용 이전) 및 치료 기간의 종료시에 (치료 9 일째) 분석하였다. 9 일 사용 이후 치료 그룹에서 혈장 DHA 및 AA 농도에 있어서 각각 15% 및 22%의 유의한 증가가 관찰되었다. 9 일에 걸쳐 기준선으로부터 DHA 및 AA의 증가된 혈장 수준은 다음과 같다:

[0436] i. DHA:

[0437] 1. 대조군:  $51.6 \pm 7.4$  내지  $51.4 \pm 15.8$  ug/mL,  $p=NS$

[0438] 2. 치료:  $47.4 \pm 5.4$  내지  $55.7 \pm 6.7$  ug/mL,  $p=0.005$

[0439] ii. AA:

[0440] 1. 대조군:  $95.4 \pm 16.5$  내지  $105.3 \pm 32.1$  ug/mL,  $p=NS$

[0441] 2. 치료:  $87.5 \pm 14.9$  내지  $112.2 \pm 27.4$  ug/mL,  $p=0.047$

[0442] 상기 나타낸 바와 같이, 대조군 그룹에서 기준선에서의 DHA 혈장 수준은  $51.6 \pm 7.4$  ug/mL이었고, 연구의 마지막에 변하지 않았다 ( $51.4 \pm 15.8$  ug/mL, 0.4ug/mL 차이). 대조적으로, 치료 그룹에서, DHA 혈장 수준은 기준선에서  $47.4 \pm 5.4$  ug/mL에서부터 사용 9 일 이후  $55.7 \pm 6.7$ ug/mL까지 8.3 ug/mL만큼 증가하였다 ( $p=0.005$ ).

[0443] DHA 농도의 증가와 유사하게, AA의 혈장 수준은 단지 9.9 ug/mL 증가를 보인 (10% 증가) 대조군 그룹에 비해 치료 그룹에서 기기 (200)의 사용에 의한 9 일 연구에 걸쳐 24.7 ug/mL만큼 증가하였다 (28% 증가).

[0444] 대조군 그룹에 비해 치료 그룹에서 결정적인 LCPUFA의 유의하게 감소된 배설물 지방 손실이 있었고, 이는 새끼 돼지에게 기기 (200)를 사용하여 사전 가수분해된 지방을 급식할 때 지방 흡수가 개선됨을 시사한다. 배설물 지방 손실의 감소는 연구에서 관찰된 개선된 혈장 수준에 상응한다. 대변 중 결정적인 지방산의 수준 (% 총 지방의 지방산 100 g당 g)을 하기 표 29에 나타내었다.

[0445] 표 29. 배설물 LCPUFA 함량

그룹	PUFA	LA	AA	DHA	오메가-6	오메가-3
(g/100g FA)						
대조군	6.61 (3.26)	4.53 (2.98)	0.779 (0.248)	0.481 (0.199)	4.99 (3.47)	0.85 (0.34)
치료군	2.79 (1.71)	2.06 (1.18)	0.178 (0.172)	0.142 (0.084)	2.29 (1.27)	0.32 (0.16)
% 감소	58%↓	54%↓	77%↓	70%↓	54%↓	63%↓
p 값	0.011	0.038	0.001	0.002	0.045	0.003

[0446]



- [0447] 추가로, 중간쇄 지방산 (C8-C12)의 배설물 함량은 기기 (200)의 사용에 의해 54.7%만큼 낮았고 (대조군  $15.77 \pm 7.66$  대 치료  $7.13 \pm 4.96$  g/100g FA,  $p=0.009$ ), 이는 영유아 조제식으로부터의 모든 트리글리세리드의 효율적인 가수분해를 나타낸다.
- [0448] 대조군 그룹에 비해 치료 그룹에서 선택된 조직, 예컨대 소장의 장세포로 LCPUFA의 개선된 흡수 또한 있었다. 추가로, 치료 그룹에서 단백질 프로파일, 글루코스, 트리글리세리드 또는 콜레스테롤 수준에 대한 부정적인 영향이 관찰되지 않았다 (치료 그룹과 대조군 그룹 사이에 유의한 차이가 없었고, 수준은 두 그룹에서 해당 연령에 대해 정상 범위 내에 있었음).
- [0449] 요컨대, 9 일 동안 미숙아 조제식의 g-튜브 경장 급식을 위한 기기 (200)의 사용은 안전하고 잘 용인되었다. 사전 가수분해된 지방의 전달은 (목표로 한 임상적 범위로) 체중을 개선시켰고, 총 및 LCPUFA 지방 흡수를 증가시켰으며, 이는 유의하게 증가된 혈장 수준 및 배설물 지방 함량의 감소에 의해 입증되었다.
- [0450] 예시적인 기기 (200)
- [0451] 기기 실시예 1
- [0452] 기기 (200)의 예시적인 실시양태는 하기 기재된 바와 같은 특징들의 조합을 포함할 수 있다. 기기 (200)는 챔버 (222)를 한정할 수 있는 중공의 실린더형 내부 영역을 포함할 수 있다. 챔버 (222)는 대략 1.56 cm의 내부 직경, 대략 1.94 cm의 높이, 및 대략 3.70 mL의 부피를 가질 수 있다. 기기 본체 (210)의 외부 표면은 또한 실린더형일 수 있거나 또는 그립을 용이하게 하는 형태를 가질 수 있다. 예를 들어, 기기 본체 (210)의 외부 횡단면은 다각형, 예를 들어 육각형일 수 있다. 기기 본체 (210)의 길이는 대략 4.42 cm일 수 있고, 제1 연결기 (240) 및 제2 연결기 (270)는 각각 기기 본체 (210)의 상부 영역에서 하부 영역으로 연장될 수 있다. 제1 및 제2 연결기는 경장 기기의 사용을 위한 표준 엔핏 연결기일 수 있다. 제1 연결기 (240)는 자성 연결기일 수 있고, 제2 연결기 (270)는 웅성 연결기일 수 있거나 또는 그 반대일 수 있다. 주입구 영역에서의 자성 연결기의 내부 직경은 배출구 영역에서의 웅성 연결기의 내부 직경보다 클 수 있으며, 따라서 자성 연결기는 그 안에 웅성 연결기를 수용할 수 있다. 예를 들어, 제1 연결기 (240)는 주입구 영역에서의 내부 직경이 대략 6.3 mm일 수 있거나 또는 엔핏 표준에 맞는 다른 크기를 가질 수 있다. 제2 연결기 (270)는 배출구 영역에서의 내부 직경이 대략 1.9 mm일 수 있거나 또는 엔핏 표준에 맞는 다른 크기를 가질 수 있다. 제1 및/또는 제2 연결기 및 기기 본체 (210)는 열가소성 엘라스토머 또는 강직성 플라스틱, 예를 들어 폴리카르보네이트로 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기기 본체 (210)는 강직성 플라스틱, 예컨대 폴리카르보네이트로 제조될 수 있고, 이는 사용하는 동안 기기 (200)의 내용물, 예를 들어 챔버 (222) 내에 함유된 입자 (300) 또는 기기 (200)를 통과하는 조제식을 사용자가 볼 수 있도록 투명하다.
- [0453] 주입구 필터 (250)는 주입구 (212)에 인접하여 위치할 수 있고, 배출구 필터 (260)는 기기 (200)의 배출구 (230)에 인접하여 위치할 수 있다. 필터는 둘 다 폴리에틸렌으로 형성된 구불구불한 경로 필터일 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 구불구불한 주입구 필터 (250)는 들어오는 영양 조제식이 챔버 (222)를 가로질러 더욱 균일하게 분산되는 것을 촉진시킬 수 있거나 또는 지방 액적의 붕괴 및/또는 들어오는 영양 조제식의 유화를 촉진시킬 수 있다. 배출구 필터 (270)는 챔버 (222) 내에 입자 (300)를 효과적으로 보유하도록 구불구불한 필터일 수 있다. 주입구 및 배출구 필터는 제조 또는 공급 연쇄 공정을 단순화시키도록 동일한 유형의 필터일 수 있다. 주입구 필터 직경은 대략 15.0 mm일 수 있고, 주입구 필터 (250)는 대략 3.2 mm의 두께 및 대략 100  $\mu$ m의 공극 크기를 가질 수 있다. 배출구 필터 직경은 대략 17.1 mm일 수 있고, 주입구 필터 (260)는 또한 대략 3.2 mm의 두께 및 대략 100  $\mu$ m의 공극 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 배출구 및 주입구 필터의 구체적인 크기는 제조 고려사항의 일부에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 압력-펄싱을 이용하여 필터를 기기 (200)에 도입하는 경우, 제조 동안 먼저 삽입된 필터가 기기 (200)에 두번째로 삽입된 필터보다 직경이 작을 수 있다.
- [0454] 이 예시적인 기기 (200)의 챔버 (222)는 정상 입자 크기 분포로 대략 220  $\mu$ m 내지 대략 350  $\mu$ m의 평균 직경을 갖는 입자 (300)를 함유할 수 있지만, 이 실시양태의 대안적인 변형은 약 500  $\mu$ m 이하, 예를 들어 대략 460  $\mu$ m의 평균 직경을 갖는 입자 (300)를 포함할 수 있다. 입자 (300)는 미세분 (훨씬 더 작은 입자, 예를 들어 대략 50um 미만의 직경을 가짐)을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 입자 (300)는 일반적으로 구형일 수 있고, 대략 0.25 g/mL 내지 대략 0.36 g/mL의 질량 밀도 및 건조할 때 <5%의 입자 수분 수준을 가질 수 있다. 입자 (300)는 다공성일 수 있고, 대략 10 nm 내지 대략 수백 nm의 공극 직경을 가질 수 있고, 이는 표면 상에 및 개별 입자 (300)의 내부 내에 위치할 수 있다. 입자 (300)는 매끄러운 및 질감이 있는 표면의 혼합물을 가질 수 있다. 입자 (300)는 대략 58% 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 41% 부틸 메타크릴레이트, 및 1% 글리시딜 메



타크릴레이트로 형성될 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 입자 (300)는 대략 60% 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 39% 부틸 메타크릴레이트, 및 1% 글리시딜 메타크릴레이트로 형성될 수 있다. 입자 (300)는 또한 관능기, 예를 들어 대략 1%의 에폭시 기 (예를 들어, GMA)를 포함할 수 있다. 이 실시양태의 예시적인 변형은 대략 0%, 0.25%, 2% 또는 5%의 에폭시드 수준 (예를 들어, GMA)을 함유할 수 있다. 입자 (300)는 또한 대략 7% 내지 10%의 PEG를 포함할 수 있지만, 이 실시양태의 일부 변형에서, 입자 (300) 상에 더 적은 PEG가 포함되거나 또는 PEG가 포함되지 않을 수 있다.

[0455] 입자 (300)는 주로 공유 결합에 의해 고정된 리조푸스 오리자에 리파제를 포함할 수 있다. 입자 그램당 대략 50 mg 내지 대략 250 mg의 리조푸스 오리자에 리파제 (건조 중량 기준)가 입자 (300)에 결합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 고도로 정제된 리조푸스 오리자에 리파제가 주로 공유 결합에 의해 입자 (300)에 고정될 수 있다. 영양 조제식 (110)이 기기 (200)에 노출됨에 따라 고도로 정제된 리조푸스 오리자에 지방을 가수분해하는 능력이 더 커질 수 있다. 입자 그램당 대략 5 mg 내지 대략 250 mg의 정제된 리조푸스 오리자에 리파제 (건조 중량 기준)가 입자 (300)에 결합될 수 있다.

[0456] 대략 90-95%의 챔버 (222)를 입자 (300)로 충전시켜, 챔버 부피의 대략 5-10%의 헤드스페이스를 남길 수 있다. 기기 (200)를 중량에 의해 충전시켜 이 헤드스페이스를 달성할 수 있거나 또는 부피에 따라 충전할 수 있다. 입자 밀도 및 크기에 따라 (심지어 입자 (300)의 배치마다 약간 다를 수 있음), 이 실시양태에 대한 평균 충전 중량은 챔버 (222)에 로딩된 대략 0.9 내지 1.1 g에서 대략 1.0 내지 1.2 g까지 범위의 입자일 수 있다. 상기 중량의 입자 (300)를 챔버 (222)에 도입하여 챔버 (222)의 대략 5-10%의 헤드스페이스를 달성할 수 있다. 다른 실시양태에서, 챔버 (222)를 충전 중량보다는 충전 부피만을 참고하여 충전할 수 있다.

[0457] 기기 (200)는 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 대략 0.4 내지 2.0 mL/min의 유량으로 사용되도록 구성될 수 있고, 일부 실시양태에서 이는 대략 10.0 mL/min까지의 유량으로 사용되도록 구성될 수 있다. 펌프 (120)에서 설정된 유량과 기기 (200)를 통해 달성된 유량 사이의 유량 차이는 10% 미만일 수 있다. 기기 (200)는 급식당 대략 500 mL까지의 영양 조제식을 전달하도록 설계될 수 있다. 기기 (200)는 급식당 대략 1,000 mL까지의 영양 조제식을 전달하도록 설계될 수 있다. 이 실시양태에 따른 기기 (200)는 대부분의 유형의 영양 조제식에 대해 90% 초과와 가수분해 효율을 달성할 수 있다.

[0458] 기기 실시예 2

[0459] 기기 (200)의 예시적인 실시양태는 또한 예를 들어 급식 시간을 감소시키기 위해 더 빠른 유량으로 기기를 통과하는 영양 조제식을 수용하도록 또는 가수분해 효율을 상쇄시키지 않고 급식당 더 많은 부피의 영양 조제식을 수용하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 챔버 (222)는 더 많은 입자 (300) 및/또는 더 많은 영양 조제식 (110)을 수용하기 위해 상기 기기 실시예 1에 비해 증가된 높이를 가질 수 있고, 전체 본체 (210)의 길이는 더 긴 챔버 (222)를 수용하도록 더 길 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태는 챔버 (222)의 높이를 대략 5 cm만큼 (대략 6.94 cm의 총 챔버 높이에 대해) 또는 대략 2.91 cm만큼 (대략 4.85 cm의 총 챔버 높이에 대해) 증가시킬 수 있고, 이는 챔버 (222)에 대략 추가 3 g까지의 입자 (300)의 도입을 허용할 수 있다. 다른 실시양태에서, 챔버 (222)는 기기 실시예 1과 유사한 치수를 가질 수 있거나 또는 동일한 치수를 가질 수 있다.

[0460] 기기 (200)를 통과하는 더 빠른 유량 및/또는 더 많은 양의 영양 조제식 (110)을 수용하도록 설계된 기기 (200)에 보다 큰 입자 크기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 입자 (300)는 정상 입자 크기 분포로 대략 375  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 가질 수 있다. 보다 큰 입자는 더 많은 유량, 더 점성인 영양 조제식 또는 더 많은 부피의 영양 조제식이 사용될 때 일어날 가능성이 높을 수 있는 폐색 또는 막힘의 가능성을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 일부 영양 조제식은 가수분해시 반고체 입자를 생성할 수 있고, 이는 기기 (200)에서 수집될 수 있다. 보다 큰 입자가 사용되는 경우, 더 큰 공극 직경, 예를 들어 대략 100  $\mu\text{m}$  내지 대략 150  $\mu\text{m}$ 를 갖는 주입구 및/또는 배출구 필터 또한 사용될 수 있다. 그렇지 않으면, 이 기기 실시예 2의 기기 (200)는 상기 기기 실시예 1의 기기 (200)와 유사할 수 있다.

[0461] 이 실시예의 기기 (200)는 대략 10 mL/min까지의 유량 (600 mL/hr)의 사용 또는 급식당 1,000 mL까지 또는 더 많은 부피의 영양 조제식의 사용을 수용할 수 있다.

[0462] 기기 실시예 3

[0463] 기기 (200)의 예시적인 실시양태는 또한 미숙아, 만삭아, 신생아, 영유아 및/또는 토들러에게 사용하도록 구성될 수 있다. 신생아 또는 영유아 기기의 경우, 예를 들어, 일부 실시양태에서 기기 (200)에 변형이 이루어질 수 있다. 예를 들어, 챔버 (222)의 부피를 상기 기기 실시예 1에 기재된 챔버 부피의 대략  $\frac{1}{2}$  내지  $\frac{1}{4}$ 로 감소

시킬 수 있다. 따라서, 챔버 (222) 및 전체 기기 본체의 직경 및/또는 높이를 감소시켜 상기 적은 부피를 달성할 수 있다.

[0464] 상기 기재된 바와 같이, 기기 (200)를 갖는 시스템 (100)을 사용하여 사전 가수분해된 영양 조제식 (110)의 전 달은 섭취 전에 대상체의 GI 관에 가수분해되고 흡수가 가능한 지방산을 직접 전달할 수 있게 한다. 또한, 기기 (200)는 광범위한 복잡한 상업적으로 입수가 가능한 영양 조제식과 상용성일 수 있고, 영양 조제식 중의 다른 영양분에 부정적인 영향을 미치지 않을 수 있다. 추가로, 기기 (200)는 대상체의 칼로리 섭취 및 지방산 균형 및 흡수를 정규화시킬 수 있고, 이는 유리하게는 손상된 체장 산출량 또는 지질 흡수불량을 가진 사람의 관리 및 치료를 개선시키기 위해 건강관리 제공자에게 더욱 조절된 선택안을 제공할 수 있다.

[0465] 일부 실시양태에서, 기기 (200)를 사용하여 영양 조제식 (110)을 공급하는 방법은 하기 단계를 포함할 수 있다. 단계 1은 영양 조제식 (110)의 공급원을 제조하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단계 1은 용기, 예를 들어 백, 바이알, 시린지 또는 병에서 미리 결정된 부피의 영양 조제식 (110)을 수득 및/또는 제조하는 것을 포함할 수 있다. 단계 2는 1개 이상의 튜브 및 연결기, 예컨대 그의 말단에 튜브 연결기를 갖는 제1 튜브 (122)를 사용함으로써 영양 조제식 (110)의 공급원을 기기 (200)에 유체적으로 연결하는 것을 포함할 수 있다. 단계 2는 제1 튜브 (122)의 제1 튜브 연결기를 영양 조제식 (110)의 공급원에 연결하고, 제1 튜브 (122)의 제2 튜브 연결기를 기기 (200) 또는 기기 (200)의 제1 연결기 (240)에 연결하는 것을 포함할 수 있다. 단계 3은 기기 (200)를 경장 급식 튜브에 유체적으로 연결하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 단계 3은 기기 (200) 또는 기기 (200)의 제2 연결기 (270)를 경장 급식 튜브 또는 경장 급식 튜브의 연결기에 연결하는 것을 포함할 수 있다. 경장 급식 튜브는 예를 들어 대상체의 GI 또는 비위 관과 일시적으로 또는 영구적으로 유체 연결된 한 말단을 가질 수 있다. 단계 4는 펌프 (120)를 시스템 (100)에 설치하고, 튜브 및 기기 (200)를 통해 영양 조제식 (110)을 안내하기 위해 펌프 (120)의 유량을 설정하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 펌프 (120)를 시린지로 교체할 수 있다. 중력 급식 실시양태에서, 단계 4는 필요하지 않을 수 있다. 단계 1 내지 4는 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0466] 단계 5는 펌프 (120)를 사용하거나, 시린지를 사용하거나 또는 중력의 영향에 의해 영양 조제식 (110)을 기기 (200)로 안내하는 것을 포함할 수 있다. 단계 5는 기기 (200) 및 튜브, 예를 들어 제1 튜브 (122) 및 경장 튜브 (124) 내에 및 그를 통해 영양 조제식 (110)을 프라이밍하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 프라이밍은 튜브를 환자에게 연결하기 전에 기기 (200) 및 튜브를 영양 조제식 (110)으로 충전하기 위해 펌프 (120)를 설정 또는 조정함으로써 자동으로 또는 수동으로 작동될 수 있다. 프라이밍 시스템 (100)은 영양 조제식 (110)의 급식 이전에 환자에게 분배된 공기의 양을 감소시킬 수 있다. 펌프 (120)는 영양 조제식 (110)의 경장 급식 동안에 보다 프라이밍 동안에 더 빠른 속도로 작동할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 기기 (200)는 프라이밍 동안에 발생하는 더 빠른 펌프 속도가 기기 (200)의 작동을 손상 또는 변경시키지 않게 보장하도록 설계될 수 있다. 단계 5는 또한 자동으로 또는 수동으로 수행될 수 있는 플러싱을 포함할 수 있다. 예를 들어, 재사용가능한 실시양태에서, 펌프는 튜빙을 1회 초과로 사용하도록 임의의 잔류 조제식을 적절히 비우기 위해 펌프 튜빙을 통해 용액을 퍼징하는 플러싱 방식으로 설정될 수 있다.

[0467] 단계 6은 기기 (200)의 챔버 (222)에서 주입구 (212), 주입구 필터 (250) 및 입자 (300)를 통해 영양 조제식 (110)을 안내하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단계 6은 주입구 필터 (250)를 통해 챔버 (222) 중의 입자 (300)를 가로질러 영양 조제식 (110)을 분배시키는 것을 추가로 포함할 수 있다. 단계 7은 입자 (300)를 가로질러 영양 조제식 (110)의 흐름을 안내 및/또는 분배함으로써 기기 (200)의 입자 (300) 상의 리파제 (710)가 노출되고/거나 영양 조제식 (110) 중의 지방 분자와 상호작용하도록 하는 것을 포함할 수 있다. 단계 7은 입자 (300)가 영양 조제식 (110)과 혼합되고 영양 조제식 (110)의 유동 역학에 의해 이동하도록 하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 단계 7은 또한 입자 (300) 상의 리파제 (710)가 영양 조제식 (110) 중의 LC-PUFA를 가진 트리글리세리드를 가수분해하도록 하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단계 6 및 7은 실질적으로 동시에 일어날 수 있다.

[0468] 단계 8은 배출구 필터 (260) 및 배출구 (282)를 통해 영양 조제식 (110)을 안내하는 반면에, 기기 (200)에 입자 (300)를 보유시키는 것을 포함할 수 있다. 단계 9는 환자에게 경장 급식 튜브를 통해 영양 조제식 (110)을 안내하는 것을 포함할 수 있다. 단계 10은 시스템 (100)으로부터 기기 (200)를 분리하고, 기기 (200) 및/또는 입자 (300)를 폐기하고/거나 기기 (200)를 멸균 및 건조하는 것을 포함할 수 있다.

[0469] 대안적인 실시양태에서, 여러 개의 기기 (200)를 서로 일렬로 (직렬) 또는 평행하게 연결할 수 있다. 영양 조제식 (110)이 기기 (200)를 통해 흐를 때, 영양 조제식 (110) 중에 함유된 지방이 입자 (300)의 표면과 접촉하

고, 지방이 입자 (300) 상의 리파제와의 상호작용을 통해 트리글리세리드 형태로부터 유리 지방산 및 모노글리세리드로 가수분해될 수 있다. 지방 가수분해의 정도는 챔버 (222) 내에서 조제식과 입자 (300)의 접촉 (또는 체류) 시간 뿐만 아니라 영양 조제식 (110)에 노출된 입자 (300)의 누적 개수에 의해 부분적으로 결정될 수 있다. 체류 시간, 또는 영양 조제식 (110)이 노출되는 입자수를 증가시키면 더 많은 지방 가수분해가 일어날 수 있다. 따라서, 단일 기기 (200) 단독이 원하는 가수분해 효율을 제공하지 못하는 경우에는, 예를 들어 특정한 영양 조제식 (110)과 함께 사용될 때 2개의 기기 (200)의 직렬 배열이 가수분해를 증가시킬 수 있다.

[0470] 여러 개의 기기 (200)를 일렬로 (직렬) 연결하는 것이 누적 체류 시간, 및 영양 조제식 (110)이 노출되는 총 입자수를 효과적으로 증가시킬 수 있다. 여러 개의 기기 (200)를 직렬로 배열하는 것은 예를 들어 더 많은 부피의 영양 조제식 (110)을 가수분해할 때 또는 영양 조제식 (110)을 더 빠른 속도로 가수분해할 때 유용할 수 있다. 여러 개의 기기 (200)를 일렬로 연결하기 위해, 제1 기기 (200)의 제2 연결기 (270)를 제2 기기 (200)의 제1 연결기 (240)에 직접 연결할 수 있거나, 또는 제1 기기 (200)의 제2 연결기 (270)를 튜빙에 연결한 다음, 제2 기기 (200)의 제1 연결기 (240)에 연결할 수 있다. 직렬식 기기를 영양 조제식의 공급원, 튜빙 및 환자에게 연결할 수 있고, 상기 단계 1-10에 기재된 것과 유사한 방식으로 사용될 수 있다.

[0471] 예비 시험에 의해 여러 개의 기기 (200)의 직렬 연결 대 단일 기기의 사용의 영향을 평가하였다. 예비 시험에서, 1,000 mL의 펩타덴<sup>®</sup>을 단일 기기 (200)를 통해 2 mL/min의 속도로 흘려 보내고, 1,000 mL의 펩타덴<sup>®</sup>을 직렬로 연결된 2개의 기기 (200)를 통해 2 mL/min의 속도로 흘려 보냈다. 생성된 가수분해된 영양 조제식 중 지방의 평균 % 가수분해는 단일 기기 (200)의 경우 92% 및 직렬식 설정의 경우 98%이었다. 시험 결과는 직렬식 형태가 단일 기기 (200)에 의해 달성되는 가수분해 효율만큼 높거나 그보다 더 높은 가수분해 효율을 달성할 수 있음을 나타낸다.

[0472] 대안적으로, 여러 개의 기기를 일렬로 연결하는 대신에, 동일한 조제식을 단일 기기 (200)를 통해 1회 초과로 흘려 보내서 총 체류 시간 및 입자 노출을 효과적으로 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 기기 (200)를 환자에게 아직 부착되지 않은 "비어있는" 급식 회로의 제1 말단에 연결할 수 있다. "비어있는" 급식 회로의 제2 말단을 영양 조제식의 공급원에 연결할 수 있다. 이어서, 영양 조제식 (110)을 공급원으로부터 기기 (200)를 통해 저장소로 배출시킴으로써 "비어있는" 회로를 영양 조제식 (110)으로 로딩할 수 있으며, 이로써 영양 조제식이 기기 (200)를 통한 제1 통과에 노출될 것이다. 이어서, 회로를 영양 조제식의 공급원으로부터 분리하고, 대신에 환자에게 부착할 것이다. 이어서, 급식을 통상적으로 진행할 것이며, 즉, 영양 조제식 (110)이 저장소로부터 기기 (200)의 챔버 (222)를 통해 환자에게 흐를 것이다. 이는 기기 (200)를 통한 제2 통과를 구성할 것이다.

[0473] 가수분해시 이러한 이중 통과 방법의 영향을 기기 (200)를 사용하는 단일 통과 (일반적) 방법 대 기기 (200)를 사용하는 이중 통과 방법을 비교하는 예비 시험으로 평가하였다. 시험에서, 2개의 기기 (200)를 더 적은 양의 입자 (300) (375 mg)으로 충전하였고, 50mL의 시밀락<sup>®</sup> 스페셜 케어<sup>®</sup> 24 Cal 영유아 조제식을 2 mL/min의 유량으로 기기에 통과시켰다. 제1 기기의 경우, 50 mL의 조제식이 1회 통과하였다 (단일 통과). 제2 기기의 경우, 50 mL이 조제식이 2회 통과하였다 (이중 통과). 단일 통과 방법을 모의하기 위해, 시린지에 조제식을 로딩하고, 기기 (200)를 시린지에 부착하고, 영양 조제식을 시린지로부터 기기를 통해 흘려 보냈다. 이중 통과 방법을 모의하기 위해, 기기 (200)를 비어있는 시린지에 부착하였다. 이어서, 영양 조제식을 기기를 통해 배출시켜 시린지에 로딩한 다음, 영양 조제식을 시린지로부터 기기를 통해 배출시켰다. 이어서, 단일 통과 방법을 이용하여 흐른 조제식 및 이중 통과 방법을 이용하여 조제식 중 가수분해된 지방의 백분율을 측정하였다.

[0474] 이 예비 시험에서 단일 통과 방법의 측정된 % 가수분해는 37%이었고, 이중 통과 방법의 측정된 % 가수분해는 63%이었다. 예비 시험 데이터는 다중 통과 방법이 영양 조제식의 % 가수분해를 증가시킬 수 있음을 나타낸다. 다중 통과 방법은 일반적으로 환자에 대해 사용될 수 있거나 또는 환자에 의해 매일 사용될 수 있는 총 입자수에 제한이 있는 경우 또는 동시에 사용될 수 있는 총 입자수에 제한이 있는 경우에 사용될 수 있다. 예를 들어, 규제 제한은 하루에 환자에게 노출될 수 있는 총 입자 (300)의 양을 제한할 수 있다. 그러나, 급식당 사용되는 입자 (300)의 제한은 기기 (200)의 가수분해 효율을 감소시킬 수 있다. 가수분해 효율에서의 이러한 감소는 체류 시간 및/또는 입자 (300)에 대한 노출을 증가시킴으로써 % 가수분해를 상승시키는 다중 통과 방법을 이용함으로써 상쇄되거나 적어도 부분적으로 상쇄될 수 있다. 따라서, 다중 통과 방법은 예를 들어 기기 (200)의 사용 방법에 대해 유의한 추가의 단계 또는 변화를 도입하지 않고 % 가수분해를 증가시키기 위해 식품 제조 동안에, 특히 NICU에 있는 영유아 영양 조제식 제조에서 유용할 수 있다.

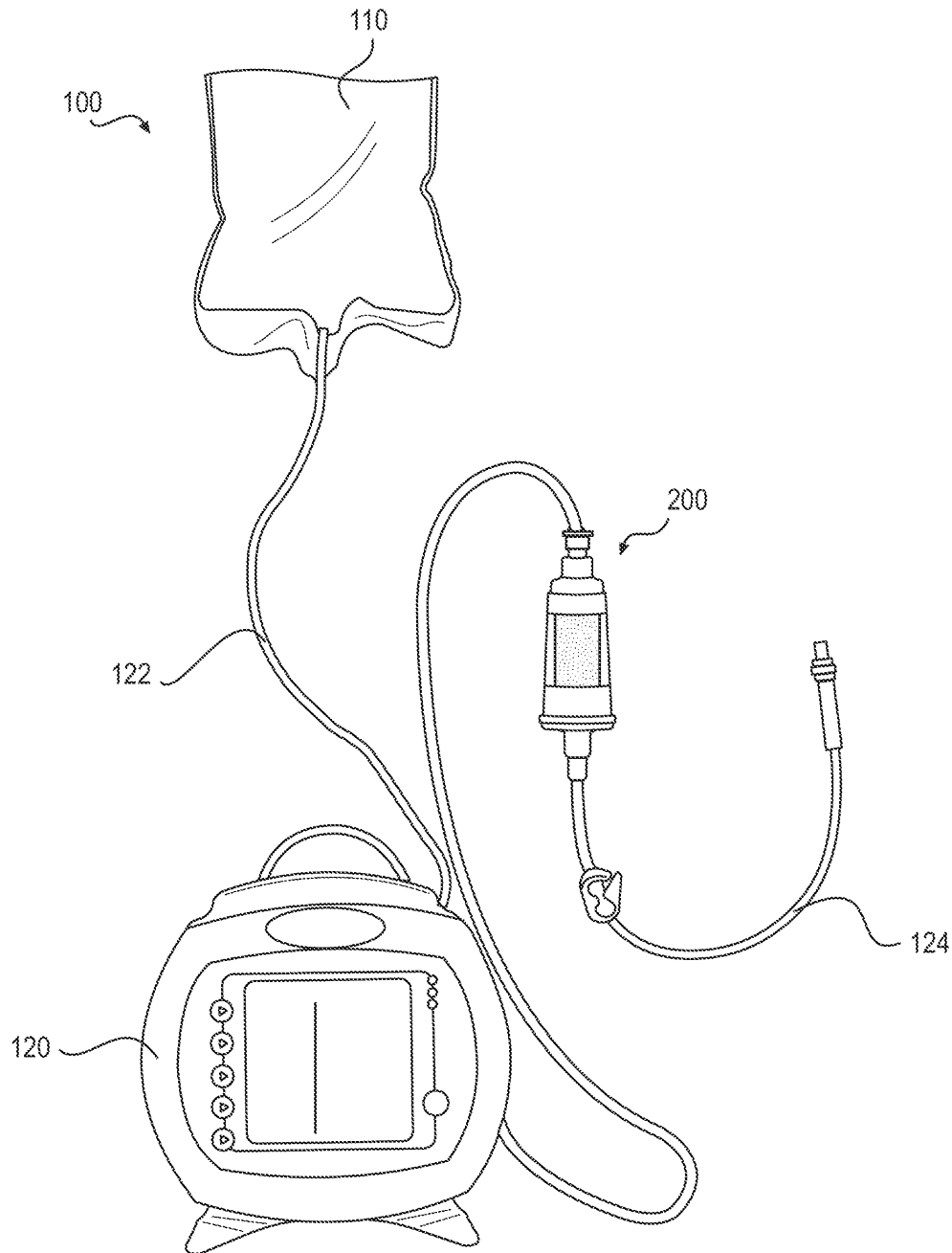
[0475] 본 개시내용의 여러 특징 및 이점은 상세한 설명으로부터 명백하고, 따라서 첨부된 청구항은 본 개시내용의 진정한 개념 및 범위 내에 속하는 본 개시내용의 이러한 모든 특징 및 이점을 포괄하는 것으로 의도된다.

추가로, 수많은 변형 및 변화가 통상의 기술자에 의해 용이하게 수행될 수 있기 때문에, 본 개시내용을 설명되고 기재된 정확한 구성 및 작동으로 제한되는 것은 바람직하지 않으며, 따라서, 본 개시내용의 범위 내에서 모든 적합한 변형 및 등가물이 가능할 수 있다.

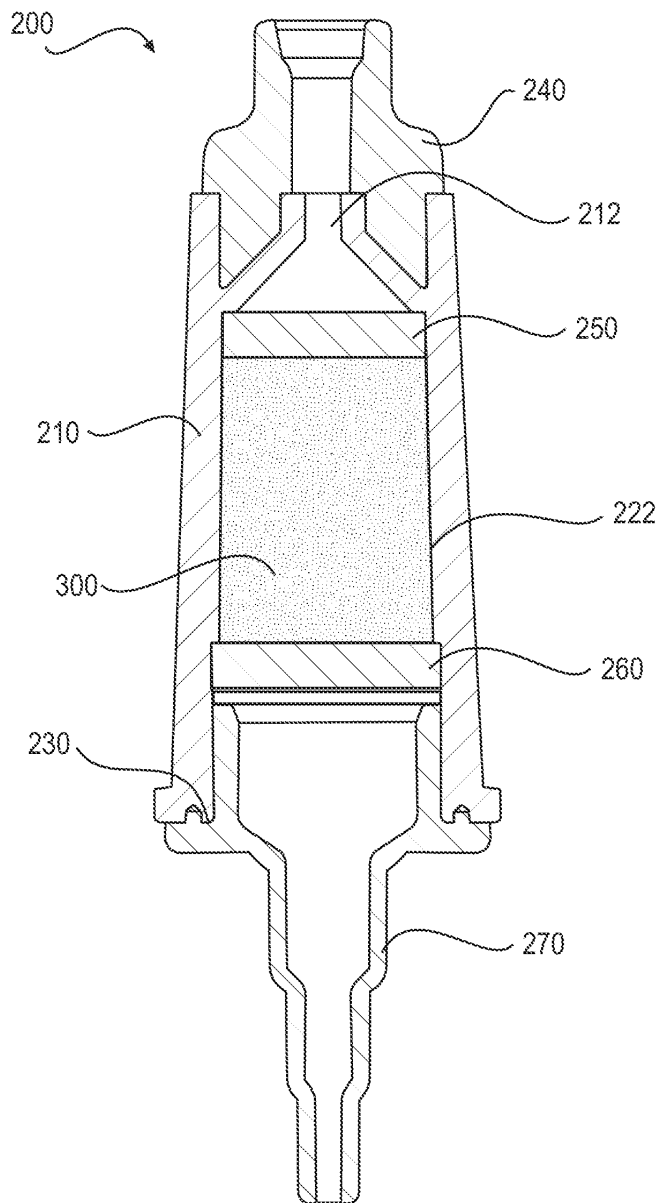
[0476] 더욱이, 통상의 기술자라면 본 개시내용이 기초로 하는 개념이 본 개시내용의 몇몇 목적을 수행하기 위해 다른 구조, 방법 및 시스템을 설계하기 위한 기초로서 용이하게 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 청구항은 상기 기재에 의해 제한되는 것으로 고려되지 않는다.

## 도면

### 도면1

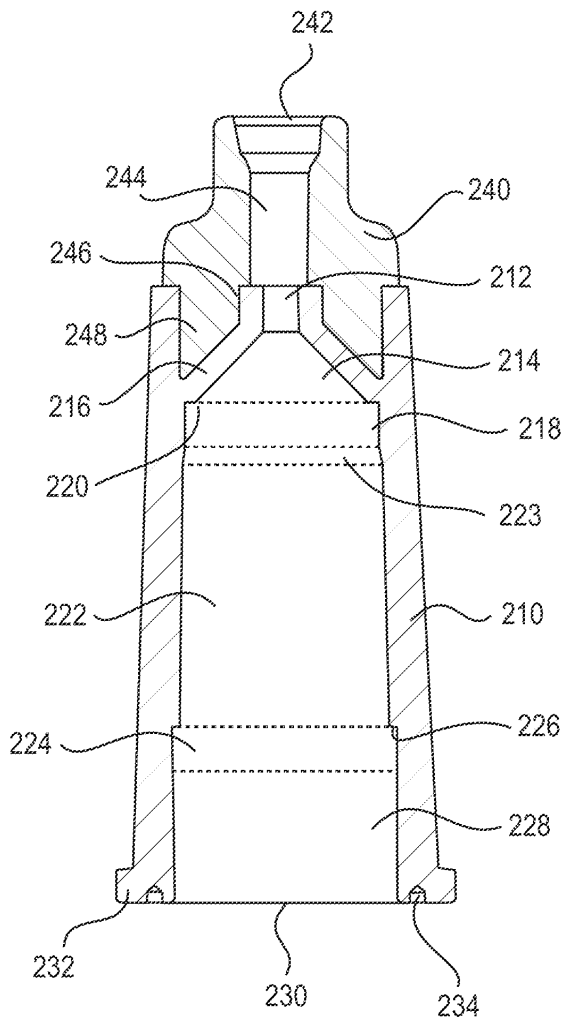


도면2

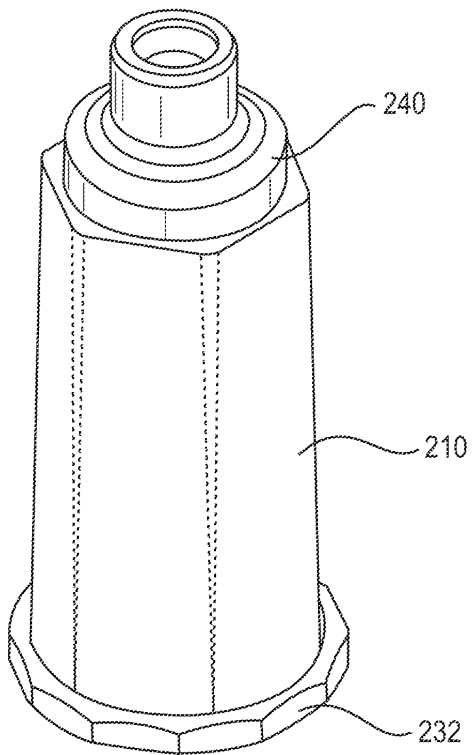




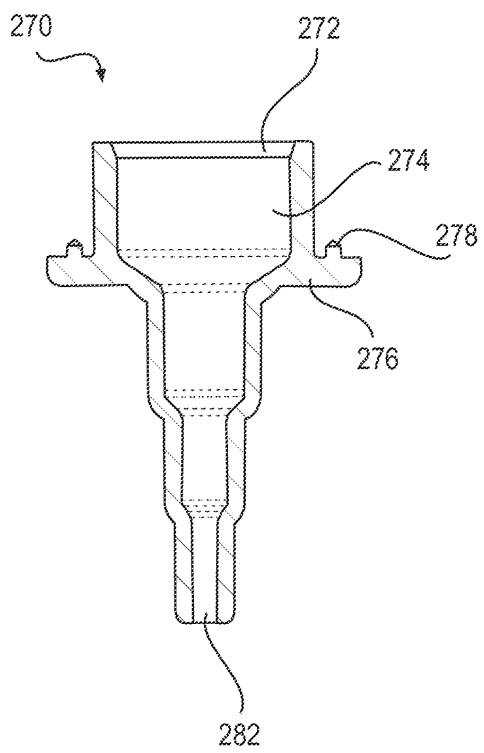
도면3a



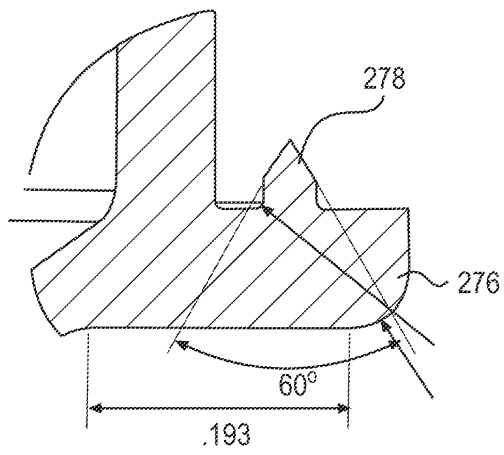
도면3b



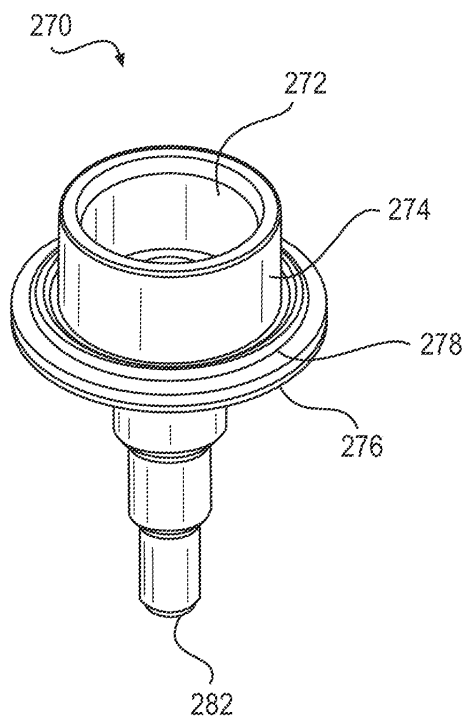
도면4a



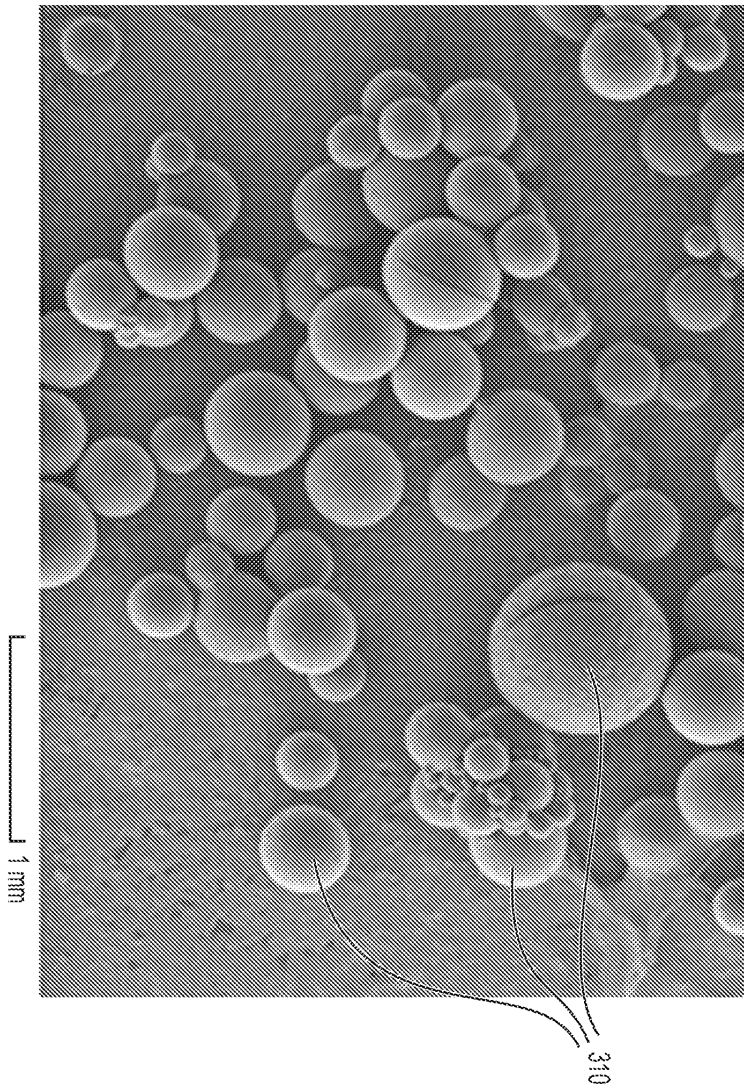
도면4b



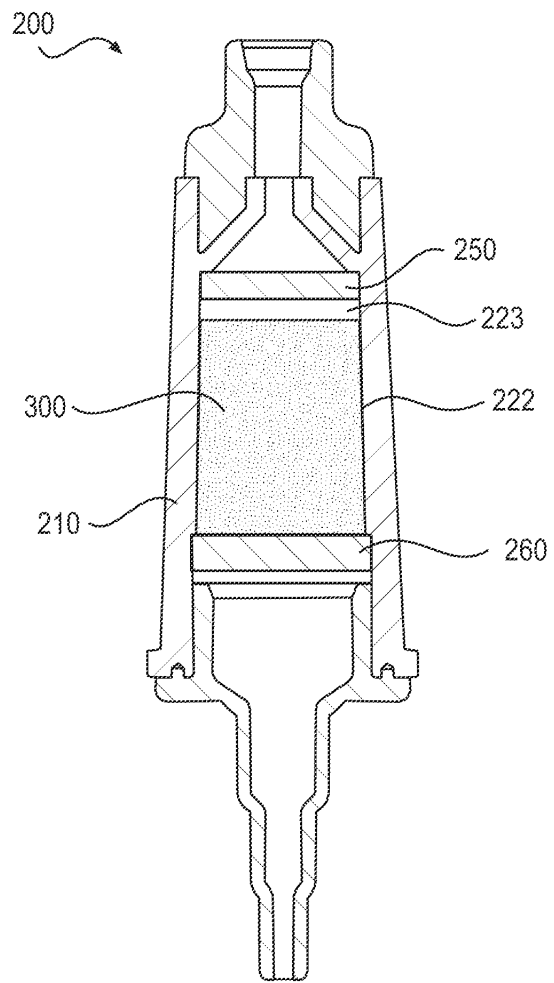
도면4c



도면5

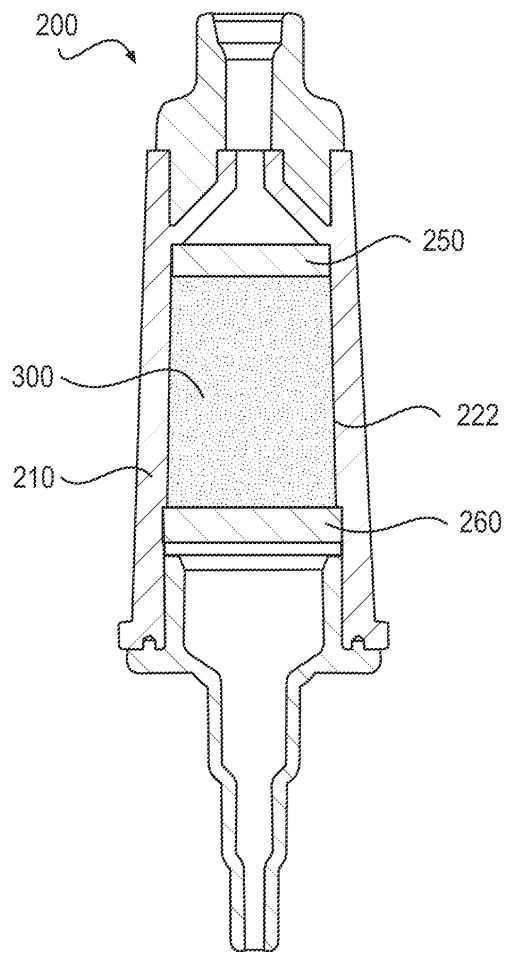


도면6a

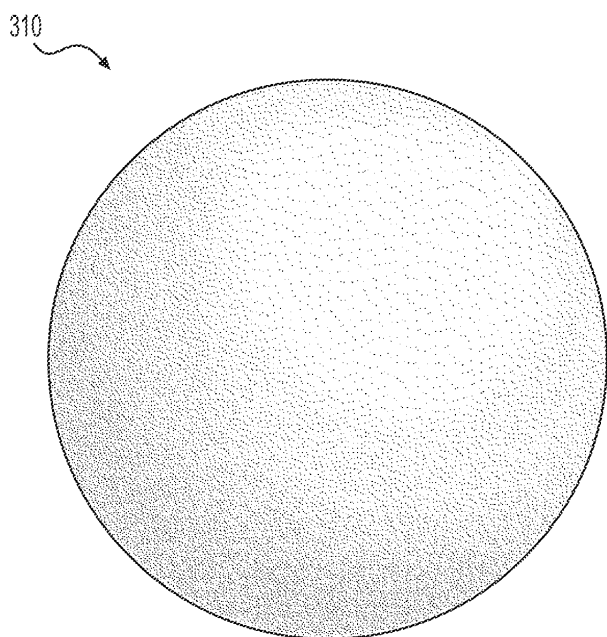




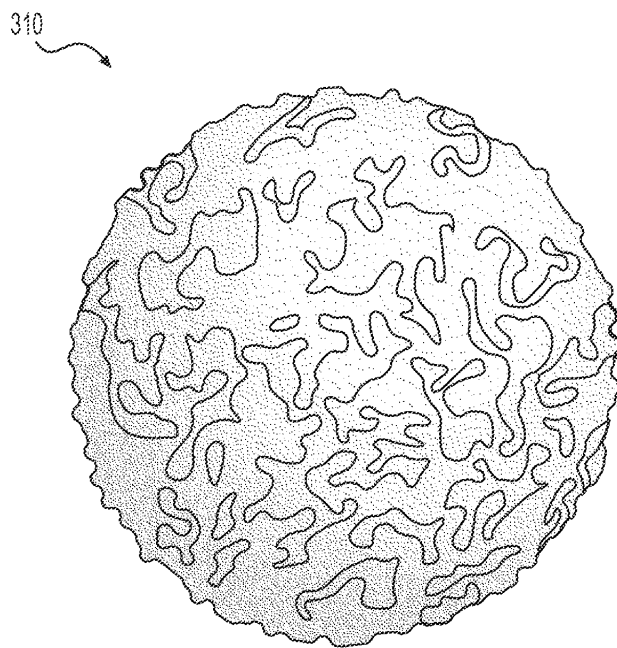
도면6b



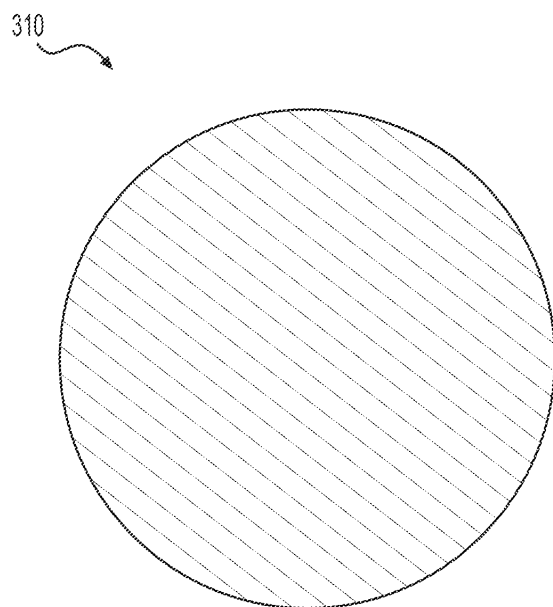
도면7a



도면7b

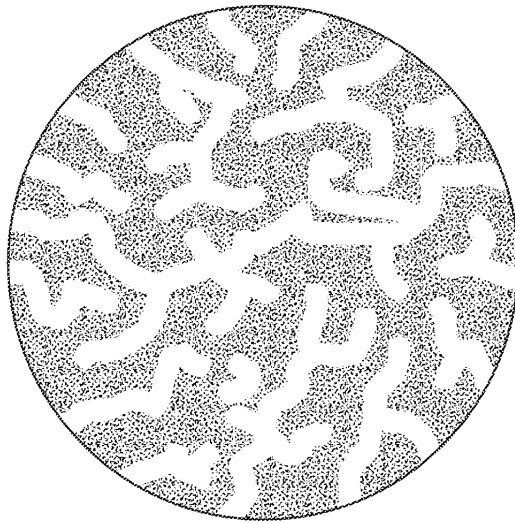


도면7c



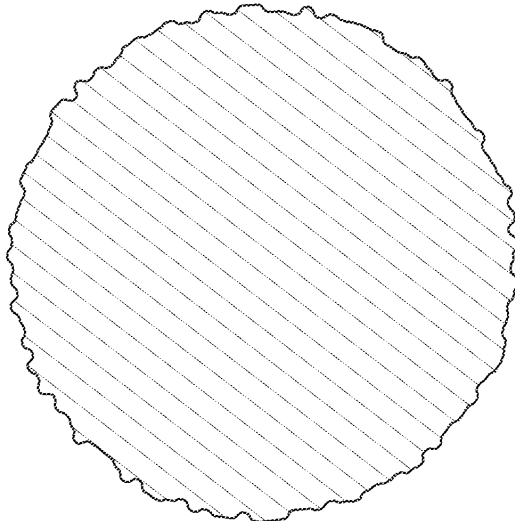
도면7d

310



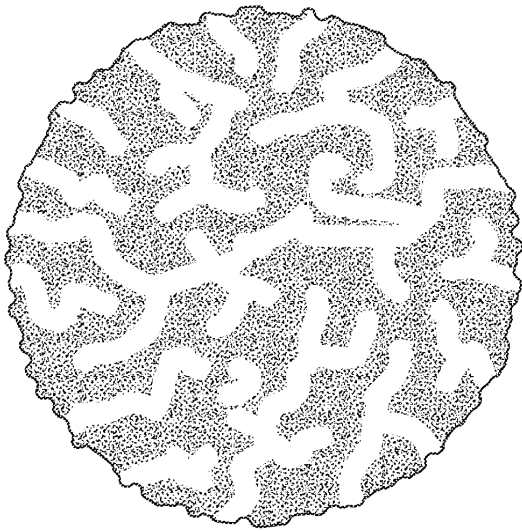
도면7e

310

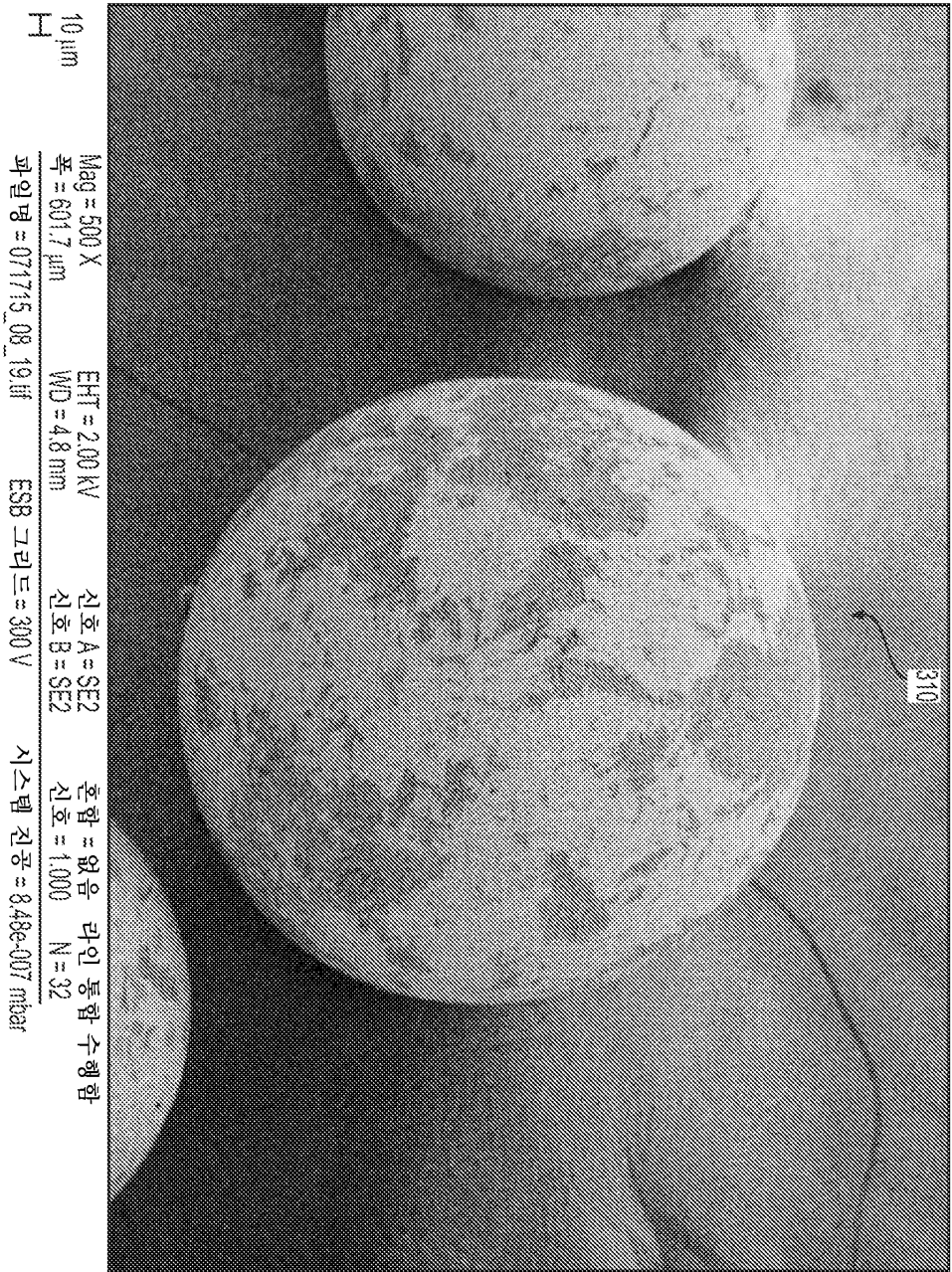


도면7f

310

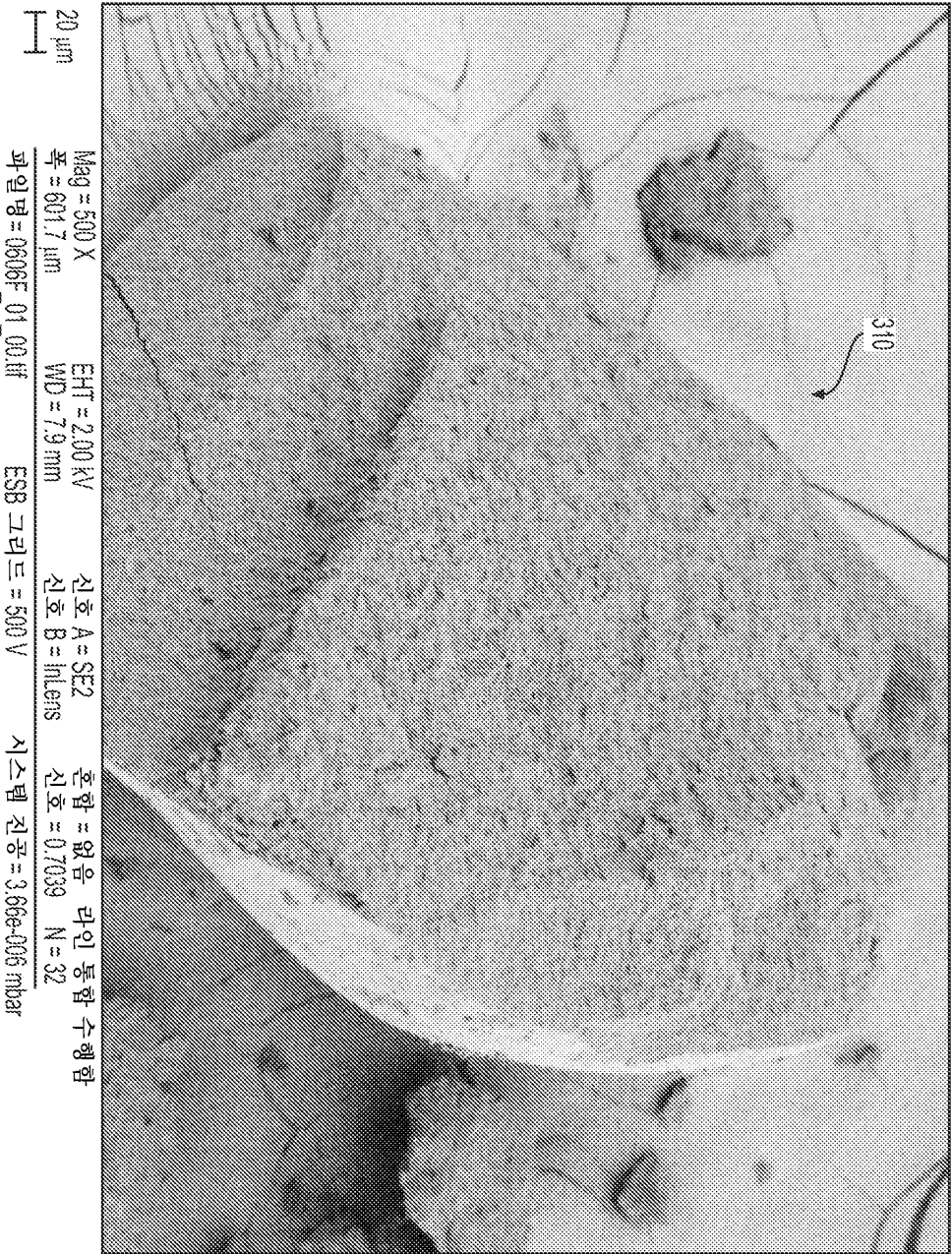


도면8a



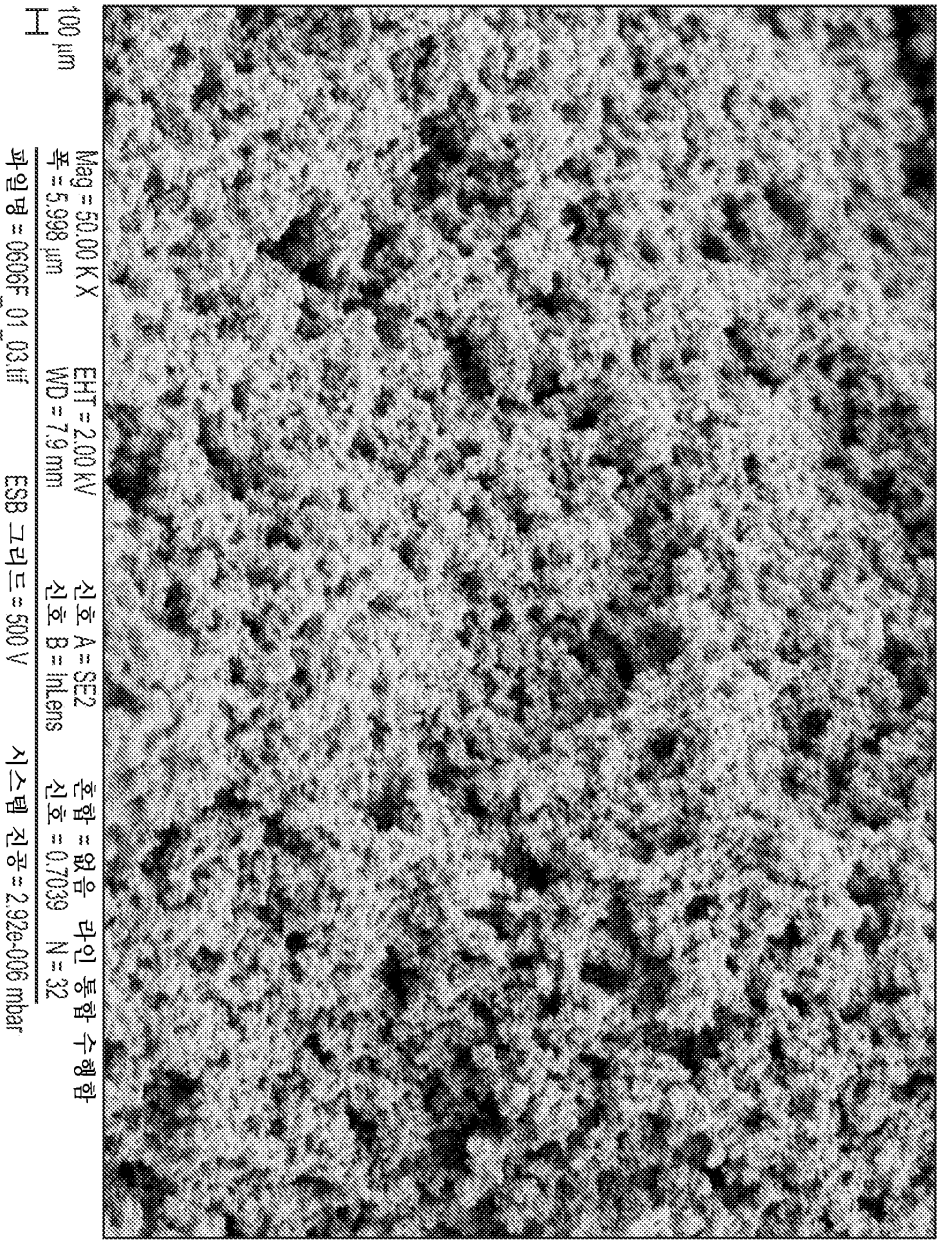


도면8b

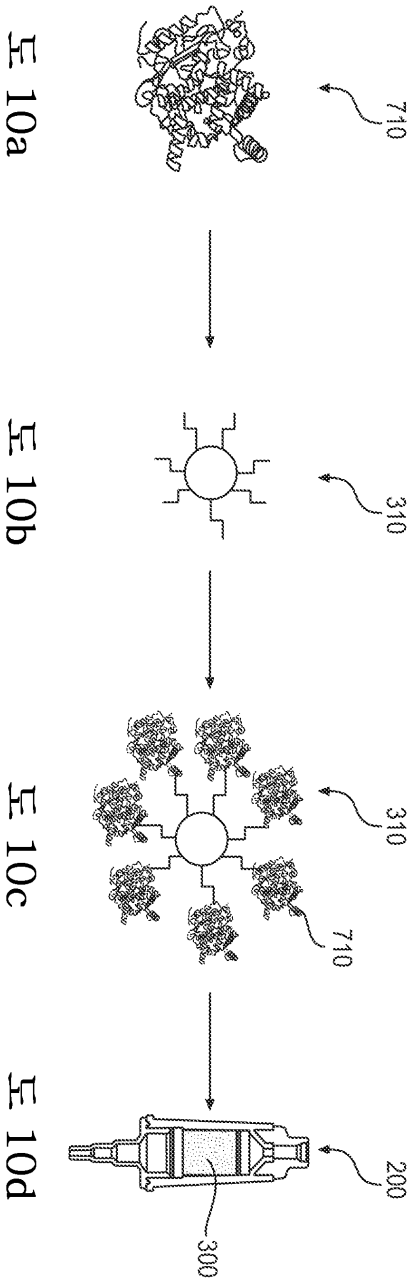




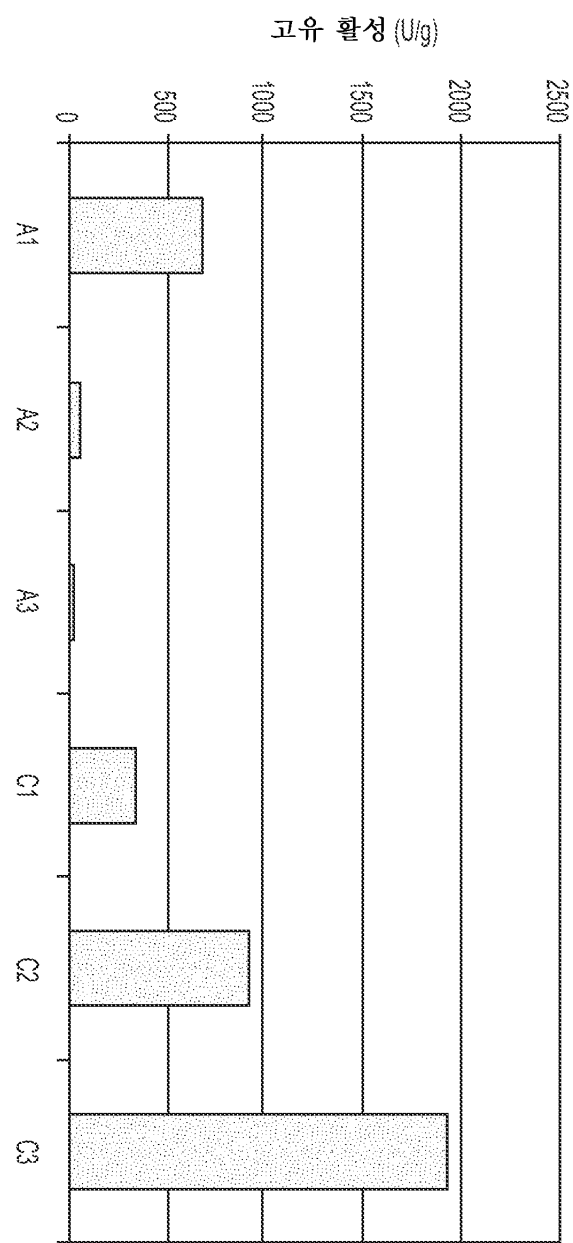
도면9



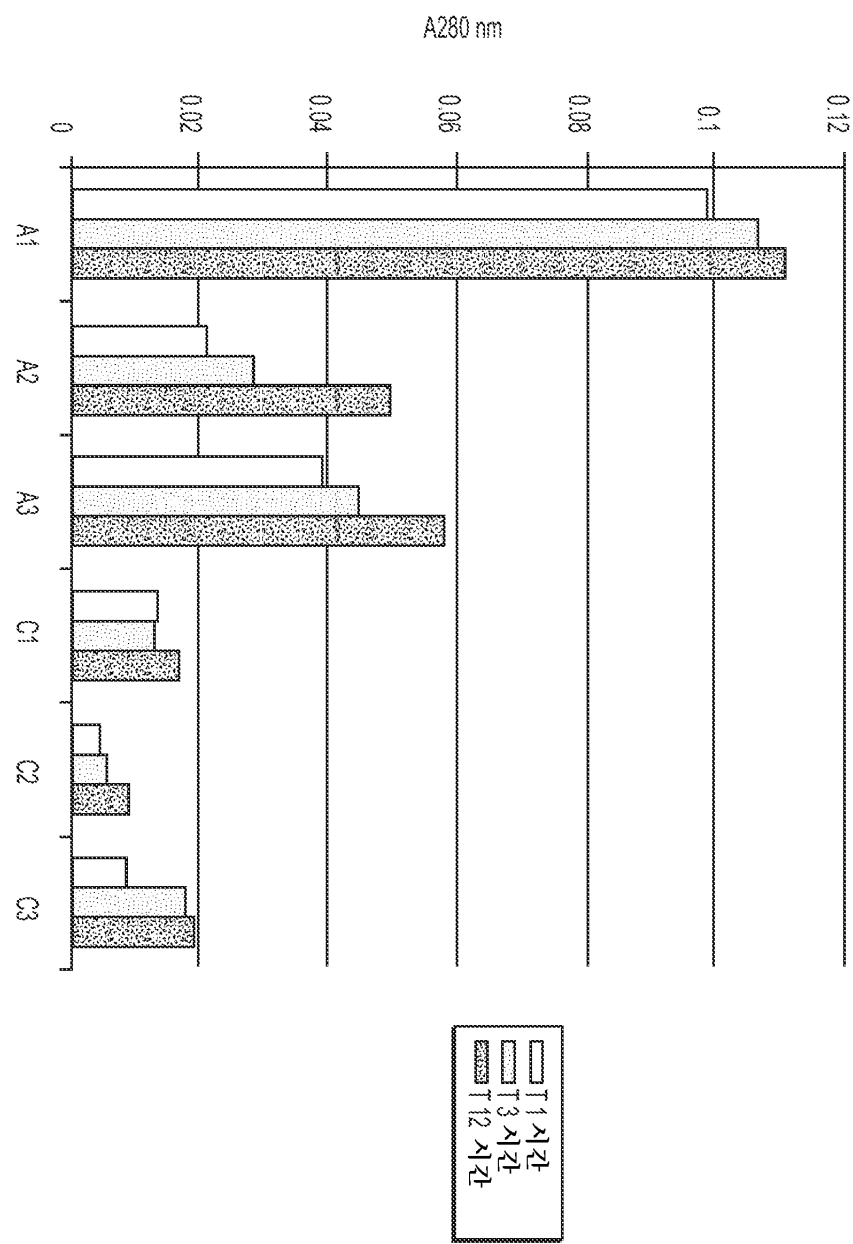
도면10



도면11

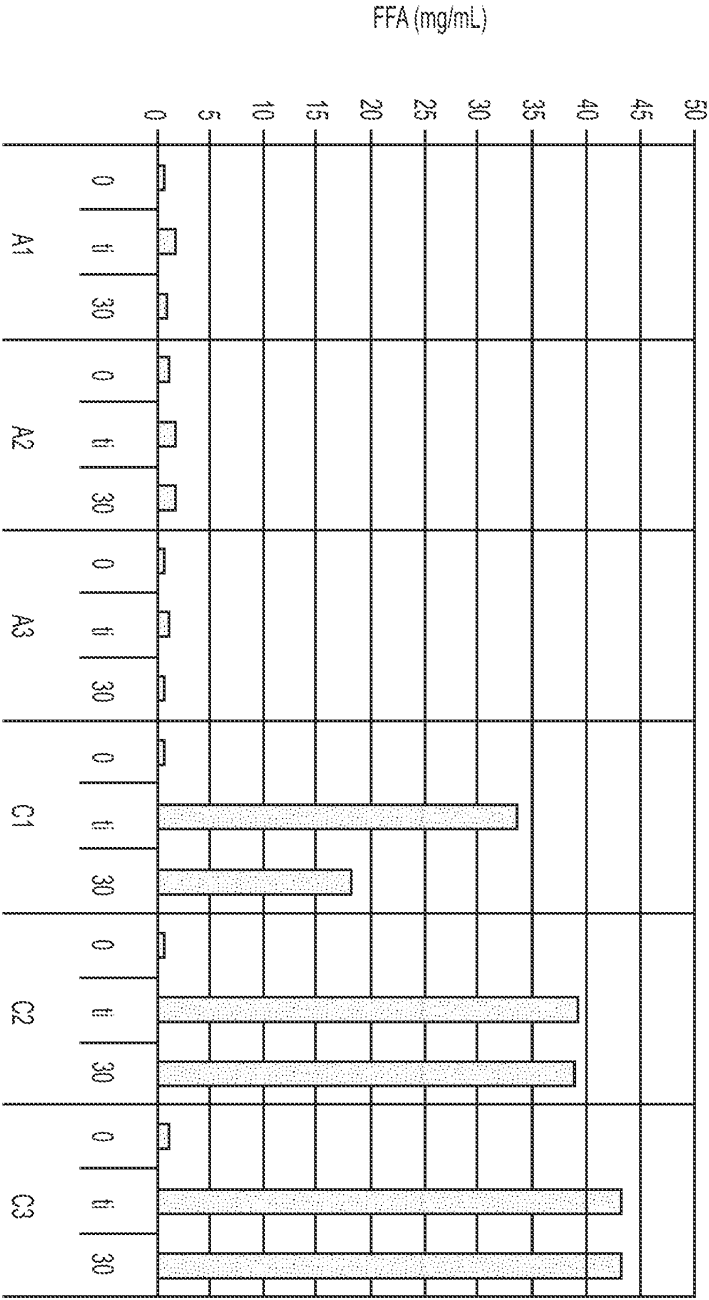


도면12

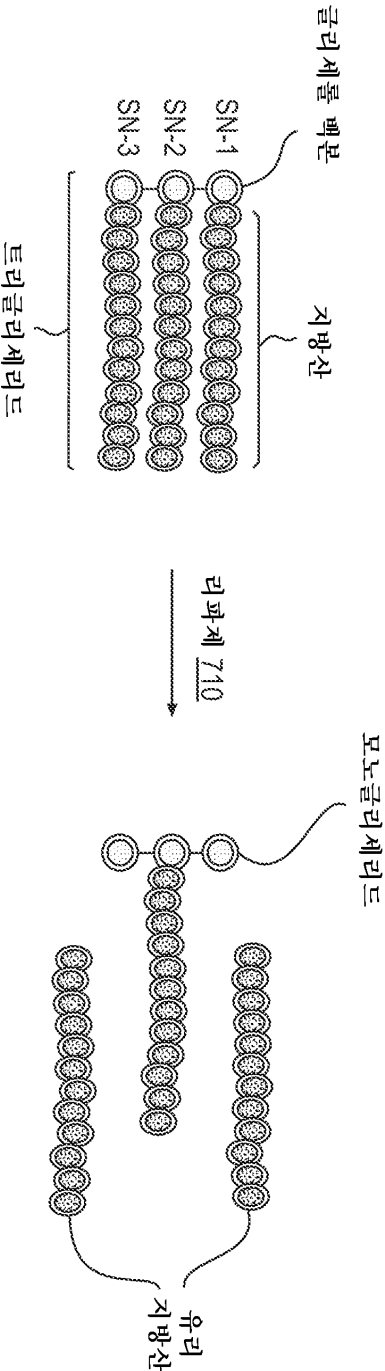




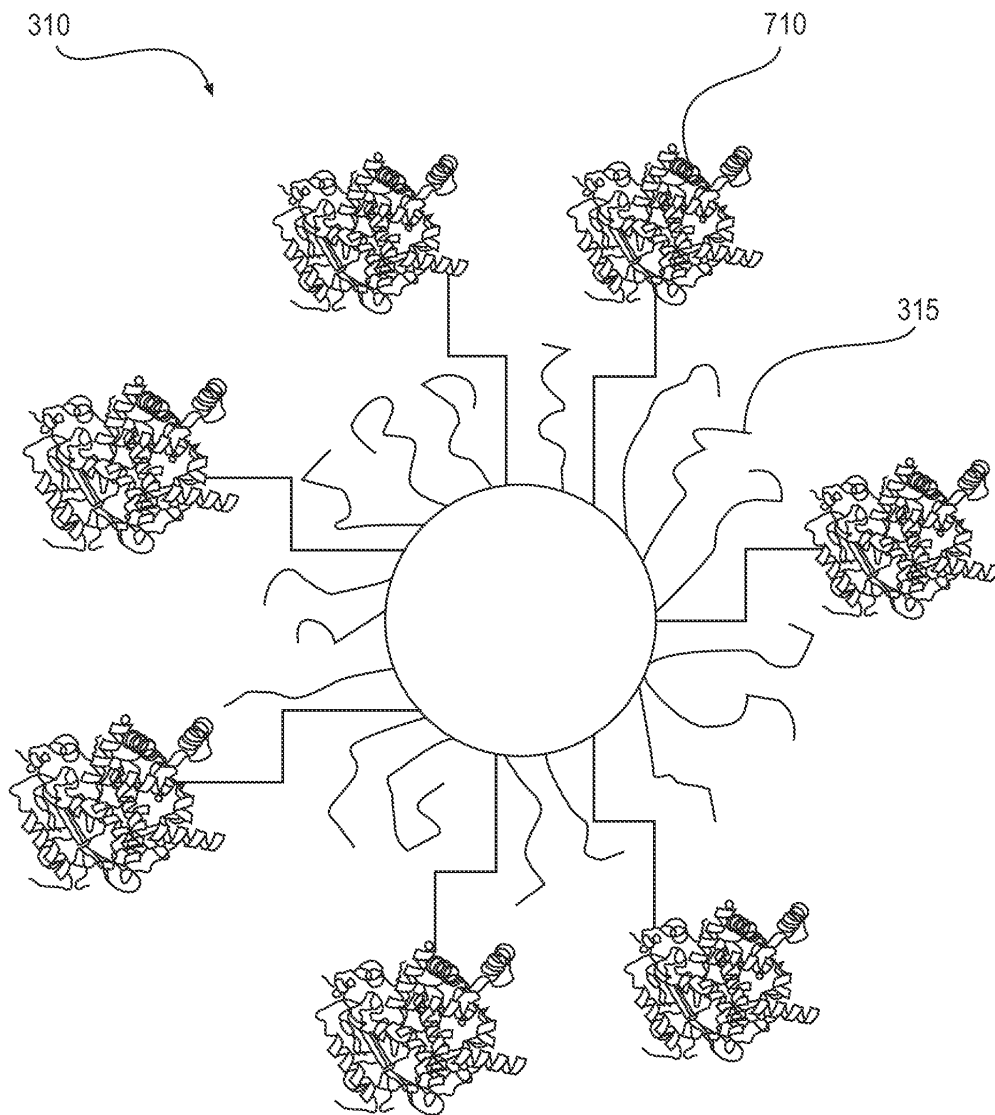
도면13



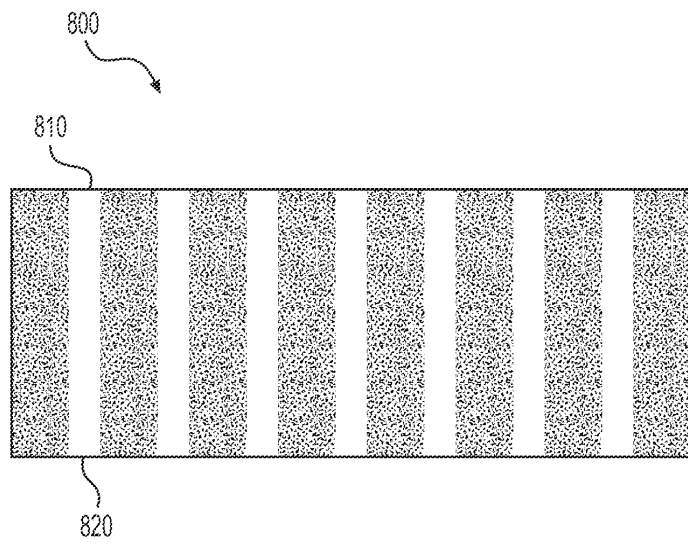
도면14



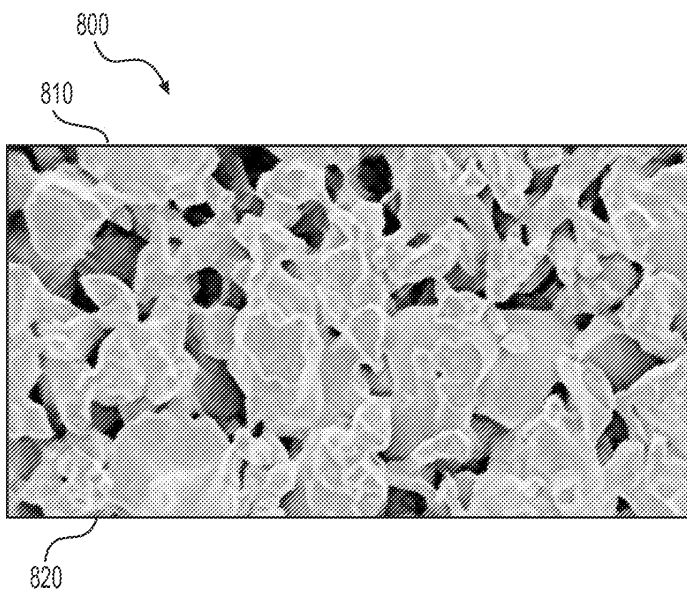
도면15



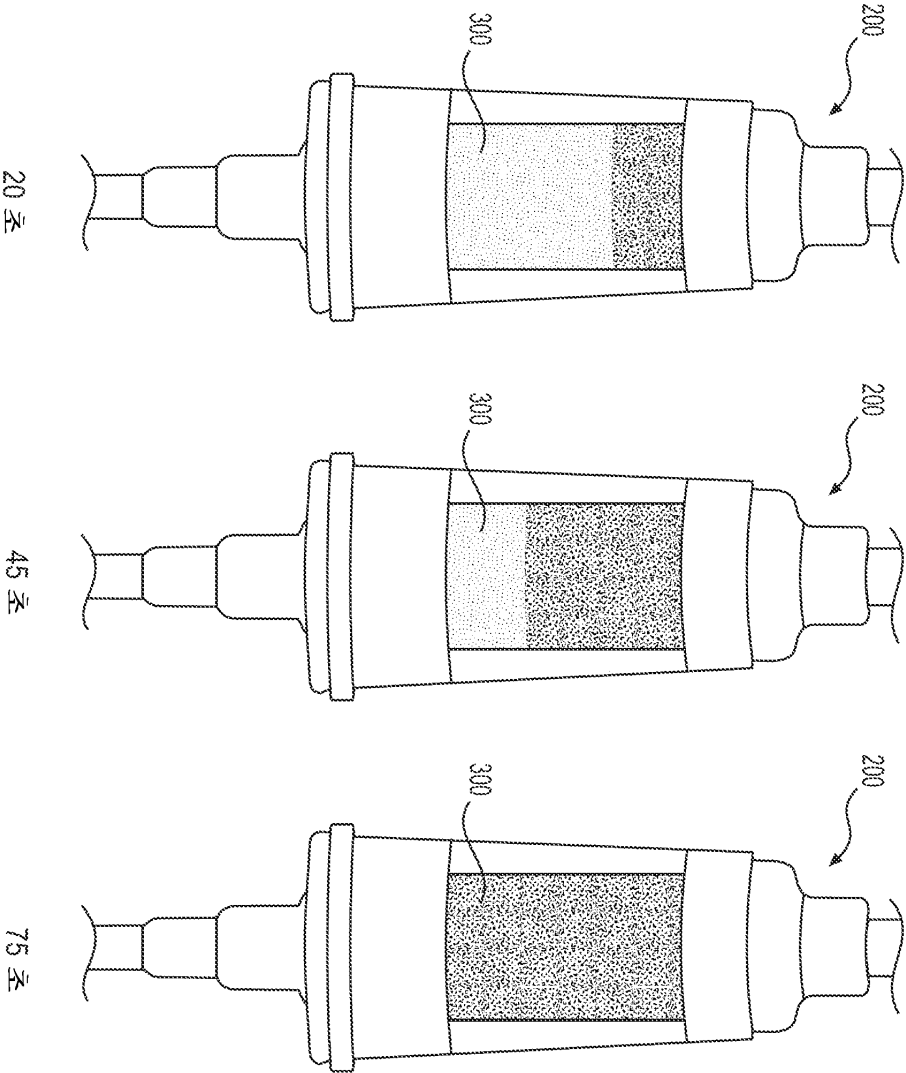
도면16a



도면16b

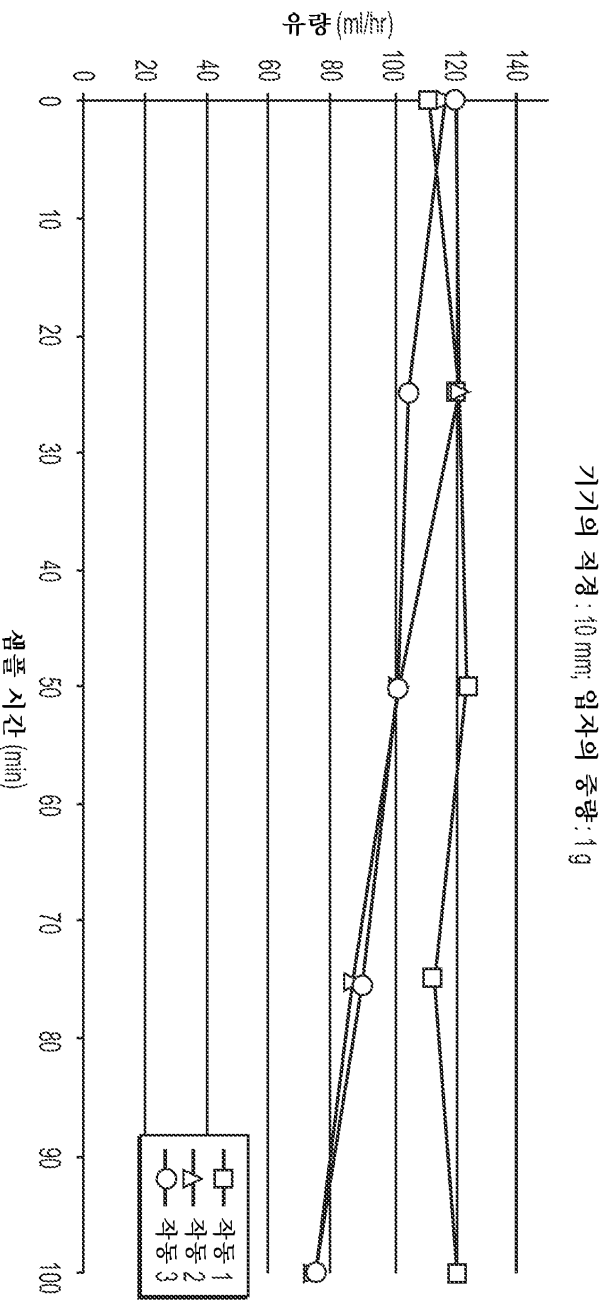


도면17

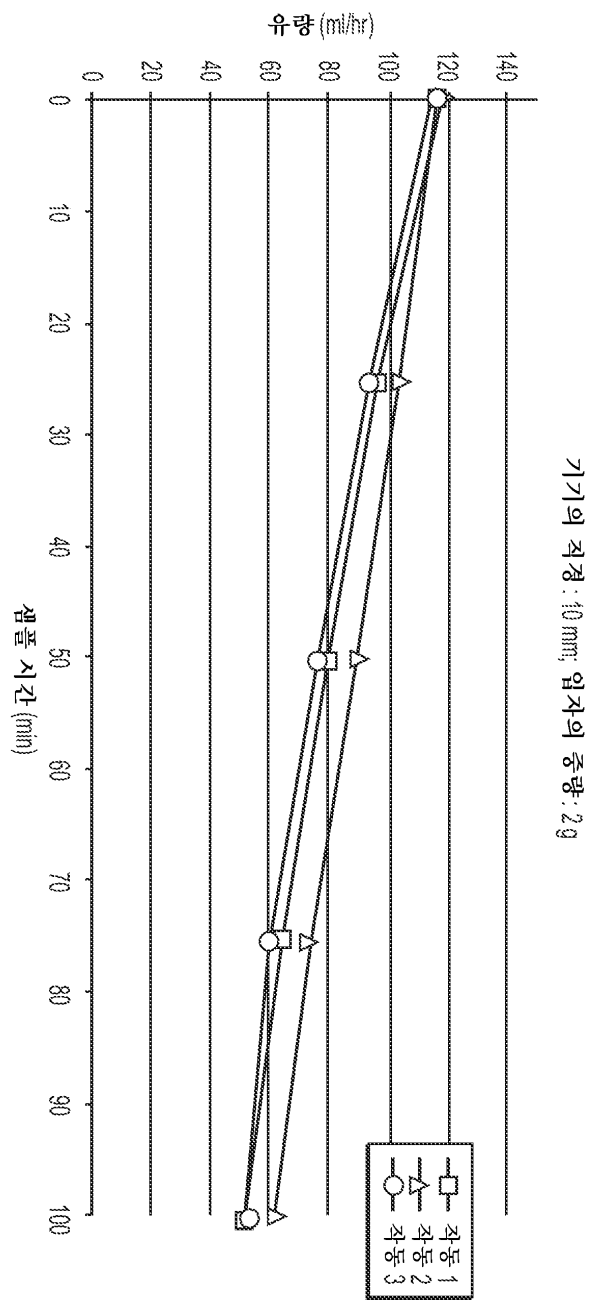




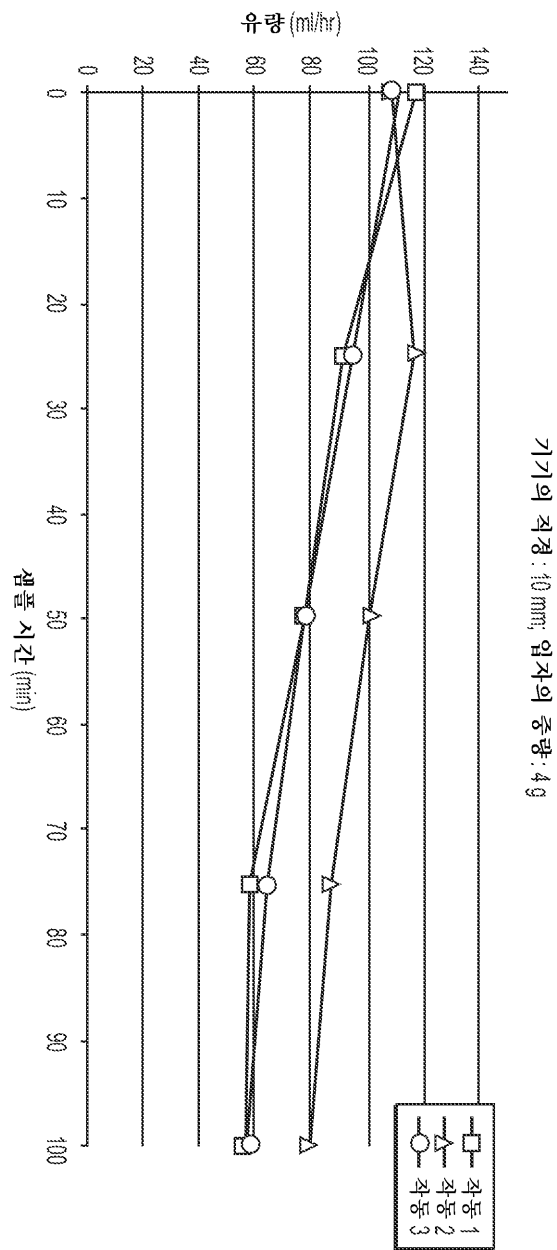
도면18



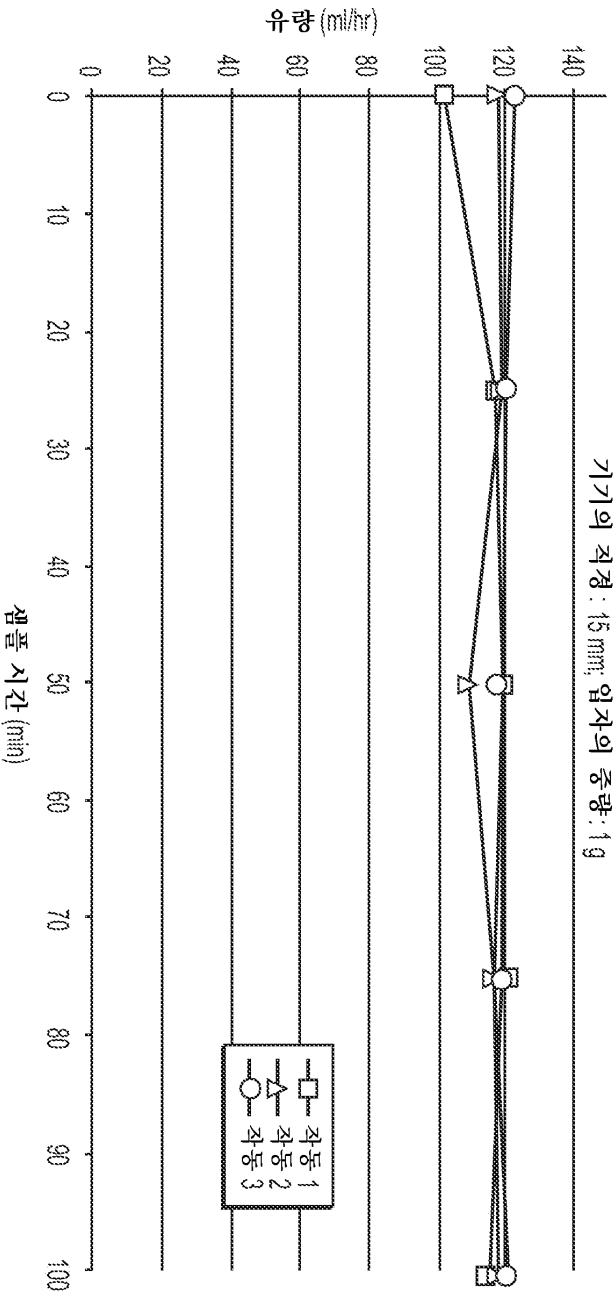
도면19



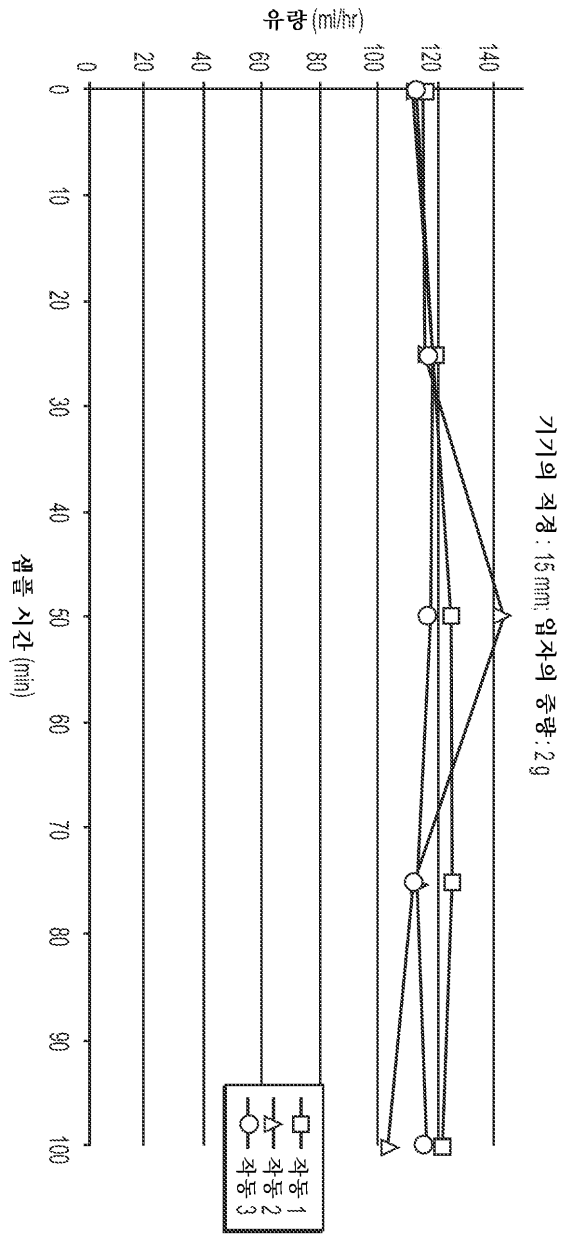
도면20



도면21

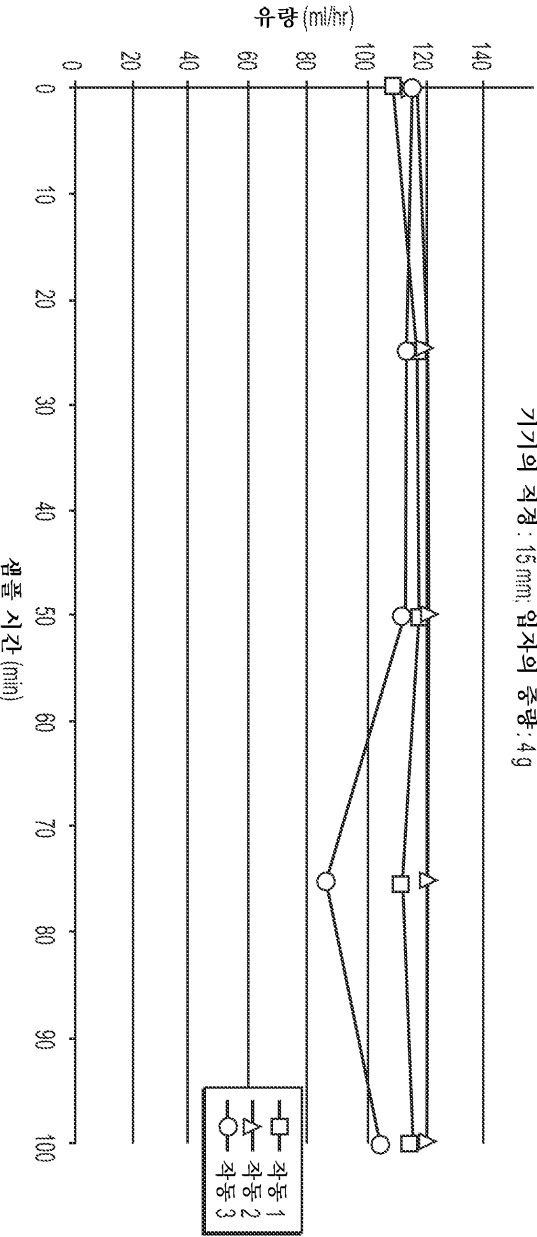


도면22

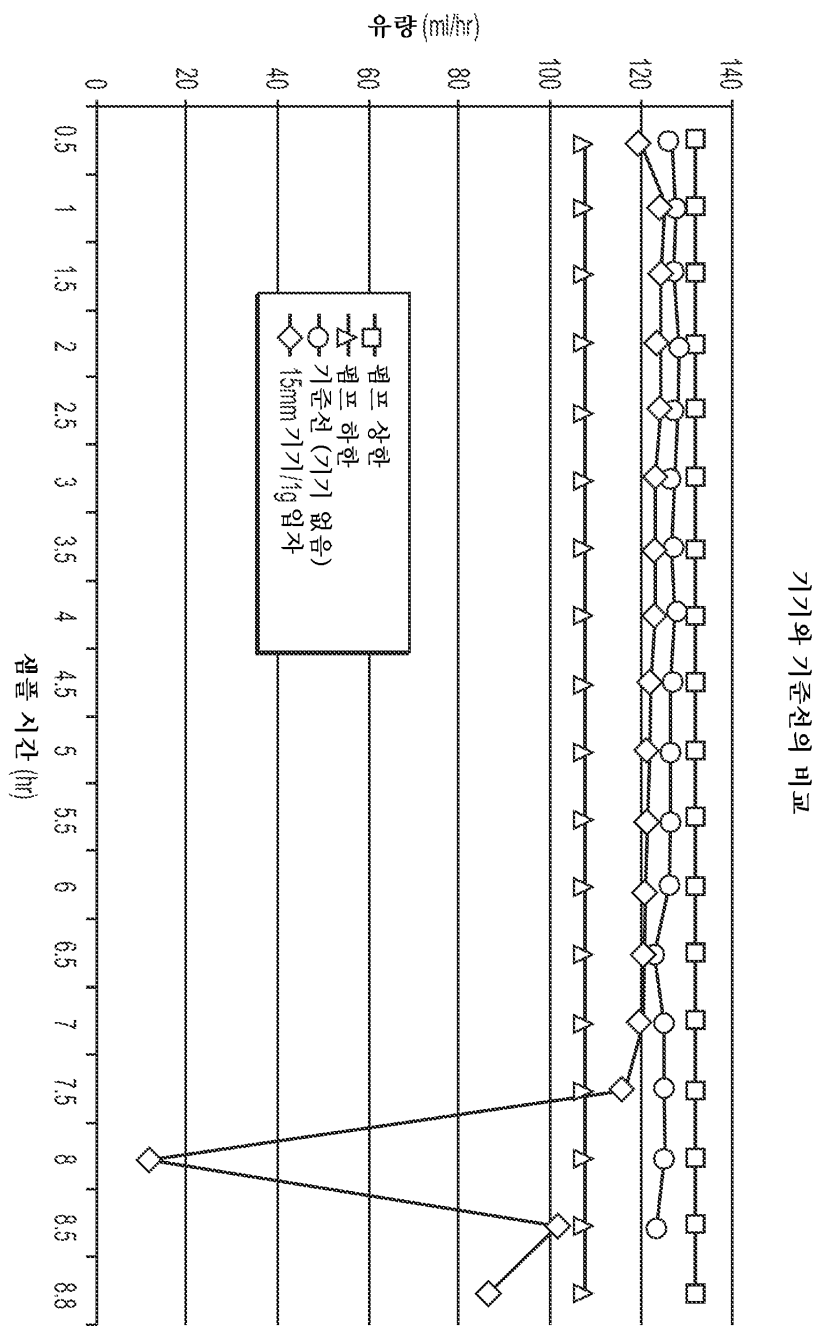




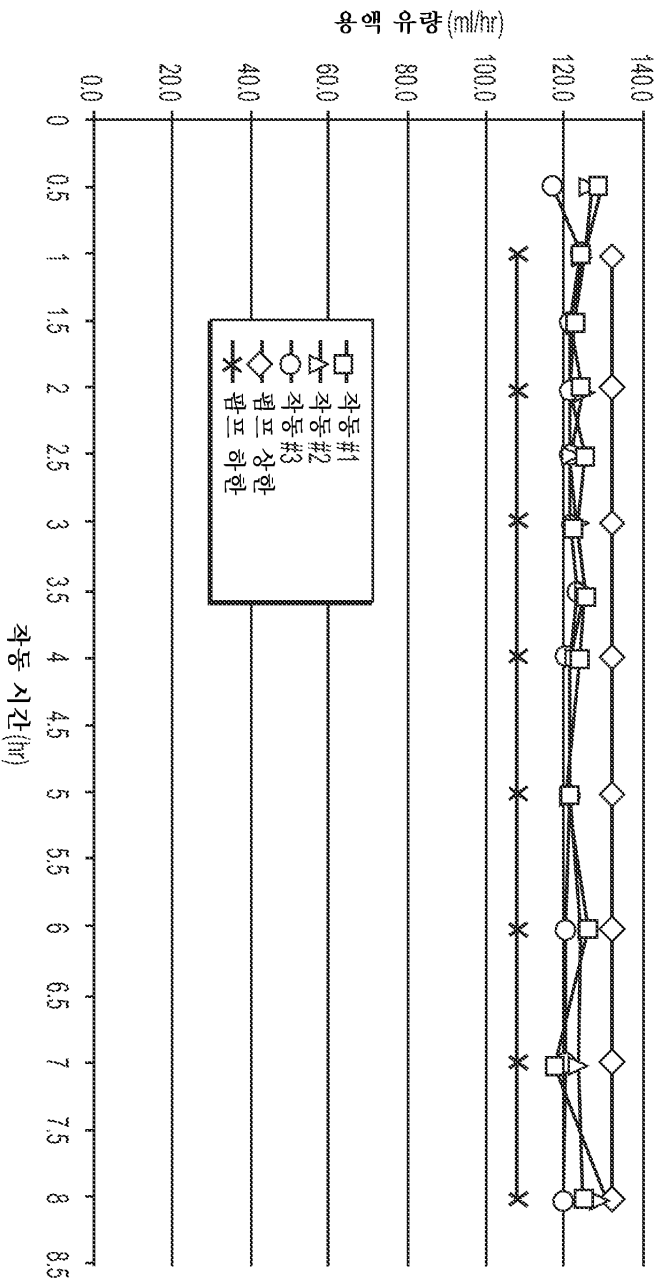
도면23



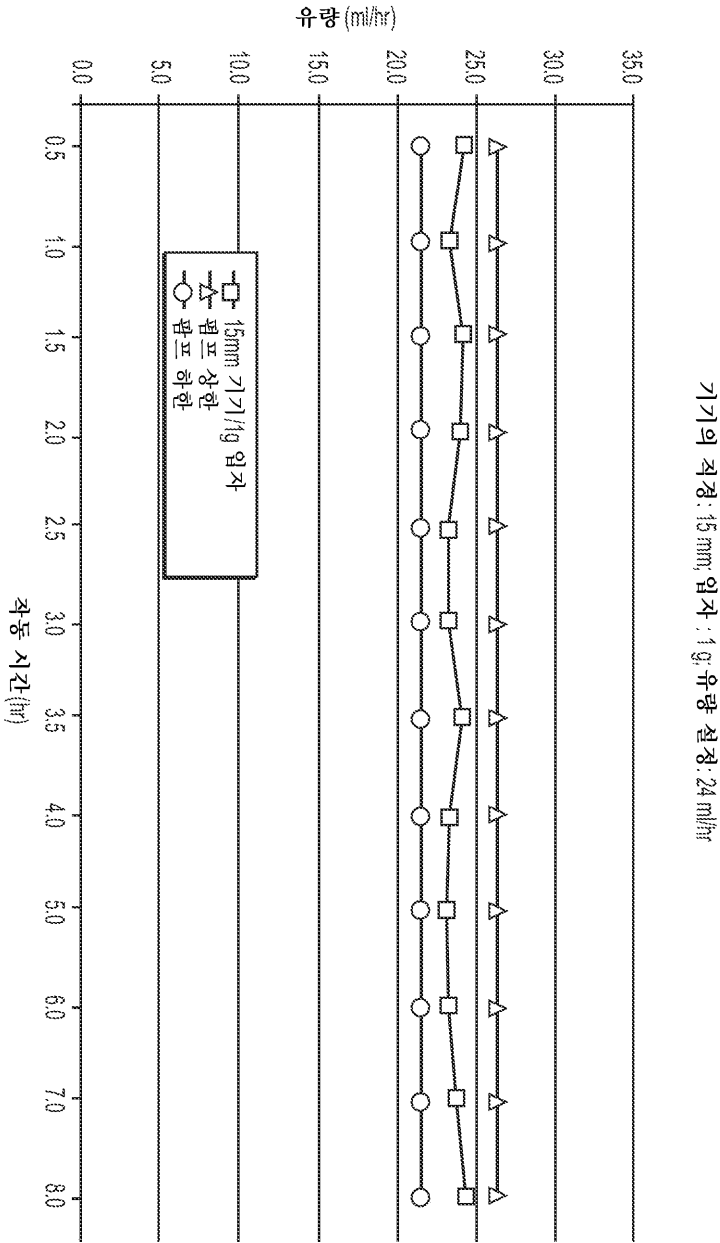
도면24



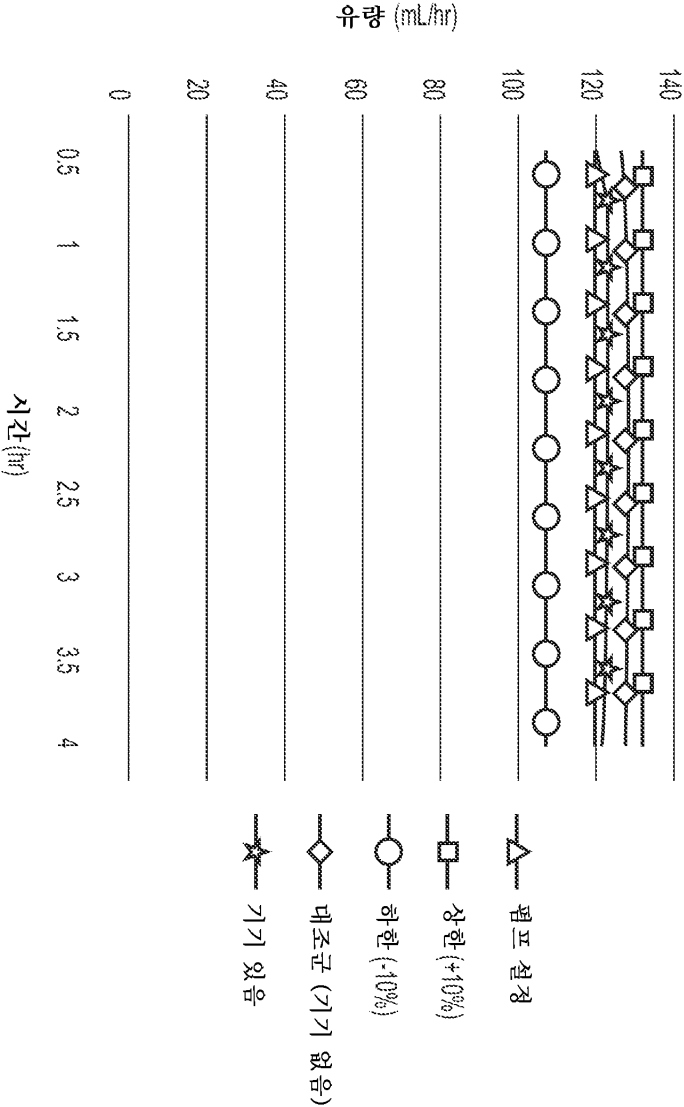
도면25



도면26

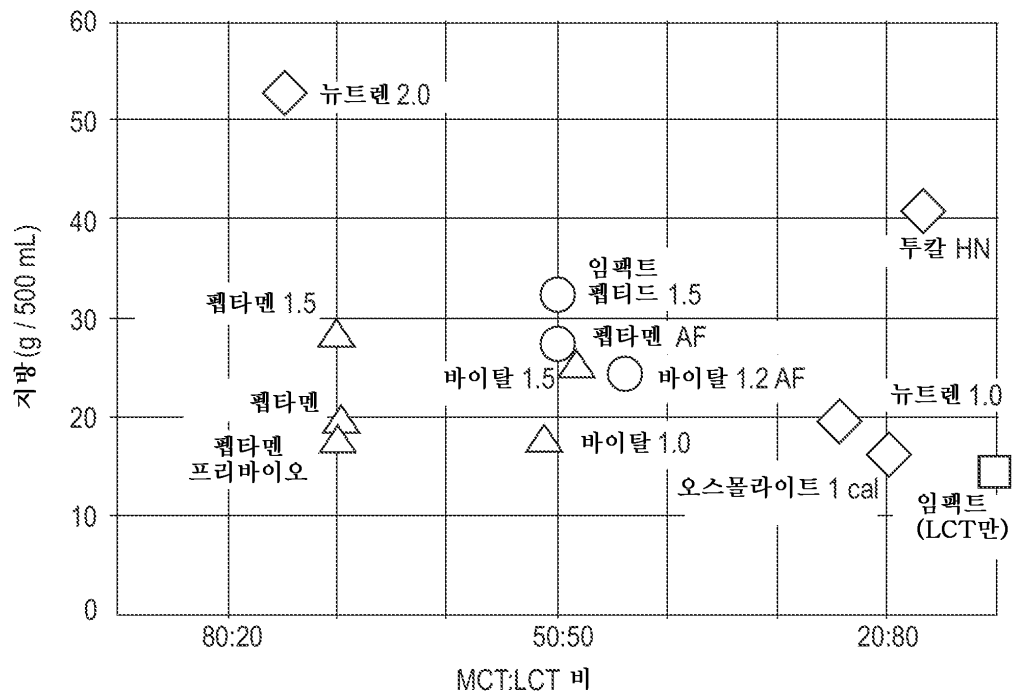


도면27





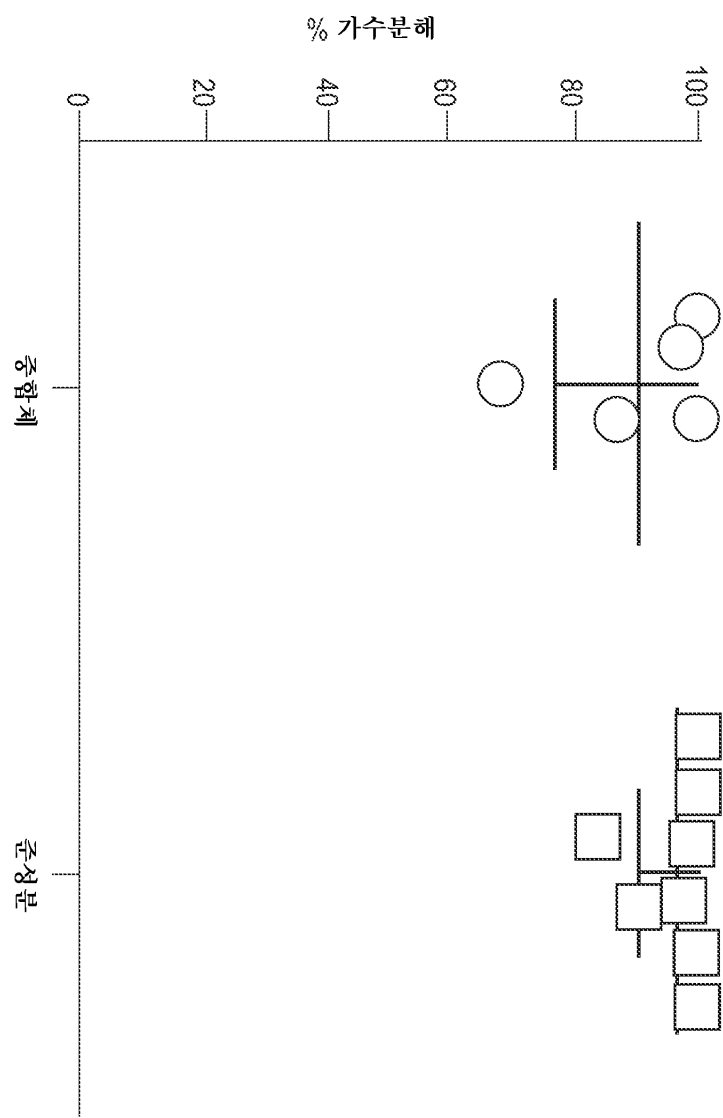
도면28



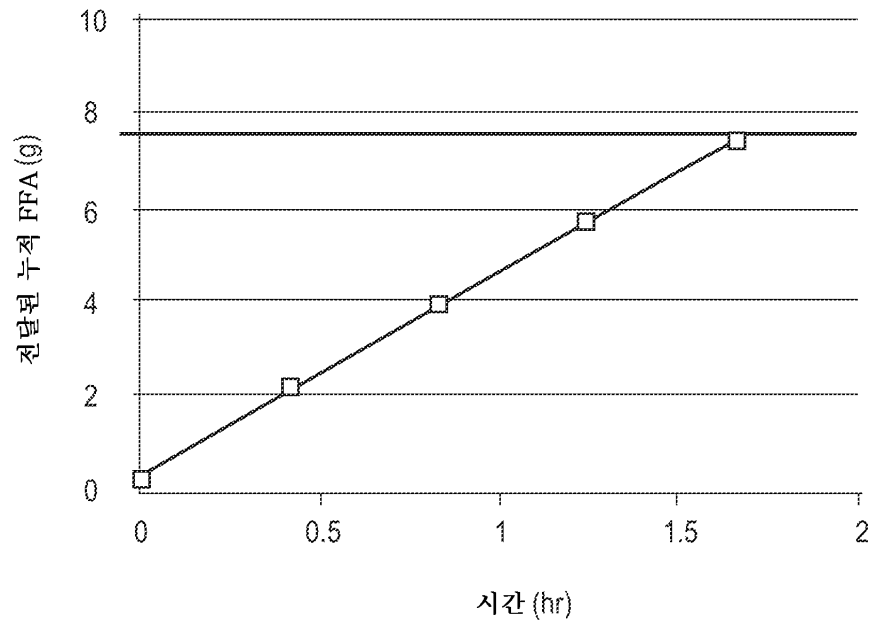
기호 설명

- ◇ 중합체성 단백질 있음
- △ 준성분 단백질 있음
- 중합체성 단백질 및 DHA/EPA 있음
- 준성분 단백질 및 DHA/EPA 있음

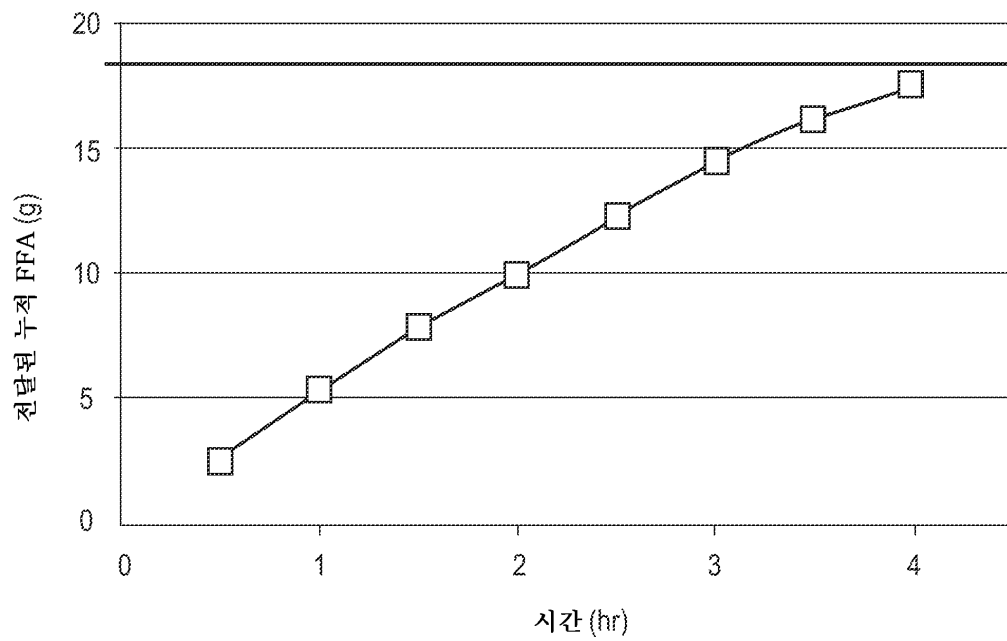
도면29



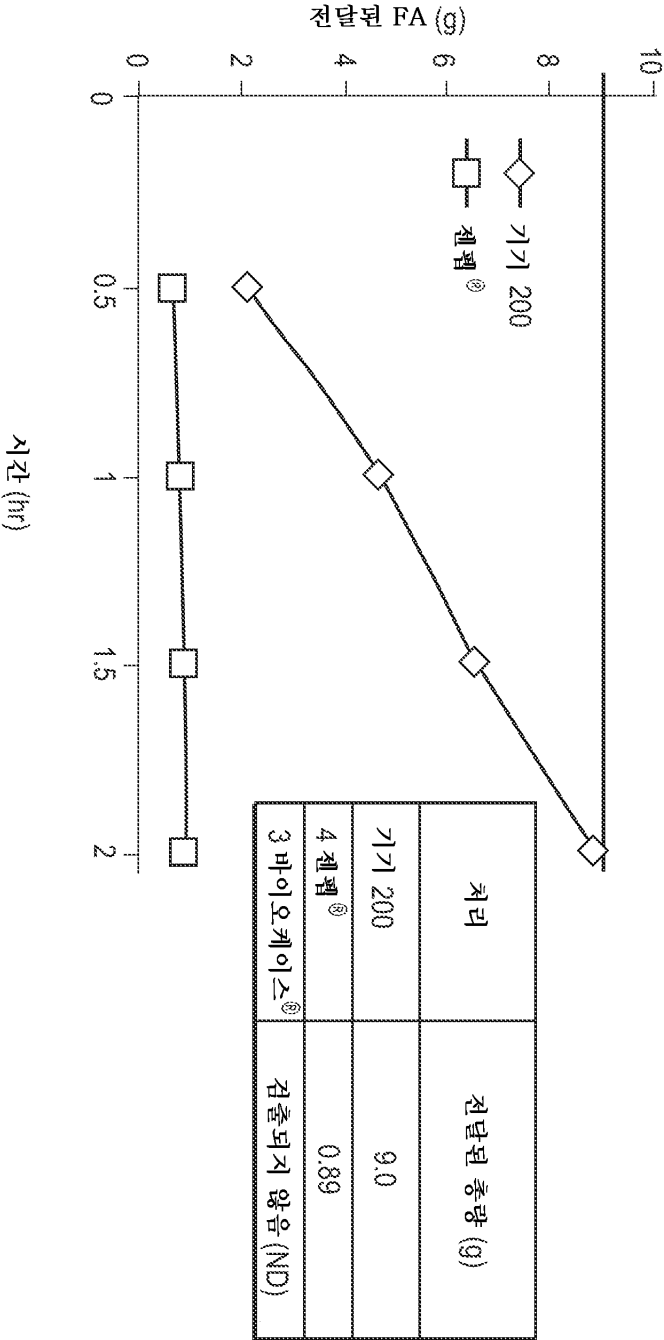
도면30



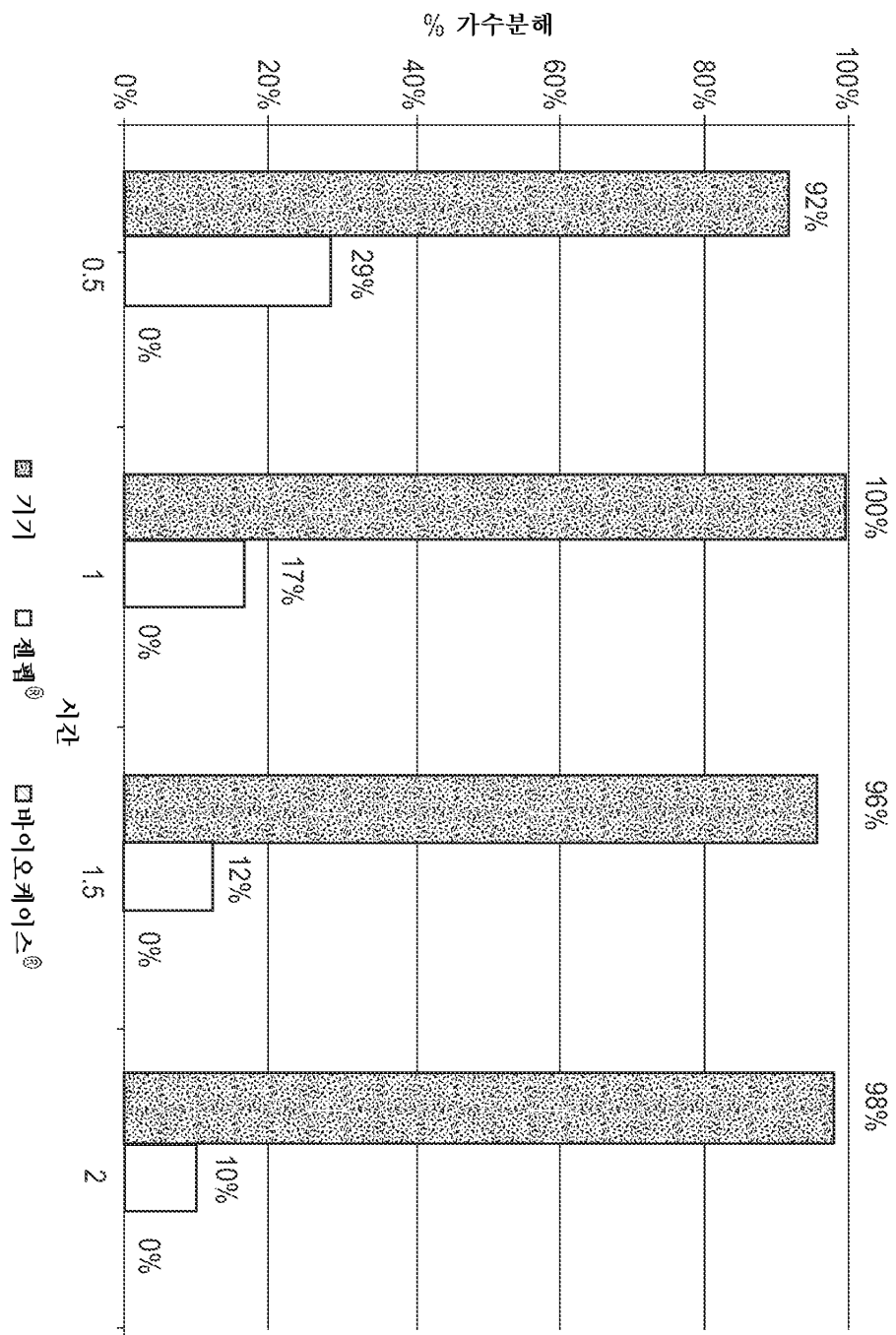
도면31



도면32

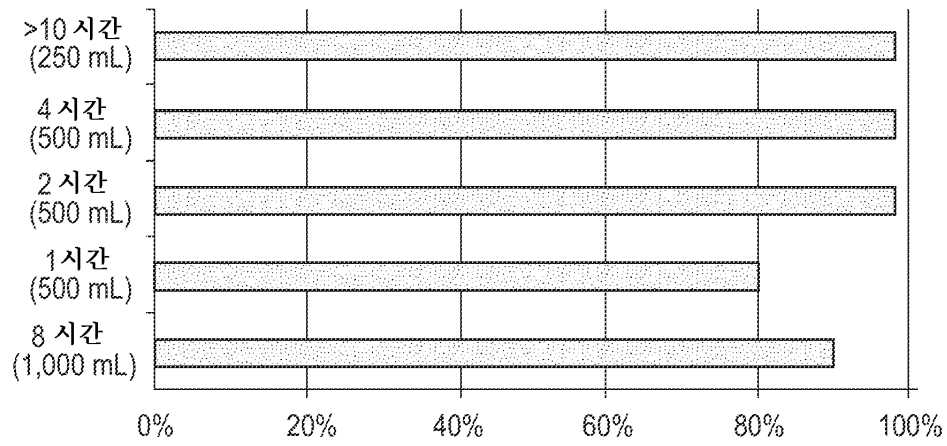


도면33

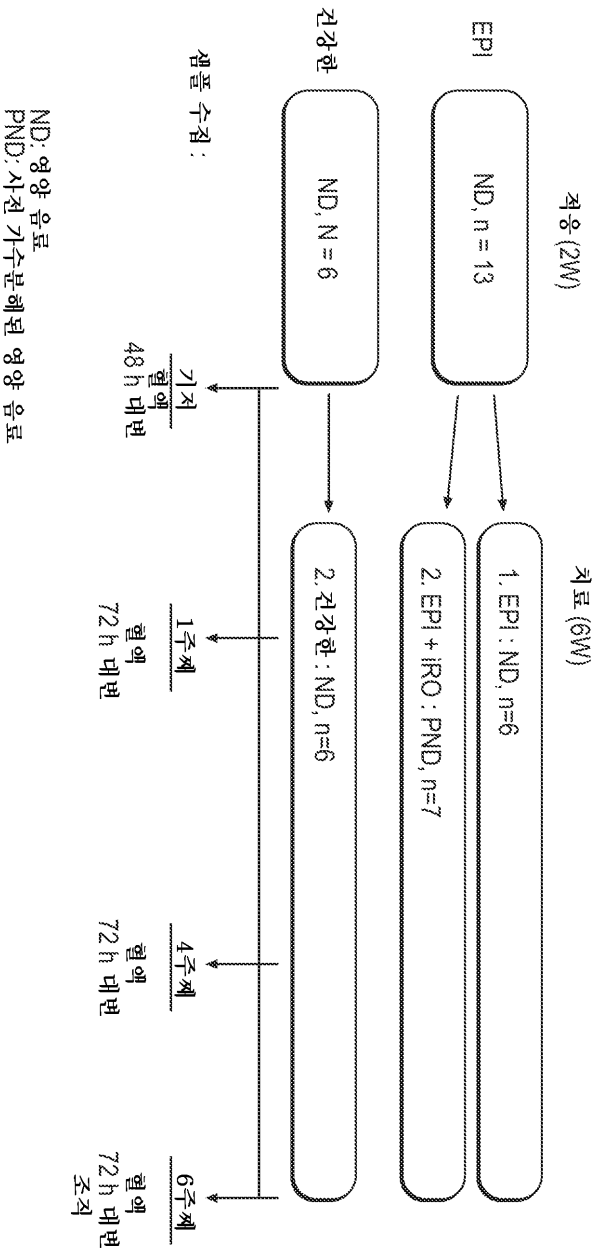




도면34



도면35



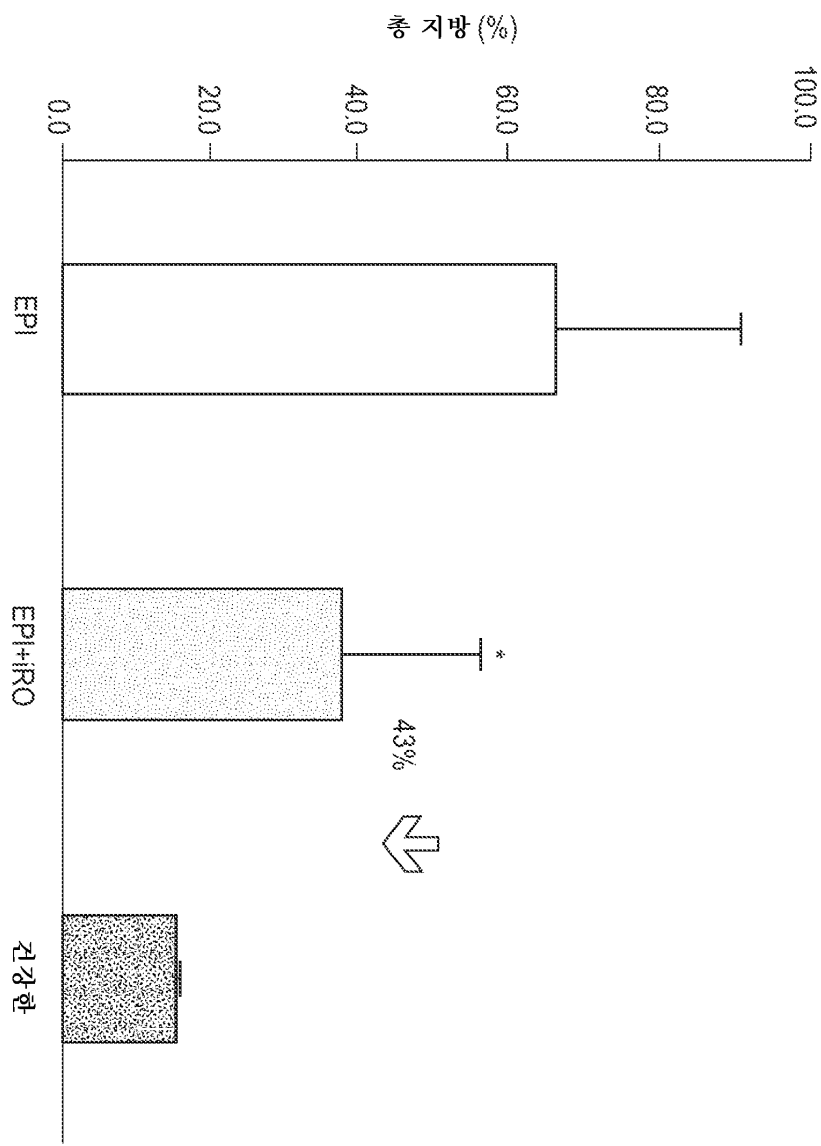
도면36a



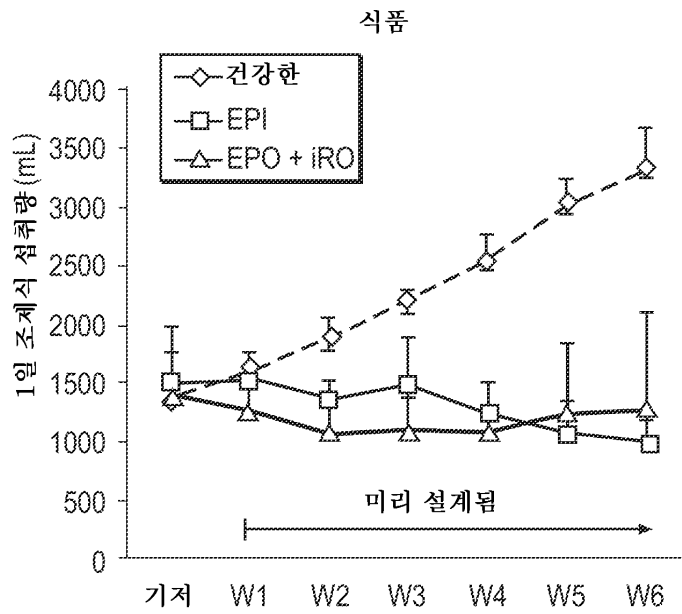
도면36b



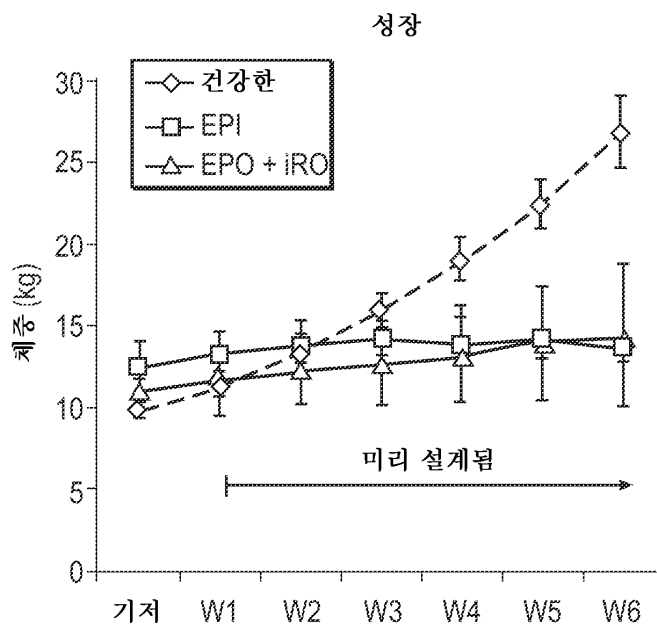
도면37



도면38a

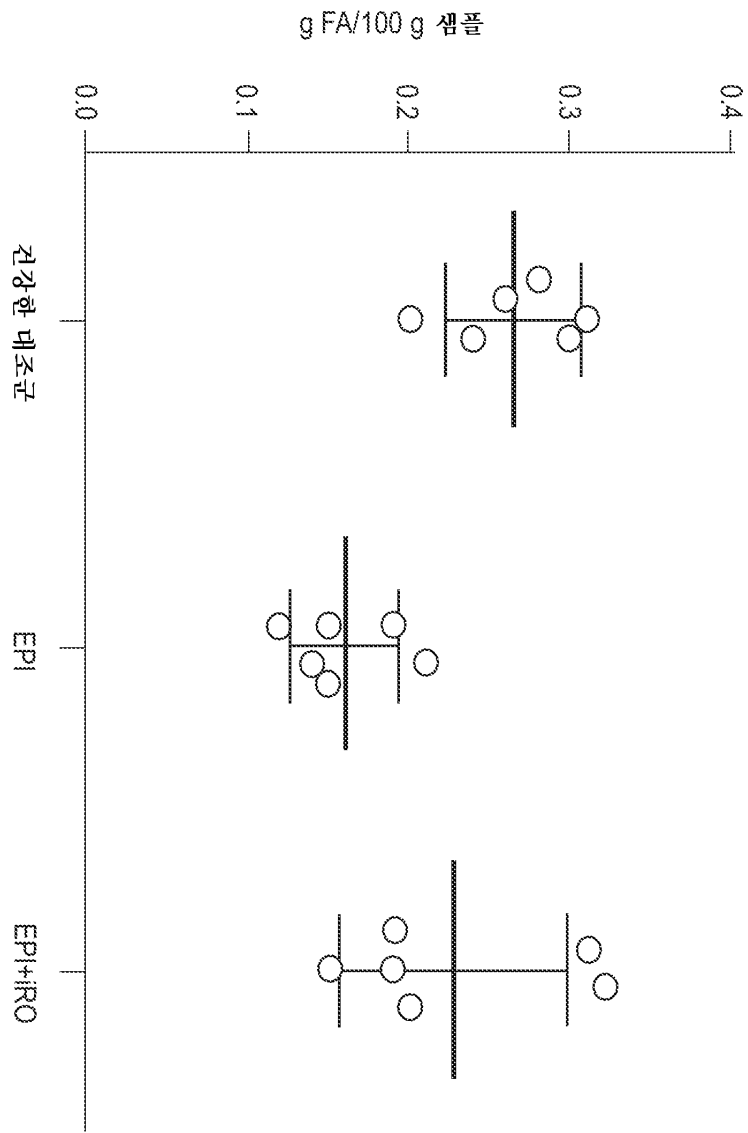


도면38b

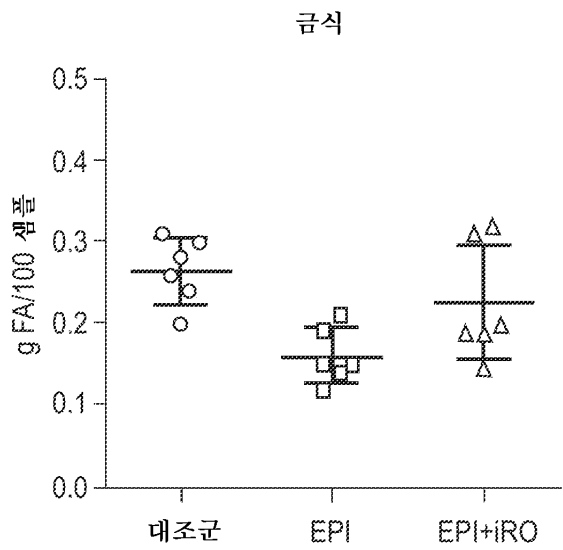




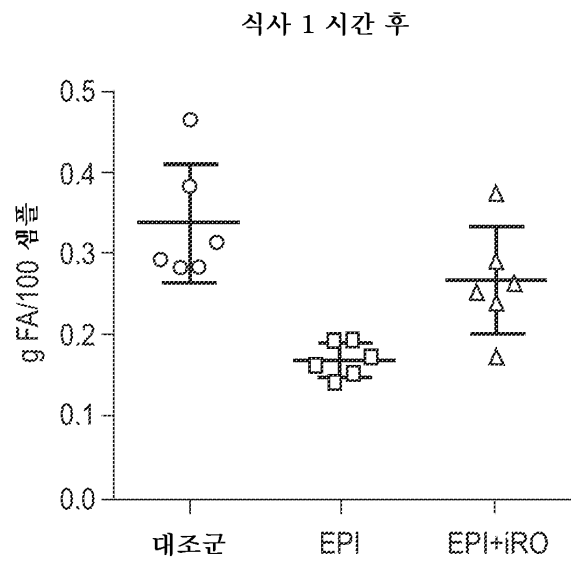
도면39



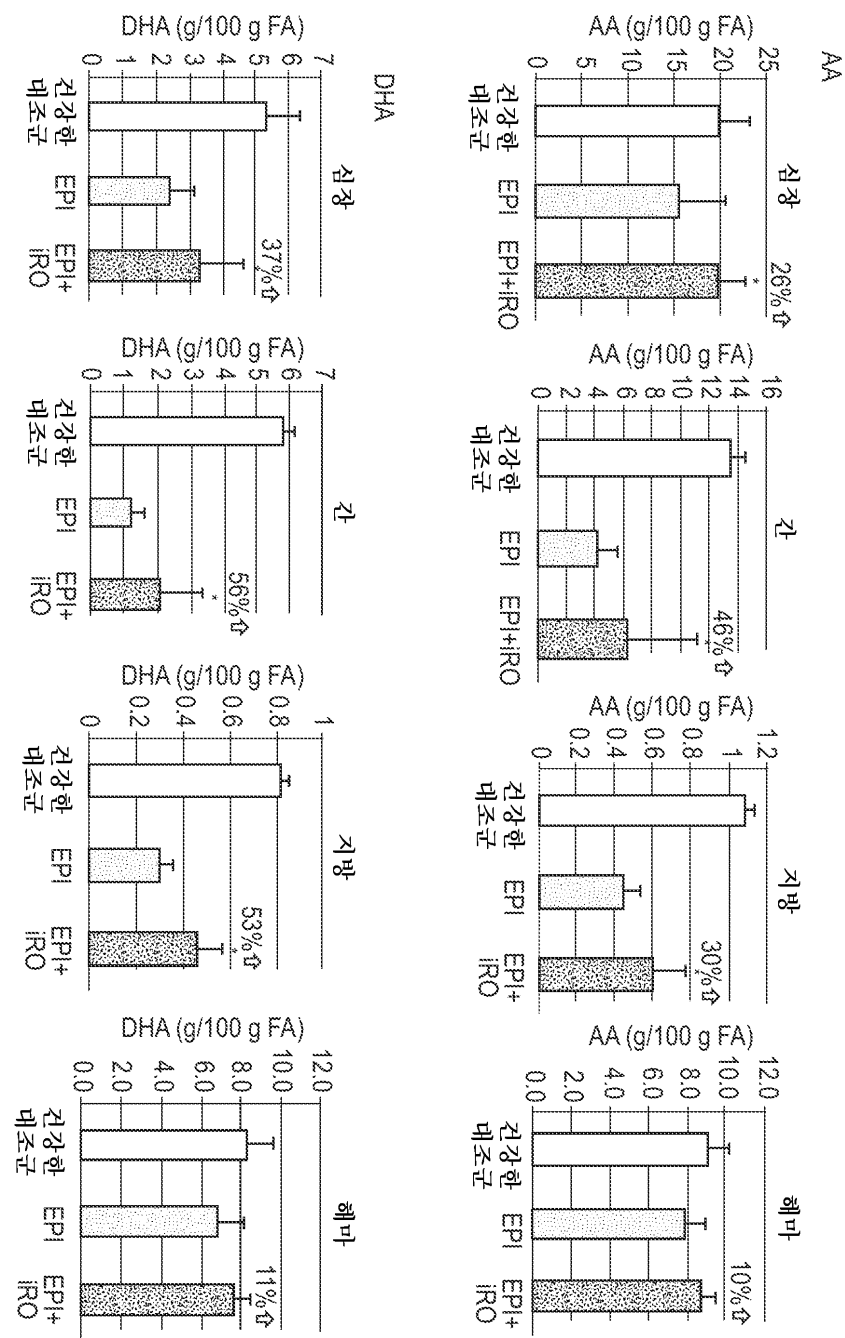
도면40a



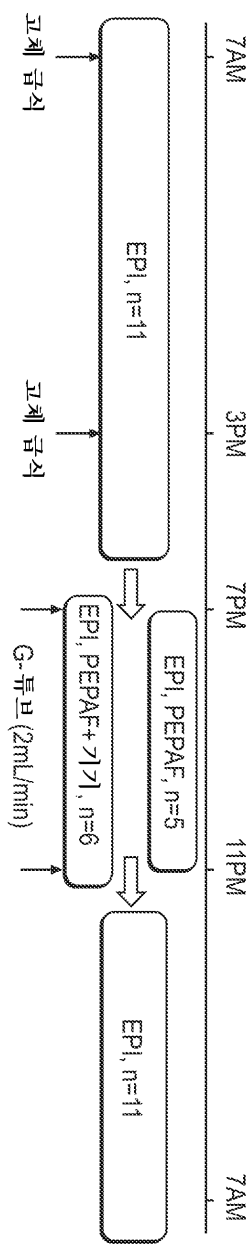
도면40b



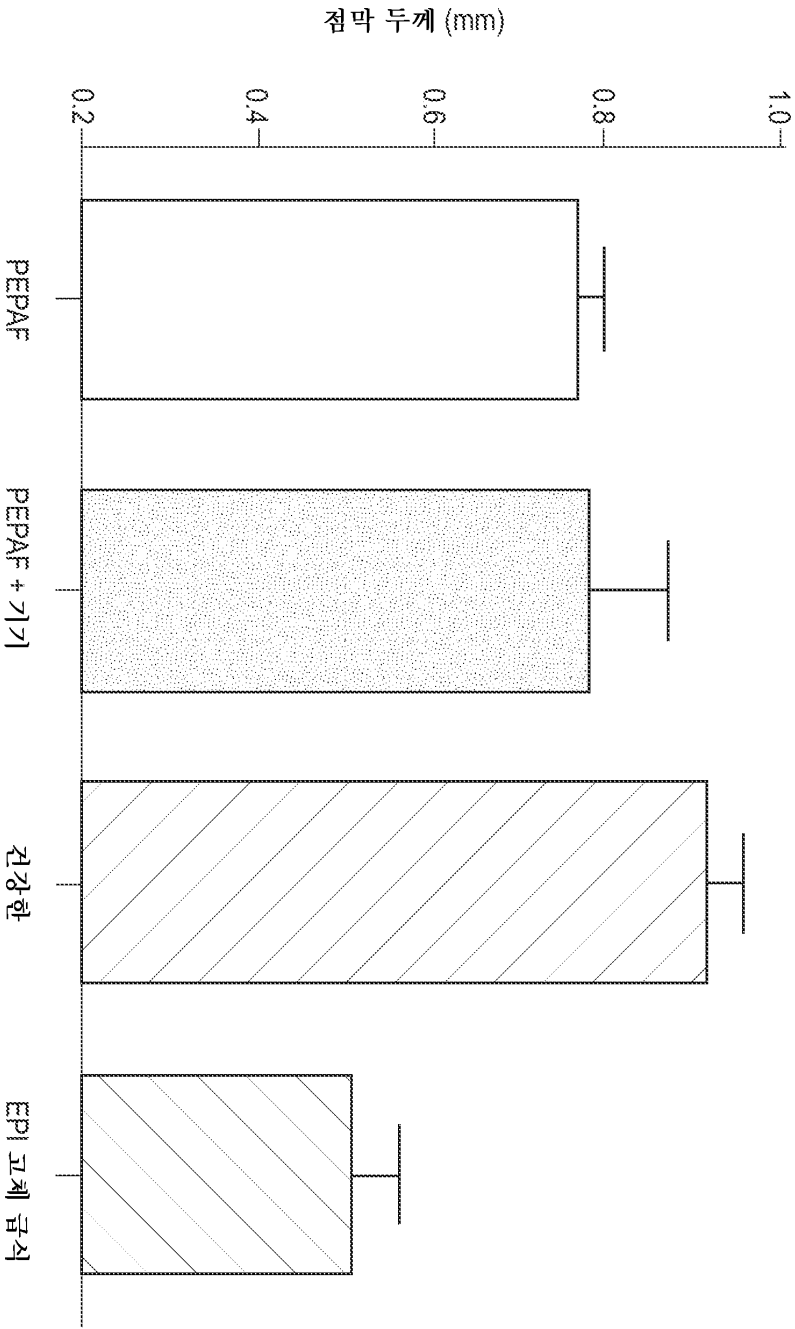
도면41



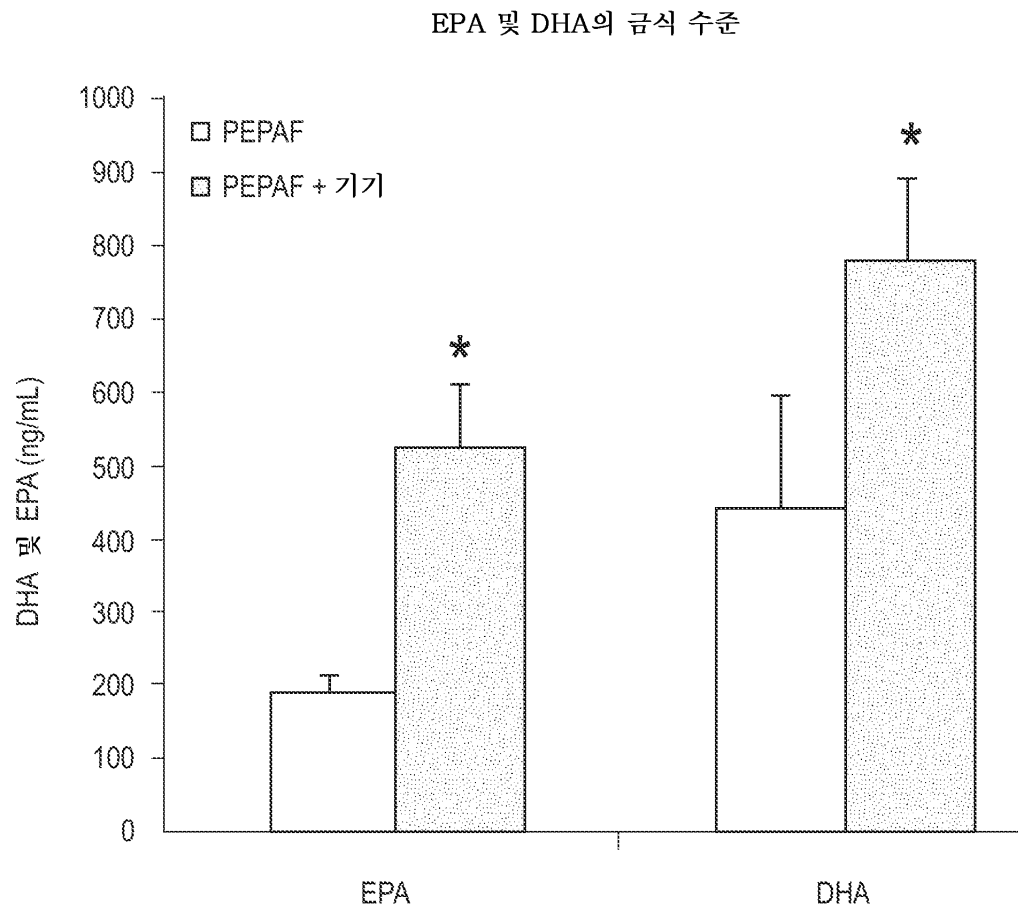
도면42



도면43

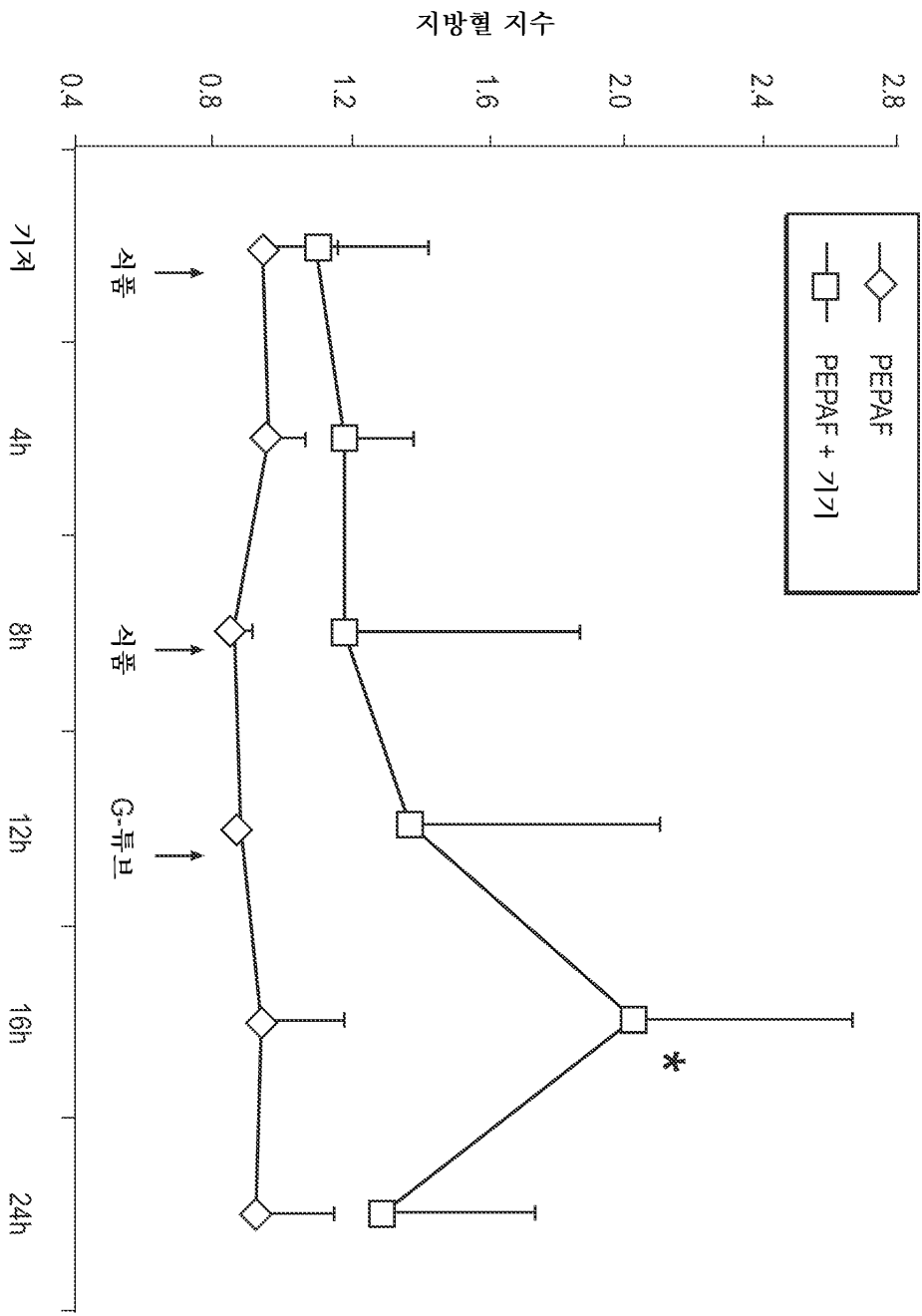


도면44

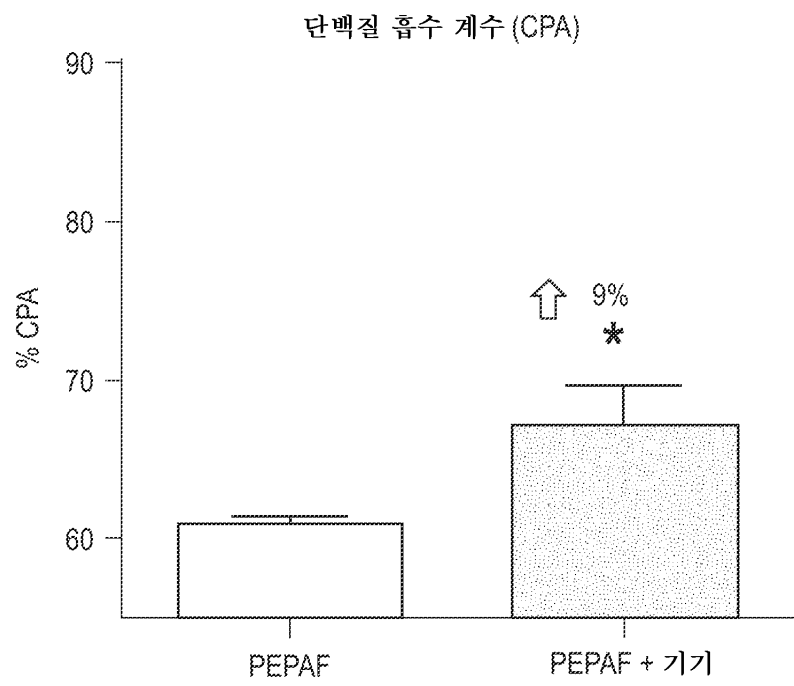




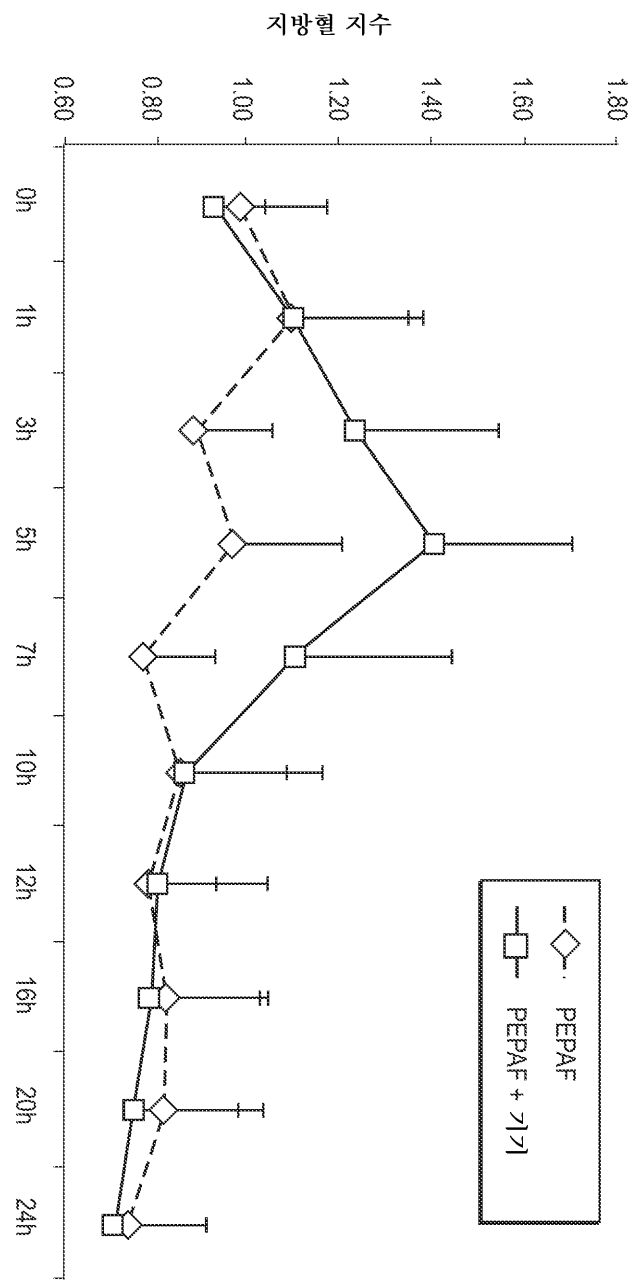
도면45



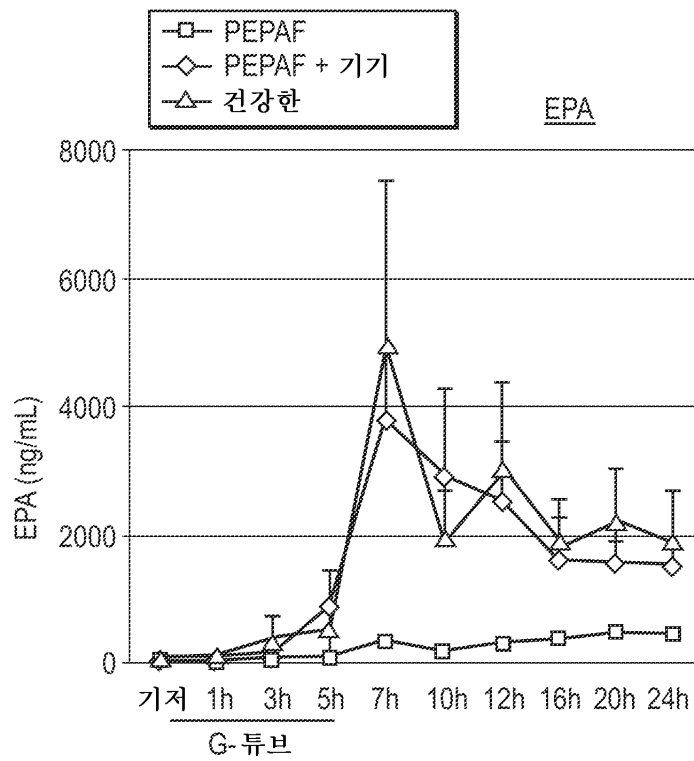
도면46



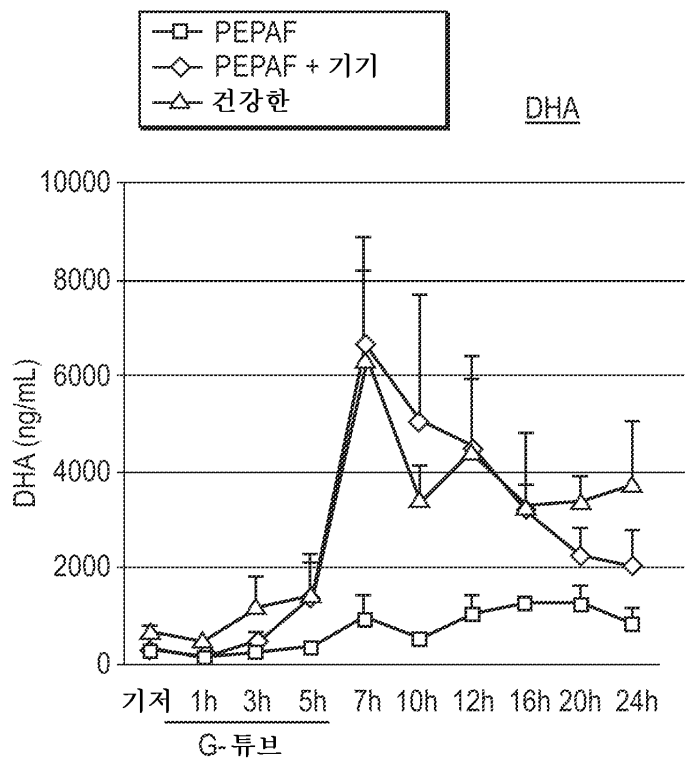
도면47



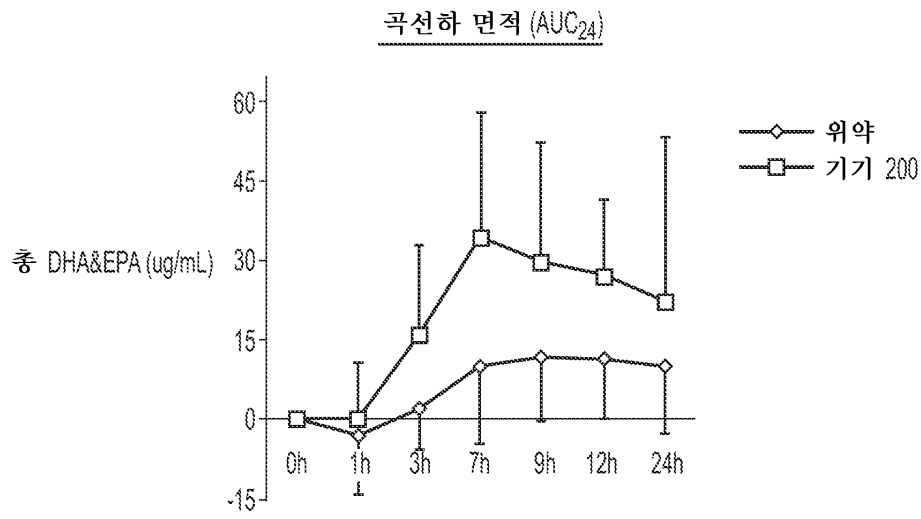
도면48a



도면48b



도면49a



도면49b

