(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108391421 A
(43)申请公布日 2018.08.10

(21)申请号 201680070212.4

(22)申请日 2016.10.13

(30)优先权数据
62/241,608 2015.10.14 US
15/291,530 2016.10.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.31

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/056722 2016.10.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/066372 EN 2017.04.20

(71)申请人 阿尔克雷斯塔治疗股份有限公司
地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 R·加洛托 G·L·洛灵 K·盖瑞 E·S·帕克 D·J·布朗 W·R·K·舍瓦特 M·C·A·范维里特

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038
代理人 谭玮

(51)Int.Cl.
A61K 38/46(2006.01)
A61M 5/142(2006.01)
A61K 9/00(2006.01)
A61M 5/14(2006.01)

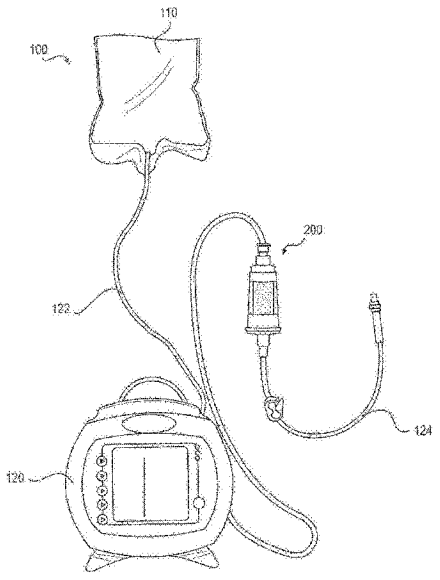
权利要求书2页 说明书80页 附图55页

(54)发明名称

肠道喂养装置和相关使用方法

(57)摘要

本申请公开内容的实施方案涉及用于水解营养配方中的甘油三酯的肠道喂养装置。所述装置可以包括容纳腔室的主体、被配置为与营养配方来源流体联接的入口和被配置为与肠道喂养导管流体联接的出口。所述装置可以包括腔室内包含的顶部空间和多个颗粒，其中脂肪酶与多个颗粒共价结合。所述装置可以包括位于入口与腔室之间的入口过滤器，其中所述入口过滤器包含第一多个开口；和位于腔室与出口之间的出口过滤器，其中所述出口过滤器具有小于多个颗粒的第二多个开口。



CN 108391421 A

1.通过使营养配方暴露于脂肪酶水解营养配方中的甘油三酯的肠道喂养装置，所述装置包括：

容纳腔室的主体；

入口，所述入口被配置为与营养配方来源流体联接，从而允许营养配方从所述来源进入所述装置并且流入所述腔室；

出口，所述出口被配置为与肠道喂养导管流体联接，从而允许营养配方离开所述腔室并且流入所述肠道喂养导管；

包含在所述腔室内的多个颗粒，其中脂肪酶与所述多个颗粒共价结合；

包含在所述腔室内的界定未被所述多个颗粒占据的空间的顶部空间；

入口过滤器，所述入口过滤器位于所述入口与所述腔室之间，其中所述入口过滤器包含第一多个开口；和

出口过滤器，所述出口过滤器位于所述腔室与所述出口之间，其中所述出口过滤器具有第二多个开口，且其中第二多个开口小于所述多个颗粒；

其中营养配方中的甘油三酯在它们通过在所述腔室内所包含的多个颗粒时被水解。

2.权利要求1的装置，其中多个颗粒在干燥时填充所述腔室的至少50％。

3.权利要求1的装置，其中多个颗粒在干燥时填充所述腔室的至少80％。

4.权利要求1的装置，其中多个颗粒在干燥时填充所述腔室的至少90％。

5.权利要求1的装置，其中多个颗粒在暴露于所述营养配方时填充所述腔室的至少80％。

6.权利要求1的装置，其中多个颗粒在暴露于所述营养配方时填充所述腔室的至少90％。

7.权利要求1的装置，其中多个颗粒溶胀，使得在干燥时，多个颗粒填充比暴露于所述营养配方时更少的腔室。

8.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个的外表面是至少部分疏水性的。

9.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个由乙二醇二甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸丁酯或甲基丙烯酸缩水甘油酯的一种或多种形成。

10.权利要求9的装置，其中多个颗粒的至少一个由约50％-约60％重量的乙二醇二甲基丙烯酸酯、约30％-约45％重量的甲基丙烯酸丁酯和约0.01％-约10％重量的甲基丙烯酸缩水甘油酯形成。

11.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个由约0％-约10％重量的聚乙二醇形成。

12.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个具有基本上实芯的横截面。

13.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个具有基本上光滑的外表面。

14.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个具有有纹理的外表面。

15.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个具有在至少一个颗粒内形成内表面的多孔横截面。

16.权利要求15的装置，其中多孔横截面的孔的中值或平均直径在约1nm-约50μm。

17.权利要求15的装置，其中脂肪酶与内表面共价结合。

18.权利要求1的装置，其中多个颗粒的至少一个的外表面或内表面的至少一个包括官

能团。

19.权利要求18的装置，其中所述官能团是环氧基，且脂肪酶与环氧基共价结合。

20.权利要求1的装置，其中多个颗粒的中值或平均直径在约100μm-约800μm。

21.权利要求1的装置，其中多个颗粒包含第一组颗粒和第二组颗粒，其中第一组颗粒具有不同于第二组颗粒中值或平均直径的中值或平均直径。

22.权利要求1的装置，其中与多个颗粒共价结合的脂肪酶的量落入约5mg-约500mg的脂肪酶/1g多个颗粒的范围。

23.权利要求1的装置，其中第一多个开口或第二多个开口中的至少一个包括多个曲折路径。

24.权利要求1的装置，其中所述入口过滤器涂覆有至少一种乳化剂，其被配置为在它通过入口过滤器时乳化所述营养配方。

25.权利要求1的装置，其中所述入口过滤器和所述出口过滤器各自具有约0.1mm-约10mm的厚度。

26.通过使营养配方暴露于脂肪酶水解所述营养配方中的甘油三酯的肠道喂养装置，所述装置包括：

容纳腔室的主体，所述腔室包括：

包含在所述腔室内的多个颗粒，其中脂肪酶与多个颗粒共价结合；和

包含在所述腔室内的界定未被所述多个颗粒占据的空间的顶部空间；

第一连接器，所述第一连接器被配置为使装置与第一导管流体联接；

入口，所述入口位于所述第一连接器与所述腔室之间并且与所述第一连接器和所述腔室流体联接；

第二连接器，所述第二连接器被配置为与使装置与第二导管流体联接；

出口，所述出口位于所述第二连接器与所述腔室之间并且与所述腔室和所述第二连接器流体联接；和

出口过滤器，所述出口过滤器位于所述腔室与所述出口之间，其中所述出口过滤器具有多个开口，且其中所述多个开口小于多个颗粒；

其中所述营养配方中的甘油三酯在它们通过包含在所述腔室内的多个颗粒时被水解。

肠道喂养装置和相关使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年10月14日提交的美国临时申请号62/241,608和2016年10月12日提交的美国申请号15/291,530的优先权权益,每篇文献的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本申请公开内容的实施方案涉及用于处理营养配方的装置和方法,更具体地涉及用于将营养配方中的脂肪水解成游离脂肪酸和单酸甘油酯以供摄取的装置和方法。

背景技术

[0004] 长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)是具有含两个或更多个碳-碳双键的烃链的脂质。LC-PUFA例如二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)和花生四烯酸(AA)对于正常人的生长、发育和维持热量摄入至关重要,在人的生活和医学治疗的自始至终具有重要的视觉、认知、心血管和免疫学健康益处,并且对于维持和/或增加体重并随后在医疗后存活是重要的。DHA和EPA的主要来源是通过膳食,并在较小程度上通过其前体,α-亚麻酸(ALA)即一种ω-3脂肪酸。AA的主要来源是通过膳食,并在较小的程度上通过亚油酸(LA),即一种ω-6脂肪酸。内源性产生的酶将ALA转化为DHA和EPA是高度无效的。根据国际脂肪酸和脂质研究学会(International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids)(ISSFAL)的官方声明,婴儿中ALA向DHA的转化率约为1%,在而成人中则相当低。Brenna等人,Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids,80(2-3):85-91(2009)。因此,充分吸收LC-PUFA(例如DHA和EPA)的膳食和补充营养源对于人体健康是重要的。直到2001年,DHA和AA的直接来源不是在美国婴儿配方中使用的成分的组成部分。

[0005] 膳食中的LC-PUFA例如DHA、EPA和AA主要以长链甘油三酯和/或长链脂肪酸酯的形式存在。长链多不饱和甘油三酯由三种长链脂肪酸通过酯键与甘油分子结合而构成。身体对长链甘油三酯的吸收首先需要脂肪酶例如胰脂肪酶的酶促作用,其通过水解消化甘油三酯,从而将甘油三酯分解成单酸甘油酯和游离脂肪酸。如本文所用,术语甘油三酯和脂肪酸都可以指食物或补充营养配方中发现的脂肪。在补充营养配方中发现脂肪酸和单酸甘油酯为甘油三酯。不与其它分子连接的游离脂肪酸或脂肪酸用于指脂肪消化的副产物。不与其它分子连接的游离脂肪酸或脂肪酸是不稳定的,这使得它们不适合被包装在补充营养配方中。

[0006] 另外,脂肪酸的链长和碳-碳双键的数量可以影响脂肪吸收。在食品中发现的膳食脂肪酸是具有至少12个碳的长链脂肪酸,例如16、18或20个碳,称为C16、C18和C20长链脂肪酸。具有小于或等于12个碳的中链脂肪酸(例如8和12个碳,称为C8和C12)在食物(椰子除外)中很少发现,且由此对人体的消化和吸收的重要性较低。具有少于或等于几个碳例如2、3和4个碳(称为C2、C3和C4)的短链脂肪酸是在粪便中发现的主要阴离子,但是它们在食物中未发现。短链脂肪酸是由结肠中的细菌消化脂肪产生的,且由此通常通过提供渗透梯度来促成腹泻。B.Goodman,Adv.Physiol.Educ.,34(2):44-53(2010)。

[0007] 尽管所有脂肪均提供热量益处，但是它们对于生理功能具有不同的影响。St-Ogne等人，J.Nutr.，132(3)：329-333(2002)。短链甘油三酯和中链甘油三酯(MCTs)直接通过肠粘膜绒毛吸收。MCT因其短链长度和胃脂肪酶的残留活性而易于吸收，甚至在具有受损的胰腺输出或胰功能不全的患者中也是如此。长链甘油三酯(LCTs)具有超过12个碳的脂肪酸，例如C13-C24。LCT不被直接吸收，而是必须首先被胰脂肪酶水解成游离脂肪酸和单酸甘油酯，然后它们被小肠吸收。一旦游离脂肪酸和单酸甘油酯被吸收，则它们被转运至肝脏，且最终被转运至体内的组织用于不同的生理目的。尽管LCT和MCT都提供热量，但是仅LCT、特别是LCPUFA提供膜的结构成分和牵涉许多生理功能的生物介质。已经显示MCT在替代LCT时增加能量消耗和饱满感，从而导致总体热量摄入减少和体脂量减少。这使得MCT对于具有受损的胰腺输出或胰功能不全的患者的长期能源供应差。M.Clegg,Int.J.Food Sci.Nutr.，61(7)：653-79(2010)。此外，DHA和EPA作为甘油三酯或营养补充剂(supplements)中的酯化形式、处方药产品(例如**LOVAZA®**、**OMACOR®**和Vascepa™)以及婴儿配方可商购。这些营养补充剂或产品可以是粉末、液体饮料或肠道喂养配方的形式。因为多不饱和脂肪酸是不稳定的并且可以快速降解，所以迄今为止尚未制成包含水解脂肪酸的肠内配方或营养补充剂。

[0008] 然而，一些人不能充分分解或吸收长链甘油三酯、结构化脂肪和/或长链酯，例如患有受损胰腺输出或胰功能不全的患者、早产婴儿、ICU中的人和中老年人，且作为结果，他们可能患有长链甘油三酯和/或长链酯水解或吸收不足，并且可能不会从摄入LC-PUFA的膳食和/或营养补充剂源中获益。尽管进行了足够或夸张的食物摄入，但是由于受损的胰腺和/或胃肠或肝功能障碍导致的未纠正的脂肪吸收不良可导致营养不良，未能获得或维持体重，从感染中恢复的能力下降，生长减少和胃肠腔的吸收能力受损。

[0009] 例如，胰腺外分泌功能不全(EPI)是导致水解长链甘油三酯能力降低的条件之一。EPI可能由影响和破坏胰腺外分泌功能的疾病包括囊性纤维化(CF)、慢性胰腺炎(CP)、手术、癌症(特别是胰腺)、发育不成熟和治疗损伤或感染的胰腺切除术导致。在EPI的过程中，脂质吸收不良与产生的脂肪泻典型地比蛋白质或碳水化合物消化不良更早地发生。由于组织的分解代谢状态、营养物质的转移以及晚期吸收不良，所有癌症中常见体重减轻和脂肪泻。与其它癌症相比，胰腺癌是独特的，因为在诊断时80％-90％的患者存在体重减轻和吸收不良。绝大多数具有EPI的患者，包括CF患者，都有明显的胃肠道表现(**～90％**)，导致脂肪酸改变，长链脂肪酸，例如DHA和/或EPA失衡和缺乏，这也可能有助于CF肺部疾病的炎症特征，例如慢性化脓性肺病和GI症状。一般而言，EPI可导致胰脂肪酶分泌减少或功效降低和脂质消化不良和吸收不良，导致热量摄入减少，体重明显减轻，LC-PUFA缺乏和GI症状，包括具有大量、油腻、恶臭气味大便的脂肪泻，疼痛，肠胃胀气，恶心，且由此可以对生活质量产生重大影响。

[0010] 目前用于治疗EPI或改善膳食或补充性LC-PUFA摄入的吸收例如DHA和EPA的吸收的选择包括将脂肪酶补充剂添加至膳食或营养补充剂中以改善长链甘油三酯(包括胰脂肪酶)的水解。然而，这些补充剂中存在的胰腺酶、特别是胰脂肪酶通常对胃酸和胃蛋白酶的降解敏感，使得只有一小部分摄取的酶以活性形式到达十二指肠。E.Ville等人，Digestion,65:73-81(2001)。此外，大多数商品脂肪酶补充剂由动物胰脂肪酶制成，已知其在pH值7以下时具有显著降低的稳定性。参见，例如US2010/0239559;D.Kasper等人，

Harrison's Principles of Internal Medicine第16版(2004)。截止到这类脂肪酶通过胃时,大量的可能已经失活。而且,并非所有的脂肪酶对于给定的长链脂肪酸的水解都起相同程度的作用,这表明脂肪酶特异性是重要的考虑因素。R.Jensen等人,Lipids,18(3):239-252(1983)。而且,在一些具有EPI的人群中,营养配方受到严格监管,例如在早产儿或重症监护病房中的患者中。对于这些受控人群,补充具有另外的成分的已获批准的配方可能并不可取或不可行。

[0011] 用于治疗脂肪吸收不良和改善膳食脂肪摄入的当前护理标准包括猪酶替代疗法(PERT)和使用夸大水平的作为MCT递送的脂肪。在PERT中,猪来源的胰酶产品与膳食和零食一起通过口服施用。猪来源的胰酶典型地从美国农业部或相应的欧洲当局认证的屠宰场中用于食用的猪的胰腺中获取。这些猪来源的胰酶可以含有酶的混合物,其包括脂肪酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、弹性蛋白酶、蛋白酶和淀粉酶以及其它细胞成分。这些产品中猪源物质的使用和依赖可能会带来潜在风险,包括人畜共患病毒感染,暴露于内源性猪病毒,过敏反应和高尿酸血症的出现。此外,由于疾病或其它农业需要,猪来源的胰酶的可用性可能在如果发生所述来源的种群需要淘汰时是一个关注的问题。

[0012] 此外,脂肪酶补充剂控例如猪来源的胰腺酶必须用聚合物树脂涂层(邻苯二甲酸羟丙基-甲基纤维素或其它邻苯二甲酸酯)覆盖以防止它们在胃的低pH环境中失活。聚合物涂层约占这类胶囊重量的约30%,并且是不可消化的,全身吸收并由肾脏排出。由于这些原因,在免疫受损患者或婴儿、特别是早产儿中使用PERT因许多潜在的安全问题是不实际的。此外,尽管酸防护涂层有所帮助,但仍有一定程度的吸收不良持续,导致具有EPI的患者需要增加剂量的酶补充剂。即使使用肠溶包衣酶,这种持续的脂肪酸吸收不良也可能是由于下述事实:具有EPI的患者的十二指肠和上空肠常为酸性环境所致,使得预期的pH值升高并未达到,且保护性涂层没有适当地溶解以释放酶。D.Graham,New England J.Med.,296(23):1314-1317(1977)。通过增加施用的酶的剂量已经解决了这两个问题。已经观察到大量的胰腺消化酶可能会损害大肠,导致纤维形成性结肠病。D.Bansi等人,Gut,46:283-285(2000);D.Borowitz等人,J.Pediatr.,127:681-684(1995)。

[0013] 在临床环境中,许多制造商已经开始使用结构化脂肪或结构化脂质作为脂肪的膳食来源。结构化脂肪或脂质是通过从中链和长链甘油三酯的甘油骨架分离脂肪酸而生成的,该过程称为去酯化。然后通过再酯化将所产生的脂肪酸重新结合以在相同的甘油骨架上生成包含中链和长链脂肪酸的甘油三酯。结构化脂肪或脂质作为营养补充剂的有效性受到限制,因为脂肪或脂质仍然需要被脂肪酶水解,以便脂肪酸和单酸甘油酯可以被身体适当吸收。用于产生结构化脂肪或脂质的这种随机再酯化可能不会产生易被身体吸收的脂肪,因为再酯化可能发生在不正确的甘油骨架上,可能使长链多不饱和脂肪保留在不正确的甘油位置上。

[0014] 在临床实践中,猪来源的胰酶胶囊的平均每日剂量可以从每天17至50个胶囊变化,这可能需要个体化,这是由于源自猪的胰酶、聚合物涂层和食物消耗的固有可变性所致,而对于一些患者,服用其它药物可能会显著影响生活质量。由于不服用胰酶会导致营养不良的风险(即使使用高剂量)也远大于与邻苯二甲酸酯有关的潜在风险,因此建议患有CF的患者继续按处方服用其胰腺酶。不幸的是,如前所述,高剂量的猪胰酶补充剂已被发现与CF患者的纤维形成性结肠病相关。

[0015] 为了补充所需的LC-PUFA热量摄入和吸收，具有EPI的患者和/或具有不足的LC-PUFA吸收的人可以通过肠道喂养连同在PERT中口服摄入来源于猪的胰酶胶囊消耗液体营养配方食品。然而，可能存在营养液与猪源胰酶胶囊的施用之间的时间差和/或胶囊中释放的酶的可用性与使用肠内配方之间在小肠中的同步性缺乏，这可能导致酶活性低效并因此降低脂肪水解和吸收。由于至少上述限制的合并，所以PERT未能解决脂肪，特别是LC-PUFA吸收不足、消化不良和吸收不良的问题，并且可能限制热量摄入，产生脂肪酸失衡和/或缺乏，加重GI状，需要大量的营养液，且由此可能会显著影响生活质量。

[0016] 因此，需要一种用于将容易吸收的脂肪(游离脂肪酸和单酸甘油酯)例如LC-PUFA递送至需要该营养物的人的装置和方法。另外，存在对能够有效水解长链甘油三酯以将单酸甘油酯和游离脂肪酸形式的可吸收脂肪直接递送至胃肠道的装置和方法的需求。本文描述的本申请公开内容的实施方案旨在克服当前可用的治疗选择的限制的一种或多种，并改善具有受损的充分水解膳食脂肪例如LC-PUFA能力的人的生活质量。

发明内容

[0017] 本申请公开内容的实施方案涉及用于通过将营养配方在摄取之前直接暴露于脂肪酶来水解营养配方中的脂肪的装置和方法。本申请公开内容的各种实施方案可以包括以下方面中的一种或多种。

[0018] 根据一个实施方案，用于通过将营养配方暴露于脂肪酶来水解营养配方中的甘油三酯和脂肪酸酯的肠道喂养装置可以包括容纳腔室的主体(body)。所述装置还可以包括入口，其被配置为与来源管流体联接(fluidly couple)，从而产生用于营养配方从来源管进入所述装置并且流入所述腔室的通道。所述装置还可以包括出口，其被配置为与肠道喂养导管流体联接，从而产生用于使营养配方离开所述腔室并且流入肠道喂养导管的通道。所述装置还可以包括包含在所述腔室内的多个颗粒，其中脂肪酶可以与多个颗粒各自共价结合。所述装置还可以包括位于入口与腔室之间的入口过滤器(filter)，其中所述入口过滤器包含第一多个开口，其被配置为加宽营养配方在从入口流出并且进入腔室的流动通道。所述装置还可以包括位于腔室与出口之间的出口过滤器，其中所述出口过滤器具有第二多个开口，并且其中第二多个开口小于多个颗粒。营养配方中的甘油三酯和脂肪酸酯在它们通过所述腔室内包含的多个颗粒时可以被水解。

[0019] 肠道喂养装置的各种实施方案可以包括以下特征中的一个或多个：当干燥时，多个颗粒可以填充腔室的至少50％；当干燥时，多个颗粒可以填充至少80％的腔室；当干燥时，多个颗粒可填充腔室的至少90％；当暴露于营养配方时，多个颗粒可填充腔室的至少80％；当暴露于营养配方时，多个颗粒可以填充腔室的至少90％；当干燥时，多个颗粒可以填充与暴露于营养配方时基本相同量的腔室；当干燥时，多个颗粒可以溶胀使得，多个颗粒可以填充与暴露于营养配方时相比更少的腔室；多个颗粒中的至少一个的外表面可以至少部分是疏水性的；所述装置可以被配置为使得，在由泵设定的流速与离开出口的营养配方的流速之间存在小于30％的差异；多个颗粒中的至少一个可以由乙二醇二甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸丁酯或甲基丙烯酸缩水甘油酯的一种或多种形成；多个颗粒中的至少一个可由约50％至约60％重量的乙二醇二甲基丙烯酸酯形成；多个颗粒中的至少一个可由约30％至约45％重量的甲基丙烯酸丁酯形成；多个颗粒中的至少一个可以约0.01％至约10％重量的

甲基丙烯酸缩水甘油酯形成;多个颗粒中的至少一个可以具有包括聚乙二醇的亲水涂层;多个颗粒中的至少一个可以由约0%至约10%重量的聚乙二醇形成;所述多个颗粒中的至少一个可以具有基本上实体的横截面(solid cross-section);多个颗粒中的一个颗粒可以具有基本光滑的外表面;多个颗粒中的至少一个可以具有不规则的外表面;多个颗粒中的至少一个颗粒可以具有在至少一个颗粒内形成内表面的多孔横截面;多孔横截面的孔的中值或平均直径可以在约1nm至约50nm;多孔横截面的孔的中值或平均直径可以在约1nm至约50μm;所述脂肪酶可共价结合至所述内表面;多个颗粒中的至少一个的外表面或内表面中的至少一个可包含官能团;所述官能团可为环氧基团;脂肪酶可共价结合到环氧基团上;脂肪酶可选自粘性色素杆菌脂肪酶(Chromobacterium viscosum lipase)、荧光假单胞菌脂肪酶(Pseudomonas fluorescens lipase)或稻根霉菌脂肪酶(Rhizopus oryzae lipase)中的至少一种;多个颗粒的中值或平均直径可以在约100μm与约800μm之间;多个颗粒的中值或平均直径可以在约200μm与约500μm之间;多个颗粒可以包括第一组颗粒和第二组颗粒,其中第一组颗粒的中值或平均直径不同于第二组颗粒的中值或平均直径;与多个颗粒共价结合的脂肪酶的量可以落入每1g所述多个颗粒中约5mg至约500mg脂肪酶的范围内;所述第一多个开口或所述第二多个开口中的至少一个的平均大小可以比所述多个颗粒的平均直径小约10%至约60%;所述第一多个开口或所述第二多个开口中的至少一个可以包括多个曲折路径;所述入口过滤器可以涂覆有至少一种乳化剂,所述乳化剂被配置成在所述营养配方通过所述入口过滤器时乳化所述营养配方;所述入口过滤器和所述出口过滤器各自可以具有约0.1mm至约10mm的厚度;并且所述装置可以进一步被配置为水解磷脂。

[0020] 应当理解,本申请公开内容在其应用中不限于在下面的描述中或示例在附图中举出的构造的细节和组件的布置。除了所描述的那些以及以各种方式实施和执行之外,本申请公开内容还能够具有实施方案。而且,应当理解,本文采用的措词和术语以及摘要是为了描述的目的,而不应当被视为限制性的。

[0021] 照此,本领域技术人员将认识到,本申请公开内容所基于的理念可以容易地用作设计用于实施本申请公开内容的多个目的的其它结构、方法和系统的基础。因此,重要的是认识到,权利要求应被视为包括这样的等同构造,只要它们不偏离本申请公开内容的精神和范围即可。

附图说明

[0022] 并入本说明书并构成本说明书的一部分的附图示例了本申请公开内容的示例性实施方案,并且与说明书一起用于解释本申请公开内容的原理。

[0023] 图1示例本申请公开内容实施方案的用于供应和处理用于配方的示例性系统。

[0024] 图2示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置的横截面图。

[0025] 图3A示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置的横截面图。

[0026] 图3B示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置的透视图。

[0027] 图4A示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置出口的横截面图。

[0028] 图4B示例图4A中描绘的出口部分的放大视图。

[0029] 图4C示例图4A的出口的透视图。

[0030] 图5是本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的扫描电子显微镜图像。

[0031] 图6A示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置的横截面图。

[0032] 图6B示例本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置的横截面图。

[0033] 图7A示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒表面的放大视图。

[0034] 图7B示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒表面的放大视图。

[0035] 图7C示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的放大横截面图。

[0036] 图7D示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的放大横截面图。

[0037] 图7E示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的放大横截面图。

[0038] 图7F示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的放大横截面图。

[0039] 图8A是本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的扫描电子显微镜图像。

[0040] 图8B是本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的横截面图的扫描电子显微镜图像。

[0041] 图9是显示本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的内部结构的扫描电子显微镜图像。

[0042] 图10A是本申请公开内容实施方案的示例性脂肪酶分子的晶体结构的图示。

[0043] 图10B是本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的图示。

[0044] 图10C是来自结合本申请公开内容实施方案的图10B的示例性颗粒的图10A的多个脂肪酶的图示。

[0045] 图10D示例本申请公开内容实施方案的包含图10C的多个结合颗粒的示例性脂肪水解装置的横截面图。

[0046] 图11以图示方式比较了本申请公开内容实施方案的连接示例性颗粒的脂肪酶的特异性活性。

[0047] 图12以图示方式比较了从本申请公开内容实施方案的示例性颗粒中释放脂肪酶。

[0048] 图13图示本申请公开内容实施方案的通过示例性脂肪水解装置水解的肠内配方Peptamen AF®样品中生成的游离脂肪酸的量。

[0049] 图14是本申请公开内容实施方案的通过示例性脂肪酶分子水解甘油三酯分子的图示。

[0050] 图15示例本申请公开内容实施方案的示例性颗粒的放大视图。

[0051] 图16A示例本申请公开内容实施方案的示例性过滤筛网材料的横截面图的放大视图。

[0052] 图16B示例本申请公开内容实施方案的示例性过滤筛网的横截面图的放大视图。

[0053] 图17示例本申请公开内容实施方案的营养配方在不同时间期限时通过示例性脂肪水解装置的流动。

[0054] 图18图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0055] 图19图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0056] 图20图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0057] 图21图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例

性脂肪水解装置的流速。

[0058] 图22图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0059] 图23图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0060] 图24以图示方式比较了本申请公开内容实施方案的通过示例性肠道喂养回路的流速。

[0061] 图25图示本申请公开内容实施方案的三次测试运行中示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0062] 图26图示本申请公开内容实施方案的示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0063] 图27图示4-小时模拟喂养期限内示例性营养配方通过示例性脂肪水解装置的流速。

[0064] 图28图示本申请公开内容实施方案的商购肠内配方的脂肪含量和脂肪类型。

[0065] 图29图示本申请公开内容实施方案的使用示例性脂肪水解装置对图16的示例性肠内配方水解出的脂肪百分比。

[0066] 图30图示本申请公开内容实施方案的通过示例性脂肪水解装置水解的肠内配方Peptamen AF®样品中的游离脂肪酸量的累积。

[0067] 图31图示本申请公开内容实施方案的通过示例性脂肪水解装置水解的肠内配方Peptamen AF®样品中的游离脂肪酸量的累积。

[0068] 图32以图示方式比较了当使用商购脂肪酶补充剂与本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置时获得的示例性营养配方中游离脂肪酸的量的累积。

[0069] 图33以图示方式比较了图32中所示三种样品中计算的脂肪水解效率。

[0070] 图34图示使用本申请公开内容实施方案的示例性脂肪水解装置在模拟喂养期间脂肪从有代表性的复合营养配方中的水解。

[0071] 图35图示用于实施例13中所述6-周猪研究的研究设计和方法。

[0072] 图36A显示使用无水解配方(“EPI”)喂养的具有胰腺外分泌功能不全的猪(EPI猪)的粪便外观。

[0073] 图36B显示通过连接至颗粒的示例性稻根霉菌脂肪酶(“EPI+iRO”)预先水解的配方喂养的EPI猪的粪便外观。

[0074] 图37以图示方式比较了健康(“健康”)、EPI和EPI+iRO猪的粪便样品中测量的脂肪。

[0075] 图38A以图示方式比较了健康、EPI和EPI+iRO猪的配方摄入平均值。

[0076] 图38B以图示方式比较了健康、EPI和EPI+iRO猪的体重平均值。

[0077] 图39以图示方式比较了在食前血样中测量的健康、EPI和EPI+iRO猪的血浆多不饱和游离脂肪酸水平。

[0078] 图40A以图示方式比较了健康、EPI和EPI+iRO猪中的血浆多不饱和游离脂肪酸浓度(平均值±SD)。

[0079] 图40B以图示方式比较了在食后样品中测量的健康、EPI和EPI+iRO猪中的多不饱

和游离脂肪酸浓度(平均值±SD)。

[0080] 图41以图示方式比较了健康、EPI和EPI+iRO猪的心脏、肝脏、脂肪和海马中的AA和DHA的平均增长(accretion)。

[0081] 图42图示用于实施例14中所述12-日猪研究的研究设计和方法。

[0082] 图43以图示方式比较了实施例14中所述对照组和测试组的小肠的平均粘膜厚度。

[0083] 图44以图示方式比较了实施例12中所述对照组和测试组的DHA和EPA禁食血浆水平的平均改变。

[0084] 图45以图示方式比较了从实施例14中所述对照组固体餐食之前和之后以及测试组的G-导管(G-tube)喂养之前和之后的血样中测量的脂质吸收。

[0085] 图46以图示方式比较了实施例14中所述对照组和测试组的蛋白质吸收的平均系数。

[0086] 图47以图示方式比较了实施例14中所述的对照组喂养无水解营养配方和测试组喂养用示例性脂肪水解装置预先水解的营养配方的EPI猪的平均脂肪吸收。

[0087] 图48A以图示方式比较了实施例15中所述对照组和测试组的EPA的药效学特征(profile)。

[0088] 图48B以图示方式比较了实施例15中所述对照组和测试组的DHA的药效学特征。

[0089] 图49A以图示方式比较了实施例16中所述对照组和测试组的DHA和EPA随时间推移变化的血浆水平。

[0090] 图49B以图示方式比较了实施例16中所述对照组和测试组的总DHA和EPA的绝对增加。

[0091] 发明详述

[0092] 现在将详细参考下面描述并在附图中示例的本申请公开内容的示例性实施方案。只要有可能,在整个附图中将使用相同的参考编号来指代相同或相似的部分。

[0093] 虽然本申请公开内容在本文中描述了参考具体应用的示例性实施方案例如用于在摄取之前供应和处理营养配方的装置、方法和系统,但应当理解,本文描述的实施方案不限于此。本领域的普通技术人员以及对本文提供的教导的利用将认识到落入本申请公开内容的范围内的其它修改、应用、实施方案和等同替代方案。例如,本申请公开内容的装置和方法可以用于任何适合的应用,包括、但不限于为住院、支持性医护所、长期护理机构或家庭使用或兽医应用或与家畜一起使用中的婴儿、儿童或成人提供用于医疗和营养目的的脂肪酸需求。本文公开的装置也可以与其它含适合的含脂肪的液体一起使用。因此,本申请公开内容不被认为受到前述或下面的描述的限制。

[0094] 图1示例用于通过饲管将营养配方110喂养给受试者的肠内供给系统100的示例性实施方案。系统100可以包括脂肪水解装置200、泵120和流体联接营养配方110的来源和装置200的第一导管122。营养配方110可以包含在适合的容器中,如例喂养袋,小瓶,注射器或瓶子。营养配方110从来源通过第一导管122流到装置200进行处理。系统100还包括第二导管124,第二导管124具有配置成连接至装置200的端部和配置成连接至患者的相对端,以便将经过处理的营养配方110从装置200递送至患者以供摄取。第二导管124可以是将营养配方110通过例如鼻、口腔、胃或腹部喂养给受试者的GI道肠内喂养导管,例如胃管、鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管、胃造口术管、胃空肠吻合术管、空肠造口术管、PEG管或经空肠喂

养导管。系统100可以与当前标准的肠道喂养实践一致使用。

[0095] 系统100被配置为在护理点递送和处理营养配方110，以允许装置200在摄取之前水解营养配方110中包含的脂肪。如本文所用，术语“营养配方”是指包含例如蛋白质、碳水化合物、脂肪、水、矿物质和/或维生素的复合混合物(complex mixture)，其可以包括：专门配制和处理的液体食物；用于部分或专门喂养人的液体(通过口服摄入或通过导管喂养)；用于由于治疗或医疗需求而具有限制或受损的摄取、消化、吸收或代谢普通食物或某些营养物的人的膳食管理的液体；满足医学上确定的营养需求的液体；以及设计为向受试者递送不能通过膳食管理和仅改变正常膳食而提供给受试者的营养物的液体。营养配方110还可以包括旨在用于疾病或病症的特定膳食管理的配方，对此，基于公认的科学原理，通过医学评价建立了独特的营养需求，或者可以包括用作整体膳食的一部分的液体食物以管理症状或降低疾病或病症的风险。在一些实施方案中，可以将营养配方110在医疗监督下递送给受试者，可以仅针对接受现实(active)医疗监督和进行医疗监督的人，或者可以在受到监督或无监督时递送给受试者以便家庭使用。

[0096] 可以将营养配方110作为干粉或油包装，且然后与溶剂混合形成溶液。在其它实施方案中，可以将营养配方110作为液体营养配方、饮料或饮品包装。在一些实施方案中，营养配方110可以为商购的，或者在进食前由医疗专业人员准备。营养配方110可以是作为人乳的完全或部分替代品的婴儿和/或幼儿配方，可以是供体乳或母乳，或可以被设计为补充或完全替代成人或中老年人的膳食。在一些实施方案中，营养配方110可以是商购的或与商购的或定制开发的补充剂或强化剂结合的定制开发的配方，其可以供给额外的营养物，包括、但不限于LC-PUFA、维生素、矿物质或蛋白质的一种或多种。在一些实施方案中，营养配方110可以包括MCT和LCT的组合。在一些实施方案中，可以调节营养配方110以使其中含有的脂肪更易于水解。示例性调节可以包括例如通过物理或化学方式(例如通过暴露于表面活性剂、表面活性剂样物质或蛋白酶)的超声处理、脂肪滴破坏或乳化的一种或多种。在一些实施方案中，营养配方110可针对有需要额外的LC-PUFA(例如DHA、EPA和/或AA)受试者开处方，例如，具有脂质消化不良和吸收不良、热量摄入减少、体重明显减轻、LC-PUFA缺乏的病症的受试者和/或患有包括囊性纤维化(CF)、慢性胰腺炎(CP)、手术、癌症、肝脏异常、胃肠功能障碍和发育不成熟的疾病的受试者。在一些实施方案中，受试者可能患有胰腺外分泌功能不全(EPI)，其水解长链甘油三酯的能力降低。在一些实施方案中，营养配方110可以包括为需要药物和/或营养配方110的受试者开据处方的至少一种药物，或者营养配方110本身可以是处方药物。

[0097] 营养配方110包括至少一种甘油三酯形式的脂肪，例如MCT和LCT。在一些实施方案中，营养配方110可以进一步包括至少一种营养物，其选自水，麦芽糖糊精，蛋白质，水解蛋白，氨基酸，肽，中链甘油三酯，甘油二酯，单酸甘油酯，玉米淀粉，鱼油，大豆油，菜籽油，棉籽油，向日葵油，橄榄油(油可以是精制的，也可以是未精制的)，可溶性纤维，卵磷脂，氯化镁，抗坏血酸钠，瓜尔胶，磷酸钙，盐，氯化胆碱，磷酸，柠檬酸钙，磷酸钠，牛磺酸，氧化镁，硫酸锌，氯化钾，烟酰胺，硫酸亚铁，泛酸钙，硫酸锰，盐酸吡哆醇，硫酸铜，一硝酸硫胺，β-胡萝卜素，核黄素，维生素A棕榈酸酯，叶酸，生物素，硒酸钠，氯化铬，碘化钾，钼酸钠，可溶性纤维，果糖寡糖，益生菌，柠檬酸，维生素A，维生素D，维生素E，维生素B_1，维生素B_2，维生素B_3，维生素B_5，维生素B_6，维生素B_7，维生素B_9和维生素B_{12}。示例性营养配方和系统在2013年2月

14日提交的国际专利申请号PCT/US2013/026063和2014年8月14日提交的美国专利申请号14/378,856中描述,这两件申请通过引用全文并入本文。

[0098] 营养配方110到装置200并最终到达受试者的流动由系统100的泵120控制。在一些实施方案中,泵120可以是蠕动泵,不过,可以使用任意适合类型的输液泵,例如弹性体泵,多通道泵,注射器泵和/或智能泵。营养配方110通过导管和/或装置200的流速可以由泵120设置和/或调节。在一些实施方案中,泵120可以包括处理器、显示器和/或启动器(例如按钮、旋钮、触摸屏等)来调整和控制系统100和装置200中的营养配方110的流速。泵120可以由医疗保健提供者和/或接受营养配方110的受试者调整和设定。泵120可以执行连续喂养、脉动喂养、间歇喂养、推注喂养和/或冲洗,并且流体的递送可以以自动地、半自动地或手动地进行设定或调节。

[0099] 在一些实施方案中,泵120可以是智能泵。泵120可基于来自系统100的定时或反馈来自动调节流速。泵120可以包括用户警报,以警告用户何时泵120的参数设置为落在指定限制之外。当营养配方110的实际流速超出为泵120的设定参数时,泵120可以发出警报。可以将所述参数存储在泵120的存储器(memory)中,或者可以进入和/或调整特定的递送方案。

[0100] 在其它实施方案中,系统100可以不包括泵120,而是可以根据使营养配方110流过装置200的重力的不同而改变。营养配方110的来源的相对位置可以允许营养配方110在单独的重力影响下流过管和装置200。例如,如图1所示,营养配方110的容器可放置在装置200上方和/或受试者上方。

[0101] 在其它实施方案中,泵120可以用注射器代替。可以给注射器填充营养配方110,且管或装置200中的营养配方110的流速可以经由使用注射器以手动、半自动或自动方式来设定和/或调节。例如,可以将营养配方110预先包装在安装在自动注射器样装置内的预填充注射器中。预包装配方还可以包含泵“发动机(engine)”(例如弹簧加载的活塞),并且可以用于通过装置200递送配方并且使将其递送至喂养导管。

[0102] 在其它实施方案中,系统100可使用任意适合的装置,例如球囊或其它可生成压力的装置来产生驱动营养配方110通过导管和/或装置200的压降或流动驱动力。

[0103] 图2示例根据本申请公开内容的示例性装置200。装置200可以包括具有入口212、腔室222和出口230的主体210。腔室222可以包含多个颗粒300。装置200可以进一步包括第一连接器240和第二连接器270,其被配置为与第一导管122和肠内导管124流体连接(fluidly connect)。在一些实施方案中,装置200可以包括入口过滤器250和出口过滤器260。例如,入口过滤器250可以位于入口212附近,而出口过滤器260可以位于出口230附近。在一些实施方案中,入口过滤器250和出口过滤器260可协作地限定腔室222,而在一些实施方案中,入口过滤器250和出口过滤器260中的任一个或两者可位于腔室222内部或外部。例如,可存在协同地限定腔室222的底面(floor)和顶面(ceiling)。底面和顶面可以限定在腔室222的顶部和底部的一个或多个开口和/或它们可以是多孔的以允许流体穿过进入腔室222中。入口过滤器250可以位于邻近入口212的腔室222顶面中的开口之上和/或出口过滤器260可以位于邻近出口230的腔室222的底面的开口的下方。在一些实施方案中,入口过滤器250可以位于腔室222内的顶面下方和/或出口过滤器260可位于腔室222内的底面上方,或其位置的任意组合。入口过滤器250和出口过滤器260可防止颗粒300离开装置200。另外

地或可替代地，过滤器可以防止异物进入装置200和/或肠内导管124。颗粒300可以位于腔室222中的入口过滤器250与出口过滤器260之间。当营养配方110流过装置200时，入口过滤器250和出口过滤器260可以将颗粒300保持在腔室222内。入口过滤器250和/或出口过滤器260中的较小孔口可有助于脂肪的乳化和分解。

[0104] 如图3A所示，主体210可以包括一个或多个另外的腔室。例如，主体210可以包括入口腔室214、用于保持入口过滤器250的入口过滤腔室218、用于保持出口过滤器260的出口过滤腔室224和/或出口腔室228。在一些实施方案中，入口过滤器250周长(perimeter)可以具有与入口过滤腔室218的内部周长大致相同的形状和大小。入口过滤器250可以经由例如摩擦配合、压力配合、揿压配合、扭转配合和/或超声焊接固定在过滤腔室218上。在一些实施方案中，入口过滤腔室218的周长可小于腔室222的内部周长。在一些实施方案中，入口过滤腔室218的周长可大于腔室222的周长，使得存在边缘部分，从而允许入口过滤器250保持抵靠腔室222和/或在腔室222之外。在其它实施方案中，入口过滤器250可置于入口腔室214或入口212中。在一些实施方案中，入口腔室214可成形为倒置的漏斗，随着其远离入口212延伸而变宽。入口腔室214的宽端的内部周长可小于入口过滤器腔室218的周长，使得边缘220可将入口过滤器250保持抵靠入口腔室214。在其它实施方案中，装置200可以不包括入口腔室214。

[0105] 出口过滤器260的布置可以具有与入口过滤器250的布置类似的构造。例如，在一些实施方案中，出口过滤器260的周长可以具有与出口过滤器腔室224的内部周长大致相同的形状和大小。出口过滤器260可通过例如摩擦配合、压力配合、揿压配合、扭转配合和/或超声焊接而固定在出口过滤腔室224中。在一些实施方案中，出口过滤腔室224的内部周长可以大于腔室222的内部周长，使得边缘226可以将出口过滤器260保持抵靠腔室222和/或在腔室222之外。在其它实施方案中，出口过滤器260可以位于出口腔腔室228中。在一些实施方案中，出口腔室228的内部周长可小于出口过滤腔室224的内部周长，使得边缘部分可将出口过滤器260保持抵靠腔室228和/或在腔室228之外。在其它实施方案中，主体210可以不包括出口腔室228。

[0106] 在一个实施方案中，主体210的内部区域可以被成形为中空圆柱体。在另一个实施方案中，主体210的内部区域可以被成形为例如中空截头圆锥或中空多边形棱柱(例如三角形、矩形、五边形、六边形或十边形棱柱)。周长的大小沿着装置200的长度可以是一致的，或者可以变化，例如锥形和/或喇叭形(flare)。壁可以是光滑或有纹理的。装置200的不同内部部分可具有不同的形状或纹理。在图3B中，主体210的外表面被成形为多边形棱柱，不过，外部可以具有任意适合的形状，例如圆柱形、多边形等。外表面可以具有一个或多个纹理区域、表面、压痕或隆起(ridge)以提供易于用户操作或抓握。如图3A和3B所示，内部和外部形状可以不相同，不过，在其它实施方案中，它们可以相同。主体210可以是任意适合的形状并且包括至少一个腔室222。在示例性实施方案中，腔室222可以具有圆形或椭圆形横截面。在示例性实施方案中，超过一个腔室222可以被包括在主体210中、串联或并联布置，并且可以流体连接。

[0107] 在一些实施方案中，主体210的横截面的内径可以在约0.5cm-约1.5cm，约0.5cm-约2cm，约1.5cm-约1.7cm，约2cm-约4cm，约4cm-约6cm，约6cm-约8cm，约8cm-约12cm，或约12cm-约15cm。在一些实施方案中，主体210的横截面的直径可以沿主体210的长度减小或增

加约1%-约5%，约5%-约10%，约10%-约20%，约20%-约30%，约30%-约40%，约40%-约50%，约1%-约10%，约1%-约20%，约1%-约30%，约1%-约40%，或约1%-约50%。主体210的长度可以在约1cm-约5cm，约2cm-约6cm，约4cm-约6cm，约4cm-约8cm，约1cm-约6cm，约1cm-约8cm，或约1cm-约10cm，且装置200的总长可以在约1.5cm-约6.5cm，约2cm-约6.5cm，约4.5cm-约6.5cm，约4.5cm-约8.5cm，约1.5cm-约6.5cm，约1.5cm-约8.5cm，约1.5cm-约12.5cm，约2.5cm-约15cm，约4.5cm-约15cm，约6.5cm-约15cm，约8.5cm-约15cm，约10cm-约15cm，或约1.5cm-约15cm。在一些实施方案中，腔室222的体积可以在约0.5mL-约2mL，约2mL-约5mL，约4mL-约6mL，约5mL-约8mL，约5mL-约10mL，约10mL-约15mL，约15mL-约20mL，约25mL-约30mL，约0.5mL-约4mL，约0.5mL-约5mL，约0.5mL-约6mL，约0.5mL-约8mL，约0.5mL-约10mL，约0.5mL-约15mL，约0.5mL-约20mL，约0.5mL-约25mL，或约0.5mL-约30mL。

[0108] 在一些实施方案中，入口过滤器250和出口过滤器260可以分别形成腔室222的顶端和底端。在这类实施方案中，腔室222沿主体210的纵轴的位置和/或腔室222的体积可以通过调整主体210内入口过滤器250和/或出口过滤器260的位置来调节。在一些实施方案中，主体210内部的总体积可以在约0.5mL-约2mL，约2mL-约5mL，约5mL-约10mL，约10mL-约15mL，约15mL-约20mL，约25mL-约30mL，约0.5mL-约10mL，约0.5mL-约15mL，约0.5mL-约20mL，约0.5mL-约25mL，或约0.5mL-约30mL。

[0109] 在一些实施方案中，装置200可以包括第一连接器240，其被配置成将第一导管122连接到主体210以便将营养配方110递送到装置200。第一连接器240可以包括入口242以接收营养配方110、出口246和流体连接两者的通道244。第一连接器240可以包括配置为将第一连接器240附接到主体210的配合(fitting)部分248。在一些实施方案中，入口242通常可以是圆柱体、漏斗或截头圆锥体的形状，并且可以被设计成与任意适合的标准化连接器(例如ENFit™连接器)相匹配。在一些实施方案中，通道244可将入口242流体连接至主体210的入口212。在一些实施方案中，入口242或入口242和通道244可以形成阴配件(female fitting)，其配置成与连接到第一导管122的阳配件(male fitting)相配合。或者，第一连接器240的外表面可以形成阳配件，其被配置为与连接到第一导管122的阴配件相配合。阳配件和阴配件可以通过任意适合的机械方式配合，例如摩擦配合、压力配合、扭转配合、揿压配合、包覆成型(overmolding)或模塑、热粘合、粘合结合和/或焊接。事实上，第一连接器240可以具有用于将装置200连接到管122的任意适合的大小和形状。

[0110] 在一些实施方案中，主体210可以包括凹陷部分216，并且第一连接器240的配合部分248可以形成互补突起，或反之亦然，以连接这两个部分。第一连接器240可以通过摩擦配合、扭转配合、揿压配合、卡扣、压力配合、包覆成型或模塑、热粘合、粘合结合和/或焊接而连接到主体210。例如，第一连接器240可以被推动和/或扭转抵靠主体210，直到配合部分248邻接凹陷部分216。在其它实施方案中，第一连接器240和主体210可以经由螺旋结构连接。例如，第一连接器240和主体210可以包含一组互补螺纹(screw thread)，使得第一连接器240可以通过将第一连接器240拧入主体210而紧固到主体210上。在一些实施方案中，入口212的外壁的周长可以大于通道244的内部周长的周长。例如，如图3A所示，入口212的边缘可以被推动或可以邻接通道244的开口，此时第一连接器240和主体210适当地配合并且连接。一旦第一连接器240的入口242和通道244与主体210的入口212流体连接，则营养配方110就可以从第一导管122通过第一连接器240，且流入主体210。

[0111] 尽管图3A描绘了单独的第一连接器240，但是在一些实施方案中，主体210可以直接连接到第一导管122，并且可以不需要单独的第一连接器240。尽管流体路径被示出为延伸穿过入口242、通道244和入口212，但是可以设想，该路径也可以包括其它部分或者可以在其它实施方案中形成为单个部分。

[0112] 在一些实施方案中，入口242的直径可以在约4mm-约7mm，约5mm-约10mm，或约4mm-约10mm；入口212的直径可以在约1mm-约3mm，约2mm-约4mm，约3mm-约5mm，或约1mm-约5mm；入口过滤器腔室214的直径可以在约8mm-约12mm，约12mm-约15mm，约15mm-约18mm，或约8mm-约18mm；出口过滤器腔室224的直径可以在约10mm-约14mm，约14mm-约17mm，约17mm-约20mm，或约10mm-约20mm；出口230的直径可以在约10mm-约15mm，约15mm-约20mm，约20mm-约25mm，或约10mm-约25mm；且配合通道234的直径可以在约12mm-约16mm，约16mm-约20mm，约20mm-约24mm，约24mm-约28mm，或约12mm-约28mm。

[0113] 在一些实施方案中，第二连接器270可用于将装置200连接到肠内导管124。主体210可包括环绕出口230的边缘232，且边缘232可具有用于将主体210连接到第二连接器270的配合通道234。如图4A中所示，第二连接器270可以包含入口272、入口腔室274和出口282。在一些实施方案中，第二连接器270可以包括边缘276和从边缘276突出向入口272的突起元件278。在一些实施方案中，第二连接器270可以通过摩擦配合、压配合、扭转配合、卡扣、揿压配合、包覆成型/模塑、热粘合、粘合结合和/或焊接而连接到主体210。例如，第二连接器270的入口腔室274的外部周长可以在大小和形状上相当于主体210的出口腔室228的内部周长，使得第二连接器270的入口腔室274可以被推动、扭转或以其它方式接收在主体210的出口腔室228内。在一些实施方案中，边缘276可以被推动和/或可以邻接主体210的边缘232，并且突出元件278可以装配到配合通道234中。如图4B中所示，突出元件278的横截面是渐缩的并且补充配合通道234的锥形形状，然而，突出元件278可以具有任何形状，例如矩形，三角形，半圆形，多边形，喇叭形(flared)，球状形状或圆锥形，它们具有用于与配合通道234配合的预定尺寸和角度。在一些实施方案中，配合通道234和突出元件278的横截面的周长可以是相似形状或互补的。

[0114] 在一些实施方案中，第二连接器270的入口272和主体210的出口230的周长可以具有类似的形状，例如圆形，椭圆形，矩形，五边形或六边形，并且可以彼此匹配。在一些实施方案中，如图4C中所示，第二连接器270可以是具有一个或多个阶梯式管状部分的阳连接器。阶梯式管状部分可以成形为中空圆柱体或中空截头圆锥体，其外部周长随着每个附加步骤而减小。第二连接器270可以配置成连接到肠内导管124的阴配件。例如，第二连接器270的阶梯式管状部分可以通过例如摩擦配合、扭转配合、揿压配合、卡扣和/或压力配合装配到肠内导管124的阴连接器的凹陷中。在其它实施方案中，第二连接器270可以具有任意适合的形状，例如圆锥体，截头圆锥体或圆柱体，并且可以被设计为匹配任意适合的标准化连接器，例如ENFit™连接器，并且可以是光滑的或可以包括一个或多个隆起以便于连接到肠内导管124。在一些实施方案中，第二连接器270可以是用于连接到肠内到管124的阳部分(male portion)的阴部分(female portion)。事实上，第二连接器270可以有任意用于将装置200连接到肠内导管124的适合的大小和形状。

[0115] 在一些实施方案中，第一连接器240和第二连接器270中的至少一个可以是任意适合的标准化连接器，例如ENFit™连接器。

[0116] 在一些实施方案中，配合通道234的直径可以在约12mm-约16mm，约16mm-约20mm，约20mm-约24mm，约24mm-约28mm，或约12mm-约28mm；入口272和入口腔室274的内径可以在约4.5mm-约8mm，约8mm-约13mm，约13mm-约15mm，约15mm-约18mm，或约4.5mm-约18mm，且入口272和入口腔室274的外径可以在约6mm-约10mm，约10mm-约14mm，约14mm-约18mm，约18mm-约21mm，或约6mm-约21mm；出口282的直径可以在约0.5mm-约1.5，约1.5mm-约2.5mm，约2.5mm-约3.5mm，或约0.5mm-约3.5mm；且边缘276的直径可以在约7mm-约10mm，约10mm-约15mm，约15mm-约20mm，约20mm-约25mm，约22mm-约26mm，约25mm-约30mm，或约7mm-约30mm。

[0117] 尽管图4A-4C描绘了单独的第二连接器270；但是第二连接器270可以不是主体210的单独元件。例如，第二连接器270可整体形成为主体210的一部分，使得主体210直接与肠内导管124连接。尽管显示流体路径为延伸穿过出口230、入口272、入口腔室274和出口282，但是预期该路径也可以包括其它部分或者可以在其它实施方案中形成为单个部分。

[0118] 在一些实施方案中，装置200的尺寸或大小可基于装置200的特定应用来选择。例如，可以选择入口212、入口242、入口过滤器250、腔室222、出口过滤器260和出口282的直径以及腔室222和主体210的长度和大小以用于将营养配方110喂养到特定的受试者。例如，用于喂养婴儿的装置200的尺寸或大小可以小于喂养年轻人和成人的装置的尺寸或大小。在一些实施方案中，装置200的尺寸或大小可以至少部分基于下述进行选择：意图要用于将营养配方110喂养给受试者的装置的时间量、被喂养给受试者的营养配方110的流速或体积，或者所述装置是否预期连接到泵上。例如，用于过夜肠内喂养程序的装置200的尺寸或大小可以小于用于营养配方110的较短或较快的肠内喂养程序的尺寸或大小，或者较大的装置可以用于营养配方110的较大体积或较快的预期流速。

[0119] 在一些实施方案中，超过一个装置200可以串联。例如，第一装置200的第二连接器270可以连接至第二装置200的第一连接器240。对于另一个实例，导管的第一端可以连接至第一装置200的第二连接器270并且可以连接至第二装置200的第一连接器240，使得营养配方从第一装置200流至第二装置200。

[0120] 在一些实施方案中，装置200的主体210、第一连接器240和第二连接器270可以由相同材料制成。在一些实施方案中，装置200的主体210、第一连接器240和第二连接器270可以由具有不同物理、机械或化学特征，例如，柔顺性，弹性，拉伸强度，韧性，颜色，透明度，耐化学性和/或耐热性的不同材料制成，或者这些部件可以由材料的组合形成。在一些实施方案中，装置200的材料可以是医用级生物相容性塑料。在一些实施方案中，装置200可以是可消毒的，并且装置200的材料可以是耐高压加热的(autoclavable)塑料，例如聚乙烯，聚丙烯或聚碳酸酯。在一些实施方案中，主体210，第一连接器240和第二连接器270可以经由注塑或附加制造技术例如3D打印来制造。

[0121] 在一个示例性实施方案中，装置200的主体210由透明塑料制成，使得主体210的腔室222内部的多个颗粒300对使用者可见。包含在装置200中的颗粒300具有固定在它们表面上的脂肪酶，并且当营养配方110流过腔室222和颗粒300时，固定的脂肪酶水解在营养配方110中的脂肪和甘油三酯，包括具有LC-PUFA的甘油三酯，将它们分解成单酸甘油酯和游离脂肪酸。包含在腔室222中的颗粒300在下面进一步详细讨论。

[0122] 如图5中所示，在一些实施方案中，颗粒300的的示例性颗粒310可以形成为基本上球形的小珠(bead)。在一些实施方案中，颗粒310可以具有的直径在约100μm-约800μm，约

100μm-约700μm，约100μm-约600μm，约100μm-约500μm，约100μm-约400μm，约100μm-约300μm，约100μm-约200μm，约200μm-约800μm，约200μm-约700μm，约200μm-约600μm，约200μm-约500μm，约200μm-约400μm，约200μm-约300μm，约300μm-约800μm，约300μm-约700μm，约300μm-约600μm，约300μm-约500μm，约300μm-约400μm，约400μm-约800μm，约400μm-约700μm，约400μm-约600μm，约400μm-约500μm，约500μm-约800μm，约500μm-约700μm，约500μm-约600μm，或约600μm-约800μm。在其它实施方案中，颗粒310可以是随机形状的或不规则颗粒，或可以是椭圆形、长方形(oblong)、环形(donut-shaped)、菱形、多边形、细长形或任意其它适合的形状。颗粒310可以具有光滑或有纹理的表面。颗粒310可以成形以便增加或减小其表面积。颗粒300可以由各个颗粒310形成，它们各自可以具有基本上相同的形状和/或表面，或可以具有两种或更多种不同的形状和/或表面的组合。

[0123] 在一些实施方案中，颗粒300具有大致相同的直径。或者，颗粒300可以按照偏态分布或正态分布具有不同的直径。在一些实施方案中，颗粒300的平均直径可以在约250μm-约500μm—例如约260μm或约460μm范围内—，并且可以遵循正态分布。在一些实施方案中，颗粒300的直径的偏态分布分布可以具有落在约100μm-约800μm之间的平均直径或中值直径。在一些实施方案中，可以通过筛分过程预先选择颗粒300以过滤出直径小于下限尺寸阈值(lower size threshold)和/或大于上限尺寸阈值(upper size threshold)的颗粒。筛分可以允许更多地控制和操纵颗粒300的大小和粒径分布。例如，选自一种筛分过程的颗粒300可以具有更窄的直径分布和/或更大或更小的平均值或中值直径(与在筛分过程之前的颗粒300相比)。在一些实施方案中，颗粒300的平均值或中值直径可以约为100μm、约150μm、约200μm、约250μm、约300μm、约350μm、约400μm、约450μm或约500μm。在一些实施方案中，可能存在细粉(fines)(小得多的颗粒，例如具有小于约50μm的直径)，而在其它实施方案中，装置200中包括的颗粒300可能不存在细粉。例如，作为处方的结果或由于反应器容器的流体动力学的结果，在制造较大的颗粒300期间可以制造或可能出现细粉。在制造较大的颗粒300的同时可能会出现细粉，并且可能会被除去或残留在颗粒混合物中，或者细粉可能被单独制造并添加到较大的颗粒300中，例如增加每单位体积的总表面积或允许适当的流速，其在一些实施方案中，这可以提高水解效率。

[0124] 在一些实施方案中，颗粒300可以由颗粒的不同子部分形成，并且每个子部分可以具有不同的中值或平均直径或不同的直径分布。例如，在这样的实施方案中，颗粒300可以具有双峰或多峰分布。

[0125] 颗粒300可以由任意适合的材料例如聚合物材料、金属等制成。在一些实施方案中，颗粒300可以由丙烯酸酯聚合物或聚丙烯酸脂类制成。在一些实施方案中，颗粒300可以由多种不同单体形成的共聚物制成。例如，颗粒300可以由具有三种单体的共聚物制成，所述三种单体例如乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)、甲基丙烯酸丁酯(BMA)和甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)。在一些实施方案中，EGDMA可以占共聚物组成的约25％-约99％重量，例如，约50％-约60％重量。在一些实施方案中，BMA可以占共聚物组成的约1％-约75％重量，例如，约30％-约45％重量。示例性实施方案可以分别包含90％和9％；分别为60％和39％或分别为58％和41％的EGDMA和BMA水平。在一些实施方案中，GMA可以占共聚物组成的约0.01％-约0.1％，约0.1％-约1％，约1％-约2％，约2％-约5％，约5％-约8％，约8％-约10％，约10％-约15％，约15％-约20％，约0.01％-约10％，约0.01％-约15％，或约0.01％-约20％重

量。示例性实施方案可以包含0%、0.25%、1%、2%或5%的环氧化物水平(例如GMA)。

[0126] 在一些实施方案中,颗粒300可由苯乙烯聚合物或苯乙烯,己内酯聚合物或己内酯,聚二乙烯基苯聚合物或聚二乙烯基苯,聚酰胺聚合物或聚酰胺,聚碳酸酯聚合物或聚碳酸酯,聚丙烯聚合物或聚丙烯,聚氨酯聚合物或聚氨酯,聚乙烯聚合物或聚乙烯,甲基丙烯酸酯聚合物或甲基丙烯酸酯,二乙烯基苯(DVB)聚合物或二乙烯基苯,或二氧化硅制成。例如,用于制造颗粒300的其它示例性类型的聚合物可以包括选自聚甲基丙烯酸酯,聚丙烯酸酯,聚氨酯,聚碳酸酯,聚二乙烯基苯,己内酯,聚苯乙烯,聚乙烯,聚丙烯,聚氨酯,聚酰胺和聚二乙烯基苯单体中的一种或多种。

[0127] 在一些实施方案中,颗粒300可以在装置200的制造期间预先选择并包装在装置200中。在一些实施方案中,在用于系统100之前,颗粒300可以在干燥条件下包装并放置在装置200的腔室222中。例如,根据装置200的预期用途的不同,可以改变或选择颗粒300的大小、类型或大小分布,并且用户可以根据具体用途的不同将必要的颗粒300包装在装置200中。在装置200中制造和/或包装时,颗粒300的湿度水平可以为颗粒300的全部组成中的下述范围的水:约0.1%-约1%,约1%-约2%,约2%-约3%,约3%-约4%,约4%-约5%,约0.1%-约2%,约0.1%-约3%,约0.1%-约4%或约0.1%-约5%。

[0128] 在一些实施方案中,颗粒300的聚合物材料可以不溶于酸性、碱性、含水和/或有机溶剂。在一些实施方案中,颗粒300可以分散或悬浮在水性溶剂、有机溶剂和/或乳液中,例如水包油型或油包水型乳液。在示例性实施例中,当营养配方110被泵120驱动或通过重力流过腔室222时,颗粒300可以分散或悬浮在营养配方110中,并且可以在营养配方110的流体动力学和/或随机布朗运动的影响下移动。

[0129] 在一些实施方案中,颗粒300可以在分散或悬浮在溶剂中时溶胀。如本文所述,颗粒300的溶胀可以是指颗粒300的体积增加,至少部分是由于颗粒300对溶剂的吸收所致。根据颗粒300的组成(例如聚合物材料)、颗粒300的孔隙率和/或溶剂的组成的不同,颗粒300在润湿时可能溶胀到不同的程度。例如,溶胀量可能因溶液条件而异。极性溶剂(例如乙醇或丙酮)中的小珠溶胀可能更大,而在水和基于水的溶液中小珠溶胀可能更小。例如,颗粒300在水溶液中溶胀约1%-约25%,在有机溶剂中例如乙醇、异丙醇或丙酮中溶胀约50%-约100%。在一些实施方案中,当颗粒300分散或悬浮在营养配方110中时,颗粒300的溶胀量可能取决于营养配方110的脂肪含量、蛋白质含量、维生素含量、离子含量等的组成。在一些实施方案中,营养配方110中的颗粒300的溶胀量可能是最小的或不存在。在一些实施方案中,营养配方110中颗粒300的溶胀量可小于原始干体积的约1%,约2%,约5%,约10%,约20%,约30%,约40%或约50%。

[0130] 如图6A中所示,在一些实施方案中,主体210的腔室222可以包括在干燥条件下未被颗粒300占据的顶部空间223。当颗粒300干燥时,腔室222可以填充颗粒300,例如含有少于5%重量的水。例如,当在营养配方110流入室222之前颗粒300被干燥时,顶部空间223可以占据腔室222体积的约0-约5%,约5%-约10%,约5%-约15%,约10%-约15%,约15%-约20%,约20%-约30%,约30%-约40%,约40%-约50%,约5%-约20%,约5%-约30%,约5%-约40%,约5%-约50%,或约0-约50%。顶部空间223的初始干燥体积取决于包装在牵涉222中的颗粒300的数量或体积,并且在一些实施方案中,可以基于暴露于液体时颗粒300溶胀的偏好选择。

[0131] 溶胀可影响包括在腔室222中的颗粒300的数量和/或腔室222的填充水平。在颗粒300具有溶胀倾向的实施方案中，当干颗粒300载入腔室222时，可在腔室222中留下足够的顶部空间，一旦营养配方被导入装置200并且颗粒300被润湿，则允许出现溶胀的空间。在腔室222中具有颗粒300上方的不足顶部空间的装置可能随着颗粒300溶胀而增加流动阻塞的风险，导致对腔室222内包含颗粒300的入口和出口过滤器250、260的压力增加。根据用于形成颗粒300的材料的不同，溶胀倾向可能根据所用的营养配方110的类型的不同而更高或更低。在一些实施方案中，使用前，顶部空间223的体积可能取决于营养配方110的组成。并且，在一些实施方案中，颗粒300的类型或顶部空间223的体积可以至少部分地根据与装置200一起使用的营养配方110的类型来选择。

[0132] 如图6B中所示，在一些实施方案中，当营养配方110流过腔室222时，顶部空间223可以被其中悬浮颗粒300的营养配方110占据。例如，当营养配方110流过腔室222时，颗粒300可以与营养配方110混合并且可以在营养配方110中移动，使得在干燥条件下未被颗粒300占据的顶部空间的体积可以被填充为营养配方110，且颗粒300分散以填充腔室222。并入顶部空间223可以给腔室222中的颗粒300空间，以便在营养配方110流动动力学影响下运动和移动/或与营养配方110混合。在一些实施方案中，包括顶部空间223可以有利于沟流(channeling)或分流(shunting)减少，或者有利于营养配方110经过颗粒分布，其通过允许颗粒300移动、流动和/或混合而不是抵靠出口过滤器260变得被充满(packed)来进行。或者，包括过多的顶部空间223还可以导致营养配方110围绕颗粒300沟流，特别是当装置200沿水平定向(oriented)时。例如，当装置200水平定位时，颗粒300可以漂浮中营养配方110顶部，从而保留了颗粒300下的通道。作为结果，营养配方110可以在颗粒300下传送并且流过，从而能够降低水解效率。另外，通过减少在装置200中颗粒300的量以提供更多的顶部空间，还减少了在装置200中脂肪酶的量，因为脂肪酶与颗粒300结合。作为结果，过多的顶部空间223可以导致对于给定量的营养配方110的有效水解减少，因为是脂肪酶与颗粒300结合，从而分解了营养配方110。保留过多的顶部空间223是指几乎没有颗粒300包含在腔室222内，且由此在腔室222内包含较少的脂肪酶，使得颗粒300过少而几乎不能使营养配方110中的甘油三酯全部水解或大部分水解。

[0133] 在一些实施方案中，当颗粒300悬浮在营养配方110中时经历最小程度的溶胀或不存在溶胀，并且因此当营养配方110流过腔室222时，颗粒300在腔室222中移动的空间可以基本上与腔室222中最初的顶部空间223的体积相同。在一些实施方案中，颗粒300在暴露于营养配方110时可以溶胀，且由此当营养配方110流过腔室222时，颗粒300的溶胀可能部分地减小颗粒300在腔室222内移动的空间。例如，如果在干燥条件下，当营养配方110流过腔室222时，顶部空间223占据腔室222体积的约10％，并且颗粒300占腔室222容积的约90％，颗粒300的溶胀可能导致颗粒300占据腔室222体积的另外5％，从而减少了遗留给颗粒300移动的空间-约为腔室222体积的5％。具有用于颗粒300移动的更多空间可以增加颗粒300在腔室222中的运动性。因此，在一实施方案中，颗粒300的溶胀可以减少相对于原始干体积的颗粒300的运动性。

[0134] 在一些实施方案中，如图6B所示，在溶胀时，颗粒300可能变得被充满，导致颗粒300的表面之间的摩擦，这可能限制或影响颗粒300的一些或全部的流动或运动。顶部空间223不足可能导致由于颗粒300的充满(packing)而引起的压力增加，这可能导致营养配方

110在使用过程中堵塞或流速降低。在其它实施方案中，颗粒300在悬浮于营养配方110时不会溶胀。在一些实施方案中，当暴露于营养配方110时，颗粒300可能不需要同样(as much)移动。在这种情况下，如果基本上不存在颗粒300的溶胀，则腔室222可以不包括顶部空间223，或者可以包括更少的顶部空间。在一些实施方案中，颗粒300可能易于溶胀，并且腔室222可具有预定体积的顶部空间223，其在使用期间颗粒300溶胀时变得基本上被填充或部分填充。在这样的实施方案中，可以并入足够的顶部空间223以允许颗粒300在润湿时溶胀的空间并且允许颗粒300之间的足够空间以允许营养配方110在使用期间流过颗粒300的空间。

[0135] 预实验已经证明，当颗粒300溶胀并且彼此充满时，过量填注具有颗粒300的腔室222并且没有留下足够的顶部空间223可能导致堵塞或流动阻塞。在示例性试验运行中，将1.2g颗粒300填充到具有内径约1.56cm、高度约1.94cm、体积约3.70mL的3.70mL腔室222中。这在腔室222中在颗粒300上方留下约1/32至约2/32英寸的顶部空间223。以120mL/hr的泵设定使半元素(semi-elemental)营养配方流过装置200。在这些条件下，预计约500mL营养配方将在约4hr和10min内递送。在1.2g填充水平下，通过装置200观察到显著较慢的流速。在接下来的运行中，填充重量减小到1.1g的颗粒300，然后减少至1.0g的颗粒300，使腔室222中的顶部空间223的量分别逐步增加到大约3/32英寸和大约4/32英寸。每个填充水平进行两次运行。结果如下所示。将装置200中的颗粒300的量从1.2g减少到1.1g或1.0g(提供略微更多的顶部空间)，基于泵设置产生更符合预期流速的流速，表明减少或消除了流动阻塞。颗粒300的减少量显然没有影响有效性。

[0136] 表0.颗粒填充量和运行时间

[0137]

颗粒填充量	运行时间
1.2g	4hr 32min
1.2g	5hr 54min
1.1g	4hr 2min
1.1g	4hr 0min
1.0g	4hr 3min
1.0g	4hr 12min

[0138] 尽管上述填充水平测试涉及重量方面的颗粒填充量并且描述了当腔室222填充有一定重量的颗粒时提供的顶部空间的量，但应理解，如果腔室222的大小改变，或者如果使用不同大小或密度的颗粒，则用颗粒的示例性重量填充腔室222可产生不同量的顶部空间。顶部空间取决于腔室的大小和体积以及颗粒的大小、类型和数量。

[0139] 颗粒填充重量与顶部空间的比例还取决于颗粒的密度。尽管可以使用顶部空间量的直接测量和观察来填充装置200的腔室222，但是使用重量来填充装置200可以减小可能由颗粒300上的静电引起的填充可变性。静电可能导致颗粒300开始在腔室222中占据更多的空间，但是，在颗粒300被允许沉降并且静电被允许消散之后，颗粒300可以压缩并占据腔室222中更少的空间，最终提供比顶部空间223初始视觉观察时预期的更多的顶部空间223。在一些实施方案中，使用重量来评价填充水平可以有助于控制静电的存在。另外或可替代选择地，在填充之前，可以在颗粒300上使用除静电措施。

[0140] 然而，如上所述，填充不足(under-filling)装置200并留下过多顶部空间223可能导致脂肪水解减少。在预填充水平测试中，装置200填充有不同量的颗粒300，范围从1.1g至0.6g。1.1g填充水平的水解百分比校准为100％。相对于1.1g填充水平(其设定为100％)，0.8g和0.6g填充水平分别显示77％和65％的降低的水解。

[0141] 如上所述，颗粒300暴露于其中的溶液的含量可影响颗粒300的溶胀。因此，根据颗粒300所暴露的营养配方110的类型和含量的不同，颗粒300可以被不同的量溶胀。进行初步研究以评价示例性颗粒300在暴露于水、乙醇和两种不同营养配方，即雀巢的产品**Peptamen®**和Abbott的产品**TwoCal®**HN时的示例性颗粒300的溶胀。在这种实验中，大约10到20个颗粒300被放置到4个不同的100μm筛网过滤器中的每一个上。在X和Y方向上在显微镜下测量每个过滤器上的颗粒300的样品，以确定干燥状态下给定样品中每个颗粒300的大小。然后，将相应颗粒样品仍然在其各自上的过滤器谨慎地放入它们自己的过滤器容纳室中。将每个过滤器和相应的颗粒暴露于4种溶液之一(水、乙醇、**Peptamen®**或**TwoCal®**)。使每种溶液以120mL/hr的泵流速通过相应的过滤器泵送30分钟。在暴露30分钟后，将具有相应颗粒(仍在过滤器顶部)的过滤器放回到显微镜下，并且再次在X和Y方向上测量每个过滤器上的每个颗粒以确定处于湿润状态的颗粒的大小。由于在实验过程中滤器上的颗粒发生了移动，因此没有跟踪任何单个颗粒的溶胀。相反，在暴露于相应溶液之前和之后测量每个过滤器上10-20个颗粒的样品的每个颗粒，并且比较每个颗粒样品在润湿之前和之后样品中每个颗粒的平均测量值。结果如下表1所示。如所证明的，即使使用相同的颗粒类型，不同的溶液(或不同的营养配方)也可能引起不同量的溶胀发生。

[0142] 表1.暴露于溶液后的颗粒溶胀

[0143]

湿润剂	湿润前(平均大小 μm)	湿润后(平均大小 μm)	平均δ(μm)	%差异
水	197	212	15	8
TwoCal HN®	188	210	22	12
Peptamen®	192	217	25	13
乙醇	171	196	25	15

[0144] 在一些实施方案中，处于或低于某些阈值量下溶胀的颗粒300可以用于装置200。例如，可以选择在其干燥状态及其湿润状态下具有15％或以下、20％或以下、25％或以下或30％或以下的百分比差异的颗粒300。

[0145] 在一些实施方案中，装置200可填充有颗粒300，以适应当装置200使用不同类型的营养配方110时可能发生的不同量的溶胀。例如，腔室222的填充水平以及因此顶部空间223可以基于当与其它类型相营养配方相比引起最大平均溶胀量的颗粒300的颗粒300暴露于营养配方时发生的溶胀量来确定。在这样的实施方案中，所提供的颗粒300的量或顶部空间223可以适应甚至这种最大量的溶胀。在其它实施方案中，腔室222可填充一定量的颗粒300，其提供一定量的顶部空间223以适应与特定营养配方110或特定类别的营养配方的使

用。该特定的营养配方110或特定类别的营养配方可以包含在颗粒300中引起一定量溶胀的类型的溶剂，并且因此为该营养配方或配方类别定制的装置200可以包括一定量的颗粒300和/或顶部空间223能够适应典型地伴随该特定配方或配方类型发生的溶胀范围。在这样的实施方案中，装置200可以与用于该特定配方或配方类别的使用说明书一起包装。或者，所述装置可以与该特定营养配方一起销售。

[0146] 腔室222中的颗粒300的绝对数量可以取决于颗粒300的直径、形状和大小分布以及腔室222的体积。在一些实施方案中，颗粒300之间可能存在空间且颗粒300可能不那么紧密，或者，在一些实施方案中，在颗粒300之间可能存在更少的空间且颗粒300可能更靠近一起。例如，当放置在一起时，球形颗粒300可以在相邻颗粒之间具有空间，并且因此在考虑到顶部空间223之后，颗粒300可以不占据腔室222中的全部空间或腔室222中的空间。例如，颗粒300的总体积可能占腔室222中空间的约50％-约100％，约90％-约95％，约85％-约95％，约85％-约90％，约80％-约85％，约70％-约80％，约60％-约70％，约50％-约60％，约80％-约95％，约70％-约95％，约60％-约95％，约60％-约100％，约70％-约100％，约80％-约100％，或约90％-约100％。在一些实施方案中，腔室220中颗粒300的数量可以在约10,000/mL-约25,000/mL，约25,000/mL-约50,000/mL，约50,000/mL-约75,000/mL，约75,000/mL-约100,000/mL，约100,000/mL-约200,000/mL，约200,000/mL-约300,000/mL，约300,000/mL-约400,000/mL，约400,000/mL-约500,000/mL，约500,000/mL-约600,000/mL，约600,000/mL-约700,000/mL，约700,000/mL-约800,000/mL，约800,000/mL-约900,000/mL，或约10,000/mL-约1,000,000/mL，视颗粒大小和分布的不同而定。

[0147] 在一些实施方案中，装置200中的颗粒300可以由具有不同中值或平均直径的不同组的颗粒制成，并且腔室222可以包含来自每个大小组的不同数量的颗粒300。在一些实施方案中，具有不同中值或平均直径的不同组颗粒可以在腔室222中混合在一起和/或随机分布。在其它实施方案中，不同大小组的颗粒300可以基本上分层隔离，至少在使用前处于干燥状态。

[0148] 在一些实施方案中，单个颗粒300的质量密度可能变化也可能不变化。颗粒300的质量密度可以通过调节形成颗粒300的材料，通过改变颗粒300的共聚物的单体成分，通过调节颗粒300的孔和/或通道的大小和直径和/或通过引入颗粒300中的空隙、孔隙或空心来调节。在一些实施方案中，颗粒300可具有不同的质量密度。在一些实施方案中，如果将装置200放置在具有出口230或出口282朝下的垂直位置，当营养配方110流过腔室222时，具有比营养配方110更大质量密度的颗粒300可能倾向于朝向出口过滤器260流动或移动并且具有比营养配方110更小的质量密度的颗粒300可能倾向于朝向入口过滤器250漂浮或移动。在一些实施方案中，具有比营养配方110更大的质量密度的颗粒300可沿出口过滤器260收集并且可能堵塞出口过滤器260的孔的一些。在一些实施方案中，具有质量密度小于营养配方110的颗粒300可能沿入口过滤器250收集并且可能堵塞入口过滤器250的孔的一些。

[0149] 在一些实施方案中，可以选择颗粒300的质量密度以更紧密地匹配营养配方110的密度，使得颗粒300可以分散或悬浮在营养配方110中，并且可以随着营养配方110的流体动力学更多地移动。在一些实施方案中，颗粒300可以分散或悬浮在营养配方110中，并且可以根据装置200的定向(orientation)的不同随着营养配方110的流体动力学更多地移动。这可以降低颗粒300在入口过滤器250或出口过滤器260处收集的倾向，并且可以促进颗粒的

更集中或分散的分布。

[0150] 在一些实施方案中，具有不同中值或平均直径的不同组的颗粒300可以具有不同的质量密度。这可以通过促进营养配方110中颗粒的更分散分布来减少对过滤器堵塞的关注。在一些实施方案中，颗粒300可以分成一组或多组，其具有的平均质量密度基本上等于营养配方110的平均质量密度、小于营养配方110的平均质量密度和高于营养配方110的平均质量密度。在一些实施方案中，约相同大小或具有约相同的中值或平均直径或其直径遵循相同分布的颗粒300可具有约相同或可具有不同的质量密度。在一些实施方案中，例如，腔室222中的颗粒300的质量密度可以在约0.25g/mL-约0.36g/mL，约0.25g/mL-约0.5g/mL，约0.5g/mL-约0.8g/mL，约0.8g/mL-约1.0g/mL，或约1.0g/mL-约1.5g/mL。

[0151] 如图7A中所示，单个颗粒310的表面通常可以是光滑的。在另一个实施方案中，如图7B中所示，颗粒310的表面可以是不平的、不规则的或有纹理的，并且可以包括例如凹槽、通道、凹痕、凸起和/或孔。在一些实施方案中，颗粒310表面上的孔和/或凹槽的深度和/或直径可以在约1nm-约10nm，约10nm-约50nm，约50nm-约100nm，约100nm-约250nm，约250nm-约500nm，约500nm-约1μm，约1μm-约5μm，约5μm-约10μm，约10μm-约20μm，约20μm-约30μm，约30μm-约40μm，约40μm-约50μm，约10nm-约50μm，或约1nm-约50μm。在一些实施方案中，颗粒310表面上的凹槽和/或孔可以形成任意随机的几何形状，可以不规则地分布于表面上，可以规则地成形和/或可以规则地分布。在一些实施方案中，所述凹槽和/或孔的大小可以取决于颗粒310的聚合物材料的组成。不光滑颗粒310可以具有大于具有相同直径的相同形状的光滑颗粒310的表面积。

[0152] 在一些实施方案中，腔室222中的颗粒300可以包括图7A中所示的多个颗粒310。在一些实施方案中，腔室222中的颗粒300可以包括图7B中所示的多个颗粒310。在其它实施方案中，腔室222中的颗粒300可以包括图7A中所示的颗粒310和图7B中所示的颗粒310的混合物。

[0153] 图7C和7D显示了颗粒310的示例性横截面。在一些实施方案中，颗粒310的内部通常可以是致密或实体，如图7C中所示。如图7D中所示，在一些实施方案中，颗粒310的内部可以是多孔的并且可以具有纳米级、微观和/或宏观结构，例如，诸如孔和/或通道。在一些实施方案中，通道的孔和/或横截面可以是，例如，通常为圆形、椭圆形或不规则形状的几何形状。在一些实施方案中，所述孔和/或通道可以具有网络型形态，其可以是无序的或组装成有序的阵列。在一些实施方案中，所述孔和/或通道的表面可以是不均匀的、不规则的或纹理化的，并且可以类似于颗粒310的外表面。在一些实施方案中，尺寸例如所述孔和/或通道的直径和/或周长可以沿孔和/或通道的长度变化，并且可以根据颗粒310的组成和/或颗粒310悬浮在其中环境而变化。在一些实施方案中，当颗粒310悬浮在溶剂例如营养配方110中时，尺寸例如孔或通道的直径和/或周长可增加或减少。在一些实施方案中，颗粒310的孔和/或通道可以或可以不与颗粒310的表面连接，可以从表面延伸通过颗粒310到表面，或者可以在颗粒310内延伸离散的长度。

[0154] 对于多孔颗粒310，如在图7D中所示，颗粒310的总表面积可以通过内部孔和/或通道的存在而增加，并且可以部分取决于大小，例如孔和/或通道的直径和/或周长。在一些实施方案中，颗粒310中的孔和/或通道的横截面的直径可以在约1nm-约10nm，约10nm-约50nm，约50nm-约100nm，约100nm-约250nm，约250nm-约500nm，约500nm-约1μm，约1μm-约5μ

m，约5μm-约10μm，约10μm-约20μm，约20μm-约30μm，约30μm-约40μm，约40μm-约50μm，约10nm-约50μm，或约1nm-约50μm。在一些实施方案中，颗粒310的孔和/或通道的大小可以基本上相同或可以改变。

[0155] 如上所述，所涉及的颗粒310的表面是指颗粒310的外表面和/或颗粒310的孔和/或通道的内表面。此外，所涉及的颗粒310的表面积可以指颗粒310的外表面的表面积和/或与外表面流体连接的颗粒310的孔和/或通道内部的表面积。

[0156] 以上讨论的颗粒的各种实施方案的特征可以以任意适合的方式组合。在一些实施方案中，如图7C所示，颗粒310可以具有光滑的外表面和实芯(solid core)。在一些实施方案中，如图7D所示，颗粒310可具有光滑的外表面和多孔芯(porous core)。在一些实施方案中，如图7E所示，颗粒310可以具有不均匀的、不规则表面和紧凑或实芯的核心。在一些实施方案中，如图7F所示，颗粒310可具有不均匀的、不规则外表面和多孔芯。不平坦表面和多孔芯的组合可以为具有给定大小或直径的颗粒310提供比其光滑和/或实芯对应物增加的表面积。

[0157] 图8A是显示放大500倍的颗粒310的示例性实施方案的扫描电子显微镜图像。该图像的比例尺是10μm。如图8A中所示，颗粒310具有在不同位置具有不同粗糙度的不平坦外表面。图8B是显示放大500倍的颗粒310的示例性实施方案的横截面的扫描电子显微镜图像。图像的比例尺是20μm。如在图8B所示中，颗粒310在其整个内部具有不同尺寸的微孔。图9进一步显示了示例性颗粒310的孔。图9是扫描电子显微镜图像，其显示了被放大50000倍的颗粒310内部的孔和通道的示例性实施方案。该图像的比例尺是100nm。如图9中所示，颗粒内部310的孔和通道具有不规则的大小和在不同的位置处变化的形状。

[0158] 在一些实施方案中，颗粒300可以包含一种或多种类型的颗粒310，例如，如上所述，选自图7A-7F、图8和/或图9中所示单个颗粒310的一种或多种。不同类型的单个颗粒310可以构成给定装置200中的全部颗粒300的不同数量，并且可以具有不同的粗糙度、平滑性、孔隙率、直径、材料、密度和/或溶胀特性的分布。

[0159] 如上所述，装置200中包含的颗粒300具有固定在其表面上的脂肪酶。脂肪酶可以固定在颗粒300的外表面、颗粒300的内表面或外表面和内表面的组合上。在一些实施方案中，颗粒310的聚合材料的单体的官能团可以存在于颗粒310的表面上以将脂肪酶结合到颗粒300上。具有内部结构例如孔和/或通道的多孔颗粒310可以包括位于颗粒310的外表面和孔和/或通道的内表面上的官能团。例如，颗粒310的共聚物材料的单体GMA的环氧基可以存在于颗粒310的表面上。在一些实施方案中，环氧基可以构成聚合物颗粒310的总组成的约0.01％-约0.1％重量，约0.1％-约1％重量，约1％-约2％重量，约2％-约5％重量，约5％-约8％重量，约8％-约10％重量，约10％-约15％重量，约15％-约20％重量，约0.01％-约10％重量，约0.01％-约15％重量，约0.01％-约20％重量。在一些实施方案中，环氧基可以位于颗粒310的外表面上。在一些实施方案中，环氧基可以位于孔和/或通道的内表面上，或者，在一些实施方案中，颗粒310的内表面和外表面可以包括环氧基或任一表面都可以不包括环氧基。在一些实施方案中，颗粒310的外表面上的环氧基的表面密度或浓度可以高于或低于颗粒310的孔和/或通道的内表面上的环氧基的表面密度或浓度。在一些实施方案中，颗粒310表面上的环氧基的量可以被封端以限制脂肪酶结合至过量的程度。

[0160] 在一些实施方案中，位于颗粒310表面上的官能团可用于吸附或结合生物分子或

化学分子。在一些实施方案中，水解营养配方110中的脂肪(包括长链甘油三酯和/或长链酯，例如具有LC-PUFA的甘油三酯)的脂肪酶710可以通过共价结合附着(attachement)或固定到颗粒310的表面。图10A显示了脂肪酶710的晶体结构的示例性示意图。图10B-10C显示了脂肪酶710与颗粒310的附着的示例性示意图。如图10B所示，颗粒310可以在其表面上具有官能团并且可以用作脂肪酶710的载体。如图10C中所示，脂肪酶710可与溶液中颗粒310表面上的官能团共价结合，从而在颗粒310表面形成一层脂肪酶710。此外，如图10D中所示，在装置200中，具有共价结合于其表面的脂肪酶710的一定数量的单个颗粒310构成颗粒300。

[0161] 如本领域已知的和本文所述，交联可以指将一条聚合物链连接到另一条的化学键。化学键可以是共价键或离子键。在一些领域中，交联也可以指使用化学连接基(linker)将蛋白质连接在一起。如本文所用，“共价键”和“共价结合”是指用于将脂肪酶710附着至颗粒310的稳定的，永久的或半永久的，不可逆的和/或共价样的键。

[0162] 本申请公开内容的实施方案允许通过共价结合固定的脂肪酶710，在营养配方110直接在受试者摄取之前流过装置200时，水解在营养配方110中的甘油三酯或脂肪酸酯。通过将脂肪酶710共价结合至颗粒300并且包括一种或多种过滤器，装置200被配置为使得在受试者摄取的营养配方110中仅可以包括少量脂肪酶710或基本上不包括脂肪酶710。尽管共价结合是脂肪酶710固定在颗粒300上的主要方式，但在固定过程中可能会发生背景水平的吸附。因此，在一些实施方案中，脂肪酶710并非可以仅通过共价结合固定。具有吸附的脂肪酶710的颗粒300可能具有比颗粒300上的共价结合的脂肪酶710更低的水解活性。

[0163] 在本申请公开内容的研究期间，首先测试吸附以将脂肪酶710附着到颗粒310上。这是因为吸附传统上用于蛋白质固定化和通过疏水力起作用。它是简单和低廉的固定化方式。然而，当展开装置200时，如果吸附初始用于将脂肪酶710附着到颗粒300，则吸附不能产生能够有效水解在营养配方110中脂肪的颗粒。在该初始测试之后，发明人寻找其它方式来将脂肪酶710固定或附着至颗粒300。如在先前的出版物中已经指出的，通过共价结合将脂肪酶710附着到颗粒310可以降低或限制脂肪酶710的酶活性。例如，与可溶状态下的脂肪酶710的酶活性相比，当与颗粒310共价结合时，脂肪酶710的酶活性可能降低。因此，最初推定通过共价结合附着到颗粒310的脂肪酶710的酶活性可能小于通过吸附附着到颗粒310的脂肪酶710的酶活性。然而，通过共价结合附着于颗粒310的脂肪酶710的酶活性大于通过吸附附着至颗粒310的脂肪酶710的酶活性。此外，与共价结合相比，在营养配方110中，吸附没有实现更高的水解脂肪的性能或效率。下述实施例1比较通过吸附和共价结合固定在颗粒300上的脂肪酶710的酶活性，并且暗示通过共价结合固定在颗粒300上的脂肪酶710具有更高的酶活性、更好的水解脂肪的性能和较少的脂肪酶710向营养配方110的释放。

[0164] 实施例1：使用吸附和使用共价结合的示例性脂肪酶710固定至示例性颗粒300的比较

[0165] 制备附着于示例性颗粒300的示例性脂肪酶710的总计6个测试样品。通过将示例性脂肪酶710吸附到颗粒300上制备3种测试样品，在本文中称为A1、A2和A3，而通过使示例性脂肪酶710共价附着(covalent attachment)至颗粒300制备其它3种测试样品，本文称作C1、C2和C3。样品A1、A2和A3的示例性颗粒300由不具有反应性基团的苯乙烯(A1，A2)或甲基丙烯酸酯(A3)聚合物形成。样品C1、C2和C3的示例性颗粒300由具有反应(环氧)基团的甲基

丙烯酸酯聚合物形成以用于共价结合。所有6个测试样品用每克颗粒300的125mg脂肪酶710制备。通过使脂肪酶710与颗粒300表面上的环氧基共价结合，实现了样品C1、C2和C3的脂肪酶710与颗粒300的共价附着。颗粒300的直径范围为220μm至500μm，并且颗粒300被PEG涂覆。进行了3种测定来评价6个测试样品，并使用吸附与使用共价结合比较固定脂肪酶710至颗粒300。

[0166] 首先，对每个测试样品进行滴定测定以评价每个样品中附着于颗粒300的脂肪酶710针对具有40％DHA甘油三酯重量的乳化生鱼油底物的效力或比活(specific activity)。第二，进行脂肪酶释放测定以评价每个测试样品的颗粒300释放的脂肪酶710的量。第三，在示例性装置200中进行脂肪水解性能测定以测试每个样品中附着于颗粒300的脂肪酶710的脂肪水解性能。结果在下面讨论。

[0167] 在滴定测定中，对于每个颗粒测试样品，将12mg干颗粒300加入到乳化的鱼油底物中。在搅拌下将底物平衡至37℃。在每个测试样品中测量附着于颗粒300上的脂肪酶710的比活。将比活定义为在测定条件下在给定量的时间期限内每克附着于颗粒300的总脂肪酶710产生的游离脂肪酸的量。通过用NaOH溶液滴定鱼油底物以将鱼油基质保持在恒定的pH来测量由每个样品产生的游离脂肪酸的量。在水解反应过程中，当固定化脂肪酶710水解生鱼油底物中的甘油三酯时，产生游离脂肪酸，并加入NaOH溶液以中和该酸。中和酸的反应过程中加入的NaOH的摩尔数等于每个样品中由脂肪酶710产生的游离脂肪酸的摩尔数。

[0168] 如表2和图11中所示，通过共价结合附着在颗粒300上的脂肪酶710的测试样品即C1、C2和C3通常具有比通过吸附附着在颗粒300上的脂肪酶710的测试样品即A1、A2和A3更高的比活。该结果从在先关于使用吸附和使用共价结合固定的出版物中是令人意外的。不受此理论的束缚，推定这种令人惊讶的结果可能是由于下述事实所致：吸附是可能导致脂肪酶的活性位点附着于颗粒表面的非特异性结合机制的类型、从而降低了脂肪酶的活性位点与DHA油底物中的脂肪分子的可接近性。降低的可接近性可以降低固定在颗粒300上的脂肪酶710的总体活性。

[0169] 表2.包括经由吸附和共价结合固定至颗粒300的脂肪酶710的测试样品的比活

[0170]

测试样品	固定化模式	比活(U/g)
A1	吸附	691
A2	吸附	69
A3	吸附	24
C1	共价结合	350
C2	共价结合	938
C3	共价结合	1950

[0171] 在脂肪酶释放测定中，在离心试管中将1g每种测试样品悬浮于10mL蒸馏水。在室温下使用自动振荡器充分旋转每支离心试管约12小时。在1-小时、3-小时和12-小时时间点，离心每个测试样品并且收集来自每个测试样品上清液的测量样品以得到在那些时间点从颗粒300中分离的脂肪酶710的浓度。通过使用分光光度计在280nm波长处测定测量样品的吸光度来定量测量样品中脂肪酶710的浓度。如图12中所，在所有时间点处，具有通过吸附固定至颗粒300的脂肪酶710的测试样品A1、A2和A3具有高于通过共价结合固定至颗粒

300的脂肪酶710的测试样品C1、C2和C3的上清液中的脂肪酶710浓度。因此，结果显示脂肪酶710通过共价结合附着于颗粒300比脂肪酶710通过吸附附着于颗粒300更强和更稳定。

[0172] 在脂肪水解测定中，使用示例性营养配方110，即Peptamen AF®。将1克每种测试样品置于示例性装置200中。每个示例性装置200具有由透明的聚碳酸酯制成的主体210和使用3-D打印方法制成的入口过滤器250和出口过滤器260。对于每个示例性装置200，入口242的直径约为6.6mm；入口过滤器腔室214的直径从2.6mm锥形化(tapered)至15mm；入口过滤器250的直径约为15mm和且入口过滤器250的厚度约为3.2mm；腔室222的直径从15mm锥形化至17mm；出口过滤器腔室224的直径约为17mm；出口过滤器260的直径约为17mm且出口过滤器260的厚度约为3.2mm；出口230的直径约为17mm；入口272和入口腔室274的内径约为15mm；入口272和入口腔室274的外径约为17mm；且出口282的直径约为2mm。入口过滤器250和出口过滤器260由聚乙烯制成并且具有大约100μm的孔隙率。每个装置200中填充有约1g-约1.2g的颗粒300，保持在干燥条件下高于颗粒300约1mm的顶部空间223。

[0173] 通过示例性泵120以2mL/min的设定流速驱动Peptamen AF®溶液通过装置200。当Peptamen AF®溶液通过每个装置200中的每个测试样品时，Peptamen AF®溶液中的脂肪例如甘油三酯被附着于每个测试样品的颗粒300上的脂肪酶710水解。在Peptamen AF®溶液流经装置200期间，对于每个测试样品，收集到3个测量样品。在将Peptamen AF®溶液暴露于颗粒300之前，在t_0时收集1个样品，恰在Peptamen AF®溶液开始流出装置200的t_i时收集1个样品，并且在t_i后30分钟t_{30}时收集1个样品。使用定量比色测定法(Abcam®游离脂肪酸定量试剂盒)测量每个时间点收集的每个测量样品中游离脂肪酸的量。基于产生的游离脂肪酸的量评价装置200中每个测试样品的脂肪水解性能。图13显示了放置在装置200中的测试样品产生的游离脂肪酸的量。结果表明，当营养配方110在装置200中流过固定在颗粒300上的脂肪酶710时，利用共价结合(C1、C2和C3)固定在颗粒300上的脂肪酶710在营养配方110中水解脂肪方面具有优于利用吸附(A1、A2和A3)固定在颗粒300上的脂肪酶710的性能。

[0174] 如实施例1中所示，利用脂肪酶710共价结合至颗粒310的优点在于键的强度，即固定化的稳定性和/或强度。相对而言，吸附是可逆的，并且具有不完全附着的缺点，这可能使脂肪酶从颗粒上脱离。这种缺点可能允许大量的脂肪酶与营养配方混合，并且如果使用，则可以在营养配方流过装置200时将其递送给患者。正如前面讨论的那样，对于需要营养配方110中的脂肪营养物的受试者，例如婴儿群体或免疫受损患者而言可能是不希望的，因为过量的脂肪酶可能对其GI道产生负面影响。

[0175] 相反，利用共价结合，在载体材料(support material)与脂肪酶表面上的氨基酸上的官能团之间形成至少一个共价键。可以将脂肪酶结合到载体材料上的官能团包括例如氨基，羧基，巯基，羟基，咪唑或酚基，并且对于脂肪酶的催化活性不是必需的。在一些实施方案中，脂肪酶710的一个或多个赖氨酸残基侧链的氨基可以与颗粒310表面上的环氧基反应并形成共价键。为了保护活性位点，可以在底物或竞争性抑制剂存在下进行固定化。对于通过共价结合固定的脂肪酶实例，参见S.Emi等人，European Polymer Journal 30(5):589-595(1994)。适合于共价结合的支持物(support)可以包括，例如Immobead™

(ChiralVision)。

[0176] 如上所述，脂肪酶710和颗粒310之间的共价结合是更强和/或更稳定类型的相互作用，这可以导致更强和/或不可逆结合和降低脂肪酶710从颗粒300脱离。因此，在本申请公开内容的实施方案中使用脂肪酶与颗粒300的共价结合，以减少或消除当营养配方110流过腔室222(并且最终被递送至受试者)时可能从颗粒300脱离的脂肪酶710的量。脂肪酶710与颗粒300的共价结合可以有利地提高附着的稳定性，使脂肪酶710和颗粒300在一些实施方案中可重复使用(如果需要)，并且可以允许经与颗粒300的附着的脂肪酶710水解的营养配方110几乎没有或基本上没有脂肪酶710的污染。基本上不含非活性脂肪酶和/或非脂肪酶实体或具有降低量的非活性脂肪酶和/或非脂肪酶实体的纯化脂肪酶710可以允许改进的结合效率和水解效率，这归因于改善颗粒300上脂肪酶710的共价结合。也就是说，如上所述，即使使用纯化的脂肪酶710，在脂肪酶710与颗粒300共价结合的过程中也可能发生背景吸附水平，尽管共价结合可能是将脂肪酶710附着于颗粒300上的主要方式。

[0177] 如本文所述，水解效率可用于描述装置200水解在营养配方110中的脂肪(例如长链脂肪酸甘油三酯和/或长链脂肪酸酯)的性能。水解效率可以被定义为营养配方110流过装置200后从营养配方110中的脂肪总量中水解出的脂肪的百分比。另外，用于本文装置中的脂肪酶710通常裂解甘油三酯中的三个键中的两个，即在sn-1和sn-3位置，保留sn-2单酸甘油酯。因此，当三个键中的两个在给定的甘油三酯中断裂时，实现100％的水解。如在本申请公开内容的以下实施方案中更详细描述的，认识到有利的是，使得附着于颗粒300的脂肪酶710与腔室222中的营养配方110中的脂肪分子的暴露或相互作用最大化以改善装置200的水解效率，以便在护理时的较短时间期限内将营养配方110中的预水解的游离脂肪酸和单酸甘油酯供应给受试者，从而允许身体更有效地吸收游离脂肪酸和单酸甘油酯，例如，进入血浆和/或组织。减少暴露时间可以允许减少向患者提供营养配方110所需的时间量，如果需要，可以允许患者避免过夜喂养，而不显著影响水解效率。

[0178] 脂肪酶可以从动物、植物和许多天然或遗传改造的微生物获得。许多可商购的脂肪酶产品来源于动物，并且特别容易被消化酶降解。不太常用的替代方案是微生物脂肪酶，即在细菌或真菌中产生的脂肪酶，例如酵母。某些微生物脂肪酶在比动物或植物脂肪酶更宽的pH范围内保持活性，因此消除了对肠溶包衣片的需求。然而，微生物酶倾向于在小肠中被胰蛋白酶降解，由此降低其在肠道中分解甘油三酯和酯的可用性。在一些实施方案中，本申请公开内容中使用的脂肪酶710包括细菌脂肪酶、真菌脂肪酶或两者。微生物脂肪酶可能需要、也可能不需要共脂肪酶，或者可能会或可能不会受到胆汁盐的影响。

[0179] 各种类型的脂肪酶的特异性和动力学可以显著变化。脂肪酶的特异性受酶的分子性质、底物结构和影响酶与底物结合的因素控制。特异性的类型包括底物特异性。在一些实施方案中，选择脂肪酶710以选择性地水解具有至少一个长链和/或中链多不饱和脂肪酸的甘油三酯和/或酯。在一些实施方案中，类似于人胰脂肪酶，脂肪酶710可以特异性水解甘油三酯的甘油骨架的1和3位的酯键并且从甘油三酯生成两个游离脂肪酸和的一个单酸甘油酯，如图14中所示。在一些实施方案中，由脂肪酶710水解甘油三酯产生的多不饱和脂肪酸可以包括二十二碳六烯酸(DHA)、花生四烯酸(ARA)、二十碳五烯酸(EPA)和亚油酸(LA)的一种或多种。在一些实施方案中，脂肪酶710可基于测定其亲和力来选择，以水解具有LCT的甘油三酯的一种或多种类型，例如LC-PUFA。

[0180] 目前已经确定，由粘性色素杆菌(Chromobacterium viscosum)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、洋葱伯霍尔德杆菌(Burkholderia cepacia)和稻根霉菌(Rhizopus oryzae)产生的脂肪酶比其它的脂肪酶例如由皱褶念珠菌(Candida rugosa)、米赫根毛霉(Rhizomucor miehei)、沙门氏柏干酪青霉(Penicilium camemberti)、黑曲霉菌(Aspergillus niger)和米曲霉(Aspergillis oryzae)产生的脂肪酶对DHA、EPA和ARA具有更大的特异性。因此，脂肪酶710可以是微生物脂肪酶，其选自如下的至少一种：粘性色素杆菌脂肪酶，荧光假单胞菌脂肪酶，洋葱伯霍尔德杆菌脂肪酶和/或稻根霉菌脂肪酶。在一些实施方案中，脂肪酶710是粘性色素杆菌脂肪酶，荧光假单胞菌脂肪酶或稻根霉菌脂肪酶。在一些实施方案中，脂肪酶710是稻根霉菌脂肪酶。在一些实施方案中，脂肪酶710对具有DHA、EPA和/或ARA的甘油三酯的特异性活性与粘性色素杆菌脂肪酶、荧光假单胞菌脂肪酶或稻根霉菌脂肪酶的一种或多种的特异性活性相差无几。

[0181] 所涉及的某些种类的脂肪酶例如粘性色素杆菌脂肪酶、荧光假单胞菌脂肪酶、洋葱伯霍尔德杆菌脂肪酶和稻根霉菌脂肪酶不一定是指直接由天然宿主种类制备的脂肪酶。例如，相同的脂肪酶可以在另一宿主细胞中重组产生。

[0182] 在一些实施方案中，所述酶可以选择如下的至少一种：粘性色素杆菌脂肪酶，荧光假单胞菌脂肪酶，稻根霉菌脂肪酶，疏绵状嗜热丝孢菌脂肪酶(Thermomyceslanuginosus lipase)，荧光假单胞菌脂肪酶，枯草芽孢杆菌(Bacillus subtilis)脂肪酶，皱褶念珠菌脂肪酶，爪哇毛霉菌(Mucorjavanicus)脂肪酶，Lecitase，雪白根霉(Rhizopus niveus)脂肪酶，洋葱伯霍尔德杆菌脂肪酶，黑曲霉脂肪酶，沙门氏柏干酪青霉脂肪酶，洋葱伯霍尔德杆菌，米曲霉(Aspergillus oryzae)脂肪酶，施氏假单胞菌(Pseudomonas stutzeri)脂肪酶，产碱菌属的种类(Alcaligenes spp.)脂肪酶，南极念珠菌(Candida antarctica)脂肪酶，多形汉森酵母(Hansenulapolymorpha)脂肪酶，特异腐质酶(Humicola insolens)脂肪酶，Thermomyces langunosa磷脂酶，磷酸酯酶磷脂酶(lecithinase phospholipase)或来自上述属的任意种内的任意重组种类的脂肪酶或磷脂酶或任意适合的脂肪酶或磷脂酶或其组合。

[0183] 在一些实施方案中，脂肪酶710的至少一种类型可以附着于单个颗粒310。在一些实施方案中，不同类型的脂肪酶710可以附着于同一颗粒310或构成颗粒300的不同组颗粒。不同组的颗粒可以具有不同的脂肪酶、不同的中值或平均直径、不同的表面积、不同的官能团浓度或类型和/或可以由不同类型的聚合物材料构成，例如固体或多孔聚合物材料。

[0184] 在一些实施方案中，脂肪酶710可以提取自微生物群体，例如，稻根霉菌，并且可以包含其它蛋白质或酶。在一些实施方案中，脂肪酶710可以包含胃脂肪酶和/或非-脂肪酶，例如磷酸脂酶。在一些实施方案中，脂肪酶710可以在附着至颗粒310之前被纯化，和/或可以通过添加化学官能团或化学连接基被修饰。在一些实施方案中，脂肪酶710可以水解超过一种类型的脂肪，例如具有一个或多个不同长链多不饱和脂肪酸或磷脂的不同甘油三酯。

[0185] 在一些实施方案中，脂肪酶710可以在一定范围的pH值下催化脂肪或甘油三酯的水解，并且可以在约5-约8的pH值下具有最大的水解活性。给定的营养配方110的pH可以在约pH 6至pH 8的中性pH附近，因此可以选择在与营养配方110基本相同的pH范围有效地水解脂肪的脂肪酶710。在一些实施方案中，可以选择在营养配方110的pH下具有峰值活性的脂肪酶710。与人胰脂肪酶不同，脂肪酶710可能不需要辅因子来有效地水解脂肪。在一些实

施方案中，脂肪酶710的酶活性可能不受胆汁盐的影响。

[0186] 在一些实施方案中，脂肪酶710可能在约4℃-约35℃的温度范围内有活性。为了防止营养配方110变质，营养配方110可以在4℃-约10℃的温度下储存和冷藏。营养配方110可以在从冷藏室取回后递送给患者，或者可以在被温热到室温后递送，例如约20℃-约25℃。因此，营养配方110的温度典型地可以在约4℃-约25℃的范围内。在某些情况下，营养配方110在递送前可能会变温热，例如，达到体温，约36℃-约37℃。在一些实施方案中，可以选择在与营养配方110基本相同的温度范围内有效地水解脂肪的脂肪酶710。微生物脂肪酶通常在某个pH或某个pH范围内也具有最佳的活性水平。在一些实施方案中，除了或代替胃环境的较低pH范围之外，脂肪酶710还可适用于营养配方的中性pH。在一些实施方案中，脂肪酶710在胃肠系统中可以具有较低的活性，从而允许改善了安全性。在一些实施方案中，可以选择在递送前在营养配方110的温度下具有峰值活性的脂肪酶710。在一些实施方案中，可以选择在可以递送营养配方110的温度范围内具有足够活性的脂肪酶710。

[0187] 在一些实施方案中，附着于颗粒310的脂肪酶710的密度可以通过调节颗粒310的聚合物材料的官能团(例如环氧基)的浓度来控制。存在于颗粒310的表面上的环氧基浓度的降低可以减少或限制附着于颗粒310的脂肪酶710的密度。在一些实施方案中，附着于颗粒310的脂肪酶710的密度可以在约10mg-约100mg，100mg-约200mg，约100mg-约300mg，约100mg-约400mg，约100mg-约500mg，约200mg-约300mg，约200mg-约400mg，约200mg-约500mg，约300mg-约400mg，约300mg-约500mg，或约400mg-约500mg/克聚合物颗粒310。

[0188] 在一些实施方案中，附着于给定颗粒310表面的脂肪酶710的密度可以增加以增加装置200中颗粒300上的脂肪酶710的量以更有效地水解在营养配方110中的脂肪，例如长链脂肪酸甘油三酯和/或长链脂肪酸酯。在一些实施方案中，增加附着于颗粒300表面的脂肪酶710的密度可允许在装置200中使用更少的颗粒300而不减少装置200中的脂肪酶710的量，并且因此可能不会显著影响装置200的总体水解效率。然而，在一些实施方案中，增加附着于颗粒300表面的脂肪酶710的密度可能不会增加颗粒300上的脂肪酶710的总体效率或可以达到效率的阈值水平。例如，尽管增加量的脂肪酶710可以与单个颗粒310结合，但是脂肪酶710可以固定在颗粒310内部的孔和/或通道的表面上，并且如果孔和/或通道的大小小于待水解的脂肪分子和/或基本上是亲水性的，则营养配方110中的脂肪分子可能不会与孔和/或通道接触，并且可能不会与与之结合的脂肪酶710发生反应。在这种情况下，增加颗粒310内结合的脂肪酶710的量可能不会增加颗粒300或装置200的总体水解效率。

[0189] 在一些实施方案中，附着于颗粒310表面的脂肪酶710的密度增加超过阈值可能不会增加颗粒310上脂肪酶710的水解效率，或在某些情况下甚至可能降低效率。例如，增加脂肪酶710的密度可影响颗粒310上脂肪酶710的定向或可增加颗粒310上相邻脂肪酶分子之间的位阻和/或可降低脂肪酶710对在营养配方110中的脂肪分子的柔顺性或可接近性。如果发生这种情况，则即使在颗粒310上存在的脂肪酶710更多，营养配方110中的脂肪也不可能与脂肪酶的活性位点相互作用，并且相邻的脂肪酶分子可能相互阻塞。在一些实施方案中，附着于颗粒310表面的脂肪酶710的密度可以降低以允许脂肪酶710足够的柔顺性和/或以减少颗粒310上相邻脂肪酶分子之间的位阻，从而通过接近待水解的脂肪而保持和/或增加附着于颗粒310的脂肪酶710的总体活性。在一些实施方案中，如果达到阈值效率，则可以使用基本上等于该阈值量的脂肪酶量，因为增加脂肪酶量可能仅增加成本而没有显著的效

率益处。

[0190] 在一些实施方案中，脂肪酶710的纯度可以被改变以增加颗粒310上脂肪酶710的共价结合和水解效率。例如，一些脂肪酶的酶制剂可以包括来自其分离或生产的蛋白质和多糖夹带(carryover)材料，或者它们可以包含稀释剂或无活性脂肪酶。这些其它材料可能干扰活性脂肪酶710的酶活性位点，可能在颗粒300上竞争共价结合位点，可能在空间上阻碍脂肪酶710和/或可能阻止底物容易到达活性位点。在一些实施方案中，这些非活性和非脂肪酶实体可以在固定过程中从酶制剂中移除，或者，在一些实施方案中，这些非活性和非脂肪酶的实体可在固定化前从酶制剂中除去。去除非活性和/或非脂肪酶实体可以提供附着于颗粒300的脂肪酶710的总体活性增加。在一些实施方案中，在固定之前活性脂肪酶与酶制剂的质量比可以低至5％并且高至基本上100％。

[0191] 在一些实施方案中，附着于颗粒310的脂肪酶710的量可以与颗粒310的表面积成正比。例如，如果第一颗粒310具有更大的直径，并因此具有比第二颗粒310更大的表面积，则在等密度的脂肪酶710时，第一颗粒310将具有比第二颗粒310更大量的附着在其上的脂肪酶。对于相同大小的颗粒，具有多孔芯的颗粒310可以具有比具有实芯的颗粒310更大的表面积，因此如果附着于颗粒表面区域的脂肪酶710的密度相等，则附着于具有多孔芯的颗粒的脂肪酶710的量可以大于具有实芯的颗粒310的脂肪酶710的量。类似地，对于相同大小的颗粒，具有不平坦、不规则表面的颗粒310可以具有比具有光滑表面的颗粒310更大的表面积，因此如果附着在颗粒表面上的脂肪酶710的密度相同，则附着到具有不平坦、不规则表面的颗粒310的脂肪酶710的量可以多于附着到具有光滑表面的颗粒310的量。因此，由具有更大表面积的单个颗粒310(例如具有不均匀表面和多孔芯的颗粒310)构成的颗粒300相对于由具有更小表面积且因此更小量的脂肪酶710的单个颗粒310(例如具有光滑表面和实芯的颗粒310)构成的颗粒300而言，可以提供更大的总表面积，且因此更大量的脂肪酶710。

[0192] 在一些实施方案中，腔室222中的脂肪酶710的量可以与腔室222中所含的颗粒300的总表面积成正比。单个颗粒300的表面积和体积与颗粒310的大小或直径成正比。可以将具有直径D的球形颗粒的表面积和体积分别计算为$\pi*D^2$和$(\pi*D^3)/6$。在一些实施方案中，由于腔室222可具有预定的体积，因此将存在可置于腔室222中的最大数量的颗粒300。例如，如果腔室222具有V_0的体积，则可以放置在腔室222中的具有D_1的中值或平均直径的颗粒300为N_1，并且可以放置在腔室222中的具有D_2的中值或平均直径的颗粒300是N_2，如果D_1大于D_2，则N_1小于N_2。换句话说，对于给定体积的腔室222，具有较大直径的能够配合在腔室222中的颗粒300的数量将小于具有较小直径的颗粒300的数量。在这种情况下，如果所有其它变量相等，则颗粒300的总表面积与颗粒300的中值或平均直径成反比。因此，鉴于给定颗粒300的总体积，具有较大中值或平均直径的颗粒300的总表面积小于具有较小中值或平均直径的颗粒300的总表面积。因此，在一些实施方案中，为了增加颗粒300的表面积，可以将主体210的腔室222制成更大的体积以容纳更多的颗粒300。在其它实施例中，为了增加颗粒300的表面积，鉴于一定体积的腔室222，颗粒300的中值或平均直径和/或直径可以选择为更小。

[0193] 在一些实施方案中，化学连接基可以用于连接颗粒310表面与脂肪酶710。这类化学连接基可以增加脂肪酶710与它所附着的颗粒310之间的距离。例如，化学连接基可以增加脂肪酶710进一步远离颗粒310表面的距离，该距离可以在约0.1nm-约1nm，约1nm-约3nm，

约3nm-约4nm，约4nm-约6nm，约6nm-约8nm，约8nm-约10nm，约12nm-约14nm，约14nm-约16nm，约16nm-约18nm，约18nm-约20nm，约0.1nm-约3nm，约0.1nm-约4nm，约0.1nm-约8nm，约0.1nm-约10nm，约0.1nm-约12nm，约0.1nm-约14nm，约0.1nm-约16nm，约0.1nm-约18nm，或约0.1nm-约20nm。这可以增加脂肪酶710的流动性或柔顺性，减少相邻脂肪酶分子的位阻和/或使脂肪酶710的活性位点定向于营养配方110中的脂肪分子，且由此可以保护或增加脂肪酶710的酶活性。在一些实施方案中，化学连接基可以允许脂肪酶710采取对颗粒310表面的某些定向，以使脂肪酶710的活性位点定向于营养配方110中要被水解的脂肪分子。在一些实施方案中，间隔分子可以附着或以化学方式连接至颗粒310表面，并且可以位于相邻脂肪酶分子之间，以便降低在颗粒310表面上相邻脂肪酶分子中的位阻。

[0194] 在一些实施方案中，不同的颗粒300可以具有附着于其表面的脂肪酶710的不同量和/或密度。如本文所述，颗粒300可以包括如上所述的所有类型的单个颗粒310或相似的颗粒类型可以具有固定化脂肪酶710的不同大小、形状、质量密度和/或密度。在一些实施方案中，这些不同颗粒类型中的每一种可具有不同密度的脂肪酶710、不同的表面积和/或不同量的固定化脂肪酶710等。

[0195] 增加颗粒300的总表面积和/或腔室222中的脂肪酶710的总量可以增加脂肪酶710与营养配方110中的脂肪分子之间的接触或相互作用，这可以改善用于水解脂肪例如在营养配方110中长链多不饱和甘油三酯和/或长链多不饱和酯的装置200的效率。

[0196] 在一些实施方案中，单个颗粒310的表面可以是疏水的或部分疏水性的。例如，颗粒310的表面可以是疏水性的，因此可能具有有限的润湿能力或不具有润湿状态。在一些实施方案中，颗粒310的疏水表面可通过疏水相互作用从水溶液、油-水乳液或复合营养液例如营养配方110中吸引脂肪分子。这种疏水性相互作用可以增加脂肪分子对附着至颗粒310的脂肪酶710的可接近性，并可以促进脂肪酶710对营养配方110中脂肪分子的水解。在一些实施方案中，颗粒310的表面可以是亲水的或部分亲水性的。例如，颗粒310的表面可以是亲水性的，并且可以在悬浮于水溶液、油-水液体和/或营养配方110中时被润湿。在一些实施方案中，颗粒310的聚合物材料可以是部分亲水的和部分疏水的，例如通过包括一种或多种聚合物或共聚物。在这样的实施方案中，颗粒310可以在表面上既是亲水性又是疏水性的，并且可以吸引营养配方110中的脂肪分子并且可以在营养配方110中润湿。在一些实施方案中，颗粒310的外表面可以是亲水的，并且颗粒310内的孔和/或通道的表面可以是疏水的，或反之亦然。

[0197] 具有颗粒310的亲水表面或颗粒310的润湿可能有利于附着于颗粒310表面的脂肪酶710的酶促活性。在一些实施方案中，如图15中所示，颗粒310可以具有聚乙二醇(PEG)涂层315。在一些实施方案中，当颗粒310悬浮在包括水的溶剂例如营养配方110中时，颗粒310的外表面上的PEG涂层315可以改善颗粒310的润湿能力，由此产生对脂肪酶710的酶活性有益的润湿表面环境。在一些实施方案中，PEG涂层315可以改善脂肪酶710附着于颗粒310的稳定性。在一些实施方案中，PEG涂层315的量可以占颗粒310总组成的约0-约2％重量，约2％-约5％重量，约5％-约8％重量，约8％-约10％重量，约5％-约10％重量，约2％-约10％重量，或约0-约10％重量。或者，当颗粒310悬浮在包括水的溶剂中时，可以使用其它涂层或涂层的组合来改善颗粒310的润湿能力。替代的涂层可以包括例如卵磷脂涂层，聚乙烯吡咯烷酮涂层，聚乙烯醇涂层，非离子表面活性剂涂层，醇涂层例如十二烷醇，甘油涂层，丙二醇

涂层(例如1,2-丙二醇),水,或可以改善营养配方110中颗粒310的润湿能力的任意适合的涂层。在一些实施方案中,润湿剂可以包括在颗粒310的涂层中以改善营养配方110中颗粒310的润湿能力。

[0198] 在一些示例性实施方案中,PEG可为酶的固定提供稳定性。在一些实施方案中,当在常规储存条件(5℃±3℃和25℃±2℃,在60%RH±5%RH)下储存时,包含2%-10%PEG重量在装置200中已经获得至少约18个月的脂肪酶的贮存期稳定性。在一些实施方案中,颗粒300上不存在或降低水平的PEG也可以产生颗粒300上脂肪酶的适合的贮存期限稳定性。

[0199] 在一些实施方案中,颗粒310可以包含聚合物基质和/或晶格。例如,聚合物基质可以由具有孔和/或通道的多孔共聚物制成,并且脂肪酶710可以聚集并被俘获在颗粒310中。在这种情况下,脂肪酶的活性位点可以保持暴露并且与脂肪分子或胶束发生相互作用。例如,当营养配方110流过腔室222和颗粒300时,营养配方110的脂肪分子可以进入复杂的基质和/或晶格,例如通过对流和/或扩散,然后与之混合,相互作用或被脂肪酶710水解或脂肪酶710的聚集物被俘获在基质和/或晶格中。

[0200] 如上所述,可以使用一个或多个过滤器将颗粒300保留在腔室222中,防止堵塞和/或引导或影响液体(包括营养配方110)流过装置200和颗粒300。入口过滤器250和出口过滤器260可以包括具有进口表面(intake surface)810和出口表面(outtake surface)820的筛网(mesh)800,如图16A和16B所示,图16A显示了筛网800的示例性实施方案的横截面。如图16A所示,在一些实施方案中,筛网800可以是传统的屏幕型筛网800,其具有用于使流体通过的通常有序的通道。这样的通道可以被图案化,例如,直线的,如梳子样,例如蜂窝和/或径向分布的。例如,如图16A所示的,筛网800可以在其结构中具有直线路径以允许营养配方110通过。在一些实施方案中,营养配方110可以通过由泵120引导的筛网800的直线路径、通过重力喂养或经由使用注射器流动。直线路径的直径和/或相对位置可以是均匀的,或者可以跨筛网800变化。

[0201] 筛网800可以对营养配方110的流动施加液压阻力,并且液压阻力的量级和营养配方110的流动可以取决于筛网800的路径的直径和/或位置。例如,如果筛网800的路径的直径或周长足够大,则营养配方110可以遇到小量级的液压阻力,并且可以比筛网800的外围处的路径更多地经过筛网800的中部附近的路径,导致营养配方110在筛网800的出口表面820处更集中地流动。如果筛网800的路径的直径足够小并且/或者路径以分配流的方式定向,则营养配方110可以会遇到较大量级的液压阻力,并且因此可以在筛网800的入口表面810处分布,并且可以更均匀地穿过筛网800上的路径,导致营养配方110在筛网800出口表面820处更分布式地流动。在一些实施方案中,筛网800的至少一些路径可以朝向筛网800的周围向外成角度,将营养配方110的流引导到腔室222的周围,并且允许营养配方110通过颗粒300分布在腔室222中。提供更加分布流动的营养配方110的筛网800可允许营养配方110暴露于更多颗粒300,并因此在腔室222中暴露于更多脂肪酶710,潜在地增加装置200用于水解营养配方110中的脂肪的效率。

[0202] 在一些实施方案中,如图16B中所示,筛网800可以是多孔筛网800,其具有延伸穿过该筛网的多条曲折路径以允许营养配方110通过。在一些实施方案中,曲折的路径在大小、形状和/或分布上可能不规则,或者可能基本上是规则的和有序的。在一些实施方案中,曲折路径的形状和位置可以在制造多孔筛网800期间随机产生。在其它实施方案中,可以预

先确定曲折路径和曲折路径的横截面形状，例如，用计算机辅助设计软件包设计。例如，筛网800的曲折路径的尺寸和配置可以首先使用计算机辅助设计(CAD)包进行建模或设计，并且通过使用附加制造技术(例如3D打印)制造。这种制造方法也可以用于图16A中的筛网800的通道。

[0203] 如图16B中所示，多孔筛网800的曲折路径可以使得营养配方110通过入口过滤器250，同时沿着多孔筛网800分配出去。按照这种方式，不是仅通过入口过滤器250的某些部分，例如中间部分，导致流体沟流和/或分流，而是营养配方110可以更均匀地分布在筛网800的出口表面820上。营养配方110的这种分布可以允许营养配方110流过更多或基本上全部的腔室222横截面，且由此横跨更宽的颗粒300的横截面，从而减少通过腔室222中的颗粒300形成营养配方110的沟流和/或分流。因此，营养配方110可以暴露于更多的颗粒300和更多的脂肪酶710，潜在地增加装置200水解脂肪的效率。

[0204] 包括弯曲路径过滤器(tortuous path filter)、筛网过滤器和深度过滤器在内的过滤器，例如也可以通过分解营养配方110中的脂肪颗粒来影响脂肪的水解。包装营养配方和巴氏杀菌的均质化人乳具有乳化脂肪呈现，使得在室温储存过程中油相和水相不会分离。乳化脂肪颗粒的大小可以变化，或者可以涂覆颗粒300的表面，这可能影响固定化脂肪酶在颗粒300上以获得接近甘油三酯骨架、将甘油三酯有效水解为单酸甘油酯和游离脂肪酸的能力。包含过滤器可以通过将颗粒破碎成更小、更均匀的大小来促进水解。

[0205] 弯曲过滤器或深度过滤器可以改变乳化脂肪颗粒的大小。通过改变过滤器孔径、过滤器类型和/或过滤器深度，可以将乳液破碎成更小的颗粒。在一项初步研究中，使第一巴氏灭菌的均质化人乳样品通过单层筛网过滤器，并使第二巴氏灭菌均质化人乳样品通过深度过滤器。在最初的实验中，与通过深度过滤器的乳配方相比，将乳配方通过筛网过滤器导致乳液分裂成更小的颗粒或更小的脂肪球。理论上，装置200内的脂肪酶与较小的乳液颗粒相互作用以水解脂肪可能更容易。

[0206] 过滤器也可以起作用以破坏营养配方内的脂肪周围的蛋白质或磷脂。例如，当营养配方通过过滤器时，过滤器可以破碎包含脂肪周围的磷脂和蛋白质的层，以允许腔室222内的脂肪酶更容易获得接近脂肪。在一些实施方案中，一个或多个过滤器也可以被涂覆蛋白酶以促进蛋白质的分解。

[0207] 入口过滤器250和/或出口过滤器260中的筛网800的孔、通道和/或路径的大小和/或直径小于颗粒300的直径，从而防止颗粒300通过入口过滤器250和/或出口过滤器260。例如，多孔筛网800的孔、通道和/或路径的中值或平均直径可以小于颗粒300的最小直径例如约10％-约20％，约20％-约30％，约30％-约40％，约40％-约50％，约50％-约60％，约20％-约60％，约30％-约60％，约40％-约60％，约50％-约60％，约10％-约30％，约10％-约40％，约10％-约50％，或约10％-约60％，以防止颗粒300通过和/或阻塞筛网800的孔、通道和/或路径。在一些实施方案中，筛网800的孔、通道和/或路径的直径或周长可以在约10μm-约100μm，约10μm-约150μm，约10μm-约200μm，约10μm-约300μm，约10μm-约400μm，约10μm-约500μm，约50μm-约300μm，约50μm-约400μm，约50μm-约500μm，约100μm-约200μm，约100μm-约300μm，约100μm-约400μm，或约100μm-约500μm。

[0208] 在一些实施方案中，筛网800中的孔、通道和/或路径的大小或直径可取决于颗粒300的直径的分布。如上所述，在一些实施方案中，可以筛分颗粒300以滤出具有小于较低阈

值的直径的颗粒，例如筛网800的孔、通道和/或路径的中值或平均直径。这种筛分或过滤可以降低具有较小端处分布的直径的颗粒300的可能性，其可以穿过和/或阻塞入口过滤器250和/或出口过滤器260。

[0209] 在一个实施方案中，入口过滤器250和出口过滤器260可以包括传统的筛网800，如图16A所示。在另一个实施方案中，入口过滤器250和出口过滤器260可以包含包括弯曲路径的多孔筛网800，如图16B所示。在另一个实施方案中，入口过滤器250可以包含传统筛网800，并且出口过滤器260可以包含多孔筛网800。在另一个实施方案中，入口过滤器250可以包含多孔筛网800，并且出口过滤器260可以包括传统筛网800。在另一个实施方案中，入口过滤器250可以包含传统筛网800和多孔筛网800，并且出口过滤器260可以包含传统筛网80或多孔筛网800。在另一实施方案中，入口过滤器250可以包含传统筛网800或多孔筛网800，并且出口过滤器260可以包含传统筛网800和多孔筛网800。在另一个实施方案中，入口过滤250和出口过滤器260可以包含传统筛网800和多孔筛网800。

[0210] 在一些实施方案中，入口过滤器250和/或出口过滤器260的厚度可以在约0.1mm-约1mm，约0.1mm-约2mm，约2mm-约4mm，约4mm-约6mm，约6mm-约8mm，约8mm-约10mm，约0.1mm-约4mm，约0.1mm-约6mm，约0.1mm-约8mm，约0.1mm-约10mm。该厚度可以影响，也可以不影响营养配方110通过装置200的流速和/或营养配方110通过颗粒300的分布。

[0211] 在一些实施方案中，入口过滤器250和/或出口过滤器260的筛网800可以由生物相容性、惰性和/或医用聚合物材料构成，例如，聚乙烯。在一些实施方案中，入口过滤器250和/或出口过滤器260可以是膜滤器。在一些实施方案中，装置200可以仅具有出口过滤器260并且可以不具有入口过滤器250。在一些实施方案中，装置200可以具有超过一个出口过滤器260和/或入口过滤器250。出口过滤器260和/或入口过滤器250的筛网800中的通道或弯曲路径的直径或周长可以彼此不同或并非不同。

[0212] 在一些实施方案中，入口过滤器250和/或出口过滤器260可以涂覆有至少一种乳化剂，该乳化剂被配置为当营养配方110通过时乳化该营养配方。由于营养配方110由可以由包括例如蛋白质、碳水化合物、脂肪、水、矿物质和/或维生素的复杂混合物组成，并且可以包括专门配制和处理的液体食物，所以乳化剂可以将营养配方110乳化成液体油型(oil-in-liquid)乳液，其中在营养配方110中的脂肪在分散相中和液体作为分散介质。例如，脂肪滴可以通过乳化剂分布在液体介质中。创建营养配方110的乳液可促进附着于腔室222中的颗粒300的营养配方110和脂肪酶710中的脂肪分子之间的相互作用。例如，脂肪滴可能被吸引到颗粒310的疏水表面。颗粒310的表面可以包含一层PEG涂层315，并且可以在乳液的液体介质中润湿，并且因此脂肪酶710可以水解乳液中被吸引到颗粒表面310上的脂肪分子。在一些实施方案中，乳化剂的类型可以取决于营养配方110的组成。在一些实施方案中，可使用多种类型的乳化剂来涂覆入口过滤器250和/或出口过滤器260的表面。在一些实施方案中，营养配方110可以被预乳化或者在流过装置200之前可能已经是乳液。在一些实施方案中，代替入口过滤器250或除入口过滤器250之外，入口212的内部可涂覆有乳化剂。

[0213] 可选的适合的乳化剂可包括例如蛋白质，水解蛋白，卵磷脂，磷脂或聚乙烯吡咯烷酮或其任何组合。用作乳化剂的卵磷脂可以是磷脂例如磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的混合物，并且可以从例如蛋黄和大豆的来源中提取。可替代选择的乳化剂可以包括，例如二乙酰酒石酸酯，硬脂酰-2-乳酸钠或钙，磷脂铵，海藻酸，海藻酸钠，海藻酸钾，海藻酸铵，海藻酸

钙，海藻酸丙-1,2-二醇酯(propane-1,2-diol alginate)，琼脂，角叉菜胶，加工的麒麟菜海藻，豆角胶，卡布罗胶，瓜尔胶，黄蓍胶，阿拉伯胶;阿拉伯树胶，黄原胶，刺梧桐树胶，塔拉胶，胶凝糖，魔芋胶，大豆半纤维素，肉桂胶，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯，聚山梨酸酯20，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯，聚山梨酸酯80，聚氧乙烯山梨糖醇单棕榈酸酯，聚山梨酸酯40，聚氧乙烯山梨糖醇酐单硬脂酸酯，聚山梨酸酯60，聚氧乙烯脱水山梨糖醇三硬脂酸酯，聚山梨酸酯65，果胶，磷脂铵，乙酸异丁酸蔗糖酯，木松香甘油酯，纤维素，甲基纤维素，乙基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，乙基甲基纤维素，羧甲基纤维素，交联羧甲基羧甲基纤维素，酶水解的羧甲基纤维素，脂肪酸的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯(mono-and diglycerides)，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的乙酸酯，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的乳酸酯，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的柠檬酸酯，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的酒石酸酯，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的单-和二乙酰酒石酸酯，脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯的混合乙酸和酒石酸酯，脂肪酸的蔗糖酯，蔗糖甘油酯(sucroglycerides)，脂肪酸的聚甘油酯，聚蓖麻油酸聚甘油酯，脂肪酸的丙-1,2-二醇酯，与脂肪酸的单酸甘油酯和甘油二酯相互作用的热氧化大豆油，硬脂酰-2-乳酰酸钠，硬脂酰-2-乳酰酸钙，酒石酸硬脂酰酯，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，脱水山梨糖醇三硬脂酸酯，脱水山梨糖醇单月桂酸酯，脱水山梨糖醇单油酸酯，脱水山梨糖醇单棕榈酸酯或转化酶。

[0214] 如上所述，营养配方110可以通过泵120、通过重力送料或经由使用注射器定向通过装置200。在一些实施方案中，营养配方110可以以如下流速定向通过装置200:约0.02mL/min-约2mL/min，约0.4mL/min-约2mL/min，约0.4mL/min-约4mL/min，约0.4mL/min-约6mL/min，约0.4mL/min-约8mL/min，约0.4mL/min-约10mL/min，约0.4mL/min-约12mL/min，约0.4mL/min-约14mL/min，约2mL/min-约6mL/min，约2mL/min-约8mL/min，约2mL/min-约10mL/min，约2mL/min-约12mL/min，约2mL/min-约14mL/min，约0.02mL/min-约4mL/min，约0.02mL/min-约6mL/min，约0.02mL/min-约8mL/min，约0.02mL/min-约10mL/min，约0.02mL/min-约12mL/min，约0.02mL/min-约14mL/min，约0.4mL/min-约14mL/min，或约0.4mL/min-约12mL/min。

[0215] 在一些实施方案中，流过装置200的营养配方110的体积取决于接受营养配方110的受试者需求。在一些实施方案中，营养配方110的体积可以在约1mL-约10mL，约10mL-约100mL，约100mL-250mL，约250mL-约500mL，约500mL-约750mL，约750mL-约1L，约1L-约2L，约1L-约3L，约2L-约3L，约1mL-约100mL，约1mL-约500mL，约1mL-约1L，约100mL-500mL，约100mL-750mL，约100mL-1L，约500mL-约1L，约500mL-约2L，约750mL-约2L，或约750mL-约3L。在一些实施方案中，可以选择装置200以具有一定体积的腔室222，从而适合于以预定体积和预定流速递送营养配方110。例如，可以选择具有较高体积腔室222的装置200以便将较大量的营养配方110或一定量的营养配方110以较高流速递送给成人(相对于选择将较小量营养配方110或一定量的营养配方110以较低流速递送给婴儿而言)。

[0216] 在一些实施方案中，通过装置200递送营养配方110的总量所需的时间即营养配方110的喂养时间取决于流速、腔室222的体积和/或要递送给受试者的营养配方110的总体积。例如，较快的流速和/或较大的体积的腔室222可以允许预定体积的营养配方110流过装置200达较短的喂养时间。

[0217] 在一些实施方案中，喂养时间可以取决于适合于受试者的需求或肠道喂养实践。在一些实施方案中，喂养实践可以在例如约几秒钟至几分钟，约几分钟-约30分钟，约30分钟-约1小时，约1小时-约4小时，约4小时-约10小时，或约10小时-约12小时。在一些实施方案中，较短的喂养时间对于需要营养配方110的受试者而言是优选的。

[0218] 在一些实施方案中，在喂养期间，流过装置200的营养配方110可以随时间暴露于基本上一致量的颗粒300并且能够与颗粒300上基本上一致量的脂肪酶710反应。推定营养配方110暴露于颗粒300上脂肪酶710的量可以与脂肪酶710与营养配方110中脂肪分子相互作用的机会相关联，其可以随颗粒300的表面积的增加而增加。脂肪酶710与营养配方110中脂肪分子相互作用的机会越大可以与装置200的更高的水解效率相关联。因此，营养配方110与颗粒300上的脂肪酶710的增加暴露可以导致营养配方110中脂肪总量外的更多脂肪被装置200水解。

[0219] 在一些实施方案中，营养配方110在腔室222中的停留时间，即营养配方110在腔室222内并暴露于颗粒300的时间可能影响营养配方110中的脂肪分子与在颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。例如，较长的停留时间可允许脂肪分子具有更多的停留时间以便围绕在腔室222中颗粒300移动，或者增加与颗粒300上的脂肪酶710相互作用并被水解的可能性。营养配方110的流速可能影响营养配方110在腔室222中的停留时间，并可能影响营养配方110中脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710相互作用的时间。相对于较慢的流速而言，较快的流速可以在少量的时间内驱动营养配方110通过腔室222。

[0220] 在一些实施方案中，所需停留时间的量可能因营养配方110的组成或营养配方110中的脂肪类型而异。例如，具有较高的脂肪密度或较高的粘度的营养配方110可能需要较长的停留时间。在一些实施方案中，再循环环路可以通过装置200或通过系统100的导管添加到营养配方110的流动中，以增加营养配方110在腔室222中的总停留时间。在一些实施方案中，增加腔室222的直径同时维持入口212和/或出口272的直径可以增加营养配方110在腔室222中的停留时间。在一些实施方案中，入口过滤器250和/或出口过滤器260的厚度和/或通道和/或过滤器的弯曲路径的直径和/或周长可能影响停留时间。例如，出口过滤器260的弯曲路径的较大厚度和/或较小直径可增加停留时间。在一些实施方案中，营养配方110在腔室222中较长的停留时间可允许脂肪分子与脂肪酶710之间更多的暴露或相互作用，从而可改善装置200的水解效率，但停留时间可能并非长到营养配方110中产生的游离脂肪酸被破坏。

[0221] 在一些实施方案中，增加营养配方110的流速可以清理含有水解脂肪的营养配方110的腔室222，并允许含有非水解脂肪的新营养配方110进入腔室222。这可以释放脂肪酶710以与新的营养配方110反应，从而提高装置200的水解效率。然而，如上所述，通过装置200增加营养配方110的流速可能会减少营养配方110在装置200中的停留时间，并可能降低装置200的水解效率。另一方面，降低营养配方110的流速可能增加装置200中脂肪酶710已经水解的游离脂肪酸的停留时间，这可能增加摄取前预水解的游离脂肪酸的氧化降解的可能性。因此，可能需要设计通过装置200的营养配方110的流速以平衡装置200的水解效率、总喂养时间和防止预水解的游离脂肪酸和单酸甘油酯的氧化降解，并且可能需要个体确定适合于针对受试者的特定营养配方110的喂养的特定喂养方案、。

[0222] 在一些实施方案中，甚至当使用更快的流速时，也可以实现更高的水解效率。较高

的水解效率和/或较快的流速将允许装置200以较短的供给时间递送一定量的营养配方110。对于需要在一次或多次喂养运行中大量营养配方110的患者，这可能是优选的。通过甚至在更快的流速下实现更高的水解效率，装置200能够有效地将具有LCT的水解甘油三酯(例如LC-PUFA)递送给受试者用于现场照护(point-of-care)使用，从而减少了营养配方110中的游离脂肪酸的氧化降解的问题。

[0223] 在一些实施方案中，增加腔内222中营养配方110的混合或搅动可增加营养配方110中的脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。例如，颗粒300可能在腔室222中在营养配方110的流体动力学的影响下移动。在一些实施方案中，营养配方110和/或颗粒300可遵循腔室222中的层流，对流流动，湍流流动，搅动流动或其组合。所实现的流动类型也可能部分受到营养配方110流过装置200的密度和/或粘度的影响。增加颗粒300的流动性和运动可增加脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。在一些实施方案中，顶部空间223可允许颗粒300移动并与营养配方110混合。在一些实施方案中，顶部空间223可促进混合或可增加营养配方110在腔室222中的湍流或搅动。在一些实施方案中，调整颗粒300的形状或体积与腔室222的形状或体积之间的比例和/或顶部空间223的体积可以增加颗粒300的混合和运动，并且因此增加脂肪分子与在颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。在一些实施方案中，可以在营养配方110的流动期间通过装置200的摇动、扭转、倾斜或移动而手动或自动地搅动装置200。

[0224] 在一些实施方案中，增加腔内222中营养配方110的分布可增加脂肪分子和颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。例如，如上所述，如图16B所示入口过滤器250的多孔筛网800的弯曲路径可导致营养配方110穿过多孔筛网800的出口表面820上分散或更均匀分布。营养配方110的这类分布可以允许营养配方110流过更大部分或几乎全部的腔室222横截面，并且因此更多或者基本上全部颗粒300，并且可以减少通过腔室222中的颗粒300的营养配方110的沟流或分流，否则会限制暴露。在一些实施方案中，如上所述，顶部空间223还可以通过允许颗粒300移动、流动和/或混合来促进营养配方110的沟流减少和/或分散。

[0225] 在一些实施方案中，泵120可以是在蠕动或不一致的流动下驱动营养配方110的蠕动泵，其可以增加颗粒300在腔室222中的移动和/或混合，并且因此可以增加脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。下面描述的实施例2显示了营养配方110通过装置200的流动示例性分布。

[0226] 实施例2:营养配方110通过示例性装置200的分布流动

[0227] 图17显示了通过示例性装置200测试营养配方110的流动的实验。用于本实验的示例性装置200与实施例1中使用的装置基本上相似。在该实验中使用数字式蠕动泵120以在装置200中引导配方样品的不连续流动通过示例性颗粒300。配方样品用食用着色剂染色，以便可以观察配方样品的流动。图17的左侧小组、中间小组和右侧小组显示了在泵120开始泵送后20秒、45秒和75秒处配方样品的流动剖面的前部的位置。如图17中所示，当配方样品进入装置200时，配方样品的流动曲线的前部基本均匀地移动穿过腔室222中的颗粒300。在该实验中的配方样品的流动是蠕动的，并且当泵没有泵送时，配方样品的流动曲线的前部保持基本就位，并且不在腔室222中的整个颗粒300中继续扩散。当泵再次开始泵送时，配方样品的流动曲线的前部继续移动通过腔室222中的颗粒300。在实验过程中重复观察到这种

不连续的流动，直到装置200的整个腔室222充满配方样品。配方样品随后开始通过出口270离开装置200。当配方样品离开装置200的出口270时，可视化和确定的配方样品填充装置200所用的总时间的时间约为1.25分钟。通过设定泵120，将配方样品的流速设定为2mL/min，这暗示约2.5mL的配方样品填充装置200的腔室222。在本实验中没有观察到沟流的证据。

[0228] 该实验证明，在装置200的该实施方案中，通过腔室222中的颗粒300的配方样品的流动大致均匀地分布在颗粒300横截面上。如上所述，营养配方110在装置200中的这种均匀分布可以增加附着于颗粒300的脂肪酶710与营养配方110中的脂肪分子之间的暴露和/或相互作用，并因此可以改善装置200的水解效率。

[0229] 在一些实施方案中，调整颗粒300的质量密度可能会影响营养配方110中的脂肪分子与颗粒300上脂肪酶710之间的暴露或相互作用。例如，如果装置200处于垂直位置，则质量密度小于营养配方110的颗粒300可以朝向入口过滤器250漂浮或移动。在这种情况下，营养配方110从入口过滤器250流向出口过滤器260可以搅动颗粒300和/或可以促进颗粒300与营养配方110的流动的混合。在一些实施方案中，具有基本上与营养配方110的质量密度相匹配的颗粒300的质量密度可以允许颗粒300分散或悬浮在营养配方110中，并且可以允许颗粒300随着营养配方110的流体动力学移动。在一些实施方案中，可以选择具有不同密度的颗粒300的混合物，使得当营养配方110流过腔室222时，一些颗粒300可以围绕腔室222的顶部移动，一些颗粒300可以悬浮，并且可以围绕腔室222的中间部分移动，并且一些颗粒300可以围绕腔室222中的底部移动，这可以增加颗粒300与营养配方110的混合并且可以增加营养配方110中的脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710之间的暴露或相互作用。在一些实施方案中，颗粒300的质量密度不一定会显著影响颗粒300与营养配方110的混合。

[0230] 在一些实施方案中，装置200可以用于垂直位置。在重力喂养实施方案中，装置200可以定向在垂直位置以使营养配方110流过装置200，如图17所示。在其它实施方案中，装置200可以在水平位置使用。在一些实施方案中，装置200可以在出口282朝上或出口282朝下的垂直位置或处于水平位置中使用。

[0231] 实施例3：示例性营养配方110以不同定向通过示例性装置200的流速比较

[0232] 在该实施方案中，当以不同定向使用装置200时(具有出口282面向上的第一垂直位置、具有出口282面向下的第二垂直位置和水平位置)，进行实验以测试和比较营养配方110通过示例性装置200的流速和装置200的水解效率。用于本实验的示例性装置200与实施例1中使用的示例性装置200基本上相似，使用由弹性体制成的入口和聚碳酸酯制成的出口。另外，使用装置200的第二连接器270连同O-形环垫片，使得第二连接器270可以可拆卸地安装到装置200的主体210上，使得装置200可再装填。本实验使用总计6种配方样品，其由两种类型的商购配方110，即**Peptamen®**和Peptamen**AF®**组成。每种配方样品以120mL/hr的设定流速在由泵120驱动的相应位置流过装置200。表3显示了每个配方样品流动期间测量的平均流速。表4显示了每种配方样品中递送的水解游离脂肪酸的量。

[0233] 表3.使用在三种定向所定位的示例性装置200的营养配方110的流速

[0234]

	流速 mL/小时	
	Peptamen®	Peptamen AF®
出口向上	125	124
出口向下	126	125
水平	125	125
平均值	125	125
标准偏差(SD)	0.4	0.3
%CV	0.3	0.3

[0235] 如表3中所示,在三个不同定向上流过装置200的配方样品的平均流速变化不超过0.3%的CV。如本文所使用的,CV是指标准偏差除以平均值。因此,小的CV表示通过装置200的配方样品的流速基本上不受装置200的定向的影响。

[0236] 表4.示例性装置200在不同位置处产生的游离脂肪酸的量

[0237]

	每份餐食中递送的游离脂肪酸(FFA)的克数	
	Peptamen®	Peptamen AF®
出口向上	6.6 g	6.6 g
出口向下	6.2 g	7.1 g
水平	6.0 g	6.7 g
平均值	6.3 g	6.8 g
SD	0.3	0.3
%CV	5.3	4.2

[0238] 此外,如在表4中所示的,装置200水解和递送的配方样品中游离脂肪酸的量没有变化超过约5%的CV,并且因此配方样品的水解基本上不受装置200的定向的影响。表2和表3中的结果证明了装置200以不同定向(包括垂直和水平方向)操作的能力。

[0239] 在一些实施方案中,装置200的水解效率可以根据营养配方110的组成和脂肪酶710对特定营养配方110中脂肪的特异性的不同而变化。在一些实施方案中,随着营养配方110的温度升高,水解效率可能增加。例如,将营养配方110的温度从约4℃增加至约20℃,约4℃至约25℃,约4℃至约37℃,约25℃至约37℃,或者约20℃至约37℃可以增加脂肪酶710的酶活性并且可以进一步增加腔室222中的颗粒300和/或营养配方110的脂肪分子的热动力学运动,这可以增加脂肪酶710与营养配方110的脂肪分子之间暴露和/或相互作用。

[0240] 在一些实施方案中,装置200的水解效率可能会或可能不会受到营养配方110的类型或装置200对营养配方110的液压阻力的影响。在一个实施方案中,装置200可以被设计为

在一系列不同的商业可获得的营养配方110上提供类似的水解效率。在一些实施方案中，对于商业上可获得的营养配方110，装置200的水解效率可以在约50％-约60％，约60％-约70％，约70％-约80％，约70％-约90％，约70％-约100％，约80％-约90％，约80％-约100％，约90％-约95％，约90％-约99％，约90％-约100％，或约95％-约100％。

[0241] 对巴氏消毒的人乳也已经测试了水解效率。巴氏灭菌的人乳可能含有高达20-30％的游离脂肪酸，这归因于在贮存期间该乳品水解以及在巴氏杀菌之前处理该乳品。通常在巴氏灭菌后不会发生进一步的水解，因为存在于人乳中的脂肪酶(胆汁盐刺激的脂肪酶)通常在巴氏消毒过程中失活。使用在30分钟内(这是早产儿的标准喂养持续时间)递送30mL经巴氏灭菌的人乳(其是新生儿重症监护室中使用的典型喂养体积)来测试装置200，从而测量甘油三酯水解的程度。在预实验中，装置200能够将巴氏杀菌人乳中的游离脂肪酸含量增加约25％或更多。

[0242] 在一些实施方案中，当营养配方110流过装置200时，装置200可引入对营养配方110的流动的液压阻力。对营养配方110流动的液压阻力的量级可能受到装置200的许多变量的影响，包括入口212和/或出口282的直径或形状；入口过滤器250和/或出口过滤器260的孔、通道和/或路径的材料、厚度和/或大小；颗粒300的数量、质量密度、溶胀度、润湿特性和直径；颗粒300的混合；顶部空间223的体积；以及腔室222的形状或大小。改变装置200或营养配方110的一个变量可能影响对营养配方110的流动的液压阻力，并因此可能影响通过装置200的营养配方110的流速，并且最终可能影响装置200的水解效率。

[0243] 因此，为了实现装置200的期望的水解效率，可能需要设计和操纵装置200的多个不同变量。例如，在一些实施方案中，当营养配方110流过腔室222时，增加顶部空间223的体积可以降低液压阻力，或者可以维持较低量级的营养配方110的流动的液压阻力。在另一个例子中，顶部空间223可以通过允许颗粒300移动或者通过增加颗粒300的运动性而促进营养配方110流过颗粒300。在另一个例子中，当营养配方110流过颗粒300时，颗粒300可能溶胀。顶部空间223可限制或防止膨胀的颗粒300阻塞入口过滤器250的孔和/或路径，并因此降低对营养配方110的流动的液压阻力或维持低液压阻力。因此，在颗粒300可能溶胀的实施方案中，顶部空间223可以降低对营养配方110的流动的液压阻力，并且可以便于维持营养配方110通过装置200的稳态流速。

[0244] 下述实施例4-6评价了入口过滤器250和/或出口过滤器260的材料、颗粒300的量和腔室222的直径对营养配方110通过示例性装置200的流速的影响。

[0245] 实施例4：示例性过滤器材料(filter material)对营养配方110通过示例性装置200的流速的影响的评价

[0246] 进行一系列测试以评价入口过滤器250和出口过滤器260的筛网800的示例性材料对营养配方110的流速的影响。使用各种直径的可调整柱来模拟具有不同直径腔室222的示例性装置200。还对入口过滤器250和出口过滤器260的不同材料进行了测试，并且将不同的过滤器类型安装在柱中。使用示例性泵120以120mL/hr的设定流速使1L Peptamen AF®样品流过每个柱。

[0247] 入口过滤器250和出口过滤器260被认为是经授权用于与食品接触的多孔塑料材料，其与伽玛灭菌相容，并具有大约105μm的孔隙率。选择来自Porex Corporation的两种多孔塑料材料(Porex X-4906PE或Porex POR-4744亲水PE)。两种多孔塑料材料中的每一种都

是可定制的聚乙烯(PE)片，并且具有0.125□□厚度，具有为90μm-130μm的孔隙率。最初考虑了来自Applied Separations的另一种多孔塑料材料。该材料是亲水性PE片，其孔隙度为20μm至70μm，厚度为0.062□□。部分由于较厚材料的较高硬度，所以仅测试了来自Porex Corporation的两种多孔塑料材料(Porex X-4906PE或Porex POR-4744亲水性PE)用作入口过滤器250和出口过滤器260。

[0248] 将每种选定的多孔塑料材料装配到三个空的Omni配合可调整柱中，其中一个具有6.6mm的直径，一个具有10mm的直径，并且一个具有15mm的直径。评价每种多孔材料对营养配方110，即Peptamen AF®流速的影响。基于此评价，选择筛网材料，然后评价颗粒300的密度和腔室222的直径对营养配方110的流速的影响。

[0249] 将每个Porex多孔PE片切割成6个圆盘，其直径与3个柱的直径基本相同，即一对直径为6.6mm的圆盘，一对直径为10mm的圆盘，和一对直径为15mm的圆盘。将3根柱子清洁并干燥，并将每对具有与柱子相同直径的塑料圆盘插入每根柱子的入口和出口配件的过滤器座中。然后将入口和出口配件(fitting)插入每个柱中以进一步模拟装置200。为了评价过滤器材料的性能，没有将颗粒放置在成对过滤盘之间形成的腔室中。每根柱都安装在水平定向的肠内供给回路上，并与泵组管路(pump set tubing)流体连接。

[0250] 然后将每个肠内供给回路手动启动至(prime up to)空调节柱的入口。然后将泵设定为2mL/min，并启动计时器。将空的1.5mL小瓶置于每个柱下以收集测量样品用于评价柱中Peptamen AF®的流速。在100分钟内随机测量每个柱的流速(mL/min)，通过测量从柱中分配的配方的重量，并在30秒内进入相应的小瓶中来进行。记录每个时间点的填充小瓶的重量，并通过减去空小瓶的重量获得填充小瓶中分配配方的净重。然后使用每个小瓶中分配的配方的重量来计算流速。

[0251] 评价过滤器对流速的影响。参照泵120的用户手册，所使用的泵120的实际流速应当在由泵120设定的约10％的范围内。对于所有运行，将泵120设定为2mL/min或120mL/hr。因此，对于每次运行，实际流速应小于约132mL/hr和大于约108mL/hr。期望识别在不使用装置200时不会导致泵120的实际流速脱离泵设定的10％变化的过滤器类型。下表4-9显示了每个柱和多孔过滤器组合的流速测量结果。

[0252] 表5.使用Porex X-4906过滤器材料的空6.6mm柱的流速

[0253]

不使用小珠的流速
釉料：Porex X-4906 PE 0.125” 厚度，90-130 um

[0254]

柱 6.6 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	烧杯体积 (ml)
	0	1.9	112.5	100%	
	32	0.2	12	11%	

[0255] 表6.使用Porex POR-4744过滤器材料的空6.6mm柱的流速

[0256]

不使用小珠的流速 釉料: Porex POR-4744 PE 亲水性 0.125” 厚度, 90-130 um					
柱 6.6 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	烧杯体积 (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

[0257] 平均流速(ml/hr):102;泵设置点(ml/hr):120;变异性:15%

[0258] 表7.使用Porex X-4906过滤器材料的空10mm柱的流速

[0259]

不使用小珠的流速 釉料: Porex X-4906 PE 0.125” 厚度, 90-130 um					
柱 10 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	估计的烧杯体积(ml)
	0	1.9	144	100%	

[0260]

	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

[0261] 平均流速(ml/hr):104;泵设置点(ml/hr):120;变异性:13%

[0262] 表8.使用Porex POR-4744过滤器材料的空10mm柱的流速

[0263]

不使用小珠的流速 釉料: Porex POR-4744 亲水性 PE 0.125" 厚度, 90-130 um					
柱 10 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	估计的烧杯体积(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

[0264] 平均流速(ml/hr):119;泵设置点(ml/hr):120;变异性:1%

[0265] 表9.使用Porex X-4906过滤器材料的空15mm柱的流速

[0266]

不使用小珠的流速 釉料: Porex X-4906 PE 0.125" 厚度, 90-130 um

[0267]

柱 15 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	估计的烧杯体积(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

[0268] 平均流速(ml/hr):118;泵设置点(ml/hr):120;变异性:1%

[0269] 表10.使用Porex POR-4744过滤器材料的空15mm柱的流速

[0270]

不使用小珠的流速 釉料: Porex POR-4744 亲水性 PE 0.125" 厚度, 90-130 um					
柱 15 mm 直径					
溶液: Peptamen					
泵体积(ml)	时间 (min)	流速 (ml/min)	流速 (ml/hr)	初始流速百分比 (%)	估计的烧杯体积(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

[0271] 平均流速(ml/hr):118;泵设置点(ml/hr):120;变异性:2%

[0272] 如表4和5中所示，6.6mm柱运行的流速均低于下限。使用Porex X-4906过滤器材料的6.6mm柱在32分钟测试点经历低于下限的流速，并且由于没有流动，泵120进入警报状态。使用Porex POR-4744过滤器材料的6.6mm柱在103分钟测试点经历低于下限的流速和在5分钟测试点高于上限的流速。

[0273] 如表6和7中所示，两个10mm柱的流速均低于下限。使用Porex X-4906过滤器材料的10mm柱在60分钟测试点经历低于下限的流速，在5分钟的测试点流速高于上限。使用Porex POR-4744过滤器材料的10mm柱在30分钟测试点经历低于下限的流速。

[0274] 如表8和9中所示，在一个测试点，两个15mm柱运行的流速均低于下限。然而，两次运行都在泵120的容差(tolerance)内恢复和完成。使用Porex X-4906过滤器材料的15mm柱在85分钟测试点经历了低于下限的流速。使用Porex POR-4744过滤器材料的15mm柱在75分钟测试点经历了低于下限的流速。也没有超过上限。

[0275] 表4-9中的结果显示，随着柱直径增加，流速显然改善。评价初期，6.6mm柱出现故障。与较小直径柱的组件相比，较大直径柱的组件也被发现更容易安装和操作。Porex POR-4744亲水性PE过滤器材料显然比Porex X-4906PE过滤器材料提供更一致的流速。结果表明，使用Porex POR-4744亲水性PE过滤器材料的较大直径柱可能是有利的，因为营养配方的流速更加一致并且易于处理。入口过滤器250和出口过滤器260的材料可具有与Porex POR-4744亲水性PE过滤器材料一致的性质。

[0276] 实施例5：腔室222的示例性直径和颗粒300的量对营养配方110通过示例性装置200的流速的影响的评价

[0277] 在示例性装置200中进行一系列测试运行以评价腔室222的直径和颗粒300的量对营养配方110的流速的影响。再次使用调整柱来大致模拟具有不同直径的腔室222的示例性装置200，并且柱填充有不同量的颗粒300。基于实施例4中对多孔过滤器材料的评价，Porex POR-4744亲水性PE过滤器材料用于本实验。此外，由于直径为6.6mm的柱早期肠内供给回路故障，所以该实验限于两组调节柱，一组具有直径为10mm的3根柱，另一组具有直径15mm的3根柱。将直径与柱的直径基本相同的所选亲水性PE过滤器材料的成对圆盘插入每个柱的入口和出口配件的过滤器座中。另外，每组三根柱中的一根填充1g，每组三根柱中的一根填充2g，并且每组中的三根柱中的一根填充4g示例性粒粒300，其与脂肪酶710共价结合，位于每个相应柱内的两个过滤盘之间。当将包含颗粒300的柱以垂直定向放置时，调整每个柱的调整配件的位置，使得每个柱中的颗粒300上方的顶部空间223的长度约为2mm。

[0278] 具有特定直径和颗粒量组合的每个柱以水平定向安装在肠内供给回路上并与泵组管路流体连接。使用以2mL/min或120mL/hr的流速设定的示例性泵120(Covidien Kangaroo EPump)，将1升Peptamen AF®样品流过每个柱约100分钟。每个柱运行3次。在每次运行中，在0分钟，25分钟，50分钟，75分钟和100分钟收集5个测量样品，并用于获得通过每个柱的Peptamen AF®样品的流速。如实施例4中所述，流速是从每个柱的每次运行的测量样品重量分析获得的。所获得的流速的结果如图18-23中所示。

[0279] 如图18中所示，在两次运行中，填充有1g颗粒300的10mm柱的流速在50分钟时间点下降到泵120的下限(108mL/hr)以下。这些流速在剩余的运行中继续向下。如图19和20中所示，当在25分钟时间点测试时，分别填充有2g和4g颗粒300的10mm柱的流速降到泵120的下限(108mL/hr)以下。唯一的例外是装有4g颗粒300的柱的第二次运行，当在下一个50分钟的

时间点测量时，它低于极限。这些流速在剩余的运行中继续向下。

[0280] 如图21中所示，在运行期间，直径为15mm并填充有1g颗粒300的多次运行的柱的流速保持在泵120的容差(即，120mL/hr+/-10％)内。唯一的例外是第一次运行的0分钟测试点，然后在下一个时间点平衡，并保持在阈值内。如图22中所示，填充2g颗粒300的15mm柱的流速通常落在容差范围内，但在运行2中，流速在50分钟的测试点增加到高于泵120的上限(132mL/hr)，并且在100分钟的测试点低于下限。所有其它数据点在运行期间都在泵120的容差内。如图23所示，填充4g颗粒300的15mm柱的流速通常落在容差范围内，但在运行3中，流速在75分钟测试点落在低于泵120的下限(108mL/hr)和在100分钟测试点落在低于下限。所有其它数据点在运行期间都在泵120的容差内。

[0281] 如图18-23中所示，10mm的柱表现出向下的流速趋势，而15mm的柱表现出更一致的流速。这些结果表明，在该实施方案中，装置200的腔室222的较大直径是优选的以维持稳定的流速。实施例4中维持6.6mm柱中的流速的上述问题进一步支持了这一结论。另外，填充有2g或4g颗粒300的10mm柱和15mm柱的向下的流速趋势表明，对于该实施方案，颗粒300的更低的总重量或颗粒300的更低量可能是优选的以维持稳定的流速。这得到了填充1g颗粒300的15mm柱更一致的流速的进一步支持。

[0282] 虽然具有15mm直径的腔室在本实验中显示为最有效，但对颗粒类型、大小或分布的改变可能导致其它腔室大小更有效。此外，入口和出口的变化可能会影响最佳腔室大小，因为可能会改变过滤器或提供的顶部空间量。

[0283] 实施例6：示例性装置200对营养配方110的流速的影响的评价

[0284] 进行一系列测试运行以评价示例性装置200对营养配方110的流速的影响，通过比较无装置200的肠内供给回路、不包括颗粒300的空装置200以及含有颗粒300的装置200的流速来进行。用于本实验的示例性装置200与用于实施例1的装置基本相似。基于填充1g颗粒300的15mm柱的一致的流速，示例性装置200从具有15mm内径的聚碳酸酯管路组装和定制立体平版印刷(例如3D打印)示例性入口过滤器250和出口过滤器260(基本类似于实施例5中选定的多孔过滤器)组装。肠内供给回路中配有填充1g颗粒300的装置200，没有颗粒300的空装置200和没有装置200(即仅仅喂养回路的管路)组装。使用以0.4mL/min(24mL/hr)的流速和2mL/min的流速(120mL/hr)设定的示例性泵120使1升Peptamen AF®样品流经肠内供给回路。这些肠内供给回路的流速如实施例4和5中所述在30分钟的间隔通过重量分析测量4小时或直到配方用完或泵停止。观察到的流速与泵120的上限和下限容限(±10％变化)相比较的结果如图24-26中所示。

[0285] 图24比较没有装置200和包含1g颗粒300的装置200的测试运行。将泵120设定为2mL/min(120mL/hr)的流速。图25显示了不包含颗粒300的装置200的3次测试运行。将泵120设定为2mL/min(120mL/hr)的流速。图26显示了使用包含1g颗粒300的装置200的测试运行。泵120设定为0.4mL/min(24mL/hr)的流速。

[0286] 所有测试运行超过4小时的目标最小运行时间并且运行直到1L样品配方袋被清空。在任何测试运行中都没有发现回路故障或泵报警。在目标最小运行时间(4小时)期间，包含1g颗粒300的装置200显示与使用设定为2mL/min和0.4mL/min时的泵一致的流速性能。在2mL/min运行期间7小时后观察到流速下降。在0.4mL/分钟运行期间没有观察到流速降低。具有和不具有颗粒300的装置200的一致流速表明装置200不会显著影响流速。

[0287] 在一些实施方案中，当入口过滤器250和/或出口过滤器260包括弯曲路径或通道时，弯曲路径或通道可以被设计为在营养配方110通过时减小对它流动的液压阻力。如前所述，弯曲路径可允许营养配方110跨腔室222分布，并因此可影响对营养配方110的流动的液压阻力。在一些实施方案中，增加多孔筛网800的大小或直径、数量、分布和/或调整多孔筛网的孔、通道和/或路径的形状可进一步影响对营养配方110的流动的液压阻力。在一些实施方案中，使用额外的入口过滤器250或出口过滤器260或不使用入口过滤器250或出口过滤器260可能影响对营养配方110的流动的整体液压阻力。因此，过滤器设计的变化可以影响营养配方110通过装置200的流速，并且可以通过调整装置200的其它部件来抵消这些影响。

[0288] 在一些实施方案中，如前所述，减小颗粒300的直径可以增加颗粒300的整体表面积，但也可以增加对营养配方110的流动的液压阻力。例如，在给定的腔室222中，具有较小中值或平均直径的颗粒300可以在腔室222中产生更高密度的聚合物材料，并且可以产生更多的颗粒300充满，并且因此可以导致更高的对营养配方110流动的液压阻力。在腔室222中增加颗粒300的数量可以增加液压阻力。例如，对于给定体积的腔室222，较大数量的颗粒300可能具有较小的移动空间和较小的运动性，和/或可能会聚集在腔室222的顶部或底部，这可能导致对营养配方110流动的更大液压阻力和/或入口过滤器250和/或出口过滤器260的堵塞。因此，最大化颗粒300的总表面积可能需要与下述的可能性平衡：堵塞过滤器和/或充满颗粒300，并且随后对营养配方110的流动通过颗粒300的液压阻力产生影响。在一些实施方案中，可以将惰性颗粒与较小的颗粒300混合以破坏颗粒300的充满。

[0289] 在一些实施方案中，颗粒300在悬浮于营养配方110时可能会溶胀，并且可能由于溶胀而相互充满，并且因此当营养配方110流过腔室222时可能会降低流动性。在一些实施方案中，颗粒300的直径的偏态、变化、双峰、多峰或更窄的分布可促进颗粒300在溶胀时的充满。例如，具有较小直径的颗粒可填充具有较大直径的颗粒之间的空间，这可进一步减少营养配方110流动期间颗粒300的运动性或移动。在这种情况下，可能会发生营养配方110的沟流。例如，营养配方110可以沿着阻力最小的路径行进，并且可以流过颗粒300中具有最少量的充满或液压阻力的通道。在这种情况下，只有沿着通道附着在颗粒300上的脂肪酶710可能基本上暴露于营养配方110，从而降低了水解效率。为了减少颗粒300的这种沟流效应和/或充满，颗粒300可以由具有较小溶胀倾向的聚合物材料制成，例如，溶胀小于原始干燥粒度的约1％，约2％，约5％，约10％，约15％或约20％。

[0290] 在一些实施方案中，泵120可以是在蠕动、脉动或不连续流动下驱动营养配方110的蠕动泵，其可以减少或抑制颗粒300的充满。例如，在蠕动流动下导入腔室222的营养配方110可以增加颗粒300在腔室222中的移动和/或混合，并且因此可以减少或消除颗粒300的充满。也可以允许颗粒300通过不在颗粒300上朝向出口过滤器260施加恒定的力并且代之以引入破碎而减少充满。

[0291] 装置200对营养配方110的液压阻力可能取决于营养配方110的组成、密度和/或粘度。在一些实施方案中，营养配方110的较高的粘度和/或质量密度可能导致对营养配方110的流动具有较大的液压阻力。例如，具有较高粘度的营养配方110可能对从泵120到营养配方110的驱动力具有更大的阻力，和/或在营养配方110流过系统100和颗粒时可能在导管122、124和颗粒300内具有更多摩擦300。这种阻力可能会或可能不会显著影响通过装置200

的营养配方110的流速。

[0292] 在一些实施方案中，在喂养之前，基于营养配方110的组成、密度和/或粘度，由医疗专业人员调整为泵120或其它装置选择的流速。例如，营养配方110的流速可以从一个典型的设置降低，以增加营养配方110在腔室222中的驻留时间，从而增加营养配方110中的脂肪分子与颗粒300上的脂肪酶710之间的相互作用。在另一个例子中，营养配方110的流速可以从典型的设置增加，以减少需要大量营养配方110的患者的总喂养时间。在一些实施方案中，营养配方110的流速可以通过将所需流速输入到泵120中来设定。如上所述，可以设计和操纵装置200的多个不同变量。因此，装置200可以被设计成基本不影响由泵120设定的营养配方110的流速。在一些实施方案中，当营养配方110最初进入腔室222时，初始的润湿阻力可能随着颗粒300变湿而存在。在这种情况下，营养配方110的流速最初可能会受到影响，但随后随时间可能会减少。

[0293] 在示例性实施方案中，营养配方110的流速在营养配方110的进食时间内可以基本上稳定和/或可预测。例如，如实施例6所示，营养配方110的流速不得超过泵120或其它流动驱动器例如重力喂养器的允许的偏差或容差(例如，与设定流速的偏差5％，10％，15％，20％或30％)。下面描述的实施例7进一步显示了流经示例性装置200的营养配方110的基本上稳定的流速。

[0294] 实施例7：营养配方110流过示例性装置200的流速的稳定性

[0295] 在4小时内监测由蠕动泵120引导的示例性装置200中的营养配方110的流速。本实验中使用的示例性装置200基本上与实施例1中描述的类似。将泵120设定为以120mL/hr或2mL/min的流速递送配方样品。如图27中所示，在4小时的模拟喂养期间，将营养配方110的流速维持在约120mL/hr-约125mL/hr之间的基本上稳定的水平。作为与营养配方110流过装置200的流速相比较，还监测其中营养配方110不通过装置200的流动的对照流速。如图27所示，在4小时的模拟喂养期间，将流过装置200的营养配方110的流速维持在泵120的容差的上限和下限(例如10％变化)之间。未观察到装置200的泵报警或堵塞。营养配方110的这种模拟喂养时间段表明，流经装置200的营养配方110的流速可始终维持在泵120的容限内。

[0296] 装置200的各种部件，包括与主体210，腔室222，顶部空间223，颗粒300，入口过滤器250和/或出口过滤器260有关的那些部件，附着于颗粒300上的脂肪酶710，以及这些部件参数，例如上面讨论的大小、形状、密度和其它性质可以改变，并且可以为特定应用而设计。例如，为了预期与婴儿一起使用的装置，可以减小腔室222的大小，入口和/或出口的大小和/或颗粒300的数量。根据使用情况，可能会修改单个组件或者可能会缩小或放大装置的比例。例如，装置200可能会适应婴儿、青少年和/或成人大小。在一些实施方案中，装置200的部件可以基于预期的喂养时间长度，预期递送的营养配方110的量，要递送的LCPUFA的量或预期的递送营养配方110的流速调整。例如，用于过夜肠内喂养过程的装置200的腔室222的大小和/或颗粒300的数量可以不同于两小时肠内喂养程序的那些。更快的流速装置或总营养装置可以比较慢的流速装置或旨在用于补充患者膳食的装置更大。在一些实施方案中，装置200的腔室222的大小和/或颗粒300的数量可以取决于待水解和处理的营养配方110的类型。

[0297] 装置200的各种部件包括主体210、腔室222、顶部空间223、颗粒300、入口过滤器250和/或出口过滤器260有关的那些部件、附着于颗粒300上的脂肪酶710和这些部件的参

数(例如上面讨论的大小、形状、密度和其它性质)的相互作用可能有助于整体暴露于腔室222中的脂肪酶710与营养配方110中的脂肪分子之间的相互作用并且因此可能影响装置200的水解效率和/或性能。可以调整装置200的部件的设计及其参数以增加腔室222中的脂肪酶710和营养配方110中的脂肪分子之间的暴露和相互作用。在一些实施方案中,装置200可以设计成使得装置200的水解效率或性能不会受到营养配方110的类型或组成的显著影响。装置200可以被配置为贯穿宽范围的配方类型起作用。在其它实施方案中,装置200的各种部件的设计可以基于使用一种特定的配方类型来选择。以下描述的实施例8显示了能够被示例性装置200水解的商品肠内配方的示例性范围。

[0298] 实施例8:示例性装置200测试的肠内配方的背景

[0299] 图28显示了使用示例性装置200水解的许多可商购的肠内配方。本实验中使用的示例性装置200与实施例3中使用的大致相同。如本文所述,商业上可获得的营养配方的蛋白质和脂肪含量不同,并且可以分类为元素、半元素和聚合物。元素配方,例如,可以含有单个的氨基酸、葡萄糖聚合物,并且可能具有较低的脂肪含量,其提供来源于长链甘油三酯的较少量的热量。半元素配方,例如,可以含有不同链长的肽、单糖、葡萄糖聚合物或淀粉和脂肪。聚合物配方,例如,可以含有完整的蛋白质,复合碳水化合物和不同类型的脂肪。在该实验中,使用装置200测试5种可商购的聚合物配方和8种可商购的半元素配方。每种使用配方的体积为500mL。图28描绘了每种测试配方的含量,其显示了沿着x轴的中链甘油三酯与长链甘油三酯的比率,并且显示了沿着y轴的脂肪含量。

[0300] 如图1中所示,示例性系统100用于在模拟肠内喂养期间在这些营养配方中水解脂肪例如长链甘油三酯。将每个营养配方通过示例性装置200以120mL/小时的流速导入大约4小时。在模拟肠内喂养结束时收集每个营养配方,并且使用定量比色测定法(**Abcam**®游离脂肪酸定量试剂盒)分析水解游离脂肪酸的量。对每个营养配方都进行了一式两份的模拟肠内喂养运行。

[0301] 图29显示了当与本实验中测试的营养配方一起使用时,装置200的水解效率,按配方类型分组。聚合物配方包括**Nutren**®2.0、TwoCal**HN**®、**Nutren**®1.0、**Osmolite**®1cal和**Impact**®。半元素配方包括**Peptamen**®1.5、Peptamen**AF**®、**Peptamen**®、Peptamen**Prebio**®、**Vital**®1.5、Vital 1.2AF™、**Vital**®1.0和Impact**Peptide**®1.5。如图29中所示,装置200在所有的营养配方中水解超过80%的脂肪,只有一个除外。鉴于配方含量的差异,脂肪酶710在装置200中与颗粒300共价结合的事实,以及与脂肪酶的工业用途相比暴露时间相对短的事实,特别是鉴于先前出版物中提到的共价结合的脂肪酶活性降低,这种80%的水解是显著的。

[0302] 在一些实施方案中,装置200可能不会显著影响营养配方110中的其它非脂肪营养物,例如,蛋白质,氨基酸,碳水化合物和/或维生素。例如,附着于颗粒300的脂肪酶710可能对水解营养配方110中的脂肪具有高度特异性,并且可能不会与营养配方110中的其它营养成分发生实质性相互作用或影响其它营养成分。在一些实施方案中,附着于颗粒300的脂肪酶710可能具有高纯度,使得其中很少或没有其它蛋白质或酶,例如与脂肪酶710混合的蛋白酶,因此没有其它可能与营养配方110中的其它营养成分相互作用或影响其它营养成分的物质存在于脂肪酶中。在一些实施方案中,脂肪酶710可以在与颗粒300结合之前通过一

轮或多轮纯化过程被纯化，或者在与颗粒300结合后进行一轮或多轮纯化以减少或基本上消除在脂肪酶710中的其它分子或化学品。在一些实施方案中，脂肪酶710可以在固定之前或之后纯化至5％、25％、75％或基本上100％的纯度。在一些实施方案中，颗粒300的聚合物材料可以是惰性的，并且可以不与营养配方110中的营养成分相互作用。以下描述的实施例9进一步显示了(i)已通过示例性装置200的营养配方或(ii)还没有通过装置200的样品营养物中营养物的比较分析。数据显示装置200的实施方案基本上不影响营养配方110中的其它营养物。

[0303] 实施例9：通过示例性装置200或未通过装置200的营养配方的比较分析

[0304] 设计本研究以评价在(i)已经通过具有在线安装的示例性装置200的肠内供给回路(测试)和(ii)已经通过不具有在线安装的任何装置200的肠内供给回路(对照)之后的营养配方的总体营养物含量。本实验中使用的示例性装置200基本上与实施例3中描述的类似，不同之处在于出口270永久地附着至主体210上(即，不使用O-形环，使得实施例9中的装置300一次性使用)。对两种肠内营养配方**Prosure®**和TwoCal**HN®**的营养物进行了全面分析。将分析的营养物概括在下表11中。**Prosure®**代表脂肪含量低于热量的配方，而TwoCal**HN®**代表脂肪含量高于热量的配方。

[0305] 用于营养物分析的所有样品(对照和测试)以最慢的推荐流速(0.4mL/min)流动，因为推定装置200对配方样品的影响在配方直接接触装置200最长时间期限时可能是最大的。

[0306] 进行一式三份取样以评价测试和对照样品的营养物之间的变化以及每个测试和对照样品内的变化。数据的统计分析使用不配对的t-检验进行。测试和对照样本的营养物如表11中所示。

[0307] 基于相对标准偏差％(％RSD)评价每种营养物的测试和对照数据组。对于这些实验中观察到的％RSD，确定的营养值在预期的测定精确度内。测试的大部分营养物的测试和对照数据组通常是相差无几的，并且测试和对照数据组之间的任何差异根据测定性能的变化考虑或预期。观察到的任何差异都不会超过应用于这种复杂基质即用于该测试的营养配方的标准测试所预期的变异性。贯穿两个测试配方，测试和对照样品之间没有观察到营养物差异。

[0308] 对于可以检测到差异(p-值大于0.05)的营养物测试(表11中的星号表示)，(i)没有营养物质降解的证据，因为在测试样品值中所测量的营养物的量高于对照样品，如维生素B_6和钙，或(ii)当测试样品和对照样品之间的营养物水平差异在比较其彼此用量和标签要求的配方、例如维生素A、E和C时很小。

[0309] 因此，在模拟的使用条件下与无装置对照相比已通过装置200的配方的营养物分析确定了测试和对照样品之间对于喂养系统和非脂肪营养物的影响没有显著差异。

[0310] 表11.用于通过示例性装置200或未通过装置200的营养配方的对比分析的营养物

[0311]

营养物
能量，卡
来自脂肪的热量，卡
蛋白质，g
总脂肪酸，g
EPA, g
DHA, g
ω-3 脂肪酸, g
ω-6 脂肪酸, g
碳水化合物, g
膳食纤维, g
果糖寡糖, g
L-肉碱, mg
维生素 A, IU*
维生素 D, IU
维生素 E, IU*
维生素 C, mg*
维生素 B_6, mg (吡多辛)*
维生素 B_{12}, mcg
叶酸, mcg
泛酸, mg
生物素, mcg
钠, mg
钾, mg

[0312]

氯化物, mg
钙, mg*
磷, mg
镁, mg
核黄素, mg (维生素 B_2)
灰分, g
水份(水， mL)

[0313] 装置200可以被设计用于现场照护使用。例如，装置200可以设计成与标准的肠内喂养装置一起使用，用于将营养配方100递送到诊所或医院中需要脂肪酸营养物的受试者。在一些实施方案中，装置200可以在非临床环境中使用，例如在受试者的家中，长期或短期护理设施中，或者在受试者定期就诊的地方。在营养配方110中的脂肪，包括具有LC-PUFAs的甘油三酯，在即将喂养之前由装置200“消化”或预水解，并以可供随时吸收的形式递送给缺乏胰脂肪酶或消化或吸收脂肪的生理能力的个体。在摄取之前使用装置200的这种预先水解的营养配方100的递送可以提供将水解的和可吸收的脂肪酸直接递送至受试者的GI道，导致改善的递送和吸收效率。

[0314] 装置200的使用还可以防止预水解的营养配方110中的游离脂肪酸的氧化降解问题，因此可以防止水解后在营养配方中产生酸败的味道、气味或质地。具体而言，它是将脂肪水解成口味和气味不良的短链醛和酮。

[0315] 用于脂肪水解的固定化脂肪酶的工业规模利用需要水-油界面来释放游离脂肪酸。然后将游离脂肪酸重新酯化形成甘油三酯，因为游离脂肪酸本身在任何相当长的时间周期内都不稳定。工业化规模的固定倾向于耗时，效率低下，并且需要大量的操作人员操作。装置200的使用通常使用包含蛋白质、碳水化合物、脂肪、水、矿物质和/或维生素的复杂混合物，其可以包括经特殊配制和处理的液体食物。

[0316] 通过在护理地点递送预水解的可吸收游离脂肪酸，装置200还可减少或消除在营养配方110喂养期间服用猪衍生的胰酶或微生物酶产品的需要和/或风险。此外，如上所述，营养配方110在装置200中的停留时间期限可以调整，并且可以与装置200的水解效率通过调节流速来平衡，以减少或防止营养配方110中预水解的游离脂肪酸的氧化降解。示例性时间跨越在营养配方110暴露于脂肪酶与患者摄取预水解配方之间的期限，其内容在2013年2月14日提交的国际专利申请号PCT/US2013/026063和2014年8月14日提交的美国专利申请号14/378,856中讨论，其全部内容通过引用并入本文。

[0317] 系统100和装置200允许营养配方110中的脂肪在摄取前离体预水解，并使脂肪水解的时间与肠内喂养相匹配，从而导致将可吸收性有益的脂肪可靠、高效和一致的递送至受试者。系统100和装置200可以为医护人员提供用于喂养需要额外热量和必需脂肪酸例如，DHA和EPA的患者的有利选择。

[0318] 在一些实施方案中，装置200可以是一次性的并且旨在用于一次性使用。在其它实施方案中，装置200可以在处置之前重复使用多次喂养运行。在这样的实施方案中，装置200

和/或导管(例如第一导管122和肠导管124)可以在新的喂养运行之前通过冲洗或吹扫溶液穿过装置200和/或导管来清洁。例如,泵120可在自动模式下操作以通过装置200和/或导管冲洗或清洗溶液以充分清空装置200中留下的营养配方110和/或来自先前喂养运行的导管。这种冲洗或清洗将允许装置200和/或导管在处置之前不止一次使用。

[0319] 在一些实施方案中,颗粒300可以是一次性的。例如,在营养配方110的喂养之后,使用的颗粒300可以被处置掉,并且装置200可以被消毒和/或清洁,并且对于营养配方110的下一次喂养过程,可以将新的未使用的颗粒300在干燥的条件下包装在装置200的腔室222中。在这样的实施方案中,装置200的其余部分可以是可消毒的。

[0320] 患有EPI(胰腺外分泌酶的产生不足)和/或胃肠或肝功能障碍的患者具有降低的水解和/或吸收长链甘油三酯的能力。因此,他们可能具有脂质消化不良和吸收不良,这可能导致热量摄入减少,体重显著减轻,LC-PUFA缺乏和/或GI症状,并且可能丧失与摄取LC-PUFA相关的益处DHA、EPA、AA等相关的益处。系统100和装置200可用于将具有DHA、EPA和/或AA的预水解甘油三酯的营养配方110喂养给胰腺输出受损的患者。例如,系统100和装置200可用于增加这些患者的血浆中DHA、EPA和AA的摄入量。在一些实施方案中,因为健康受试者也可以从LC-PUFA的吸收增加中受益,例如通过降低心血管疾病的风险,所以系统100和装置200可用于给健康的受试者喂养营养配方110。在一些实施方案中,系统100和装置200可用于增加婴儿、衰老成年人或具有可能影响脂肪水解和/或吸收的急性或慢性病症的人的血浆中的DHA、EPA和AA的摄入。

[0321] 在一些实施方案中,系统100和装置200可用于增加患有一种或多种疾病的患者的水解脂肪酸的摄入,所述疾病包括,例如阿尔茨海默病(AD),双相型情感障碍(BP),抑郁症,重度抑郁障碍(MDD),产后抑郁,脓毒症,急性呼吸道压力,伤口愈合,癌症,心血管疾病,中风,帕金森病,精神分裂症,糖尿病,多发性硬化症和慢性炎症性疾病例如类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮和炎性肠病。在一些实施方案中,系统100和装置200可以用于喂养不能通过口腔获得营养,不能安全吞咽,或则就是需要营养补充的患者。在一些实施方案中,系统100和装置200可以用于减少肠胃外营养的需要。如果可能,肠内营养的使用可能是优选的,因为它降低了产生感染、不期望的免疫应答和/或GI道的萎缩的风险。在一些实施方案中,系统100和装置200可以用于喂养具有早产、发育停滞、营养不良、神经和神经肌肉疾病、不能吞咽、解剖学和手术后口和食管畸形、癌症、消化和/或代谢紊乱的患者。在一些实施方案中,系统100和装置200可以用于通过向患者提供脂肪营养来改善和/或支持其它疾病的治疗,例如癌症。

[0322] 系统100和装置200的另外的优点和益处还可以包括以高效率递送预水解的脂肪。例如,在营养配方110中约70%至超过90%的脂肪在通过装置200后可以被水解,如图29中所示。系统100和装置200的水解效率可以针对具有各种营养物的极为复杂的营养配方而言得以维持。装置200的这种高水解效率可以减少需要递送给患者的营养配方110的总体积。此外,如前所述,营养配方110可以例如以0.4mL/min-约8mL/min或更高的流速递送。在这样的流速下,装置200可以允许递送典型的体积的营养配方110,例如约1mL-约10mL,约10mL-约100mL,约100mL-250mL,约250mL-约500mL,约500mL-约750mL,约750mL-约1L,约1L-约2L,约1L-约3L,约2L-约3L,约1mL-约100mL,约1mL-约500mL,约1mL-约1L,约100mL-500mL,约100mL-750mL,约100mL-1L,约500mL-约1L,约500mL-约2L,约750mL-约2L,约750mL-约3L,或

约3mL-约1L，其包含在数秒、数分钟或数小时内基本上预水解的脂肪。递送营养配方110的这种高效率对于改善患者的生活质量、特别是对于需要大体积营养配方110的患者而言是优选的。下面进一步讨论的实施例10-12显示了系统100和装置200对于宽泛的肠内配方的高水解和递送效率。

[0323] 在一些实施方案中，通过使用系统100和装置200递送预水解的营养配方110可允许对热量摄入和脂肪酸平衡和患者的吸收，例如最难以消化和吸收的LC-PUFA，例如DHA、EPA和AA进行标准化。这可以有利地为医疗服务提供者提供更受控制的选择，以改善他们的处置和治疗具有胰腺输出受损或脂质吸收不良的人。下面进一步讨论显示系统100和装置200用于改善游离脂肪酸摄入和平衡的实施例13-15。

[0324] 系统100和装置200的另外的实施例

[0325] 实施例10：使用显示基本上稳态水解效率的示例性装置200的肠内配方脂肪的体外水解

[0326] 使用示例性装置200进行关于两种肠内配方Peptamen AF®的样品中的甘油三酯水解的两个实验。本实验中使用的示例性装置200基本上与实施例1中描述的类似。每个实验在一段时间内模拟肠内喂养。第一个实验测试了在2小时的喂养期间250mL Peptamen AF®的第一样品。第二个实验测试了在4小时的喂养期间内的500mL Peptamen AF®的第二样品。将两次实验中肠内配方的流速维持在2mL/min。在每个实验的喂养期间在多个时间点收集测试样品，并且在每个时间点使用超高效液相色谱-串联质谱仪(UPLC MS)分析脂肪酸的量。

[0327] 如图30中所示，对于第一个实验，样品中游离脂肪酸的累积量在实验的喂养期间几乎线性增加，如近似对角线所示，这表明基本稳态的水解效率。实验结束时释放的游离脂肪酸的量在7.7g游离脂肪酸总量中约为7.3g(如图30中的水平线所示)，其可能由在营养配方流过装置200中的甘油三酯的量产生。这表明约95％的水解效率，如在实验结束时用对角线几乎与总水平线相交的图形所示。图30的结果表明，装置200可以以基本上稳态的速度在约2小时或更短时间的较短时间期限内有效地水解250mL肠内配方中的甘油三酯。

[0328] 如图31中所示，对于第二个实验，样品中游离脂肪酸的累积量也在实验期间几乎线性增加，再次显示出基本稳态的水解效率。实验结束时释放的游离脂肪酸的量在18.2g游离脂肪酸总量中约为17.5g(图31中再次显示为水平线)，其可能由流过装置200的营养配方中甘油三酯的量产生，使水解效率约为96％。图31中的结果表明，装置200可以以基本稳态的水解效率在约4小时或更短的喂养时间的稍长时间期限内有效地水解在500mL肠内配方中的甘油三酯。

[0329] 实施例11：示例性装置200与猪来源的胰酶胶囊(PERT胶囊)的离体水解效率比较

[0330] 进行和比较通过示例性装置200和PERT产品对3个Peptamen AF®样品中的脂肪进行水解。本实验中使用的示例性装置200基本上与实施例1中描述的类似。PERT产品是各种脂肪酶、蛋白酶和淀粉酶的组合。对于第一个样品，装置200用于水解237mL Peptamen AF®，模拟肠内喂养约2小时。整个喂养过程中使用2mL/min的流速。在装置200的喂养期间没有观察到来自泵120的警报或堵塞。

[0331] 对于第二和第三样品，两种类型的商购PERT胶囊用于水解。使用4粒胶囊

ZenPep®(80,000单位脂肪酶;272,000单位蛋白酶;436,000单位淀粉酶;Aptalis)水解第二样品,为肠溶衣产品。使用3片Viokace®(62,640单位脂肪酶;234,900单位蛋白酶;234,900单位淀粉酶;Aptalis)水解第三样品。将PERT胶囊直接加入到第二和第三样品肠内配方袋中,以使PERT产品暴露于肠内配方的时间最大化,其中每一个包含一罐250mL的Peptamen AF®。与装置200相反,其中肠内配方通过所述装置,将PERT产品混合到配方袋中以使PERT酶对肠内配方的暴露和潜在水解能力最大化。

[0332] 在水解过程中在0、30、60、90和120分钟收集使用装置200水解的每个配方的样品,并且在每个时间点使用定量比色测定法(Abcam®游离脂肪酸定量试剂盒)评价每个样品中的脂肪水解来测量游离脂肪酸的量。图32显示了每个时间点每个配方样品中检测到的游离脂肪酸的量。如图32中所示,示例性装置200在实验结束时递送的游离脂肪酸的累积量几乎等于如果配方样品中的所有甘油三酯都被水解可能已经产生的游离脂肪酸的量。该结果与图30和31中所示的结果一致,并且显示营养配方中可用的甘油三酯几乎完全水解。使用ZenPep®胶囊产生的第二配方样品中的游离脂肪酸在实验过程中保持少于1克(少于10%水解)。使用Viokace®生成的第三配方样品中的游离脂肪酸含量使用测定未检出,且因此未出现在图32中。

[0333] 图33显示了关于图32讨论的三个配方样品中的计算的水解效率。如图33中所示,在第一配方样品中,示例性装置200在30分钟的时间点开始水解超过90%的脂肪。在第二配方样品中,ZenPep®胶囊在实验结束时仅水解约10%的脂肪,在30分钟的时间点仅达到29%高的值。在第三配方样品中,未检出Viokace®胶囊的脂肪水解。结果表明,与PERT胶囊相比,装置200具有水解在肠内配方中的脂肪的优异效率。

[0334] 实施例12:使用示例性装置200水解不同体积的营养配方中的脂肪

[0335] 使用示例性装置200进行关于肠内配方Peptamen AF®中甘油三酯水解的一系列实验。本实验中使用的示例性装置200与实施例3中使用的基本上相同。Peptamen AF®配方含有等量的具有MCT的甘油三酯和具有LCT的甘油三酯。500mL Peptamen AF®溶液含有总计27.4g脂肪,其中包括来自甘油三酯的1.2g EPA和DHA。一个实验模拟了以8mL/min的流速在1小时内500mL Peptamen AF®的肠内喂养运行,一个实验模拟了以4mL/min的流速在2小时内500mL Peptamen AF®的肠内喂养运行,一个实验模拟了以2mL/min的流速在4小时内500mL Peptamen AF®的肠内喂养运行,一个实验模拟了以0.4mL/min的流速在10小时内250mL Peptamen AF®的肠内喂养运行,和一个实验模拟了以2mL/min的流速在8小时内1L Peptamen AF®的肠内喂养运行。配方样品的流速在整个模拟喂养过程中维持不变,并且没有检测到报警。

[0336] 如图34中所示,装置200在2小时和4小时的过程中在500mL Peptamen AF®中有效水解超过90%的脂肪,在10小时的过程中在250mL Peptamen AF®中超过90%的脂肪和在8小时过程中1L在Peptamen AF®中超过90%的脂肪。在1小时内递送的500mL Peptamen AF®中的脂肪水解也显示出高效率。结果表明,装置200可以水解和递送在营养配方110

中相当大比例的脂肪，甚至在更短的1至2小时内以更快的流速喂养，这可能减少需要更长的过夜肠内喂养的需求。

[0337] 实施例13：测试附着于颗粒300的脂肪酶710在具有胰腺功能不全的幼猪中消化长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)中的效力

[0338] 该实验评价了就在消耗前将所述配方用固定在丙烯酸小珠上的稻根霉菌脂肪酶(示例性脂肪酶710与示例性颗粒300共价连接，与实施例1中描述的颗粒300基本相似)(在本文中称为iRO)预水解时，来自婴儿配方食品的总脂肪和长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)的吸收是否增强。该实验在胰腺功能不全的猪模型(具有总胰腺功能不全的幼猪)中进行。选择猪模型是因为在功能和发育水平上，人和猪在胃肠道，泌尿生殖器结构，脑和胰腺发育方面有许多相似之处。胰腺导管在幼猪中的手术结扎引起胰腺酶的排泄受损，包括胆汁盐刺激的脂肪酶，并因此模拟早期和/或足月人类婴儿或具有胰腺外分泌慢性功能障碍的个体的病症，例如CF患者，肿瘤外科手术后的患者或中老年受试者。如本文所用，EPI猪用于指这种猪模型。

[0339] 对20只猪进行胰管结扎，以生成用于本实验的胰腺外分泌功能不全(EPI)。在手术后EPI典型地完整地发育3-4周。根据生长停滞和脂肪泻发生来证实发生完全的胰腺功能不全。然而，20只手术操作的猪中，仅17只EPI猪发生完全的胰腺功能不全并且用于本实验。将17只EPI猪(雄性)和6只健康猪(雄性)维持12-小时日-夜循环，其中白天为6AM至6PM且夜晚为6PM至6AM。

[0340] 将具有使用iRO预水解的脂肪的营养配方分成4次每日喂养，并且在幼小的生长中的EPI猪中测试其效力，所述幼小的生长中的EPI猪其在发育上与3-6个月龄的人类婴儿发育相差无几。

[0341] 如图35中所示，6周的治疗研究前进行了两周的初始适应期。在进行胰管结扎术前，在术后，和在本实验的初始适应期之前，所有猪均饲以标准猪饲料，其含有17.5％粗蛋白，3.9％粗纤维，3.5％粗脂肪，5.2％灰分，连同5000IE/kg维生素A，500IE/kg维生素D，85mg/kg维生素E。从9AM至10AM和5PM至6PM，每天喂养两次(2.0％体重/餐食)。

[0342] 适应期期间，全部猪都喂养富含来自鱼油的长链多不饱和甘油三酯(TG-LCPUFA)：1％二十二碳六烯酸(DHA)和2％花生四烯酸(AA)的NAN Pro 1Gold(雀巢)配方(NAN配方)。此后，在该实验中，该配方富含来自鱼油的1％TG-DHA和2％TG-AA，导致最终脂肪含量约为31％。

[0343] 在初始适应期之后进行6周的治疗期。在6周的治疗期间，EPI猪被随机分为2组。在对照组中，EPI猪仅喂养富含配方，称为非水解饮品(ND，n＝6)。在治疗组中，EPI猪喂养预先用iRO预水解的配方，称为预水解饮品(PND，n＝7)。在第二对照组中，将具有胰腺外分泌功能完整的健康猪纳入和仅喂养富含LC-PUFA的配方(ND，n＝6)。

[0344] 为了产生PND，将填充有iRO的筛网袋(mesh bag)放入富集的婴儿配方奶粉(ND)中并用自动搅拌器混合长达15分钟，温度范围从约30℃-约37℃，以允许基本完全的脂肪水解。对于EPI猪的单一餐食(用300mL水稀释的100g配方粉末)，使用一个具有1g iRO的筛网袋。当水解完成时，将筛网袋从桶中取出并丢弃。iRO的大小规格确保小珠不能移出筛网袋外，并且筛网袋防止iRO泄漏到配方中。当预水解完成时，将筛网袋取出，并且PND随时用于消耗。

[0345] iRO的作用旨在模拟胰脂肪酶并产生游离脂肪酸和单酸甘油酯，类似于在小肠中内源性分泌的胰脂肪酶作用后发现的那些。其中PND在摄取之前产生并即刻供应的现场照护方法还解决了来自ND的游离脂肪酸的自由基氧化，并且防止了腐臭味道或气味的发展。因此，现场照护方法的益处在于脂肪，包括具有LU-PUFA的甘油三酯在饮用前被“消化”或预水解，因此可被GI道吸收利用，否则GI道缺乏消化脂肪的生理能力。

[0346] 通过评价粪便脂肪中总和多不饱和脂肪酸(PUFA)的减少以及AA和DHA吸收的增加来监测膳食脂肪的预水解效果，所述AA和DHA吸收的增加表示为来自对照组猪的血浆、内脏组织(肝脏，脂肪)、心脏和神经组织(海马)中的改变。粪便物中脂肪的存在被解释为表明脂肪未能被猪吸收。

[0347] 本研究的结果显示，在施用预水解配方，包括施用单酸甘油酯和游离脂肪酸而非甘油三酯6-周后，无死亡率、不良临床征兆或沿肠道或肝脏中的病理性宏观或微观发现。

[0348] 13.1测试设计和方法：

[0349] 13.1.1预处理期限(7-10天)

[0350] 在适应期之前大约7天，将23只猪从常规食物转换到配方喂养。在该实验过程中，4只EPI猪被淘汰：一只由于生病，一只是由于不适当的导管喂养，另外两只是由于胰腺双管发育。猪的健康组中未记录损耗。因此，最终研究分析中包括的猪总数为13只EPI猪和6只健康猪。

[0351] 13.1.2适应期限(14天)

[0352] 在此期间，所有EPI猪和健康猪每天4次给予富含具有DHA(TG-DHA)的1％甘油三酯和具有AA(TG-AA)的2％甘油三酯的温热液体ND。每日并在整个实验过程中测量每日总配方消耗量。在适应期的第1天(本实验的第1天)，在早餐前记录体重。在这段时间的最后两天收集了粪便和血液样本。

[0353] 13.1.3治疗期限(6周)

[0354] 在该期限过程中，基于体重和消耗配方的自发行为将EPI猪随机分成2组：

[0355] 1)对照EPI组(EPI)：6只EPI猪喂养富含的非水解配方。

[0356] 2)iRO组(EPI+iRO)：7只EPI猪喂养用iRO预水解的配方。

[0357] 3)健康对照组(健康)：同龄和品种的6只健康仅喂养富含的配方。

[0358] 在6-周治疗期的每周的第1天时，在早餐前给猪称体重。在治疗期的第1周、第4周和第6周的最后3天期间举行3次24-小时粪便收集。在治疗期的第7天、第28天和第42天时，收集过夜禁食后餐前血样。

[0359] 记录收集的24-小时粪便样品的重量，并且测定来自每份样品的小部分的总脂肪和LC-PUFA。

[0360] 为了测量LC-PUFA，使用气相色谱法-质谱法(GC-MS)分析粪便、血浆和组织样品。

[0361] 在喂养前相应的天数时收集5mL血样。分析样品的LC-PUFA、甘油三酯(TG)、胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)和未酯化脂肪酸(NEFA)含量。

[0362] 在本实验结束时，检查每只猪的胰腺区域和退化的胰腺(involuted pancreas)以及胃肠道和肝脏、肾脏和心脏的病理学改变。

[0363] 使用SAS程序的变异性的ANOVA分析和常规的单因素ANOVA和ANOVA配对t-检验，采用Prism Graph程序对从本研究中生成的数据进行统计学分析。如果$p \leq 0.05$，则被视为具

有显著性差异。将全部数据表示为平均值±标准偏差(±SD)。

[0364] 13.2结果

[0365] 13.2.1PND消耗对粪便重量、外观和总脂肪含量的影响

[0366] EPI猪中胰腺外分泌功能的破坏导致消化不良和吸收不良，其导致显著的脂肪泻和大量粪便，且粪便数量增加。图36A显示了喂养ND的EPI猪的示例性粪便样品，且图36B显示了喂养PND的EPI猪的示例性粪便样品。如图36A和图36B中所示，在PND喂养的EPI猪中，基于粪便外观(脂粪消失)的可见变化以及体重减轻，脂肪的吸收得到改善。

[0367] 如图37中所示，当在粪便干物质样品中测量总脂肪时，消耗PND与ND的EPI猪之间的差异更显著(EPI:66.7±24.6%相对于EPI+iRO:37.9±18.6g/24h;n=6-7;p<0.02;在研究的最后3天期间3次24h收集的平均值)。与EPI组相比，来自EPI+iRO组的粪便样本中脂肪减少了43%，这暗示改善了脂肪吸收，导致每天额外消耗约243热量。在健康对照猪中，脂肪含量为13.83±2.4%。

[0368] 如图38A和图38B中所示，配方摄入量和体重在EPI组和EPI+iRO组基本相同。正如预期的，EPI猪没有生长，因为该配方具有仅预先水解脂肪，而不是生长和增加体重所必需的蛋白质。具有完整的胰腺外分泌功能的健康猪生长2-4kg/周。

[0369] 为了估计LC-PUFA脂肪含量，在治疗的第6周时的第5、6和7天收集粪便并且测定各个LC-PUFA含量。结果概述如表12中所示。

[0370] 表12.来自喂养ND或PND的EPI组的猪和喂养ND的健康猪中粪便LC-PUFA粪便水平的概述

[0371]

n	**EPI 喂养的 ND**	**EPI + iRO 喂养的 PND**	**EPI 相对于 EPI + iRO 的%改变**	**健康 喂养的 ND**
	g/100g FA			**g/100g FA**
LA	**0.467 ± 1.01**	**0.126 ± 0.07***	**↓73**	**0.047 ± 0.02****

[0372]

ALA	0.028 ± 0.06	0.046 ± 0.08	-	0.033 ± 0.02
AA	0.674 ± 0.56	0.295 ± 0.41*	↓66	0.114 ± 0.08**
EPA	0.012 ± 0.01	0.008 ± 0.01	↓44	0.006 ± 0.01
DHA	0.734 ± 0.19	0.364 ± 0.31*	↓50	0.194 ± 0.07**
Σ (n-3)	2.585 ± 0.20	1.605 ± 0.34*	↓38	0.853 ± 0.16**
Σ (n-6)	4.321 ± 1.20	2.024 ± 0.58*	↓53	0.961 ± 0.23**

[0373] 表12中显示的数据是在治疗的最后的第6周(n＝6-7/组)的最后3天收集的粪便样品中LC-PUFA水平的平均值±SD(*EPI相对于EPI+iRO $p<0.05$;**EPI相对于健康$p<0.05$)。如表12中所示,喂养预水解配方的EPI+iRO组与喂养非水解配方的EPI组相比,粪便ω-3和ω-6LU-PUFA显著减少38％和53％。类似地,与EPI组相比,EPI+iRO组分别记录到粪便AA和DHA水平分别降低66％和50％。这些数据表明EPI猪无吸收脂肪的能力至少部分通过喂养iRO预先水解的配方来逆转。

[0374] 13.2.2预水解对血脂特征的影响

[0375] 本研究的一个重要发现在于用PND喂养6周的治疗组中的血脂特征基本上正常化(normalized)为健康猪的血脂特征,如表13中所示。这一结果暗示不仅脂肪吸收增加,而且脂肪代谢恰当,这导致TG,胆固醇,HDL和LDL基本正常的血液水平。所有EPI猪具有正常的血糖,与健康猪基本相同,从而证实内分泌胰腺功能得以保护,并且不受手术影响。

[0376] 表13.用ND/PND喂养EPI猪和用ND喂养健康猪6周后的甘油三酯、胆固醇、HDL和LDL血浆水平

[0377]

组	TG mmol/L	胆固醇 mmol/L	HDL mmol/L	LDL mmol/L	HDL/LDL
健康	0.51 ± 0.25	4.13 ± 0.68	2.04 ± 0.31	1.27 ± 0.33	1.66 ± 0.33

[0378]

EPI (喂养的 ND)	0.22 ± 0.07	2.69 ± 0.56	1.46 ± 0.41	0.69 ± 0.35	2.63 ± 1.34
EPI+iRO (喂养的 PND)	0.45 ± 0.17*	4.13 ± 1.35*	1.92 ± 0.42*	1.12 ± 0.51*	1.82 ± 0.70

[0379] 表13中显示的数据是在下述同期组群(cohort)中的平均值±SD:对于ND或PND喂养6周后的从餐前样品收集的TG,胆固醇,HDL和LDL,健康猪n＝6,EPI n＝6,EPI+iRO n＝7。健康猪是ND喂养的。对于EPI和EPI+iRO组之间的差异,非配对t-检验,p值是*p<0.05。HDL＝高密度脂蛋白;LDL＝低密度脂蛋白;TG＝甘油三酯。

[0380] 13.2.3LC-PUFA水平的血浆和组织改变

[0381] 13.2.3.1血浆和RCB LC-PUFA水平的改变

[0382] 喂养含有预水解脂肪的配方导致血浆PUFA水平阳性改变,如图39和表14中所示。

[0383] 表14.预水解配方消耗6周时的血浆LC-PUFA浓度

[0384]

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

[0385] 表14中显示的数据是在用ND或PND喂养EPI猪6周后收集的餐前血样中测量的所有FA的总和的健康猪(n＝6,EPI n＝6,和EPI+iRO n＝6)中多不饱和游离脂肪酸浓度的总和(平均值±SD)。健康猪是ND喂养的。组间差异的p值为*p<0.05,ANOVA配对t检验(p＝0.091)。

[0386] 如图39和表14中所示,EPI猪用iRO预水解的配方喂养6周后,循环中总游离脂肪酸的浓度显著高于仅用配方喂养的EPI猪。类似地,在用iRO预水解的配方喂养的EPI猪中测量的各个PUFA(例如LA、ALA和AA)显著高于仅用ND喂养的EPI猪。还记录了DHA游离脂肪酸浓度的趋势增加。

[0387] 图40A和图40B显示健康对照组(n＝6)、在用ND或PND喂养EPI猪6周后收集的餐前血样和餐后1h血样中测量的EPI组(n＝6)和EPI+iRO组(n＝6)中多不饱和游离脂肪酸浓度的总和(平均值±SD)。健康猪是ND喂养的。对于使用常规单因素ANOVA的组之间的差异,p*<

0.05的p值具有统计学显著(p＝0.0007和p＝0.0091,分别对于餐前样品和餐后1h样品的组间差异)。

[0388] 如图40A、图40B和表15中所示,来自餐后1h收集的样品的餐后LC-PUFA水平显示与用ND喂养的EPI猪相比,从PND喂养的EPI猪收集的血浆中游离脂肪酸浓度增加。例如,用PND喂养的EPI猪的LA餐后水平增加约10％,而用ND喂养的EPI猪的LA餐后水平仅增加约3％;喂养PND的猪EPI中的ALA的餐后水平增加了约35％,而用ND喂养的EPI猪的LA餐后水平仅增加了约10％;用PND喂养的EPI猪中EPA的餐后水平增加了约3倍,而在用ND喂养的EPI猪中EPA的餐后水平仅增加约1倍。这一结果再次暗示现场照护方法的吸收和有效性的提高。这一结果是令人鼓舞的,因为特定的LC-PUFA(例如LA、ALA和EPA)的血浆浓度在喂养PND后1h升高,这通常是当血浆LC-PUFA水平开始在健康猪中升高时的时间。推定由于复杂的水解和吸收过程,平均LU-PUFA水平在餐后大约约4-约6小时达到血浆中的最大浓度。

[0389] 表15.餐前和餐后1h总的和各个血浆游离脂肪酸PUFA浓度的比较

[0390]

组		总FA g FA /100g 样品	LA μg FA /100g 样品	ALA μg FA /100g 样品	AA μg FA /100g 样品	EPA μg FA /100g	DHA μg FA /100g 样品

[0391]

						样品	
健康(对照组)	禁食时	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	禁食时	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	禁食时	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

[0392] 表15中所示的数据是健康猪(n＝6,EPI n＝6,和EPI+iRO n＝6)中多不饱和游离脂肪酸浓度的总和(平均值±SD)(对于所有FA的总和而言),还有LA、ALA、AA、EPA和DHA(其由在用ND或PND喂养EPI猪6周后收集的餐前血和餐后1h血样测量)。健康猪是ND喂养的。对于组间差异,p值为*p<0.05,ANOVA配对t检验。

[0393] 基于与EPI猪相比,无论是否快速(on or off fast),EPI+iRO猪血浆中游离脂肪

酸总量的总体增加，也证明了PND消耗的益处。13.2.3.2LC-PUFA的组织增加(accretion)

[0394] 正如在脂肪、肝脏和心脏和神经组织中测量的，如在海马回(hypocampus)中测量的，在使用预水解配方喂养6周时改善的LC-PUFA吸收导致内脏组织中AA和DHA水平增加。结果概述如表16中所示。

[0395] 表16.来自喂养ND或PND 6周的健康猪和EPI猪的脂肪、心脏、肝脏、海马的选择的LC-PUFA

[0396]

	组					
组织	健康	EPI	EPI+IRO	p-值		
	FA(%) g FA/100 g FA			健康相对于EPI+IRO	健康相对于EPI	EPI+IRO与EPI
脂肪						
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
ΣΩ-3	2.38±0.10	1.70±0.28	1.90±0.23	<0.001	<0.001	0.0353
ΣΩ-6	14.34±0.52	10.66±1.70	12.04±2.05	<0.001	<0.001	0.0363
心脏						
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
ΣΩ-3	7.18±1.17	4.79±1.12	5.24±1.21	<0.001	<0.001	0.1661
ΣΩ-6	35.52±6.95	36.93±6.96	38.73±6.15	0.11415	0.3119	0.2473
肝脏						
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
ΣΩ-3	7.19±0.46	2.65±0.73	3.88±1.20	<0.001	<0.001	0.0020
ΣΩ-6	26.59±1.39	18.38±2.38	22.29±3.69	<0.001	<0.001	0.0018
海马						
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
ΣΩ-3	9.44±1.27	8.57±1.36	8.82±0.83	0.0430	0.0283	0.2559

[0397]

ΣΩ-6	**17.59±1.47**	**16.78±1.74**	**17.35±2.09**	**0.3406**	**0.0706**	**0.1784**

[0398] 表16中所示的数据表示来自收集自本研究结束时肝脏、脂肪、心脏和海马组织的健康猪(n=6,EPI n=6,和EPI+iRO n=7)的LC-PUFA的平均值±SD水平。EPI猪喂养ND或PND。健康猪喂养ND。组间差异的p-值为*p<0.05,使用ANOVA配对t-检验。

[0399] 改善的LC-PUFA吸收通过粪便脂肪减少得到证实,并且增加的总LC-PUFA浓度反映AA和DHA在肝脏、心脏和脂肪组织中的增加。对肺组织也进行了检查,并且未观察到组间AA水平的差异(健康:10.12±0.9,EPI:10.07±1.4,和EPI+iRO:10.17±1.33g/100g FA;p=NS);然而,当与EPI猪相比时,观察到健康猪中的DHA水平适度增加(健康:2.52±0.2,EPI:1.68±0.2,和EPI+iRO:1.72±0.4g/100g FA;p<0.05)。对于神经元组织,检查了海马和视觉皮层。如表16和图41中所示,显示海马中的DHA和AA水平均有统计学显著的阳性变化。

[0400] 此外,分析了视皮层,发现用ND或PND喂养的EPI猪或健康猪之间没有差异(AA:健康:8.64±0.2,EPI:8.74±0.4,和EPI+iRO:8.45±0.24g/100g FA,p=NS;DHA:健康:13.19±0.4,EPI:12.76±10.52,和EPI+iRO:12.32±0.8g/100g FA;p=NS,EPI和EPI+iRO组之间的差异)。这一结果在某种程度上与C.Tyburczy等人85:335-343(2011)的研究结果一致,他们研究了喂养富含不同量的TG-DHA和TG-AA的乳品替代物的新生猪在生命的前28天内周围和中心组织中ω-3和ω-6的变化。中枢神经组织的不同部分对膳食DHA的敏感性已在多项关于足月和早产新生儿非人类灵长类动物的研究中显示。大脑始终如一地显示与进行DHA喂养的水平和持续时间相关的区域特异性DHA增加。在我们的研究中,给猪喂养富含TG-DHA和TG-AA的配方,其比例为2:1(AA/DHA)持续6周,这有利于AA的增加,这可以解释为什么大部分测试的外周或中枢组织中DHA的组成与AA水平相比有较小程度上增加。此外,众所周知,极为相同的酶牵涉ω-6和ω-3PUFA的代谢,因此可以预期血浆和组织中不同的累积率。

[0401] 13.2.4维生素A和维生素E的强化吸收

[0402] 在研究中也证实了脂溶性维生素A和E的吸收改善(维生素E:EPI:0.8±0.4相对于EPI+iRO:1.5±0.9,p<0.5;维生素A:EPI:0.18±0.06相对于EPI+iRO:0.26±0.17,p=NS)。大多数ND补充有维生素A和维生素E乙酰基酯的稳定形势,其在吸收前需要被胰羧基酯水解酶消化。据了解,早产婴儿,新生儿,儿童和胰脏功能受损的成年人在这些脂溶性维生素方面缺乏。因此,本研究中维生素A和维生素E的增强吸收暗示iRO可裂解相应的乙酰酯形式并增强它们的吸收(维生素E:EPI 0.8±0.4相对于EPI+iRO:1.5±0.9,p<0.5;维生素A:EPI:0.18±0.0.06相对于EPI+iRO:0.26±0.17,p=NS)。

[0403] 13.3概述

[0404] 总之,使用iRO即附着于小珠的稻根霉菌脂肪酶预水解的婴儿配方食品是安全的并且导致改善的脂肪吸收,从而导致粪便中总脂肪和LC-PUFA脂肪减少,脂肪泻减少,血脂特征正常化,心脏,肝脏,脂肪和海马细胞膜中LC-PUFA的组成增加。来自这项非临床研究的数据暗示,预水解营养饮品的消耗可能对于胰腺输出受损的人有效治疗,不仅是增加热量摄入,而且增加"必需"游离脂肪酸例如DHA和AA的摄入。

[0405] 实施例14:示例性装置200对通过G-导管喂养的EPI猪的12-天效力研究

[0406] 这种12-天的研究测试了夜晚肠内(G-导管)喂养期间示例性装置200的应用。本实

验中使用的示例性装置200与实施例3中使用的基本上类似。本研究评价了夜晚G-导管喂养过程中装置200的安全性，以及预水解脂肪是否能够增加来自完全营养配方Peptamen AF®(NestléNutrition,EU)的总脂肪和长链多不饱和脂肪酸(ω-3)的吸收。如实施例13所述，在EPI疾病的猪模型中测试了装置200在肠内喂养中的效力和安全性。

[0407] 这种12-天的研究装置200用于模拟夜晚补充G-导管喂养的效果。如实施例13中所述的胰管结扎术对14只猪进行以在该实验中产生胰腺外分泌功能不全。在14只操作的猪中，仅有11只猪发生完全胰腺功能不全，并用于本研究。

[0408] 在胰管结扎术之前，在术后和预研究之前，给猪口服喂养标准猪膳食，其包含17.5％粗蛋白、3.9％粗纤维和3.5％粗脂肪、5.2％5000IE/kg维生素A、500IE/kg维生素D和85mg/kg维生素E。每日2次在7AM和3PM进行喂养(2.0％体重/膳食)。

[0409] 在12-天研究期间，通过G-导管给对照组中的5只EPI猪喂养非水解的Peptamen AF®，并且使用装置200通过G-导管给测试组中的6只EPI猪喂养预水解的Peptamen AF®。在所述天期间，给猪喂养与平均人高脂肪膳食(约1400卡/天/猪)类似的标准固体饲料。为了模拟夜晚肠内喂养，其可以常用于EPI患者中的装置200中，在夜晚在4小时内通过G-导管喂养以2mL/min的流速给EPI猪补充额外的750热量(500mL；1.8g Ω-3,Peptamen AF®,NestléNutrition,EU)。手动给本研究中使用的装置200填充附着于颗粒300的1g脂肪酶710。Peptamen AF®是提供预水解蛋白的半-元素肠内配方。未提供使用PERT胶囊用于蛋白质消化，因为Peptamen AF®包含预水解蛋白，且装置200的应用可以有效地水解脂肪。预水解蛋白中预先包装的肠内配方中是稳定的，这与游离脂肪酸和单酸甘油酯相反，它们氧化并且快速地变成酸败的。

[0410] 14.1研究设计和方法

[0411] 在这12-天研究期间，基于体重和健康状况将EPI猪随机分成2组，即对照组(“PepAF”)和测试组(“PepAF+Device”)，如图42中所示：

[0412] 1)对照组：登记5只EPI猪并且在白天的7AM和3PM期间喂养2次固体饲料。在夜晚的7PM-11PM，在4-小时期间通过G-导管喂养提供500mL非水解Peptamen AF®。

[0413] 2)测试组：登记6只EPI猪并且在白天的7AM和3PM期间喂养2次固体饲料。在夜晚的7PM-11PM，在4-小时肠内喂养期间使用装置200提供预水解的500mL Peptamen AF®配方。

[0414] 本实验持续12天，并且在本研究中每个夜晚进行G-导管喂养。在本研究的最后3天时，收集3份24h粪便和尿样品。在本研究的最后1天时，恰在处死之前，收集禁食早晨血液用于取得蛋白质或脂肪特征和作为LC-PUFA吸收标志物的血液中DHA和EPA水平的测量值。

[0415] 血液和粪便样品中的脂肪和蛋白质含量的测定

[0416] 在12-天研究的最后3天期间收集粪便样品(3x 24h)，并且记录重量。测定来自每份样品的小部分的蛋白质吸收系数(％CPA)和总LC-PUFA。

[0417] 基于氮粪便损耗估计蛋白质粪便测量值。使用标准Kjedhal方法测量粪便样品和收集的粪便样品中的氮水平。将蛋白质吸收系数(％CPA)计算为：

[0418] $$CPA=\frac{[\text{氮摄入量}\left(\frac{g}{24h}\right)-\text{粪便中的氮}(g/24h)]}{\text{氮摄入量}(g/24h)}\times 100\%$$

[0419] 基于脂血指数(lipaemic index)(LI)估计血浆脂质特征。通过下式计算脂血指数：

[0420] 脂血指数＝(OD 660nm-OD 700nm)×100％

[0421] 一式两份测量每种血浆样品。

[0422] 14.2结果

[0423] 所有猪具有正常行为，并且没有记录到与通过装置200的G-导管喂养相关的不良反应。如表17中所示，食物消耗正常且EPI对照组(“PepAF”)与喂养预水解配方的测试组(“PepAF+装置”)之间类似。脂肪泻是具有胰脏功能受损的人中观察到的常见症状(因脂肪水解差导致的脂质吸收不良)，并且与对照组相比在测试组中减少，如72-小时粪便重量所示。

[0424] ％CFA与EPA血浆水平之间存在正相关性(rs＝0.81;p＝0.003)，DHA(rs＝0.672;p＝0.027)和PUFA(r_s＝0.736;p＝0.013)。

[0425] 表17.平均食物摄取和粪便重量

[0426]

组	食物摄取(g)	粪便重量(g)*
PepAF	388±81	386.7±77.3
PepAF+装置	363±125	316.7±97.7

[0427] *p＝0.014

[0428] 本研究中视为重要的安全性参数之一是生长。应当注意，这是使用装置200的夜晚G-导管肠内喂养的12-天研究。即使使用装置200的这种短期限，在PepAF+装置组中也观察到的改善的生长(测试组的6.7％增加相对于对照组的5.3％增加，p＝NS)。体重改变如表18中所示。

[0429] 表18.12天夜晚G-导管喂养后的体重改变

[0430]

组	BW(kg)		差异(kg)	%改变
	第1天	第12天		
Pep AF (n=5)	15.7±0.9	16.5±0.6	0.8±0.7	5.3±4.8
Pep AF+装置(n=6)	15.2±2.6	16.2±2.6	1.0±0.3	6.7±2.2

[0431] 在本研究结束时，收集血样用于估计血脂特征和ω-3脂肪酸。如表19中所示，血浆TG水平正常，且组间相同，但在喂养预水解Peptamen AF®的猪中，胆固醇和HDL增加，这暗示脂肪吸收改善和向胆固醇水平正常化的趋势(健康猪中的正常胆固醇范围为3-4mmol/L)。对照组与PepAF+装置组之间在总胆固醇与HDL水平方面的差异的p-值是*p<0.05。TG处于正常范围。

[0432] 表19.血脂特征

[0433]

组 (n=5-6)	TG (mmol/L)	胆固醇 (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+装置	0.50 ± 0.22	2.81 ± 0.35*	1.27 ± 0.36*	1.25 ± 0.09

[0434] 作为安全性测试的组成部分，观察到通过装置200使用预水解的Peptamen AF®连续喂养12天后小肠的形态测定结构(粘膜厚度和上皮结构)，并且与喂养非水解的Peptamen AF®的猪的结构比较。作为对照，包括健康猪的组和喂养相同固体高脂肪膳食饲料的EPI猪组(EPI猪仅喂养固体饲料，未补充肠内G-导管喂养)。

[0435] 将小肠选作GI和其中大部分营养物从食物吸收入循环的部分中最易损部位之一。在本研究中，分析小肠中段。

[0436] 如图43中所示，来自小肠的样品的组织病理学检查和形态测定分析再次显示，通过装置200消耗预水解的配方是安全的，表现为：

[0437] 1)与应用预水解或非水解的Peptamen AF®无关，没有小肠中段中病理性改变。

[0438] 2)当与喂养非水解配方的对照组相比时，仅12天预水解G-导管喂养后中PepAF+装置组中粘膜厚度有增加的轻微趋势。

[0439] 当与喂养固体饲料的健康猪相比时，因猪中的EPI疾病导致总粘膜厚度在两个EPI组中都降低，与预水解或非水解Peptamen AF®喂养无关。有意义地，当与仅喂养固体高脂肪膳食的EPI猪相比时，Peptamen AF®G-导管喂养组中的粘膜厚度改善，这表明小肠的重塑能力。

[0440] 仅12天夜晚G-导管喂养后，当与喂养非水解配方的对照组(PepAF)相比时，其DHA水平为442.8±154.1ng/mL且EPA水平为190.8±23.1ng/mL，喂养预水解配方(PepAF+装置)的EPI猪中的基础脂肪酸DHA和EPA禁食血液水平对于DHA增加至727.6±164.9ng/mL(p=0.008)且对于EPA增加至512.6±81.6ng/mL(p<0.001)。图44和表20显示从基线至第12天的时间内的平均改变。

[0441] 表20.在胰腺外分泌功能不全(EPI)猪模型中使用装置200的12天夜晚喂养后的DHA和EPA血浆水平的平均改变

[0442]

	DHA (ng/mL)			EPA (ng/mL)		
组 (n=5-6)	基线	第12天	改变	基线	第12天	改变

[0443]

PepAF+装置	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

[0444] 结果显示为组平均值±SD。DHA和EPA测定为ng/ml。Pep AF+装置相对于PepAF的DHA差异为*p＝0.008。Pep AF+装置相对于PepAF的EPA的EPA差异为**p＝0.001。

[0445] 表20中的结果显示为组平均值±SD。将DHA和EPA测定为ng/ml。Pep AF+装置相对于PepAF的DHA的差异的p-值为*p＝0.008;Pep AF+装置相对于PepAF的EPA的差异为**p＝0.001。

[0446] 健康对照组具有的DHA的平均基线水平为753.3±102.2ng/mL且EPA的平均基线水平为138.1±10.0ng/mL。这表示装置200水解脂肪包括最复杂的脂肪(较长碳链和双键)例如DHA和EPA甘油三酯的效率,将它们以游离脂肪酸和单酸甘油酯的易于吸收的形式提供。基于主要以EPA和DHA甘油三酯形式的标签要求的Peptamen **AF®** 具有总计1.8g的ω-3脂肪。由于DHA和EPA水平在具有囊性纤维化和发育不成熟婴儿的人中缺乏,所以仅使用装置200的12天夜晚G-导管喂养中的这种生理学相关LC-PUFA脂肪的改善是具有潜在有益的临床内涵的重要发现。

[0447] 此外,与非水解配方喂养的对照组相比,喂养预水解配方的测试组的12天喂养结束时评价血浆中的总脂肪酸改变。如表21中所示,借助于使用装置200的特异性长链多不饱和脂肪酸的摄取增加导致ω-6与ω-3之比具有统计学显著性降低。健康组具有的平均基线致ω-6与ω-3之比为8.7±0.8。DHA和EPA测量为100g总脂肪酸中的DHA或EPA的克数。基线与第12天之间的差异的p-值为*p<0.05。

[0448] 表21.胰腺外分泌功能不全(EPI)猪模型中12天后的ω-6与ω-3之比的改变

[0449]

组(n=5-6)	基线	第 12 天
PepAF+装置(预水解)	10.5 ± 0.7	2.4 ± 0.3*

[0450]

PepAF (非水解)	10.6 ± 0.6	4.2 ± 0.6

[0451] 为了评价改善的脂肪吸收和LC-PUFA吸收的作用,对每只猪进行肺、视网膜、心脏、肝脏、小肠和红细胞(血细胞(RBC))中脂肪酸含量的生物利用度分析。DHA和EPA在相应组织中的增加的结果如表22和表23中所示。

[0452] 表22.DHA(g/100g总脂肪酸)

[0453]

组 (n=5-6)	肺	视网膜	心脏	肝脏	小肠	红细胞(RBC)
PepAF+装置	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

[0454] 表23.EPA(g/100g总脂肪酸)

[0455]

组 (n=5-6)	肺	视网膜	心脏	肝脏	小肠	红细胞(RBC)
PepAF+装置	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

[0456] 结果显示为组平均值±SD,在第12天时,PepAF+装置相对于PepAF的差异*$p<0.05$。

[0457] 在所有测试组织中,与喂养非水解配方的对照组相比,在使用装置200喂养预水解配方的测试组中显示EPA水平的显著增加。有意义地,甚至在具有约100天的半衰期的RBC中,观察到EPA水平37%的显著增加。在全部分析的组织中测量的DHA水平显著升高,心脏和RBC除外。

[0458] 具有受损的胰腺输出和/或脂肪吸收不良的患者在血浆和组织中具有脂肪酸缺乏的较高风险,这可能与各种不良生理学作用相关,例如改变的膜和细胞功能,还有因脂肪水解差导致的配方耐受性下降。因此,使用装置200的肠内喂养可以有助于减少这类缺乏和/或可以使粘膜厚度正常化,这表明小肠的重塑能力和改善的胃肠症状。

[0459] 为了证实G-导管喂养后血脂特征的改变,在固体餐食前本研究的最后1天,在固体餐食后4小时以及在肠内G-导管喂养之前和之后收集血样。LI是用于测定总血脂餐后改变的简单浊度分析法。

[0460] 如图45中所示,当与喂养非水解的Peptamen AF®对照组相比,喂养预水解的Peptamen AF®的测试组的猪中的总脂质吸收测量为LI改变增加。在喂养预水解配方的测试组中计算的$AUC_{t12-24h}$值显著增加(11.1±1.29相对于20.8±8.6;$p<0.05$),这表明当使用装置200时,易于吸收的脂肪的有效递送。

[0461] 如图46中所示,本研究中的令人惊奇的结果在于喂养使用装置200(PepAF+装置)预水解的配方的测试组的猪的蛋白质吸收与喂养非水解配方的对照组相比改善了9%,正如粪便氮水平改变测量的并且表示为蛋白质吸收系数(61.2±0.9%相对于66.9±2.8%,$p=0.001$)。这是令人惊奇的,因为Peptamen AF®已经包含预水解蛋白,且未预期到蛋白质吸收的差异。理论上推定来自装置200的预水解脂肪可以导致GI道中非水解脂肪减少,这可以减轻炎症、增加粘膜厚度、改善小肠重塑能力且由此可以支持蛋白质和其它营养物的吸

收增强。

[0462] 如表24中所示，本研究中另一个令人惊奇的发现在于装置200的应用显然促进测试组的脂溶性维生素(维生素D、E；$p<0.05$)的更有效摄取。脂溶性维生素(A、D、E、K)已经显示在具有受损的胰腺输出或脂肪吸收不良的人中减少。

[0463] 表24.维生素D和E的吸收

[0464]

组(n=5-6)	维生素 D (ng/mL)	维生素 E (mcg/mL)
PepAF+装置(水解的)	6.48 ± 2.78*	0.53 ± 0.26*

[0465]

PepAF (非水解的)	3.82 ± 0.97	0.25 ± 0.07
健康猪中的正常范围	5-20	1-8

[0466] 基线与第12天的差异的*$p<0.05$

[0467] 这些令人意外的结果表明，使用装置200预水解的配方喂养的测试组可以具有对配方中其它营养物，例如蛋白质和维生素更好的吸收，最终可以有益于需要配方中的营养物的受试者。

[0468] 实施例15：使用示例性装置200和不使用任何装置200单一G-导管喂养后EPI猪中总脂肪和游离脂肪酸的24-小时药效学特征比较

[0469] 本研究是进行的原理研究的药效学证明，用于在使用单G-导管喂养后评价来自500mL Peptamen AF®(750kcal，来自32g TG-脂肪的约30％热量，Nestle Nutrition，EU)的脂肪吸收(使用示例性装置200与标准G形管喂养相比较)。本实验中使用的示例性装置200与实施例3中使用的基本上类似。使用示例性装置200预水解的Peptamen AF®(流速2mL/min，测试组，n＝6)和非水解的Peptamen AF®(对照组，n＝5)在约5小时期限内给“首次用于试验的(naive)”禁食EPI猪施用。如实施例13中的描述准备EPI猪。在24-小时治疗期之前清除(wash out)2天后，EPI猪返回到基线水平，然后交叉到相对的组，并且因此每只猪都作为其自己的对照。2天清除后，登记3只同龄和繁殖的猪的健康对照组。在这24小时的测试期间，仅通过G-导管给猪提供食物。

[0470] 基于体重和健康状况将EPI猪随机分为对照组(“PepAF”)和测试组(“PepAF+装置”)。在大约5小时的时间内，对照组通过G-导管喂养500mL非水解蛋白Peptamen AF®，测试组使用装置200经G管喂养预水解的500mL Peptamen AF配方，且猪的健康对照组通过G-导管喂养非水解PEPtamen AF®。G管喂养在约10:00AM开始，在G-导管喂养开始之前(基础收集)和1、3、5、7、10、12、16、20和24-小时时间点收集血样。

[0471] 在24-小时研究期间收集每只猪的10个血样以脂血指数(LI)估计总脂肪含量。此外,还测量了DHA和EPA游离脂肪酸浓度的变化。

[0472] 如图47中所示,在5-小时喂养时间期间和之后,通过脂血指数(LI)测量的脂肪吸收在PepAF+装置组中,与直接喂养非水解的Peptamen AF®的PepAF相比,脂肪吸收显著改善。与PepAF组相比,PepAF+装置组的计算AUC_{0-10h}值显著增加(11.5±1.99相对于9.1±1.63;p=0.023),表明在肠内G-导管喂养回路中使用装置200可改善脂肪吸收。

[0473] 由于这些游离脂肪酸代表LC-PUFA吸收的最关键的生物标志物之一,因此还测量了用预水解的Peptamen AF®喂养的G-导管时的EPA和DHA血浆浓度。如图48A和图48B中所示,显示使用装置200可以显著改善EPA和DHA脂肪酸的吸收。与对照组相比,对于测试组而言,装置200有效地水解EPA和DHA(最复杂和最长的甘油三酯链)。重要的是,使用装置200通过G-导管喂养预水解配方的健康猪与使用装置200通过G-导管喂养预水解的EPI猪之间药效学24-小特征重叠,表明使用装置200预水解的Peptamen AF®的吸收与健康猪相比几乎正常化。

[0474] 如表25中所示,使用装置200水解的配方与在24小时内测试组与使用非水解配方的对照组相比总脂肪吸收的统计学显著增加以及血浆水平中ω-3脂肪酸(DHA和EPA)摄取的改善相关联(p<0.05)。

[0475] 表25.胰腺外分泌功能不全(EPI)猪模型中24小时内总DHA和EPA脂肪酸的改变

[0476]

	DHA			EPA		
组 (n=5-6)	基线	24-h	改变	基线	24-h	改变
Pep+装置	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
健康对照组	1.6 ± 0.0	2.3 ± 0.2	0.7	1.2 ± 0.2	3.2 ± 0.1	2

[0477] 在表25中,DHA和EPA以相对于100g总脂肪酸的DHA或EPA的克数来测量。结果显示为组平均值±SD。p值如下:对于PepAF+装置相对于PepAF之间24小时内DHA的差异,*p=0.0005;对于PepAF+装置相对于PepAF之间24小时内EPA的差异,**p<0.0001。

[0478] 如表26中所示,使用装置200增加特定长链多不饱和脂肪酸的摄取导致ω-6与ω-3之比的统计学显著性降低。在先的研究已经证明,ω-6与ω-3脂肪酸的平衡比例有利于维持正常发育,免疫功能和总体健康。

[0479] 表26.在胰腺外分泌功能不全(EPI)猪模型中在24小时内ω-6与ω-3之比的改变

[0480]

组 (n=5-6)	基线	24-小时
PepAF+装置	10.6 ± 0.4	3.6 ± 0.5*
PepAF	10.5 ± 0.8	7.0 ± 1.2
健康对照组	8.7 ± 0.8	5.2 ± 0.4

[0481] 在表26中，DHA和EPA是以相对于100g总脂肪酸的DHA或EPA的克数测量。结果显示为组平均值±SD。对于PepAF+装置相对于PepAF，基线与24小时之间的差异的p值为*p<0.0001。

[0482] 使用装置200预水解的配方单次递送是安全的并且良好耐受，没有记录呕吐或腹泻。使用装置200预水解的500mL Peptamen **AF**®的G-导管喂养导致总脂肪吸收的显著改善和生理相关的LU-PUFA(例如EPA和DHA)的正常化药效学特征。

[0483] 实施例16：使用这种200的CF患者评价脂肪吸收的人体研究

[0484] 对患有囊性纤维化(CF)的人体患者和受损的胰腺输出接受肠内营养的人体患者进行预期性、受控、随机化、双盲、交叉研究以评价脂肪吸收，GI症状和使用装置200的营养配方的耐受性。在本研究期间使用的装置200在下文装置实施例1中进行了描述。与胰腺输出受损的患者一样，具有CF的患者在先也显示缺乏LCPUFA，包括DHA和EPA。具有CF的人倾向于具有异常的脂肪酸代谢，其中增加AA的释放和较高更新率以及血浆、红细胞、血小板和组织中的DHA、EPA和LA的水平降低。

[0485] 血浆测量通常能够精确评价脂肪酸吸收，包括来自营养配方的肠内喂养。测量DHA和EPA的血浆水平被认为提供了人体对DHA和EPA吸收的准确评价。由于只有少量(<1％)的DHA和EPA在体内合成，因此DHA的血浆水平主要受膳食摄入量的影响。另外，作为20-和22-碳链多不饱和脂肪，DHA和EPA相对于其它脂肪酸(例如简单的中链脂肪酸和饱和脂肪)吸收较差。因此，肠内喂养后DHA和EPA的血浆水平的变化可能是脂肪吸收的敏感指标，并且可以充当代表通常来自膳食的脂肪吸收的替代生物标志物。使用含有固定量的某些脂肪酸，例如DHA和EPA的营养配方，也可以精确测量肠内喂养后的脂肪吸收。因此，在本研究中选择DHA和EPA的血浆水平作为脂肪的生物标志物。尽管在先的研究已经考量了摄取甘油三酯后脂肪酸的血浆摄取，但本研究集中于摄取使用装置200产生的预水解甘油三酯(即，游离脂肪酸和单酸甘油酯)后脂肪酸的血浆摄取。

[0486] 33名CF患者，年龄从5岁到34岁不等，被招募作为本研究的组成部分。本研究由7-天基线和磨合期(run-in)(A期)、11天双盲交叉期(B期)和9天开放标签安全期(C期)组成。每个患者在B期间以交叉方式接受两次研究治疗(装置200或安慰剂)。

[0487] 在A期(-7至-1天)期间，对患者进行基线评价，对肠内营养物摄入进行标准化，并且患者维持7-天GI症状日记，开发用于评价与肠内营养给药相关的GI症状的工具。在研究入组时，患者完成了影响问卷，这是一项研究特定的工具，开发它用于评价肠内营养物的使用和实践，以及评价肠内营养物对某些日常生活活动(ADLs)的影响。在此期间，患者恢复了

他们的护理标准，包括白天使用胰酶替代(PERT)或夜晚肠内喂养。

[0488] 在B期的第1天(第1天至第11天)，使用Impact®Peptide 1.5(Nestle Health Science 750卡，32(g)脂肪和2.45(g)DHA/EPA/500mL)与活动性装置200或安慰剂肠内装置将患者以1:1的比例随机分配至导管喂养阶段。喂养过程持续了4小时。患者在第9天返回进行第二次交叉治疗。在第1天接受使用装置200导管喂养的患者在第9天接受用安慰剂装置的导管喂养，且反之亦然。按照这种方式，每位患者都自身可以充当对照。喂养过程会再次持续4小时。第1天和第9天间隔7-天的清除期。在施用第1天和第9天时，收集血样以便在0、1、3、7、9、12和24小时时评价血浆脂肪酸水平。使用超高效液相色谱(UHPLC)分析血浆样品的DHA和EPA浓度。

[0489] 在C期(第12天至第20天)期间，指示所有患者从第12天至第18天使用具有标准夜晚肠内营养配方(Impact Peptide 1.5)的装置200。类似于A期，患者维持GI症状日记连续7天并遵循他们的护理标准。在最后一天进行重复施用影响问卷。

[0490] 研究结果表明，与单独使用PERT相比，装置200的应用改善了营养配方的肠内施用耐受性并减少了GI症状。使用具有高达1,000mL配方的装置200降低了胃肠道症状，并且与A期相比，在C期期间(使用装置200)GI道症状的发病率和严重程度均下降。在C期结束时，更多患者报告了没有消化道症状，并报告导管喂养不会降低食欲或食用餐食或零食的能力。与当使用仅PERT时相比，使用装置200的患者几乎不会跳过早餐(33％相对于48.5％)。这可能是由于GI道症状减轻(恶心、腹胀、胀满减轻)所致，使患者感到饥饿或能够再次食用。作为结果，使用装置200不仅可以通过增加患者身体可吸收的脂肪量来增加热量摄入，而且还允许患者因几乎没有胃肠道症状而吃得更多。在A期相对于C期期间报告个别症状的患者人数显示在下表27中。一位患者在A期中未完成7-天GI症状日记。

[0491] 表27.报告GI症状的患者数量

[0492]

症状	期限 A	期限 C

[0493]

	(n=32)*	(n=32)
腹痛	12 (38%)	9 (27%)
胃气胀	7 (22%)	4 (12%)
便秘	6 (19%)	0
腹泻	7 (22%)	4 (12%)
气体	11 (34%)	10 (30%)
消化障碍/胃灼热	7 (22%)	3 (9%)
恶心	6 (19%)	4 (12%)
脂肪泻	6 (19%)	3 (9%)
呕吐	3 (9%)	3 (9%)
其它	0	2 (6%)

[0494] 在使用装置200施用500mL营养配方的单次肠内导管喂养期间和之后，DHA和EPA两者的血浆水平显著增加。如图49A所示，血浆中DHA和EPA的最大浓度在7-小时时间点发生，并且比基线高近300％。DHA和EPA的生物利用度的测量通过评价DHA和EPA在24小时间隔期(T0至24小时)期间的曲线下面积(AUC_{24})、浓度峰值(C_{max})和到最大浓度时间(T_{max})(绝对和基线调整)来确定。如图49B中所示，血浆中总DHA和EPA浓度绝对增加。实际上，在本研究期间使用装置200实现的血浆浓度增加使得DHA和EPA的浓度在AUC_{24}正常人群中通常观察到的血浆水平范围内($p<0.0001$)。

[0495] 装置200的应用显示DHA和EPA($p<0.01$)以及LA($p<0.05$)的吸收均有统计学显著性改善。如通过AUC_{24}确定的，观察到总EPA和DHA吸收的2.4倍改善，并且如通过C_{max}确定的，总EPA和DHA吸收2.2倍的改善。EPA和DHA吸收的这种改善使CF患者的脂肪酸特征更符合正常人群的脂肪酸特征。

[0496] 装置200的应用显著增加儿科亚群中的LCPUFA吸收($p<0.05$)。与安慰剂相比，使用装置200的DHA和EPA血浆浓度的AUC显著更高。类似地，使用装置200与安慰剂相比，24小时中DHA和EPA中的最大血浆浓度(C_{max})显著更高。在所有年龄组中观察到类似的结果，并且结果在儿童(5-12岁)和青少年(13-21岁)研究亚群中具有统计学显著性，如下表28所示。在年龄组之间观察到的AUC绝对变化可能反映了DHA和EPA剂量/kg体重。

[0497] 表28.对于研究群体和年龄组亚群，DHA和EPA的血浆浓度的的平均(SD)AUC和C_{max}(在基线调整)

[0498]

	AUC (ug/mL/h_{0-24})			
	全部 (n=33)	年龄 5-12 (n=14)	年龄 13-22 (n=16)	年龄 22+ (n=3)
安慰剂	251.1 (163.6)	252.1 (100.4)	270.1 (212.7)	144.7 (59.2)
装置 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_{max} (ug/mL)			
安慰剂	20.1 (13.6)	22.2 (14.5)	18.6 (13.9)	11.6 (8.2)
装置 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

[0499] 依赖营养配方进行其大部分食物摄入的患者通常具有不规则的脂肪酸特征。他们的脂肪特征倾向于表现出对一些脂肪的过度吸收，例如饱和脂肪和棕榈酸，并且表现出对其它脂肪，如LCPUFA，特别是DHA、AA和EPA的吸收不足。更复杂的脂肪酸，包括LCPUFA，如DHA、AA和EPA对身体消化和随后吸收更加困难。从这项研究的结果表明，随着脂肪变得更复杂(更长的链长和更大数量的双键)，使用装置200，身体吸收的增加的量级(由增加的血浆水平指示)增加。使用装置200，较不复杂的脂肪显示标称的吸收增加。这表明装置200有效地水解更复杂的脂肪(其在具有脂肪吸收不良的人，尤其是具有胰腺不成熟或缺陷的人中缺乏)，从而允许更复杂的LCPUFA的吸收增加。脂肪复杂性和脂肪吸收增加的量级之间的直接关系可能有助于改变本研究中CF患者的脂肪酸特征，使其看起来更像正常人群的脂肪酸特征。

[0500] 由于患有CF的人表现出LCPUFA的缺乏，并且由于LCPUFA的血浆摄取缓慢，因此对于某些脂肪存在从基线的初始生理学降低。装置200显示出提供容易吸收的脂肪酸的能力，由此减少未使用装置200时观察到的基线降低。

[0501] 装置200的应用导致临床上关键生理相关的LCPUFA(DHA，EPA)的生物利用度有意义地增加，所述LCPUFA(DHA，EPA)已知在胰脏不成熟和/或胰外分泌功能不全，如CF和脂肪吸收不良的人中有缺乏。这项研究中的应答量级超过了CF患者的预期，因为已知他们不仅缺乏摄入DHA和EPA，而且还存在代谢缺陷。然而，研究表明，使用装置200在现场照护预水解LCPUFA使得CF患者更容易吸收总脂肪，特别是LCPUFA，如血浆含量增加和GI症状减轻所示，使研究患者的脂肪酸特征更符合正常人群的脂肪酸特征。增加LCPUFA摄取进血浆的能力可能在CF患者的炎症水平中起关键作用。AA与DHA之比直接涉及维持适当的炎症应答，并且因此如果装置200能够改善AA与DHA的比例，则装置200的使用也可以减少CF症状，因为促炎性产品负责增加粘液释放和嗜中性粒细胞流入和激活，导致额外的炎症。AA的促炎类二十烷酸代谢物(前列腺素，白三烯，脂氧素)与疾病严重程度相关。

[0502] 通过使用装置200提供容易吸收的DHA和EPA，能够更有效地概述剂量应答预期以

促进更有效的营养导管理。

[0503] 实施例17:在早产猪模型中用于施用婴儿配方的装置200的评价

[0504] 本研究测试了在使用Similac Special Care 24婴儿营养配方的肠内G-导管喂养期间装置200的应用。在本研究中使用的装置200在下文装置实施例1中进行了描述。

[0505] 本研究评价了用于肠内喂养早产仔猪的装置200的安全性、耐受性和效力,所述动物模型接近在约30周胎龄出生的人体婴儿。本研究旨在模拟早产儿的肠内喂养。本实验采用来自足月(第107/108天;足月期为115天)前7-8天时2只母猪的剖腹产术分娩的15只早产仔猪(8只雄性和7只雌性)进行。本研究被设计为平行的9-天有效性研究,其中15只仔猪基于体重和健康状况随机分为2组:

[0506] a.第1组:喂养含有铁的非水解Similac Special Care 24(59mL,24Kcal,0.25%DHA和0.40%AA,Abbott Nutrition)的7只仔猪的对照组;和

[0507] b.第2组:喂养在通过装置200预水解脂肪后含铁的Similac Special Care 24的8只仔猪的治疗组

[0508] 以1mL/min的流速将营养配方通过装置200递送用于治疗组。

[0509] 具有铁的Similac Special Care 24代表典型的早产儿配方。它是促进低出生体重婴儿和早产儿生长的铁强化喂养配方。该配方的脂肪含量是中链甘油三酯、大豆和椰子油的组合,并且在总脂肪含量中,0.25%是DHA且0.40%是AA。

[0510] 早产研究的结果表明使用装置200将预水解脂肪肠内喂养9天期限是安全和耐受良好的。治疗组仔猪没有表现出不良的临床症状,包括无胃肠不耐受,呕吐,腹泻或腹胀征象。基于生长和喂养耐受性,每天调整喂养体积,并且在研究期间2组之间是类似的(对照组的平均配方摄入量为127mL/kg/天,而治疗组为129mL/kg/天)。治疗组还显示体重总体增加,哺乳本能的发育,以及指甲、头发和肌肉力量的生长。在小肠或大肠中也没有组织病理学发现,这可能归因于以游离脂肪酸和单酸甘油酯的形式肠内喂养预水解脂肪。

[0511] 早产儿常常经历亚最佳(suboptimal)的生长,这可能影响器官发育,易感染和呼吸或肠道疾病。亚最佳的生长通常是由于脂肪消化不良和由于胰腺和肠道不成熟而引起的营养吸收差以及脂肪消化和随后的脂肪吸收所必需的胆汁盐刺激的脂肪酶的缺乏所致。使用装置200水解营养配方的9天肠内喂养显著改善了脂肪吸收,与对照组相比,治疗组的生长速度改善了3.6g/kg/天(对照组17.5±6.6与治疗组21.1±4.6g/kg/天)。实际上,记录了与对照组相比治疗组的生长速度增加了21%(p=0.179)。重要的是注意,每日配方体积在各组之间是匹配的。

[0512] 为了证明使用装置200对DHA和AA的血浆浓度水平的影响,在基线(在使用装置200之前)和在治疗期结束时(治疗的第9天)分析血液水平。在使用9天后治疗组中的血浆DHA和AA浓度分别显著增加15%和22%。从基线到第9天,DHA和AA的血浆水平增加如下:

[0513] i.DHA:

[0514] 1.对照组:51.6±7.4至51.4±15.8ug/mL,p=NS

[0515] 2.治疗组:47.4±5.4至55.7±6.7ug/mL,p=0.005

[0516] ii.AA:

[0517] 1.对照组:95.4±16.5至105.3±32.1ug/mL,p=NS

[0518] 2.治疗组:87.5±14.9至112.2±27.4ug/mL,p=0.047

[0519] 如上所示，对照组中基线处的DHA血浆水平为51.6±7.4ug/mL，并且在本研究结束时未改变(51.4±15.8ug/mL，差异为0.4ug/mL)。相反，在治疗组中，DHA血浆水平增加8.3ugL/mL，即从基线处的47.4±5.4ug/mL至在9天使用后的55.7±6.7ug/mL(p＝0.005)。

[0520] 类似于DHA浓度的增加，与对照组相比，使用装置200在治疗组中AA的血浆水平在9天研究内增加了24.7ug/mL(增加28％)，其中对照组仅见增加了9.9ug/mL(增加10％)。

[0521] 与对照组相比，治疗组中关键LCPUFA的粪脂损耗也显著降低，这暗示当使用装置200喂养仔猪预水解脂肪时脂肪吸收得到改善。粪脂损耗的这种减少与研究中观察到的改善的血浆水平一致。粪便中关键脂肪酸的水平(g/100g脂肪酸占总脂肪的％)显示于下表29中。

[0522] 表29.粪便LCPUFA含量

[0523]

组	PUFA	LA	AA	DHA	ω-6	ω-3
			(g/100g FA)			
对照	6.61 (3.26)	4.53 (2.98)	0.779 (0.248)	0.481 (0.199)	4.99 (3.47)	0.85 (0.34)
治疗	2.79 (1.71)	2.06 (1.18)	0.178 (0.172)	0.142 (0.084)	2.29 (1.27)	0.32 (0.16)

[0524]

％减少	58％↓	54％↓	77％↓	70％↓	54％↓	63％↓
p 值	0.011	0.038	0.001	0.002	0.045	0.003

[0525] 另外，使用装置200，中链脂肪酸(C8-C12)的粪便含量也降低54.7％(对照组15.77±7.66相对于治疗组7.13±4.96g/100g FA，p＝0.009)，这表明来自婴儿配方的所有甘油三酯的有效水解。

[0526] 与对照组相比，在治疗组中还有改善的LCPUFA在选定组织，例如小肠肠细胞中的摄取。此外，在治疗组中没有观察到对蛋白质特征、葡萄糖、甘油三酯或胆固醇水平的负面影响(治疗组和对照组之间没有显著差异，并且两组中在该年龄的水平在正常范围内)。

[0527] 总之，使用具有9天早产儿配方的G-导管肠内喂养的装置200是安全和良好耐受的。预水解脂肪的递送导致改善的体重(在目标临床范围内)和增加的总的和LCPUFA脂肪吸收，这通过显著增加的血浆水平和粪脂含量的降低来证实。

[0528] 示例性装置200

[0529] 装置实施例1

[0530] 如下所述，装置200的示例性实施例可以包括特征的组合。装置200可以包括中空的圆柱形内部区域，其可以限定腔室222。腔室222可具有约1.56cm的内径，约1.94cm的高度和约3.70mL的体积。装置主体210的外表面也可以是圆柱形的，或者可以成形为便于抓握。例如，装置主体210的外横截面可以是多边形的，例如六边形。装置主体210的长度可以约为4.42cm，并且第一连接器240和第二连接器270可以分别从装置主体210的顶部和底部区域

延伸。第一和第二连接器可以是用于肠内装置的标准ENFit连接器。第一连接器240可以是阴连接器，并且第二连接器270可以是阳连接器，或反之亦然。阴连接器可以在入口区域处具有内径，该内径大于阳连接器在出口区域的内径，使得阴连接器可以将阳连接器容纳在其内。例如，第一连接器240可以具有在大约6.3mm的入口区域处的内径，或者可以以其它方式被设定大小以符合ENFit标准。第二连接器270可以在大约1.9mm的出口区域处具有内径，或者可以以其它方式被设定大小以符合ENFit标准。第一和/或第二连接器和装置主体210可以由热塑性弹性体或硬质(rigid)塑料形成，例如聚碳酸酯。在一些实施方案中，装置主体210可以由硬质塑料制成，例如聚碳酸酯，其是透明的以允许使用者查看装置200的内容物，例如在使用期间容纳在腔室222中的颗粒300或穿过装置200的配方。

[0531] 入口过滤器250可以位于入口212附近，并且出口过滤器260可以位于装置200的出口230附近。过滤器均可以是由聚乙烯形成的弯曲路径过滤器。如上所述，弯曲入口过滤器250可促进进入的营养配方更均匀地穿过腔室222的分散，或可促进脂肪小滴的破坏和/或进入的营养配方的乳化。出口过滤器270可以是弯曲过滤器，以便有效地将颗粒300保留在腔室222内。入口和出口过滤器可以是相同类型的过滤器，以简化制造或供应链过程。入口过滤器直径可以大约为15.0mm，并且入口过滤器250可以具有大约3.2mm的厚度和大约100μm的孔大小。出口过滤器直径可以约为17.1mm，并且入口过滤器260也可以具有约3.2mm的厚度和约100μm的孔大小。在一些实施方案中，出口和入口过滤器的具体大小可能部分取决于制造方面的考虑。例如，如果压力配合用于将过滤器结合到装置200中，则在制造期间首先插入的过滤器的直径可以小于第二装入到装置200中的过滤器的直径。

[0532] 该示例性装置200的腔室222可以包含具有约220μm至约350μm的平均直径和正常粒度分布的颗粒300，但是该实施方案的可选变体可以包括具有平均直径约500μm，例如约460μm的颗粒300。颗粒300可能包含或不包含细粉(小得多的颗粒，例如直径小于约50微米)。颗粒300通常可以是球形的并且可以具有大约0.25g/mL至大约0.36g/mL的质量密度和干燥时小于5％的颗粒湿度水平。颗粒300可以是多孔的并且可以具有大约10nm至大约几百nm的孔径，其可以位于单个颗粒300的表面上和内部。颗粒300可以具有光滑和纹理表面的混合物。颗粒300可以由约58％乙二醇二甲基丙烯酸酯，41％甲基丙烯酸丁酯和1％甲基丙烯酸缩水甘油酯形成。在替代实施方案中，颗粒300可以由约60％乙二醇二甲基丙烯酸酯，39％甲基丙烯酸丁酯和1％甲基丙烯酸缩水甘油酯形成。颗粒300还可以包含官能团，例如约1％的环氧基(例如GMA)。该实施方案的示例性变体可以含有约0％，0.25％，2％或5％的环氧化物水平(例如GMA)。颗粒300也可以包含约7％至10％的PEG，但是在该实施方案的一些变型中，可以在颗粒300上包括更少的PEG或不包括PEG。

[0533] 颗粒300可以包括主要通过共价结合固定的稻根霉菌脂肪酶。将约50mg至约250mg稻根霉菌脂肪酶/克颗粒(按干重计)结合于颗粒300。在一些实施方案中，可以使高度纯化的稻根霉菌脂肪酶主要通过共价结合固定至颗粒300。当营养配方110暴露于装置200时，高度纯化的稻根霉菌可以具有水解脂肪的更大能力。将约5mg至约250mg纯化的稻根霉菌脂肪酶/克颗粒(按干重计)结合于颗粒300。

[0534] 大约90-95％的腔室222可以填充颗粒300，留下腔室体积约5-10％的顶部空间。装置200可以通过重量来填充以实现这个顶部空间或者可以根据体积填充。取决于颗粒密度和大小(其可以在每批次的颗粒300之间稍微变化)，该实施方案的平均填充重量可以在从

约0.9-1.1g至约1.0-1.2g的颗粒的范围内，所述颗粒被加载至腔室222中。颗粒300的该重量可以并入到腔室222中以实现腔室222的约5-10％的顶部空间。在其它实施方案中，腔室222可以仅涉及填充体积而不是填充体重来填充。

[0535] 装置200可以被配置为与通过装置200的营养配方110的大约0.4至2.0mL/min的流速一起使用，并且在一些实施方案中，可以配置为使用高达约10.0mL/分钟的流速。设置在泵120上的流速与通过装置200实现的流速之间的流速差可以是10％或更小。装置200可以被设计用于每次喂养递送高达约500mL的营养配方。装置200可以被设计用于每次喂养递送高达约1000mL的营养配方。本实施方案的装置200对于大多数类型的营养配方可以实现超过90％的水解效率。

[0536] 装置实施例2

[0537] 装置200的示例性实施方案也可以被配置为适应经过装置的营养配方的更快的流速，例如以减少喂养时间，或者每次喂养容纳更大体积的营养配方而不损害水解效率。例如，与上面的装置实施例1相比，腔室222可以具有更高的高度以容纳更多颗粒300和/或更多营养配方110，并且总体主体210的长度可以更高以容纳更高的腔室222。例如，一些实施方案可以将腔室222的高度增加约5cm(对于总的腔室高度约为6.94cm)或增加约2.91cm(对于总的腔室高度约为4.85cm)，这可允许在腔室222中再并入约3g的颗粒300。在其它实施方案中，腔室222可具有与装置实施例1类似的尺寸或可具有相同的尺寸。

[0538] 较大的颗粒尺寸可以用在装置200中，所述装置设计成容纳更快的流速和/或更大量的通过装置200的营养配方110。例如，颗粒300可具有约375μm或更大的平均直径与正常的粒度分布。较大的颗粒可能会降低在使用较高流速，更粘稠的营养配方或更大量的营养配方时更可能出现的阻塞或堵塞的可能性。例如，某些营养配方可能会在水解时产生半固体颗粒，这可能会在装置200中收集。如果使用较大的颗粒，则也可以使用具有较大孔径的入口和/或出口过滤器，例如约100μm至约150μm。否则，本装置实施例2的装置200可能类似于上文装置实施例1的装置200。

[0539] 本实施例的装置200可适应流速高达约10mL/分钟(600毫升/小时)的流速或适用于每次喂养高达1,000mL或以上的营养配方的体积。

[0540] 装置实施例3

[0541] 装置200的示例性实施方案也可以被配置为用于早产婴儿，足月婴儿，新生儿，婴儿和/或幼儿。对于新生儿或婴儿装置，例如，在一些实施方案中可以对装置200进行修改。例如，腔室222的体积可以减小到上述装置实施例1中所述的装置的腔室体积的约1/2至1/4。因此，可以减小整个装置主体的直径和/或高度和腔室222的直径和/或高度以实现该较低的体积。

[0542] 如上所述，使用系统100与装置200预递送营养配方110可允许在摄取之前将水解和可吸收脂肪酸直接递送至受试者的GI道。此外，装置200可以与各种复杂的可商购的营养配方相容，并且可能不会对营养配方中的其它营养物产生负面影响。此外，装置200可以允许对受试者的热量摄入和脂肪酸平衡和吸收进行正常化，这可以有利地为医疗服务提供者提供更受控制的选择，以改善他们对具有受损的胰腺输出或脂质吸收不良的人的处置和治疗。

[0543] 在一些实施方案中，使用装置200供给营养配方110的方法可以包括以下步骤。第

一步可以包括准备营养配方110的来源。例如，步骤1可以包括在容器中获得和/或制备预定体积的营养配方110，例如袋，小瓶，注射器或瓶子。步骤2可以包括通过使用一个或多个导管和连接器(例如在其端部具有导管连接器的第一导管122)将营养配方110的来源流体连接到装置200。步骤2还可以包括将第一导管122的第一导管连接器连接到营养配方110的来源，并将第一导管122的第二导管连接器连接到装置200或装置200的第一连接器240。步骤3可以包括将装置200流体连接到肠内饲管。例如，步骤3可以包括将装置200或装置200的第二连接器270连接到肠内喂养导管或连接肠内喂养导管的连接器。例如，肠内营养导管可以具有暂时或永久放置为与受试者的GI道或鼻胃管流体连通的一端。步骤4可以包括将泵120安装到系统100，并设定泵120的流速，用于引导营养配方110通过导管和装置200。或者，泵120可以用注射器代替。在重力喂养实施方案中，可能不需要步骤4。步骤1至4可以以任何顺序进行。

[0544] 步骤5可以使用泵120、注射器或通过受重力影响将营养配方110引导至装置200。步骤5可以进一步包括将营养配方110启动和通过装置200和导管，例如第一导管122和肠内导管124。启动可以通过设置或调节泵120来自动或手动操作以使用营养配方110填充装置200和导管，然后导管连接至患者。启动系统100可以减少在喂养营养配方110之前分配到患者体内的空气的量。在启动期间而不是营养配方110的场内喂养期间，泵120可以以更快的速度操作。在这样的实施例中，装置200可以被设计成确保在启动期间发生的更快的泵速度不会损坏或改变装置200的操作。步骤5也可以包括冲洗，其可以自动或手动执行。例如，在可重复使用的实施例中，泵可以设置为冲洗模式以通过泵管清除溶液以充分排空任何残留物配方，从而允许管路多次使用。

[0545] 步骤6可以包括引导营养配方110通过装置200的腔室222中的入口212，入口过滤器250和颗粒300。在一些实施方案中，步骤6可进一步包括通过过腔室222的入口过滤器250和穿过腔室222中的颗粒300分布营养配方110。步骤7可以包括允许装置200的颗粒300上的脂肪酶710暴露于营养配方110中的脂肪分子和/或与其相互作用，其中通过引导和/或将营养配方110的流动分布在颗粒300上进行。步骤7可进一步包括允许颗粒300与营养配方110混合并随营养配方110的流动动力学移动。步骤7还可以包括允许颗粒300上的脂肪酶710水解营养配方110中具有LC-PUFA的甘油三酯。在一些实施方案中，步骤6和7可能在基本相同的时间发生。

[0546] 步骤8可以包括将营养配方110引导通过出口过滤器260和出口282，同时将颗粒300保持在装置200中。步骤9可以包括将营养配方110通过肠内喂养导管引导至患者。步骤10可以包括从系统100断开装置200，处置装置200和/或颗粒300和/或消毒和干燥装置200。

[0547] 在替代实施方案中，多个装置200可以彼此连续(in series)(串联)或并联连接。当营养配方110流过装置200时，营养配方110中的脂肪接触颗粒300的表面，脂肪可通过与颗粒300上的脂肪酶相互作用而从甘油三酯形式水解成游离脂肪酸和单酸甘油酯。脂肪水解的程度可部分通过配方与颗粒300在腔室222内的接触(或驻留)时间以及营养配方110所暴露的颗粒300的累积数量来确定。增加驻留时间或营养配方110所暴露的颗粒数量可能会产生更大的脂肪水解。因此，在单个装置200不单独提供期望的水解效率的情况下，两个装置200的串联布置可以增加水解，例如当与某些营养配方110一起使用时。

[0548] 连续(串联)连接多个装置200可以有效地增加累积停留时间和营养配方110所暴

露的颗粒的总数量。串联布置多个装置200可以在例如，当水解较大量的营养配方110时或以更快的速度水解营养配方110时是有用的。为了将多个装置200连续连接，第一装置200的第二连接器270可以直接插入到第二装置200的第一连接器240中，或者第一装置200的第二连接器270可以连接到管路，然后可以连接到第二装置200的第一连接器240。串联装置可以连接到营养配方的来源，管路和患者，并且以与上述步骤1-10中所述类似的方式使用。

[0549] 初步测试评价连续连接多个装置200的效果相对于使用单个装置的效果。在初步测试中，将1,000mL的**Peptamen®**以2mL/分钟的速度流过单个装置200，并且将1,000mL的**Peptamen®**以2mL/分钟的速度流过串联连接的两个装置200。所得水解营养配方中脂肪的平均水解％对于单一装置为92％，对于串联装置为200％和98％。测试结果表明串联构型可实现与单个装置200实现的水解效率相同或更高的水解效率。

[0550] 或者，不是将多个装置连续连接，而是可以使相同的配方不止一次地流过单个装置200，以有效地增加总滞留时间和颗粒暴露量。例如，装置200可以连接到尚未附着到患者的“空”喂养回路的第一端。’空’喂养回路的第二端可以连接到营养配方的来源。然后将营养配方110装载“空”回路，如下进行：可以通过营养配方110从来源抽上(draw up)并且通过装置200至贮存器(reservoir)，从而使营养配方暴露于通过装置200一次。然后，回路将从营养配方的来源断开，而不是附着在患者身上。然后喂养将照常进行，即营养配方110将从贮存器流出，穿过装置200的腔室222并流向患者。这将构成通过装置200的第二次。

[0551] 在初步测试中评价了这种双程法(double-pass)对水解的影响，其中比较了使用装置200的单程(常规)方法与使用装置200的双程法。在该测试中，两个装置200填充有较少量的颗粒300(375mg)，并且使50mL的**Similac® SpecialCare®**24Cal婴儿配方以2mL/分钟的流速通过装置。对于第一个装置，50mL的配方通过一次(单程)。对于第二个装置，50mL的配方通过两次(双程)。为模拟单程方法，给注射器装载配方，将装置200附着到注射器，并将营养配方从注射器流过装置。为了模拟双程法，将装置200附着到空的注射器上。然后通过装置抽取营养配方以装载注射器，然后将营养配方从注射器中流出并通过装置。然后测量使用单程方法流过的配方中水解脂肪的百分比，且测量使用双程法流过的配方中水解脂肪的百分比。

[0552] 测量的单程法水解％为37％，并且在该初步试验中测得的双程法的水解％为63％。初步试验数据表明，多次通过方法可能会增加营养配方的水解％。多次通过的方法一般可以用于患者或者可以用于下述情况：对患者每天可能使用的颗粒总数有限制的情况，或者同时对可使用的颗粒总数的限制。例如，监管限制可能限制病人在一天内可暴露的颗粒300的总量。然而，每次喂养使用的颗粒300的减少可能降低装置200的水解效率。这种水解效率的降低可以通过使用多次通过增加停留时间和/或暴露于颗粒300来促进水解％来抵消或至少部分抵消。因此，多次通过方法在食物制备过程中可能是有用的，例如，增加水解％，而不引入显著的附加步骤或改变使用装置200的方法，特别是用于NICU中的婴儿营养配方制品。

[0553] 本申请公开内容的许多特征和优点根据详细说明书是显而易见的，因此，预期所附权利要求旨在覆盖落入本申请公开内容精神和范围的本申请公开内容的所有这类特征和优点。此外，由于本领域技术人员容易想到许多变型和改变，因此，不期望将本申请公开

内容限制为所示例和所述的精确构造和操作，且由此所有适合的变型和等同方案均可以采用，它们落入本申请公开内容的范围内。

[0554] 此外，本领域技术人员将认识到，本申请公开内容所基于的理念可以容易地用作设计用于实施本申请公开内容的多个目的的其它结构、方法和系统的基础。因此，权利要求不被视为受到前述说明书的限制。

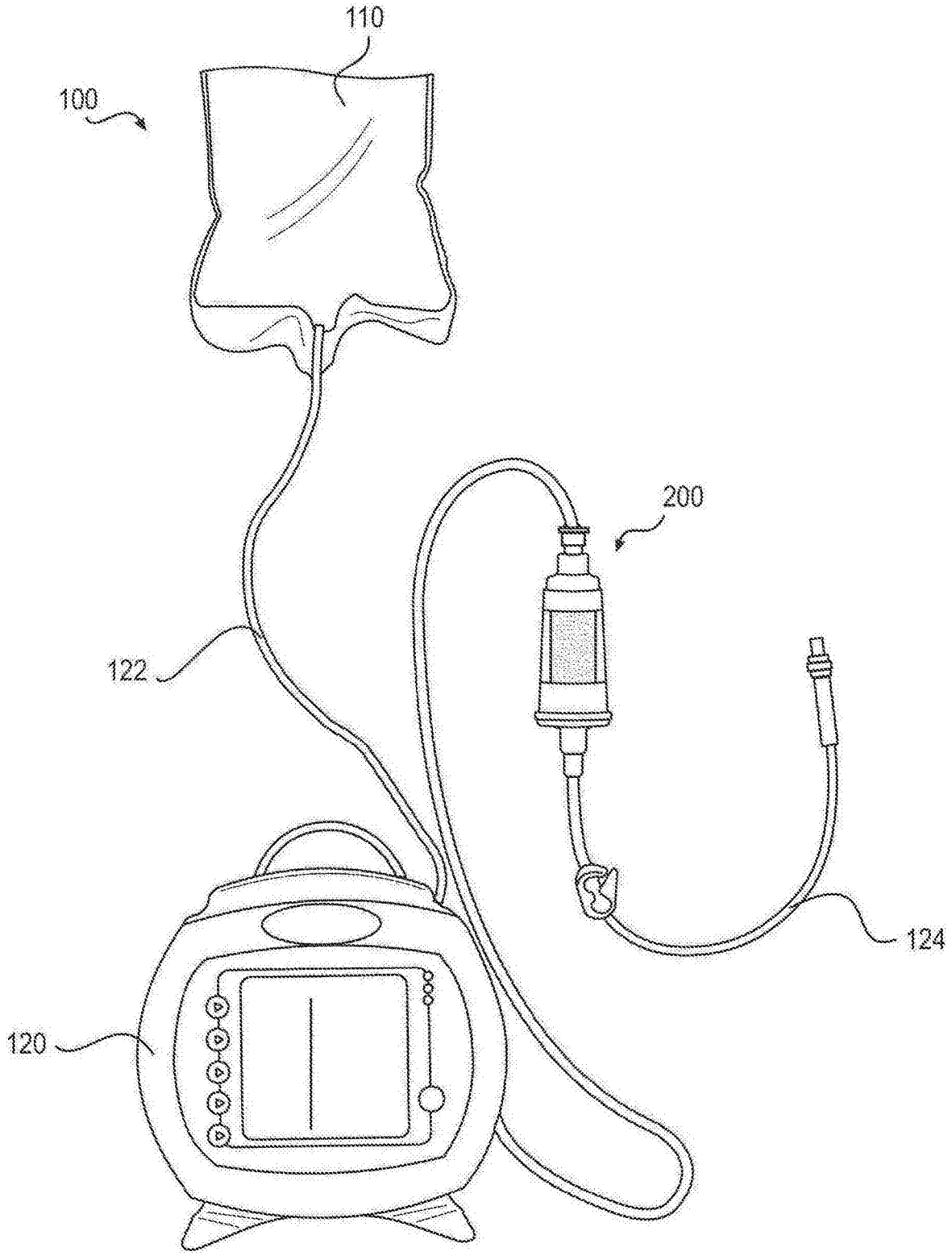


图1

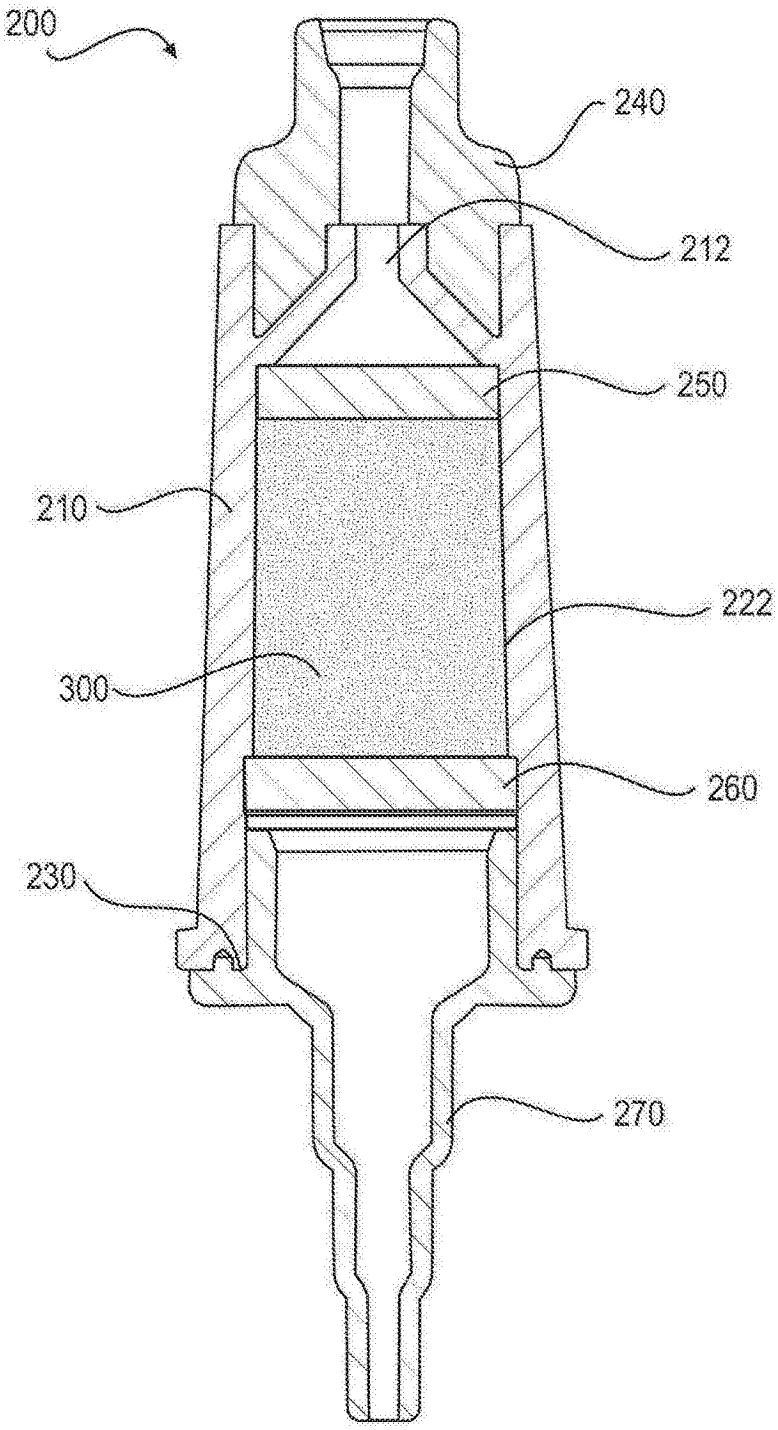


图2

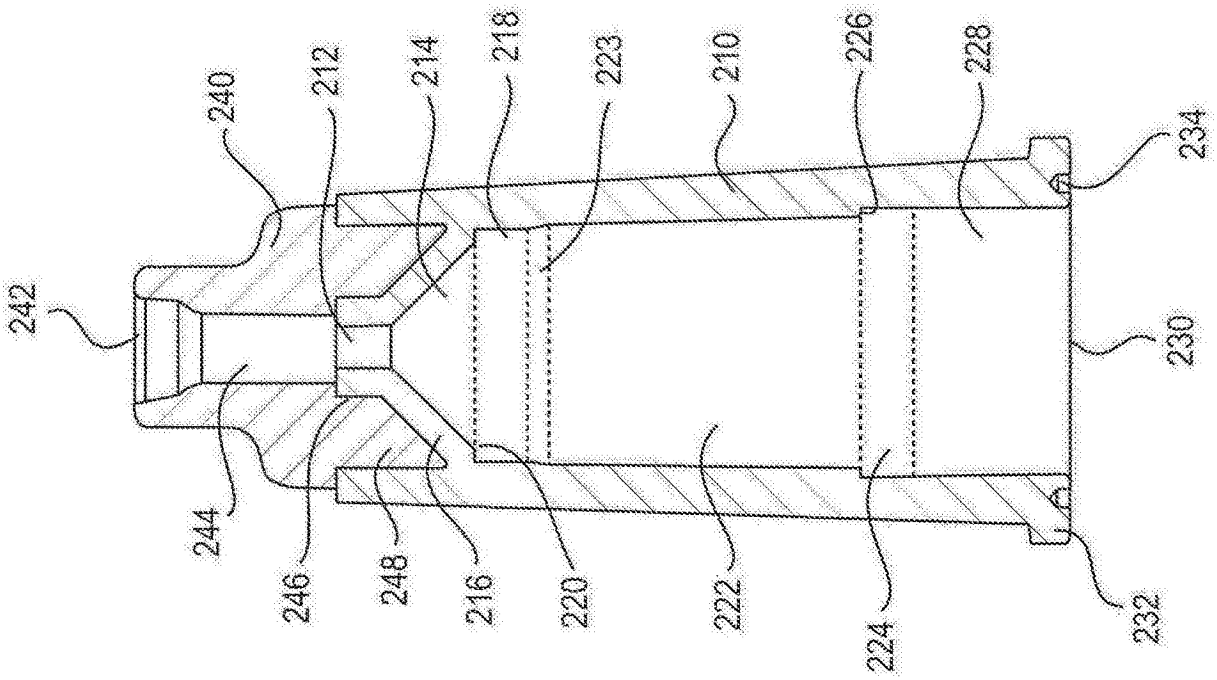

240
212
214
218
223
210
226
228
234
242
230
244
246
248
216
220
222
224
232

图3A

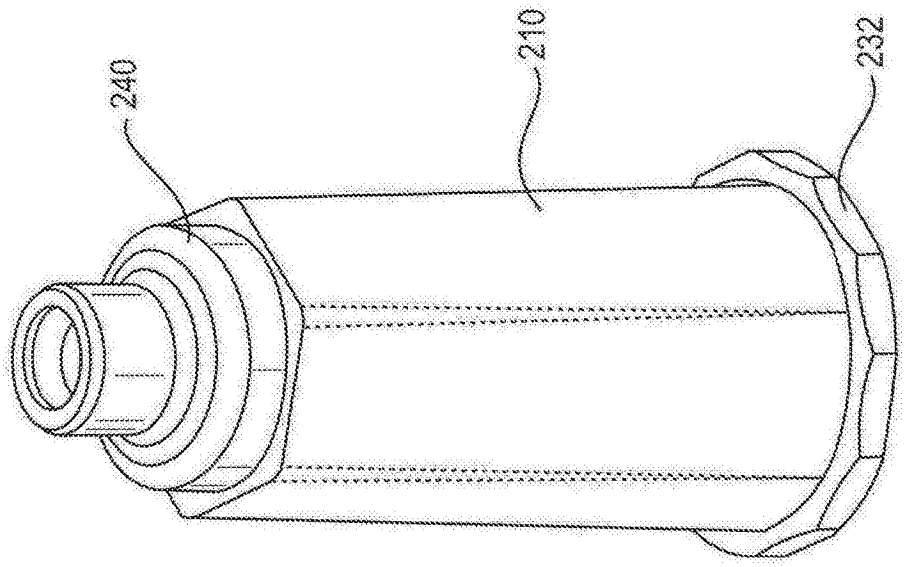

240
210
232

图3B

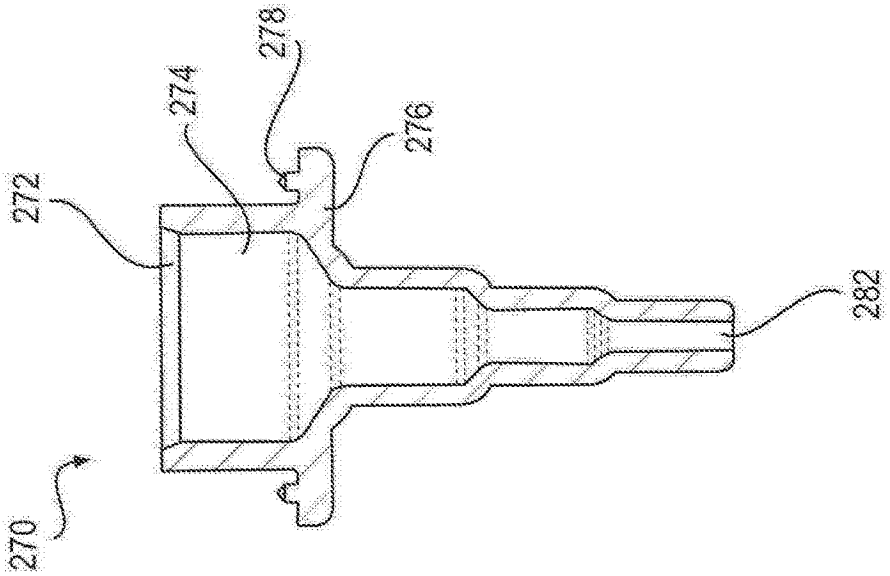


图4A

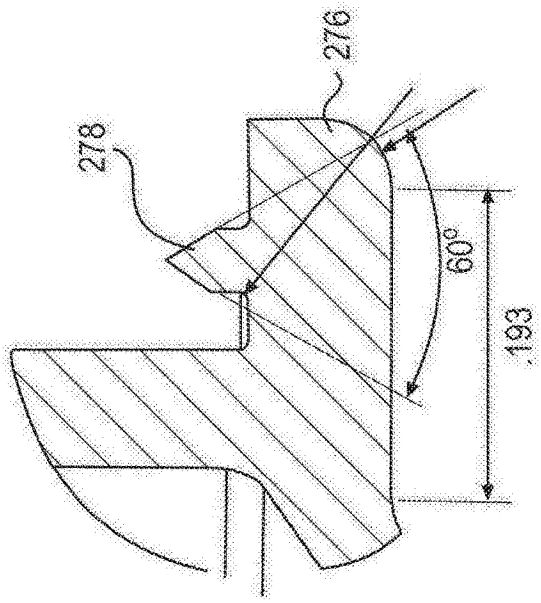


图4B

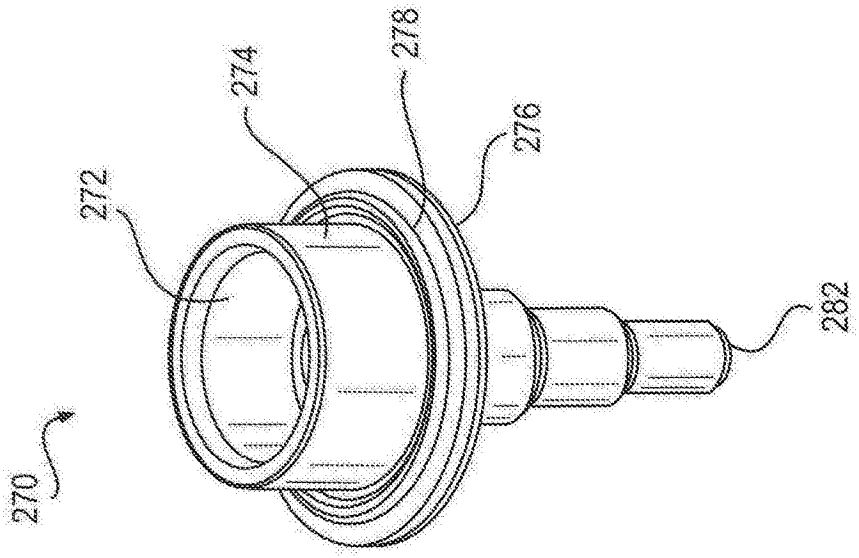


图4C

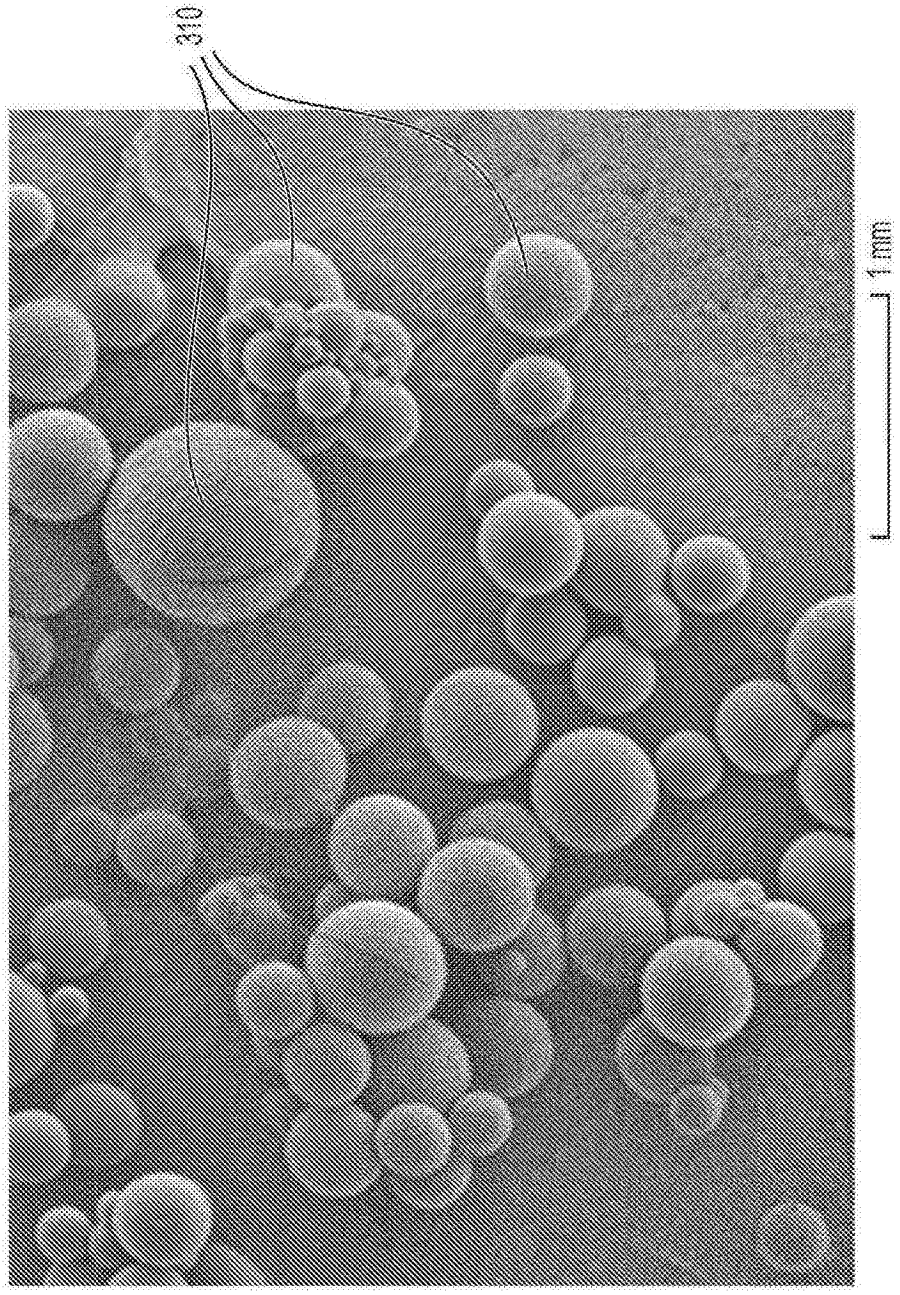


图5

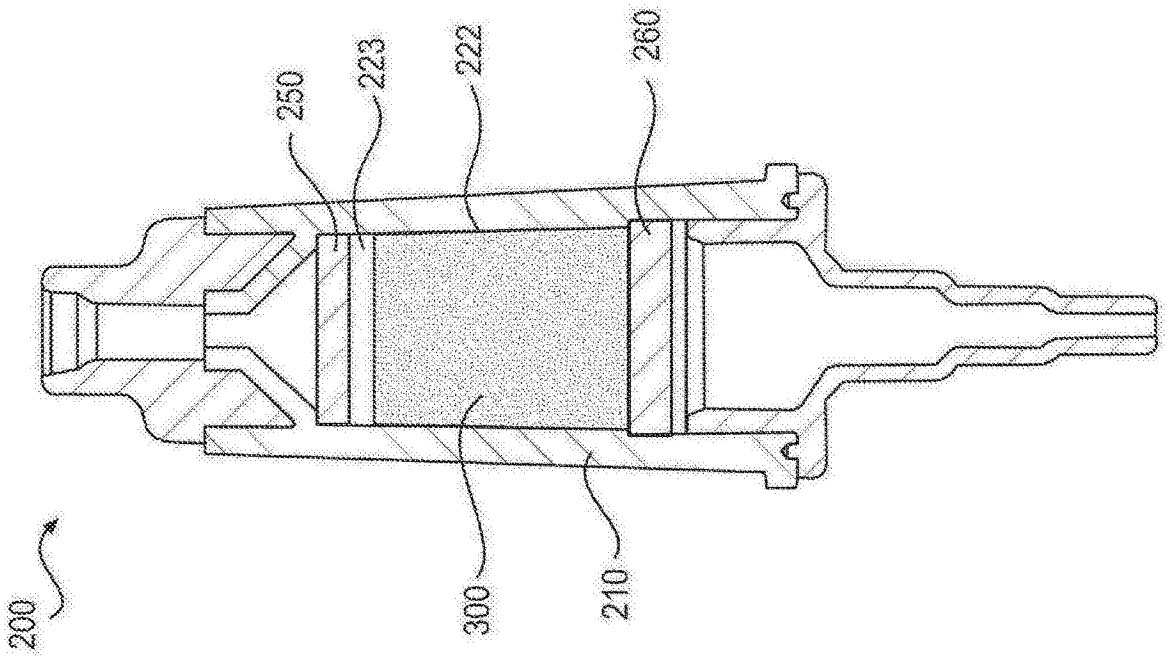


图6A

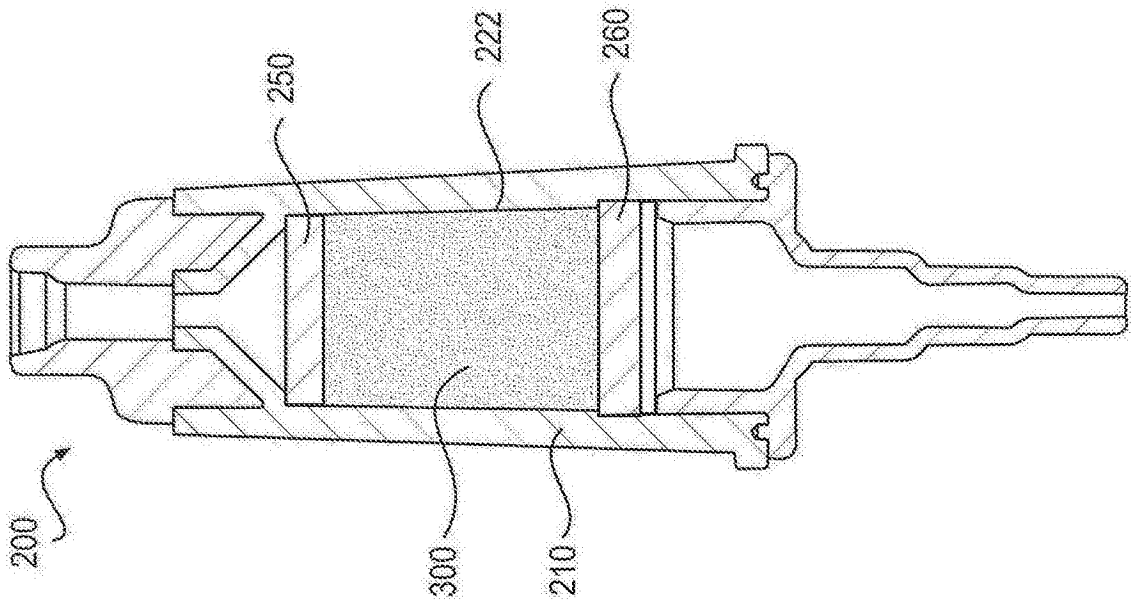


图6B

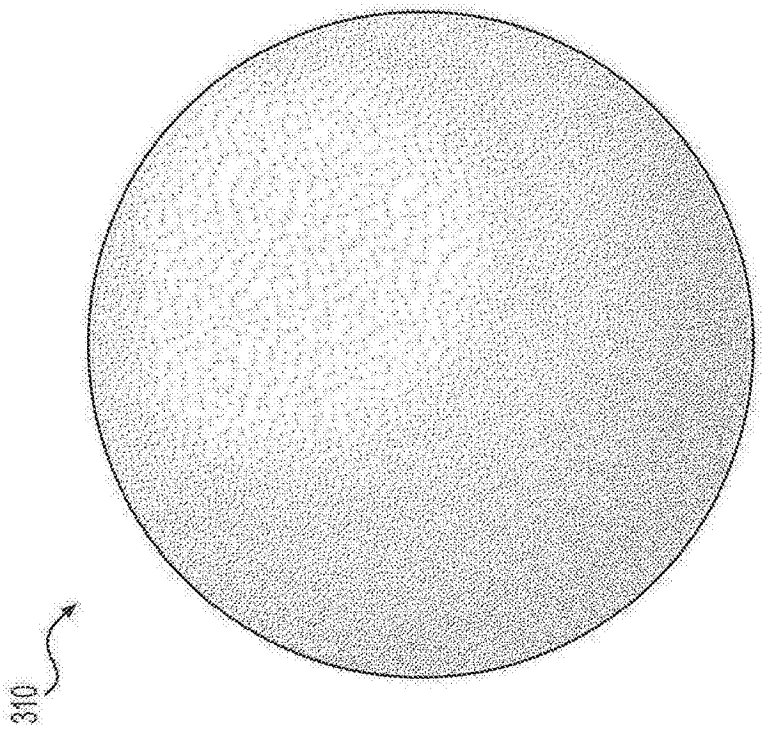


图7A

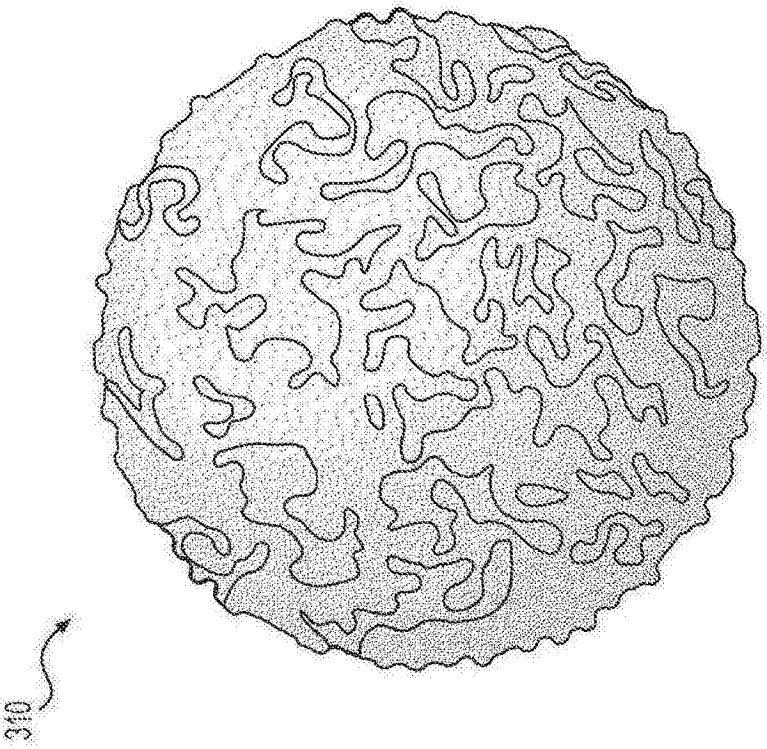


图7B

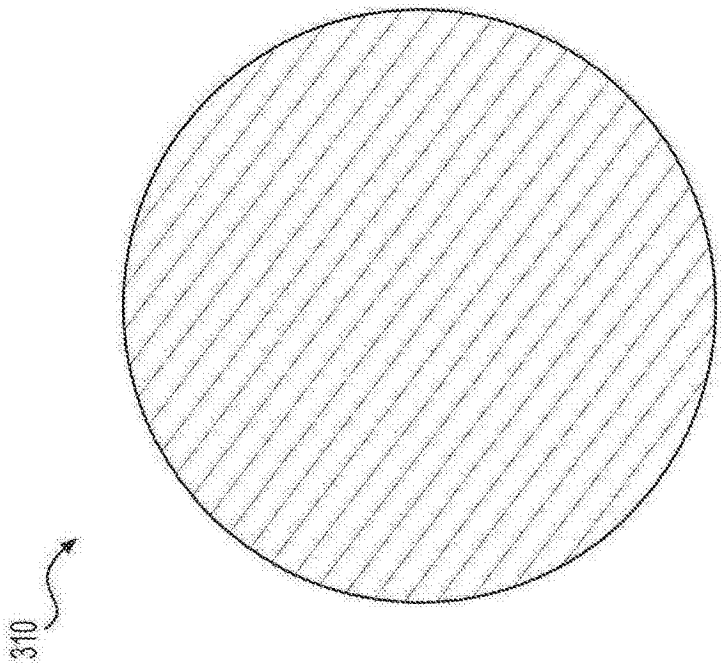


图7C

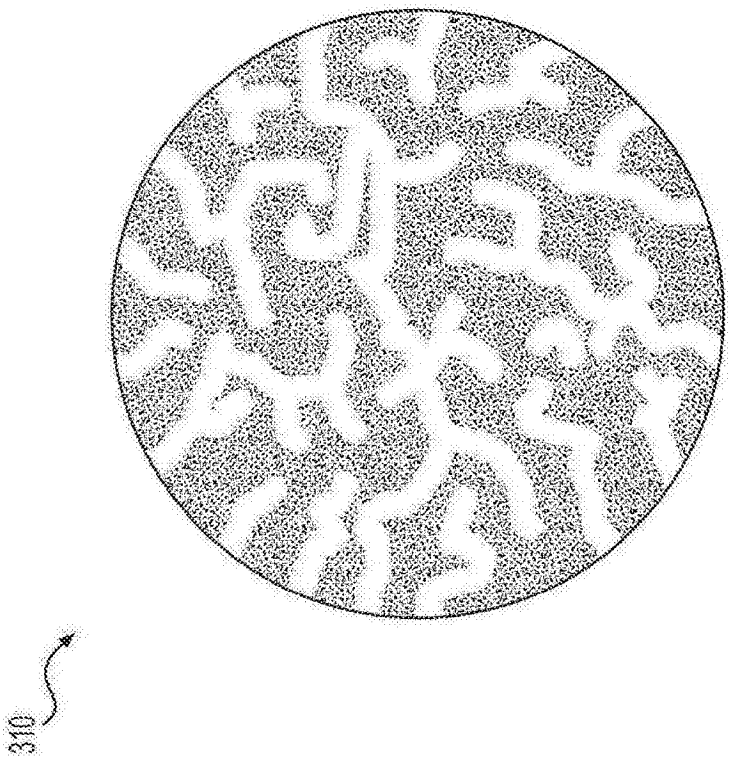


图7D

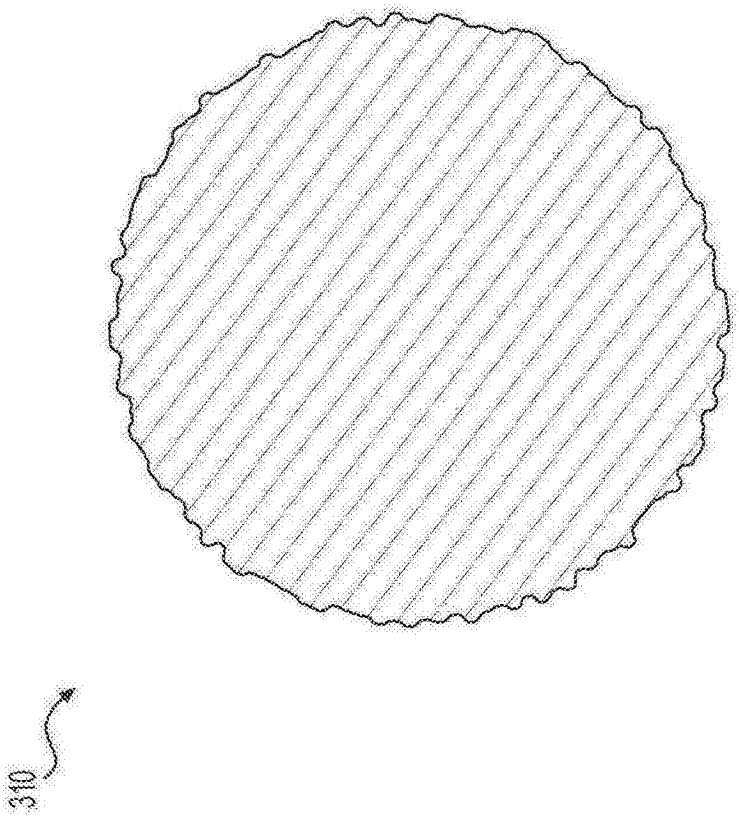


图7E

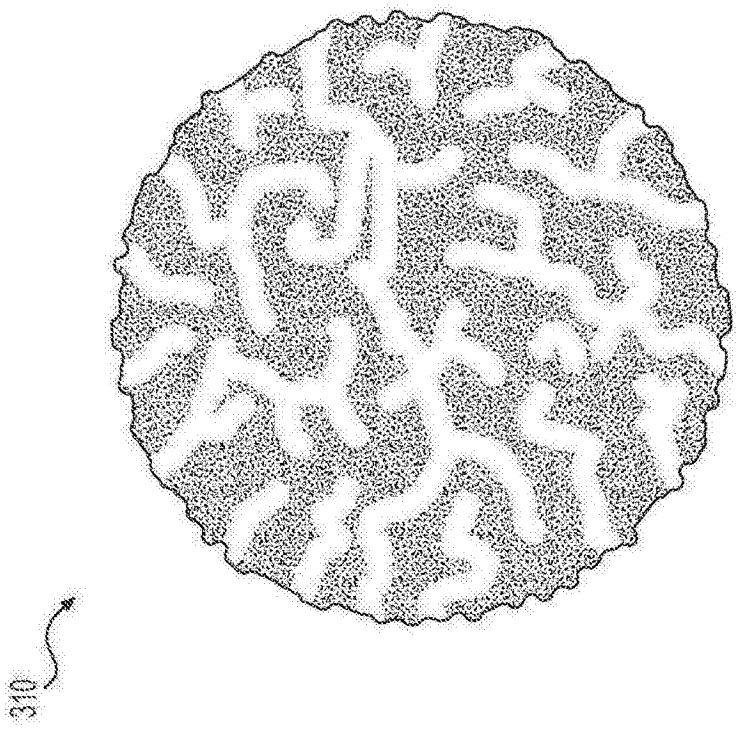


图7F

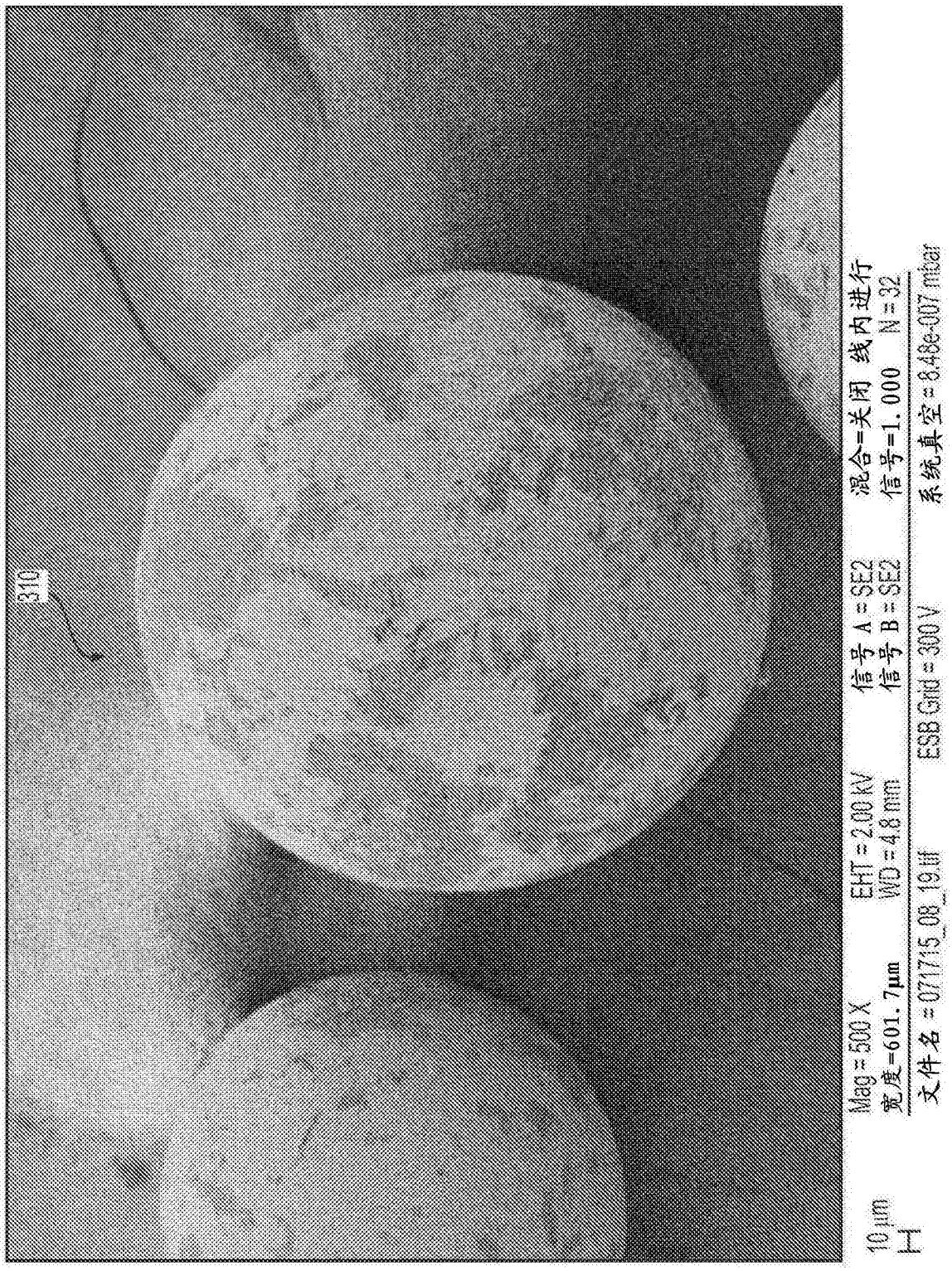

310
10 μm
Mag = 500 X
宽度=601.7μm
EHT = 2.00 kV
WD = 4.8 mm
文件名 = 071715_08_19.tif
信号 A = SE2
信号 B = SE2
ESB Grid = 300 V
混合=关闭 线内进行
信号=1.000 N=32
系统真空 = 8.48e-007 mbar

图8A

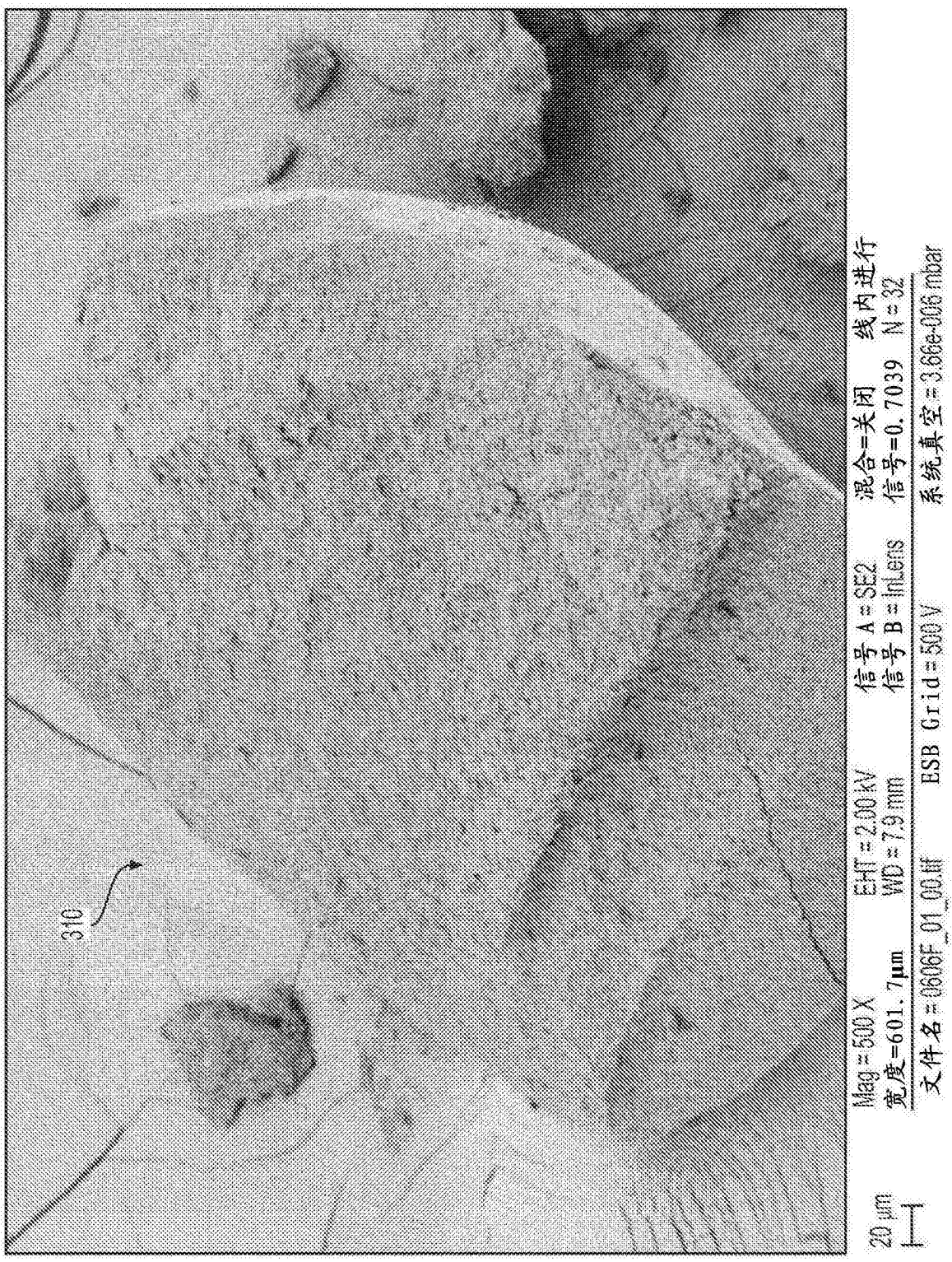

310
20 μm
Mag = 500 X
宽度=601.7μm
EHT = 2.00 kV
WD = 7.9 mm
信号 A = SE2
信号 B = InLens
混合=关闭
信号=0.7039
线内进行
N = 32
文件名 = 0606F_01_00.tif
ESB Grid = 500 V
系统真空 = 3.66e-006 mbar

图8B

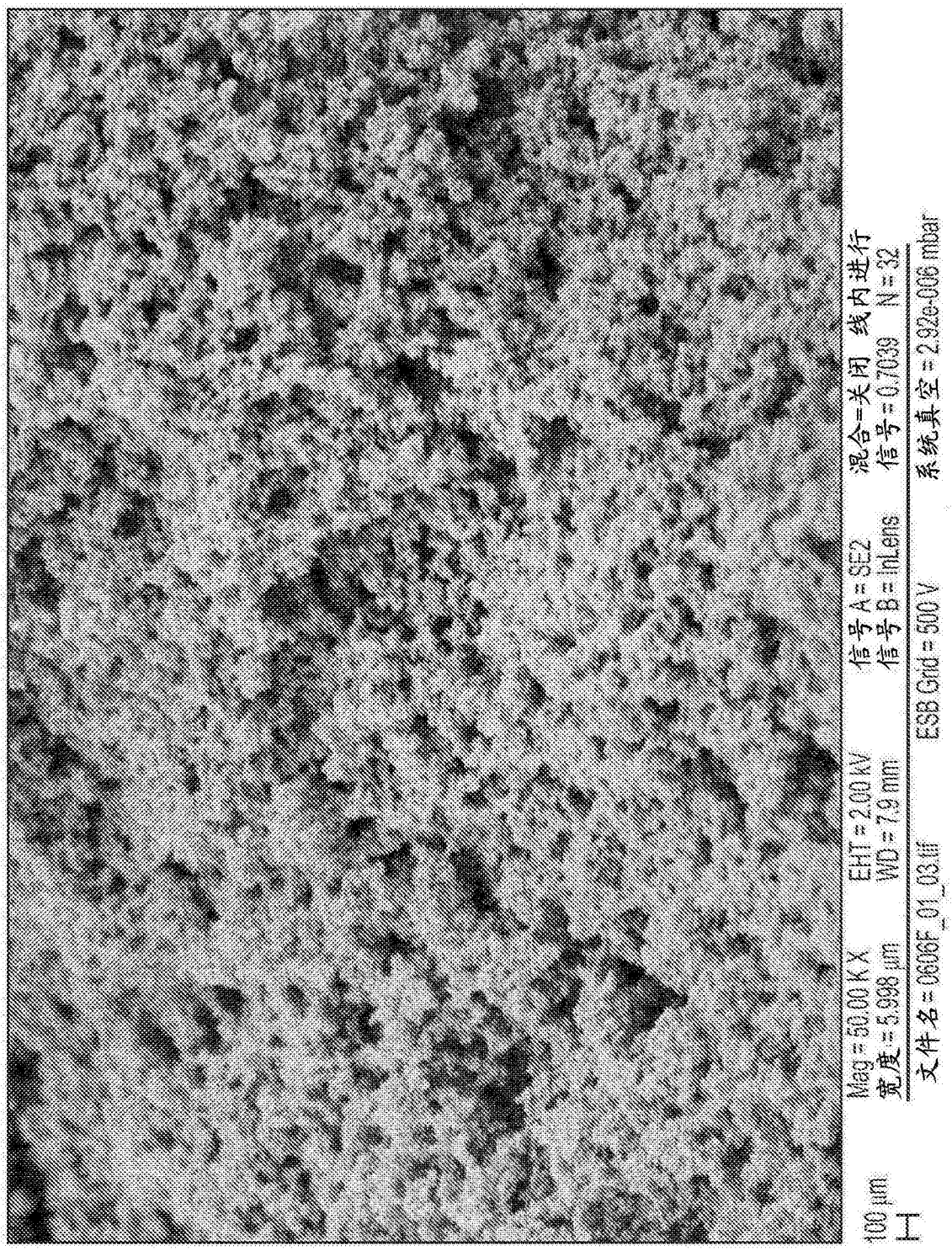

100 µm
Mag = 50.00 K X
宽度 = 5.998 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 7.9 mm
信号 A = SE2
信号 B = InLens
混合=关闭 线内进行
信号 = 0.7039 N = 32
文件名 = 0606F_01_03.tif
ESB Grid = 500 V
系统真空 = 2.92e-006 mbar

图9

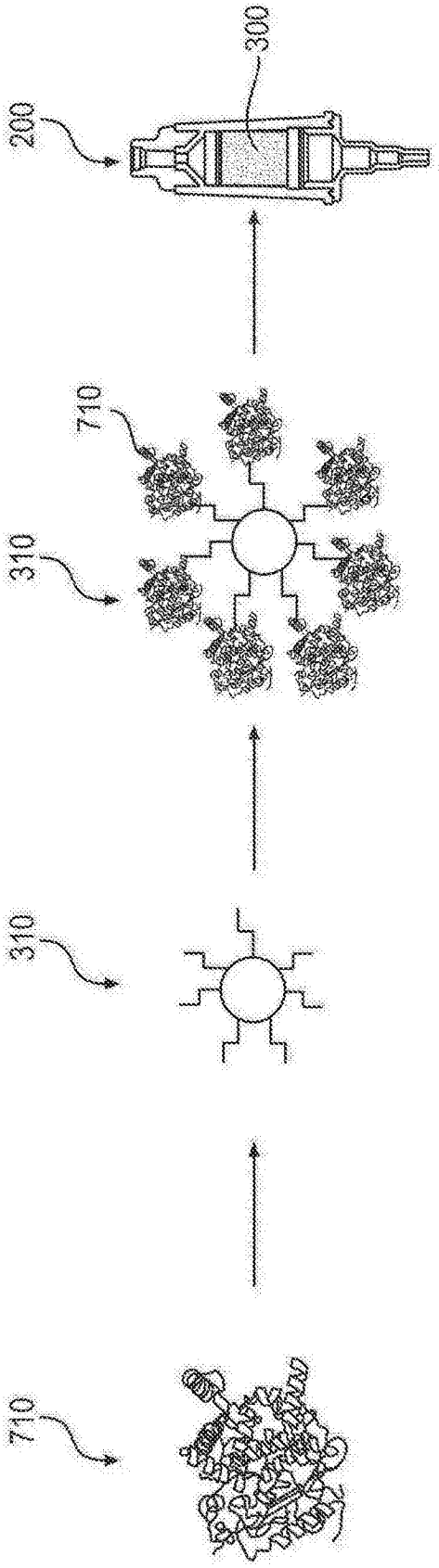


图10D

图10C

图10B

图10A

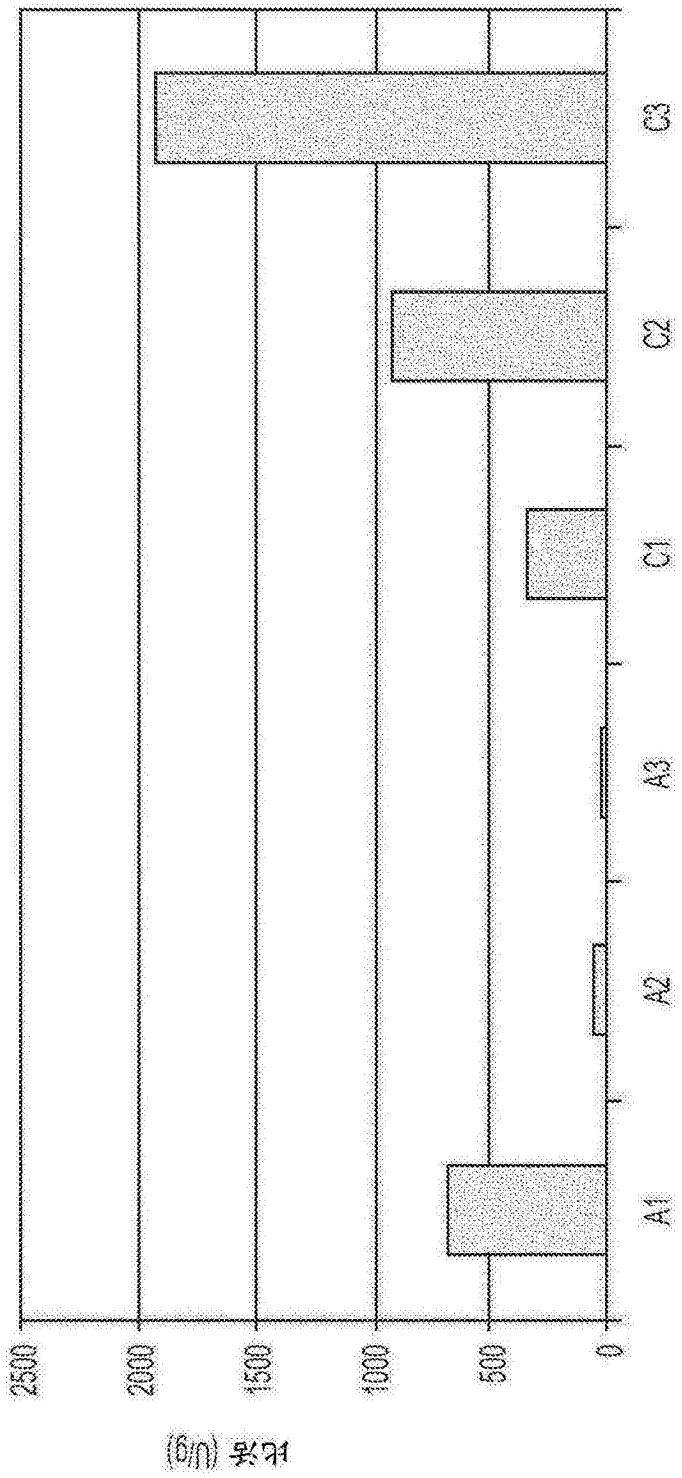


图11

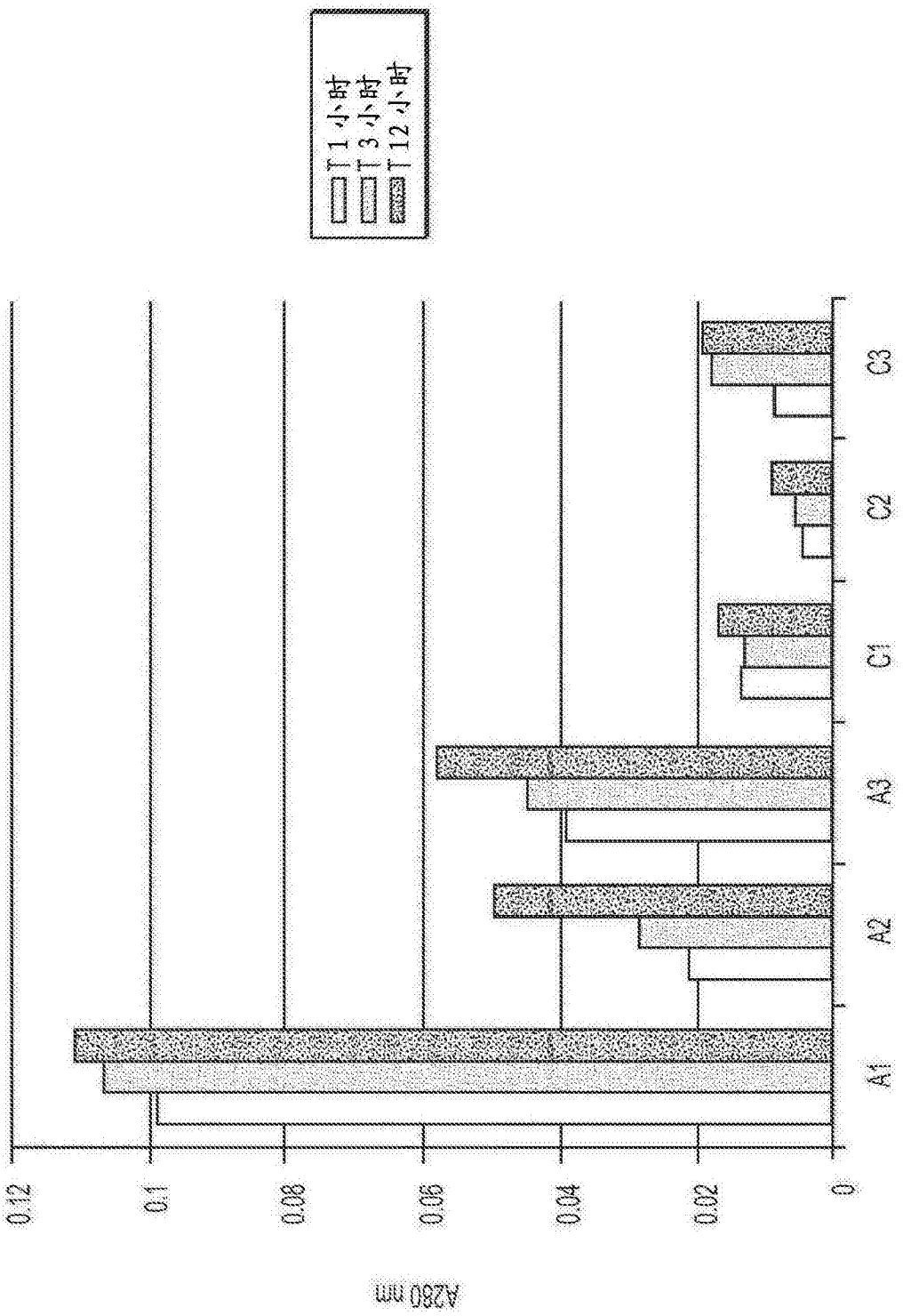


图12

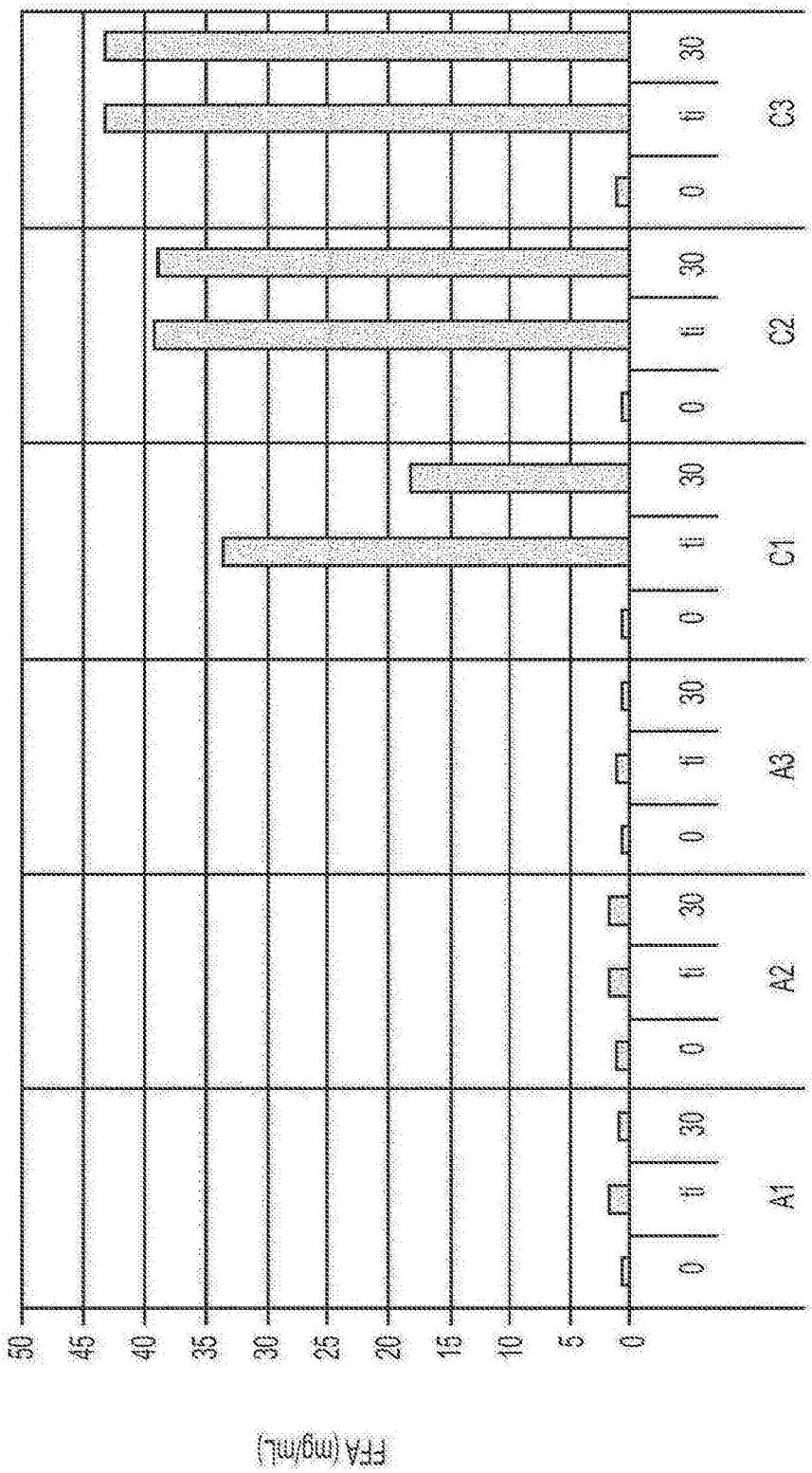


图13

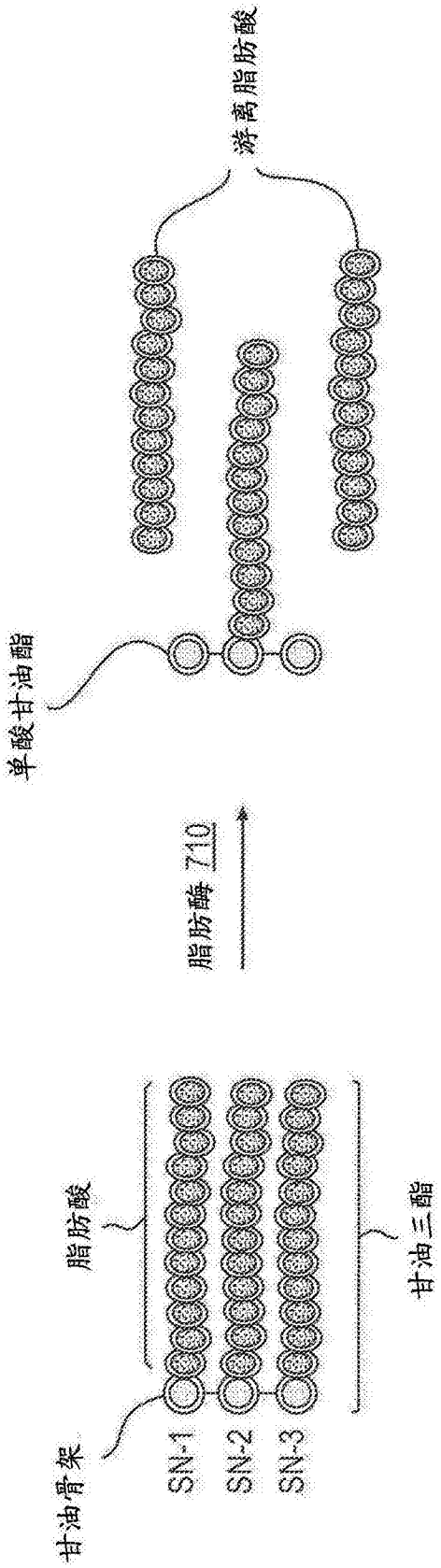


图14

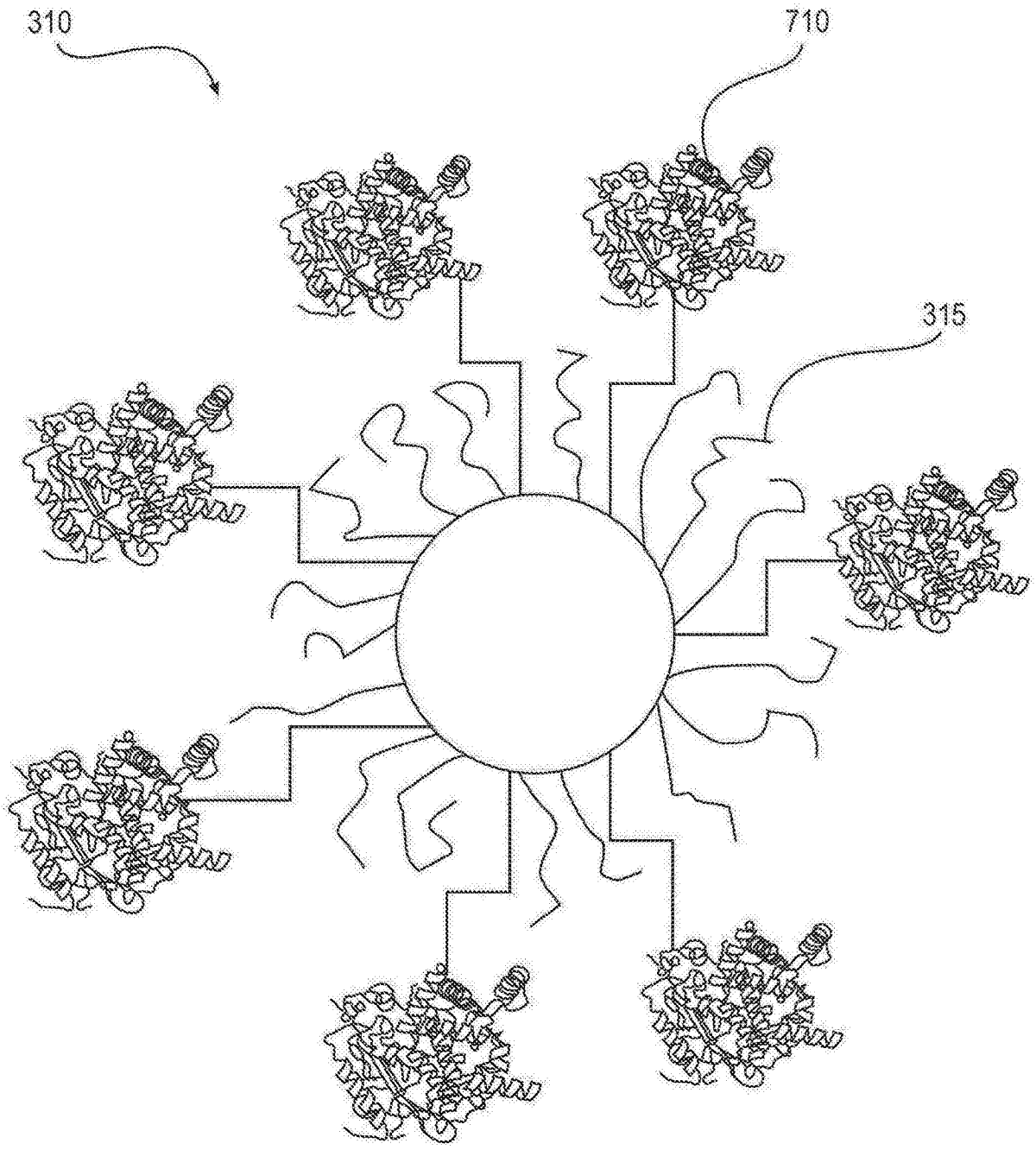


图15

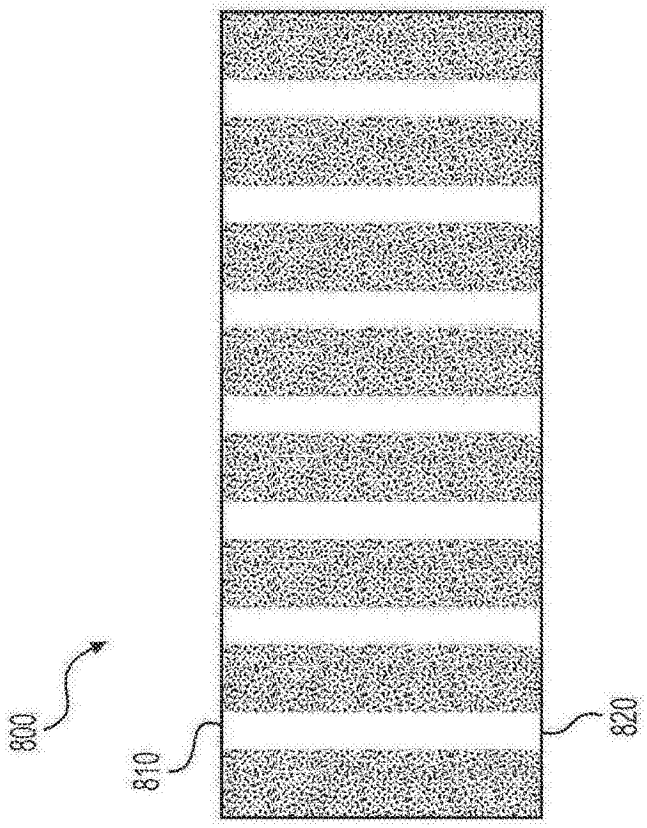


图16A

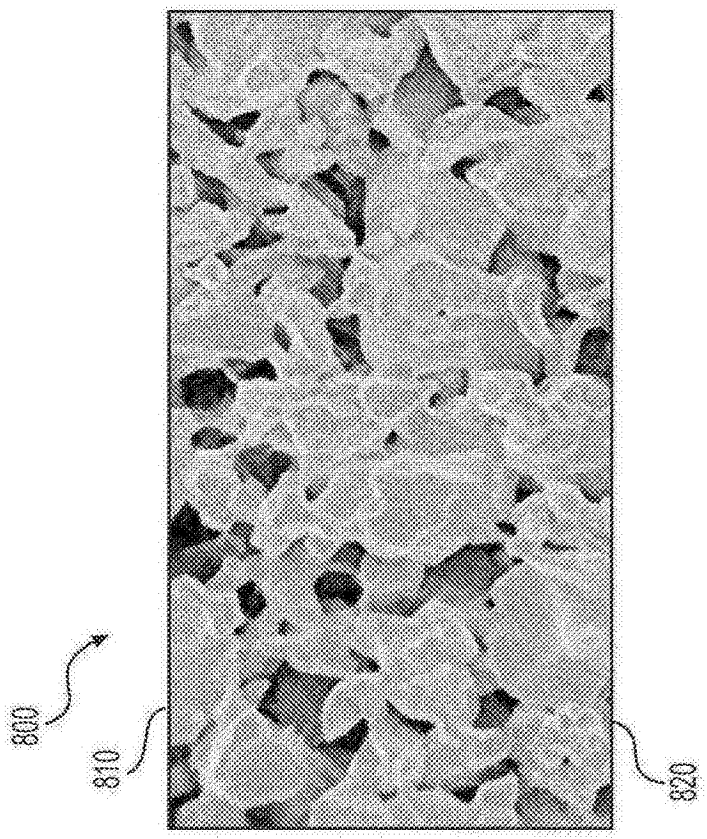


图16B

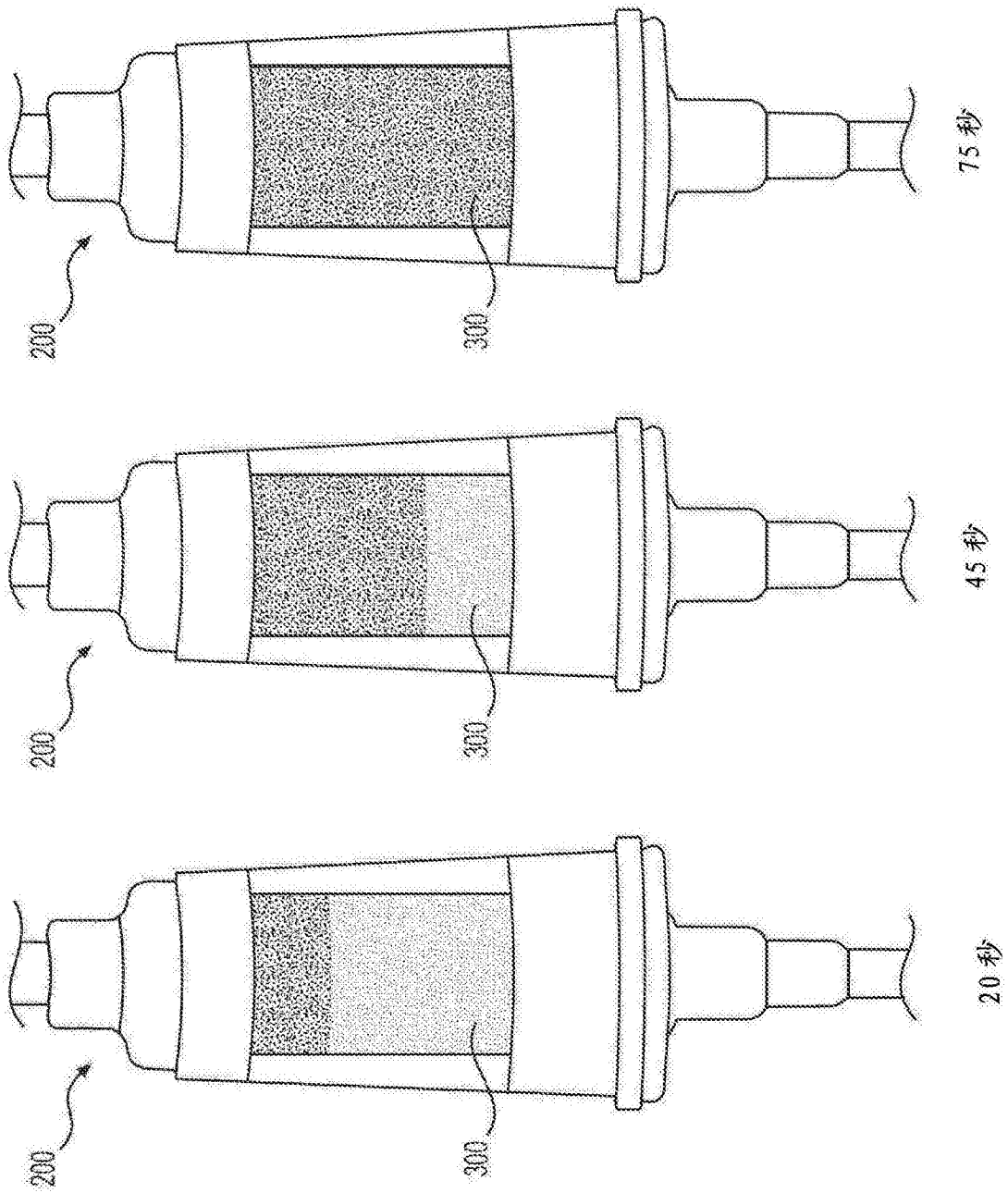


图17

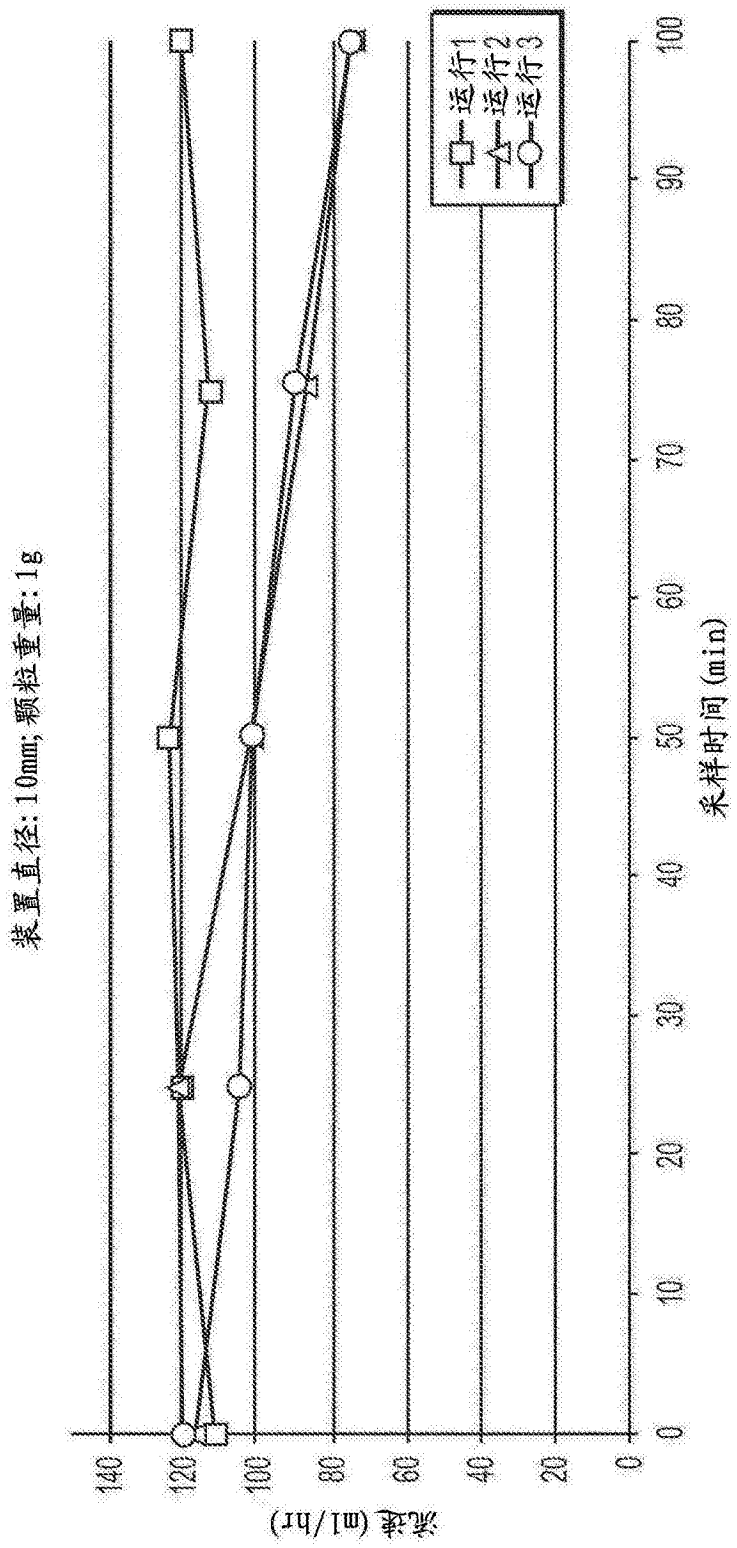

装置直径:10mm;颗粒重量:1g
流速 (ml/hr)
采样时间 (min)
运行1
运行2
运行3
0
20
40
60
80
100
120
140
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图18

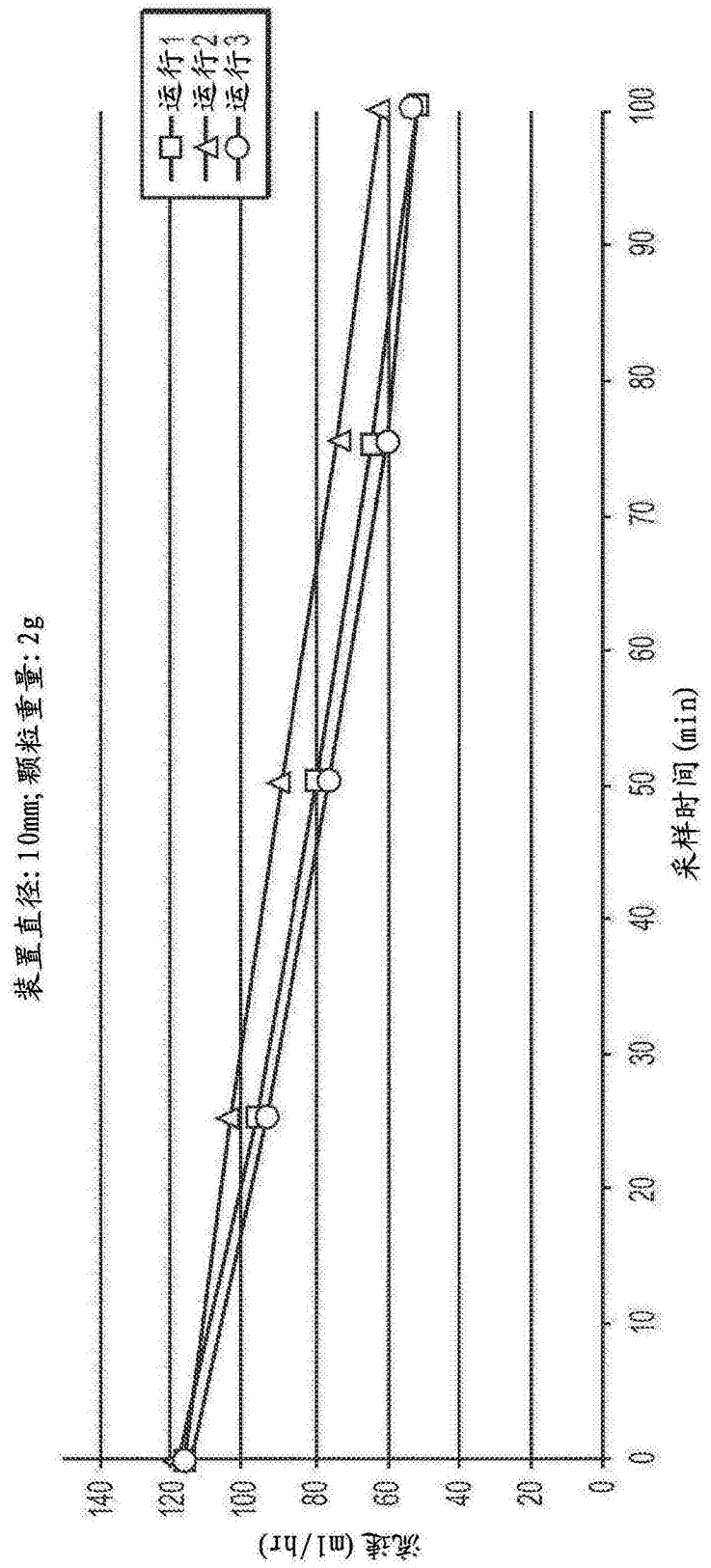

装置直径:10mm;颗粒重量:2g
流速 (ml/hr)
采样时间 (min)
运行1
运行2
运行3
140
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图19

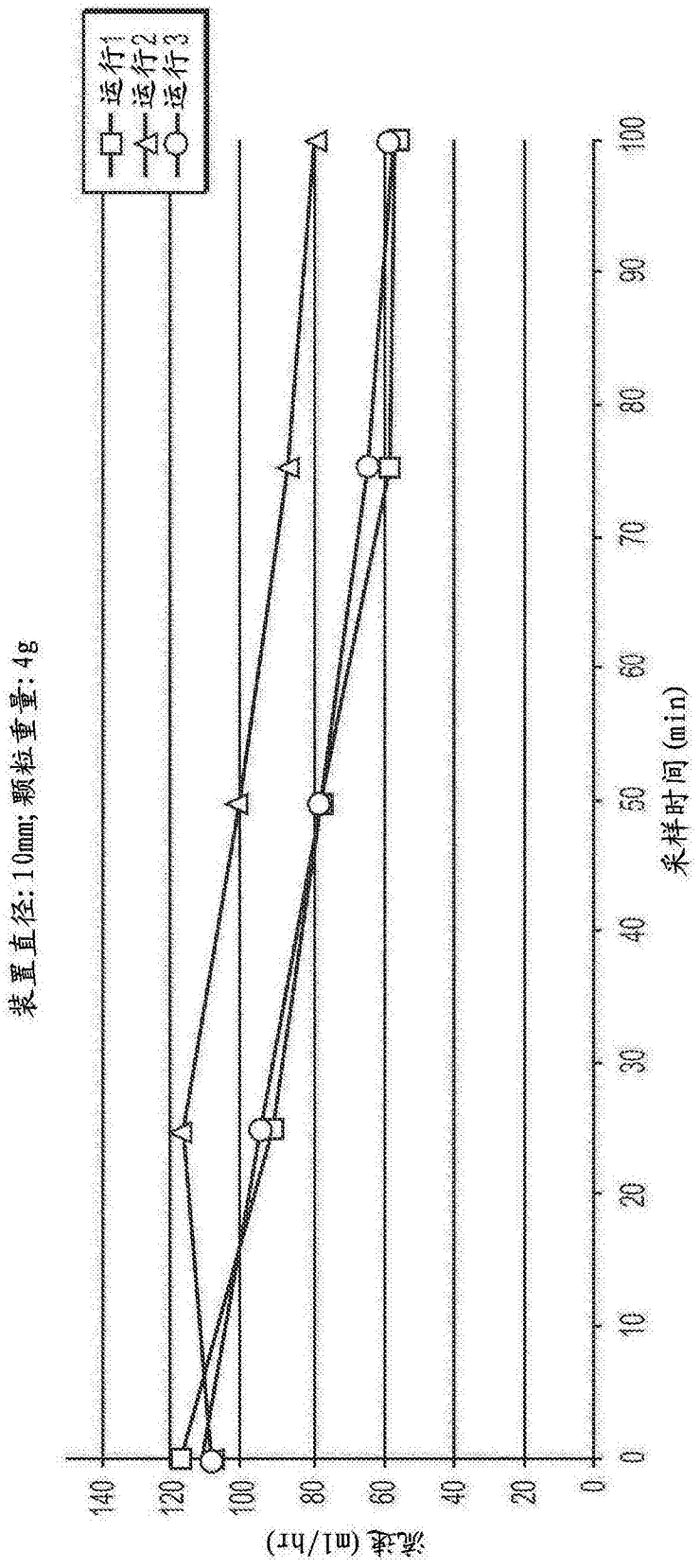

装置直径: 10mm; 颗粒重量: 4g
流速 (ml/hr)
采样时间 (min)
运行1
运行2
运行3
140
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图20

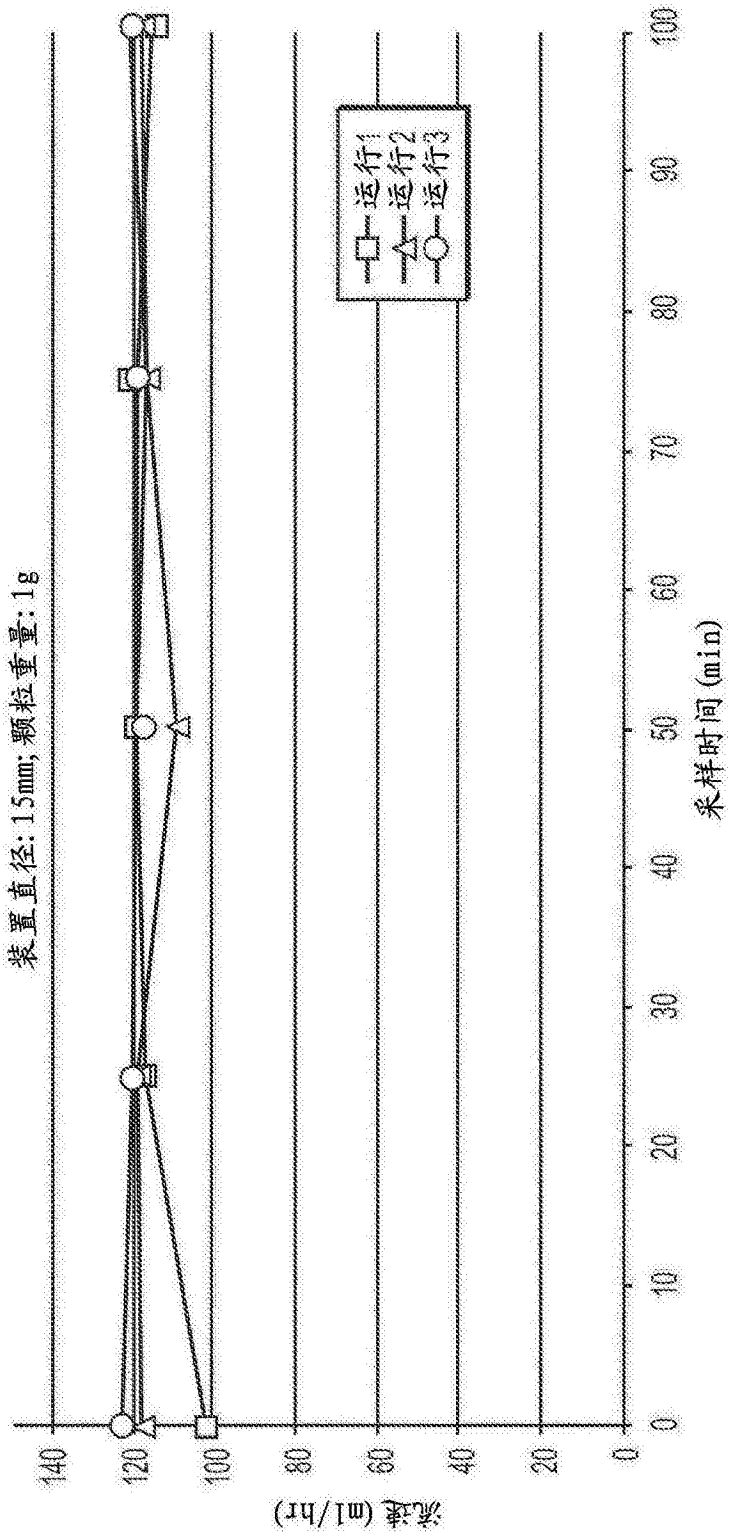

装置直径:15mm;颗粒重量:1g
流速 (ml/hr)
采样时间 (min)
运行1
运行2
运行3
0
20
40
60
80
100
120
140
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图21

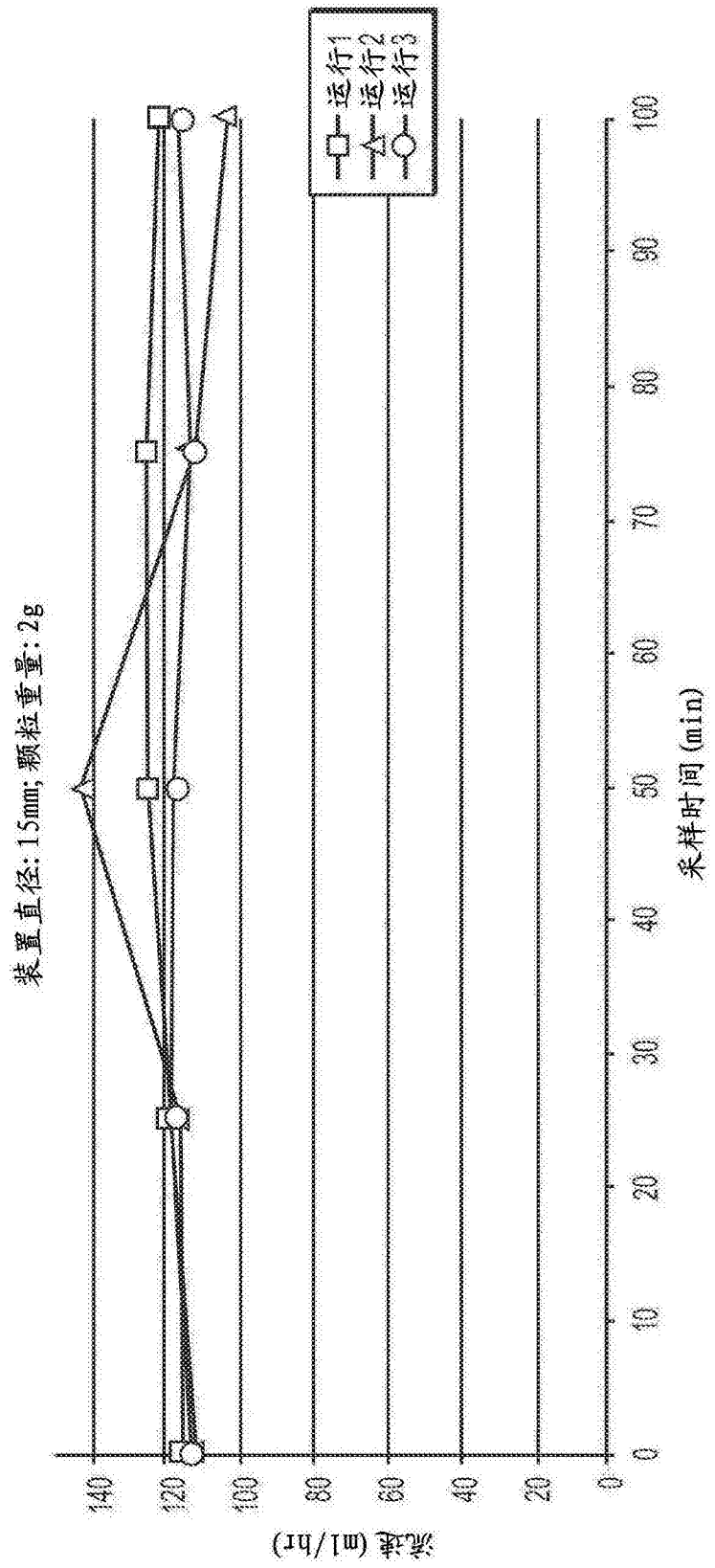

装置直径:15mm;颗粒重量:2g
流速(ml/hr)
采样时间(min)
运行1
运行2
运行3
140
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图22

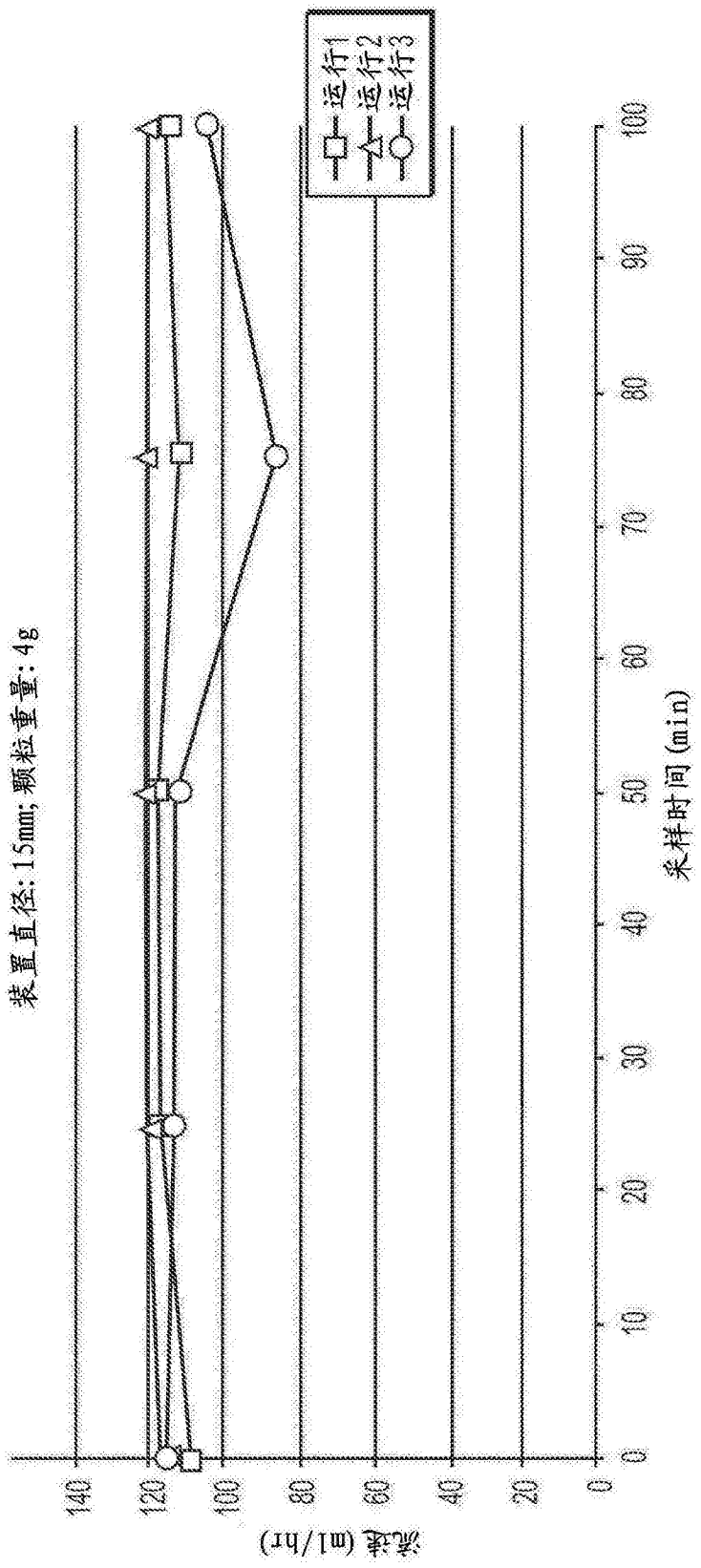

装置直径:15mm;颗粒重量:4g
流速 (ml/hr)
采样时间 (min)
运行1
运行2
运行3
0
20
40
60
80
100
120
140
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图23

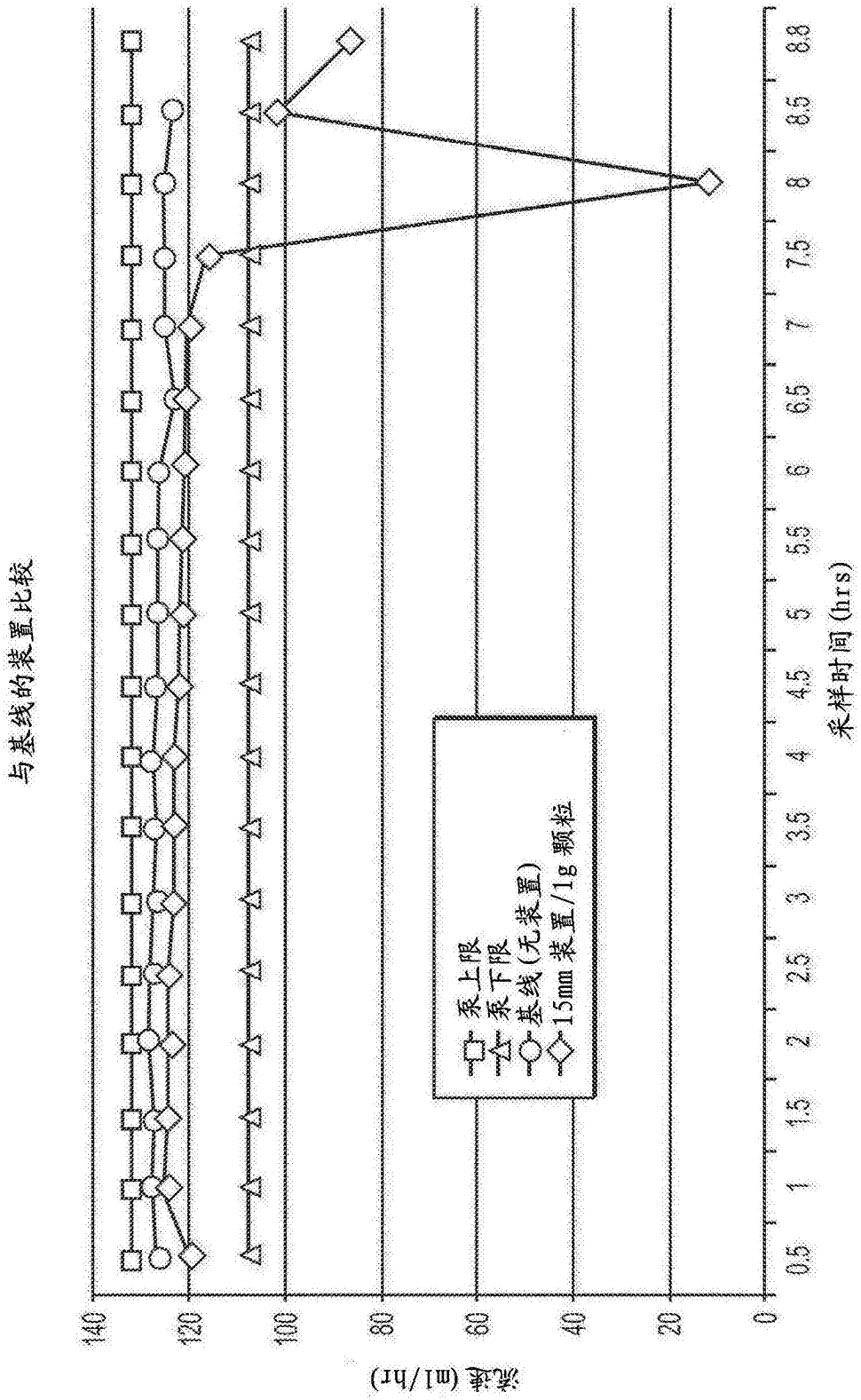

与基线的装置比较
流速 (ml/hr)
采样时间 (hrs)
泵上限
泵下限
基线(无装置)
15mm 装置/1g 颗粒
0
20
40
60
80
100
120
140
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
8.5
8.8

图24

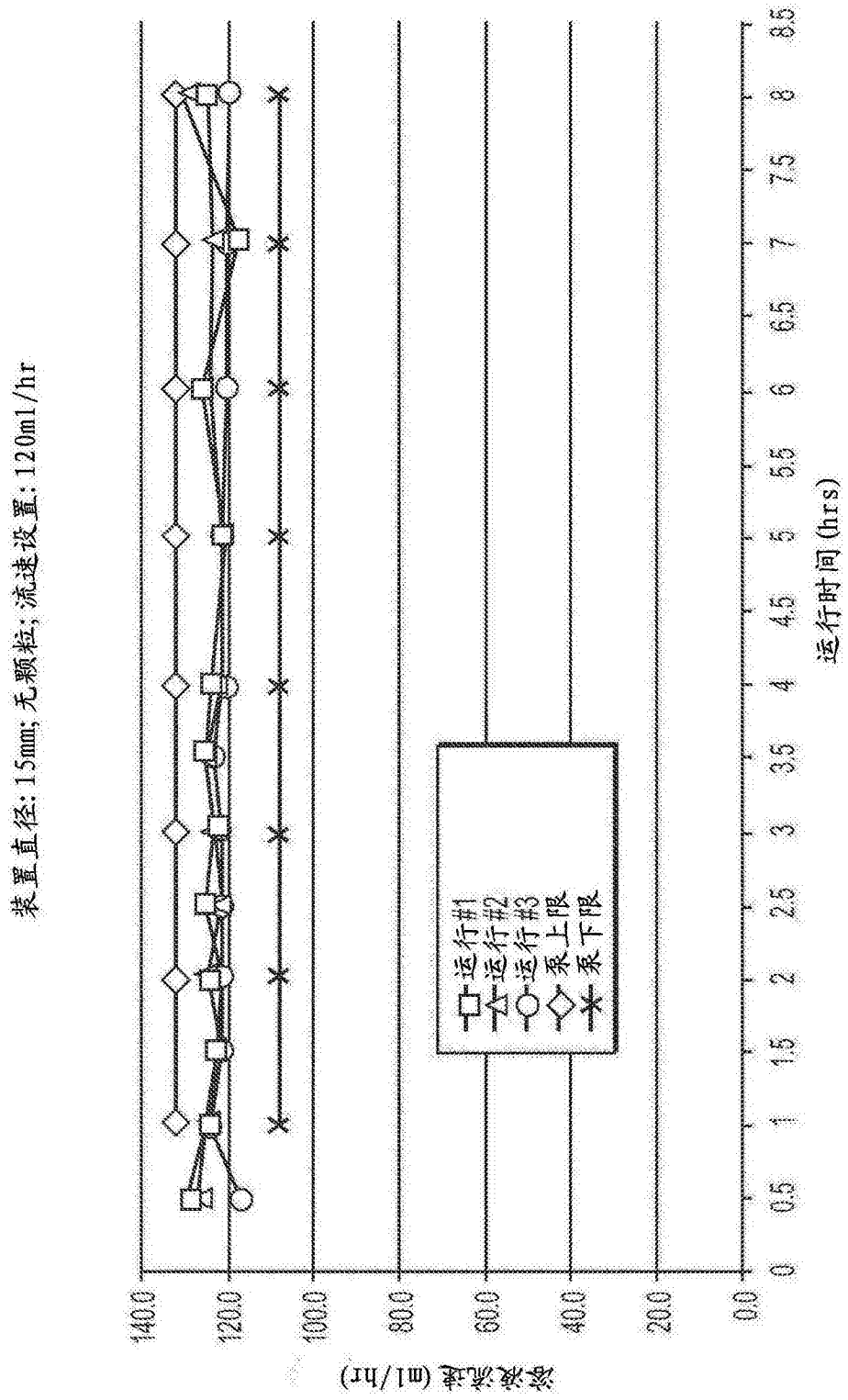

装置直径:15mm;无颗粒;流速设置:120ml/hr
溶液流速 (ml/hr)
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
7.5
8
8.5
运行时间 (hrs)
运行#1
运行#2
运行#3
泵上限
泵下限

图25

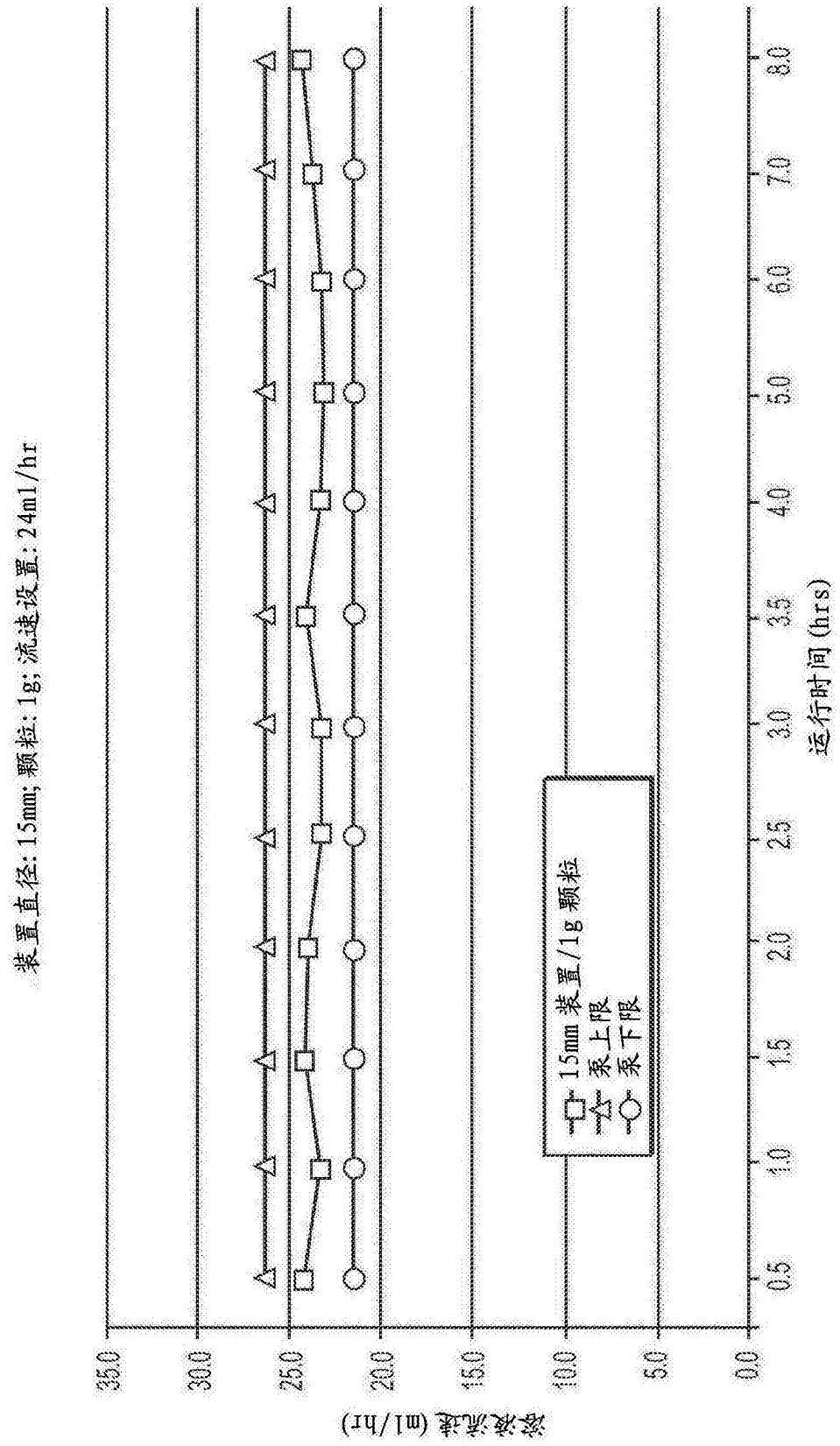

装置直径:15mm;颗粒:1g;流速设置:24ml/hr
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
溶液流速 (ml/hr)
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
运行时间 (hrs)
15mm 装置/1g 颗粒
泵上限
泵下限

图26

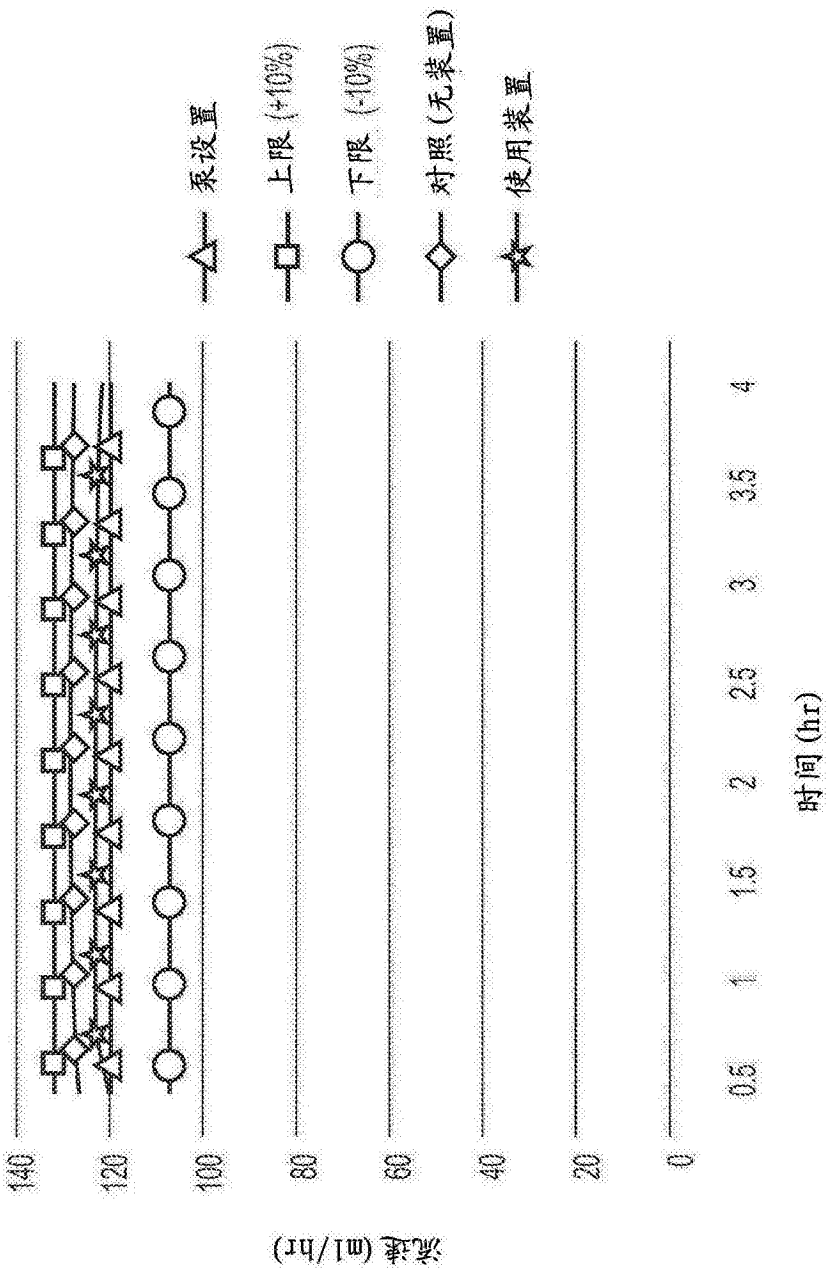

泵设置
上限 (+10%)
下限 (-10%)
对照 (无装置)
使用装置
流速 (ml/hr)
140
120
100
80
60
40
20
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
时间 (hr)

图27

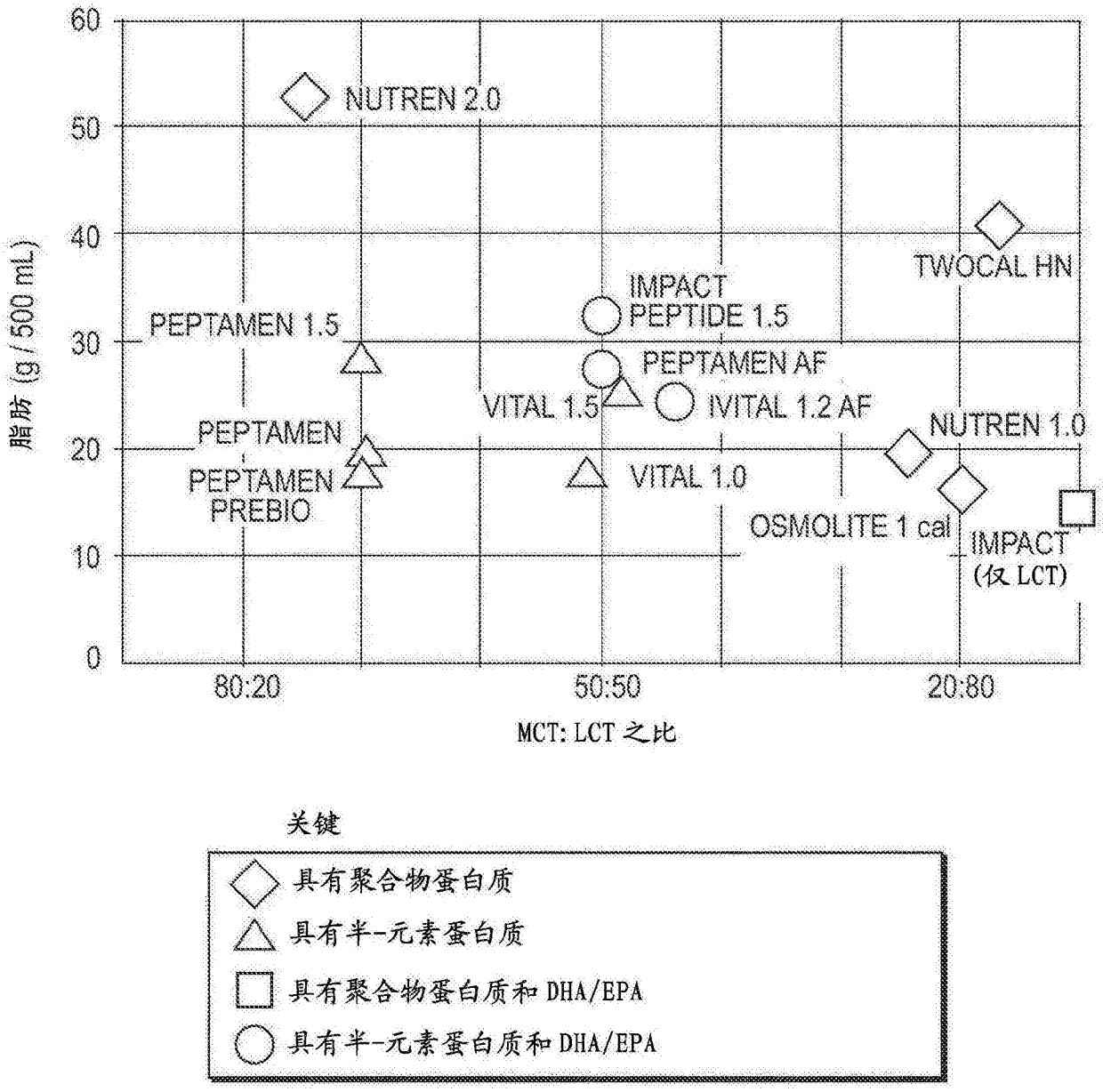

60
50
40
30
20
10
0
脂肪 (g / 500 mL)
NUTREN 2.0
TWOCAL HN
IMPACT
PEPTIDE 1.5
PEPTAMEN 1.5
PEPTAMEN AF
VITAL 1.5
IVITAL 1.2 AF
PEPTAMEN
NUTREN 1.0
PEPTAMEN
PREBIO
VITAL 1.0
OSMOLITE 1 cal
IMPACT
(仅 LCT)
80:20
50:50
20:80
MCT: LCT 之比
关键
具有聚合物蛋白质
具有半-元素蛋白质
具有聚合物蛋白质和 DHA/EPA
具有半-元素蛋白质和 DHA/EPA

图28

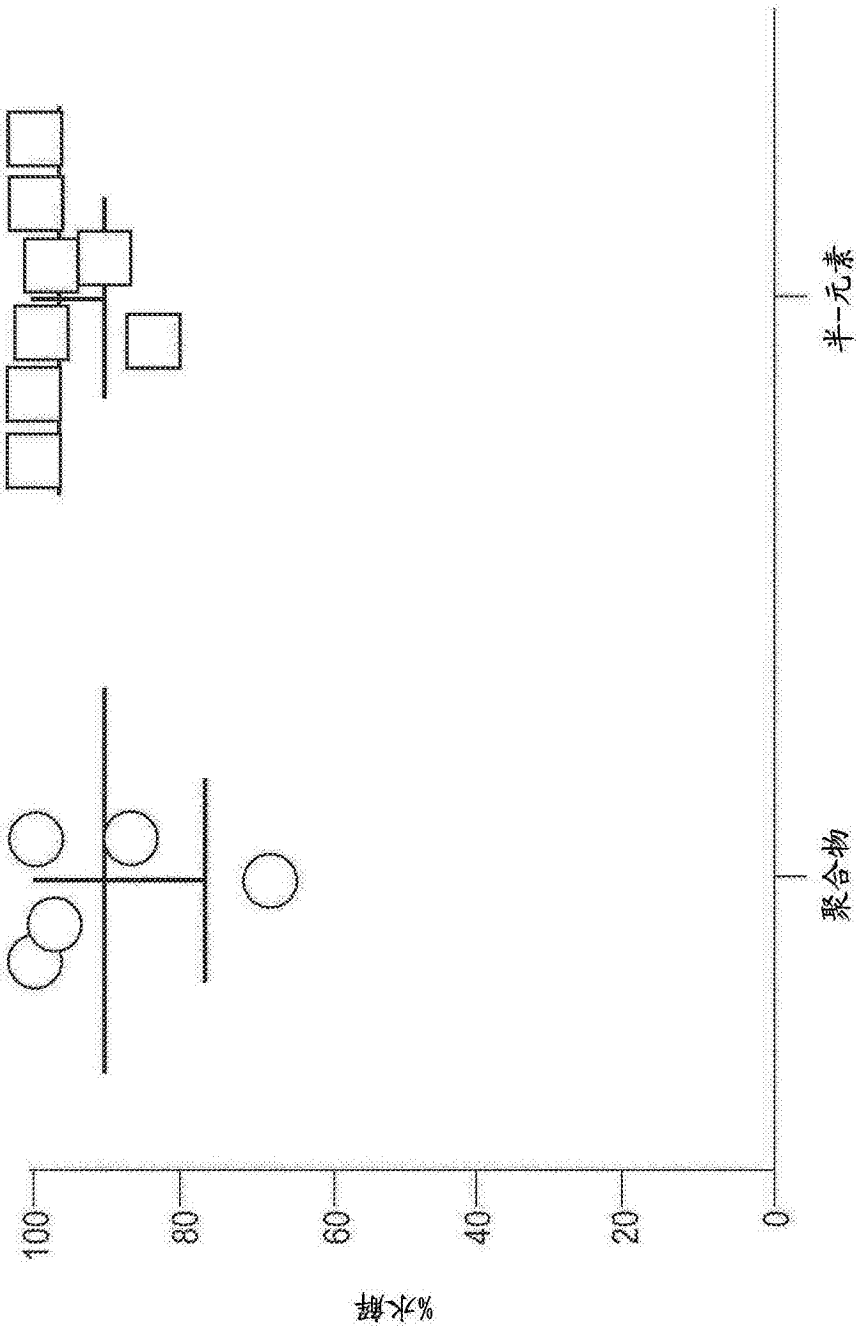


图29

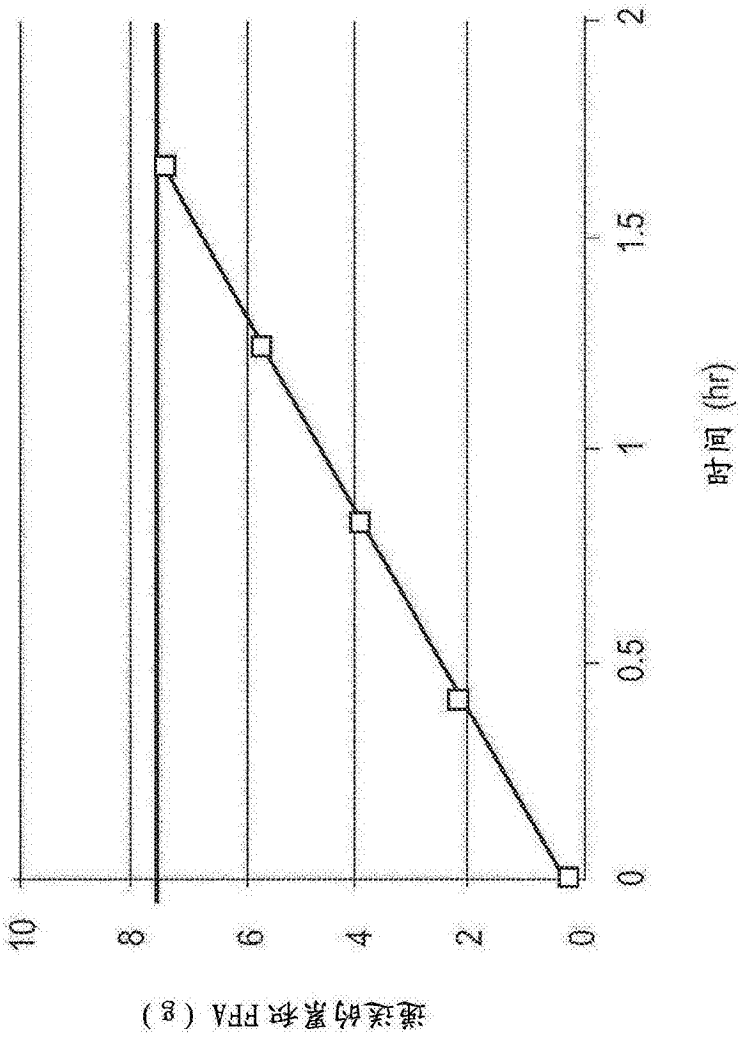


图30

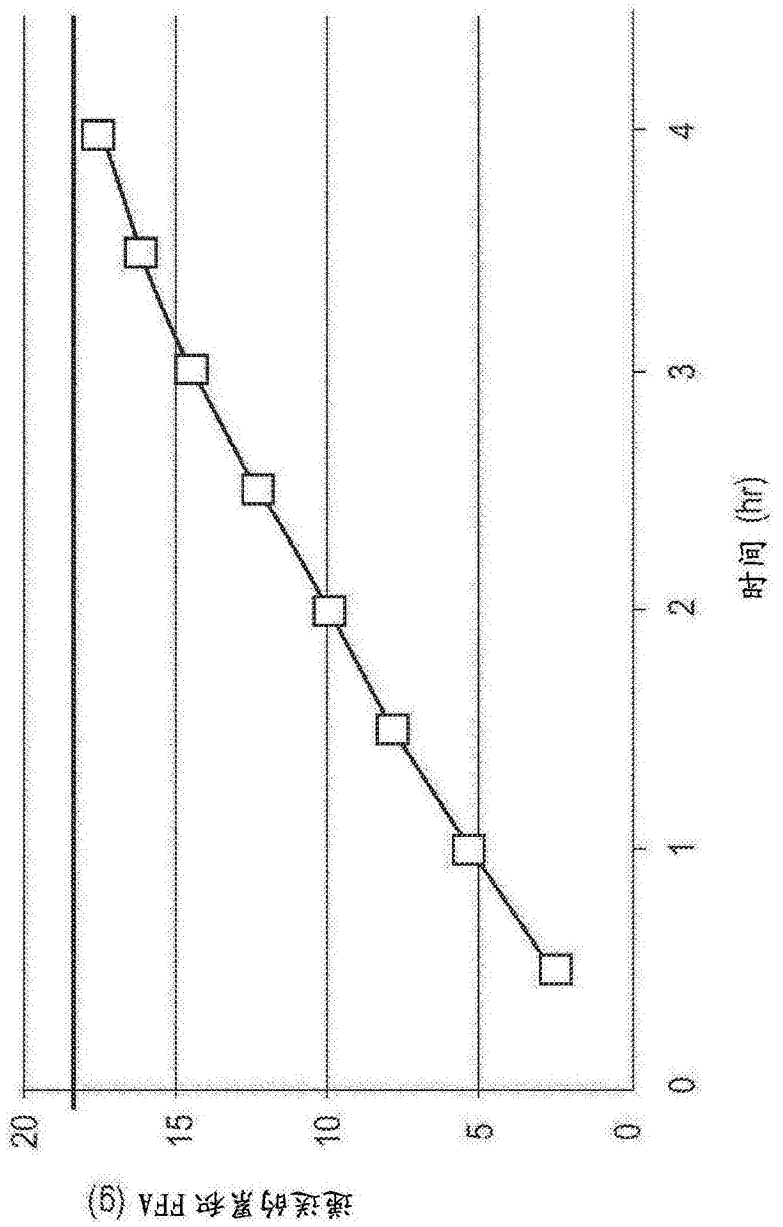


图31

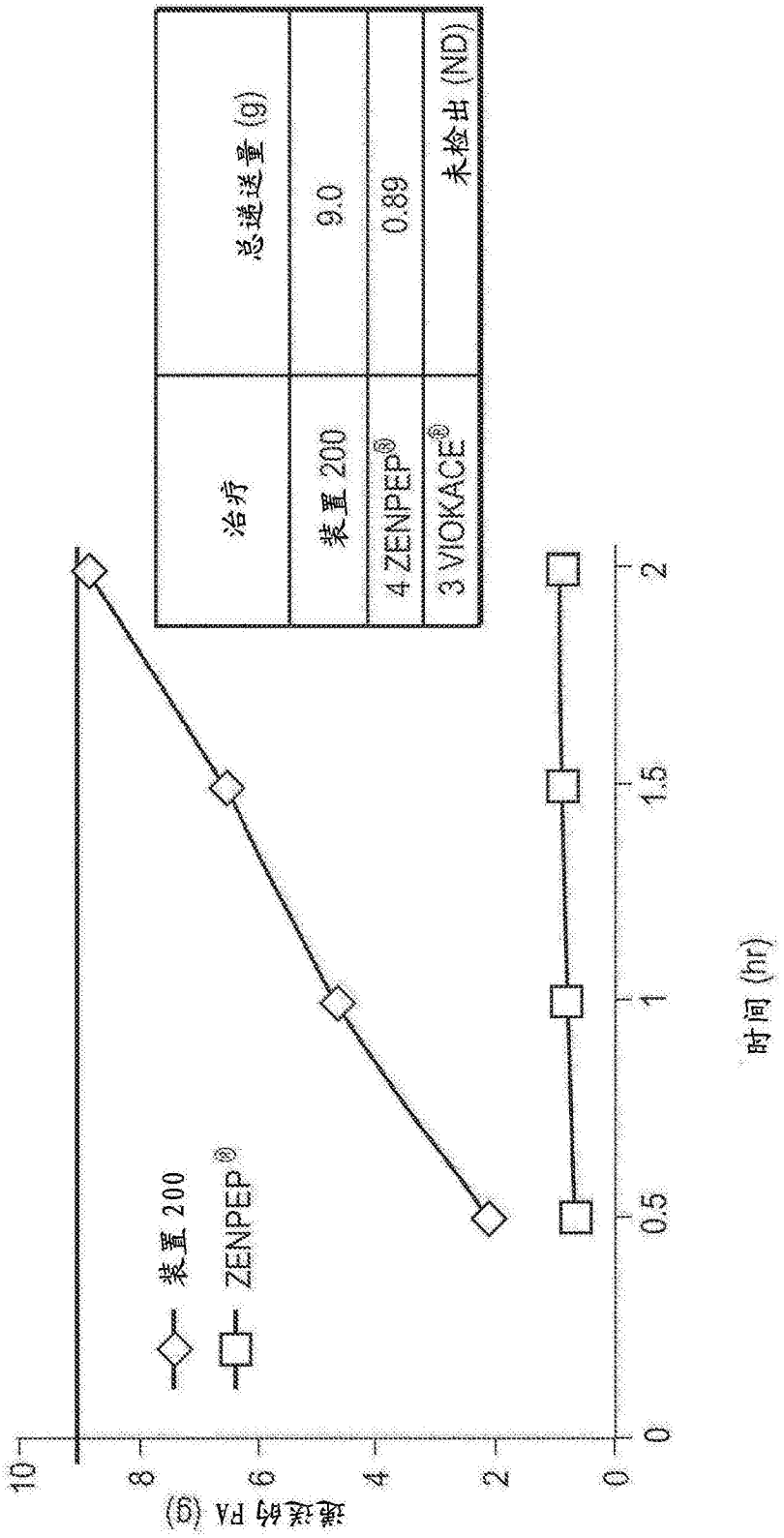

治疗
总递送量 (g)
装置 200
9.0
4 ZENPEP®
0.89
3 VIOKACE®
未检出 (ND)
递送的 FA (g)
10
8
6
4
2
0
0
0.5
1
1.5
2
时间 (hr)
装置 200
ZENPEP®

图32

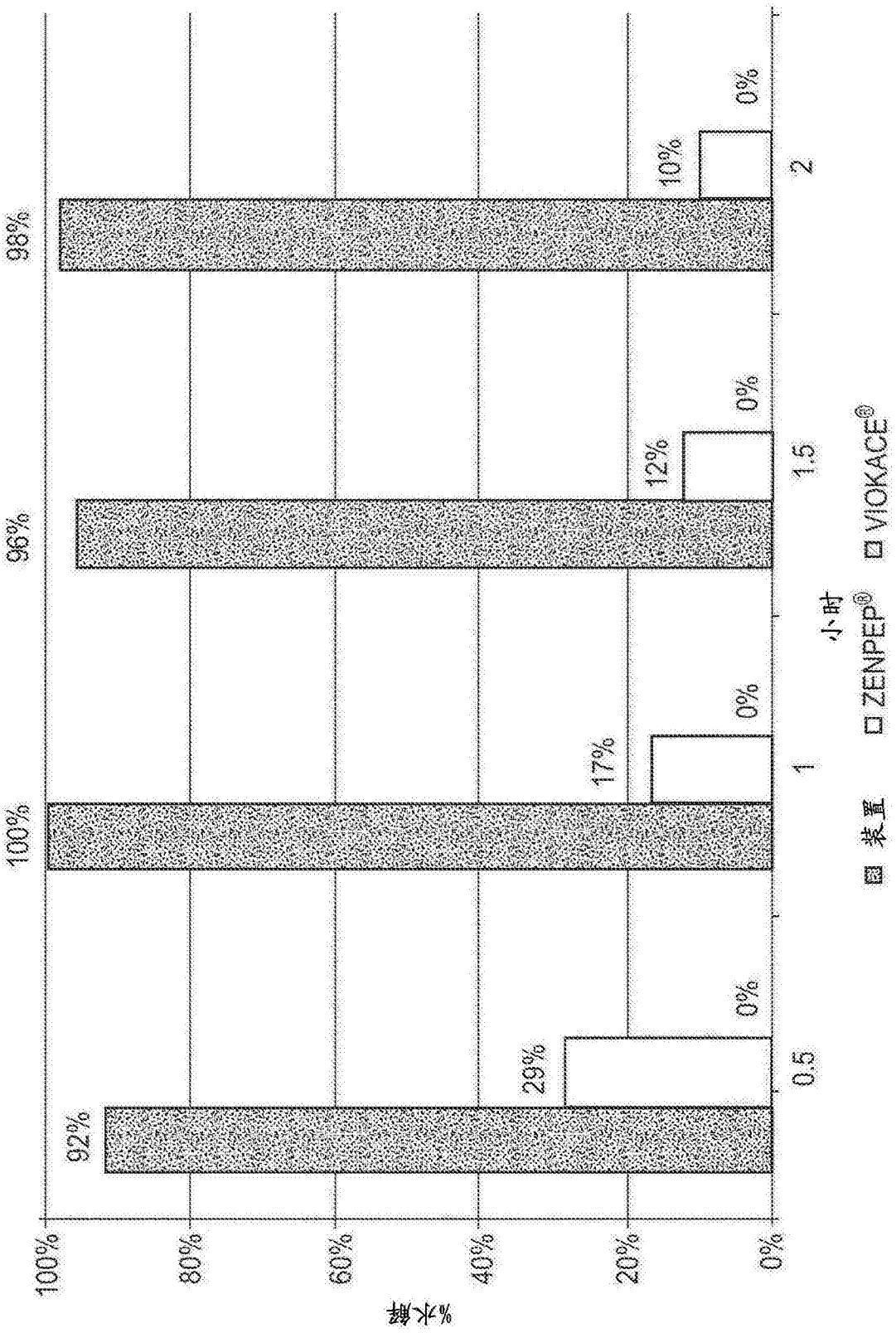

%水解
100%
80%
60%
40%
20%
0%
92%
29%
0%
100%
17%
0%
96%
12%
0%
98%
10%
0%
0.5
1
1.5
2
小时
装置
ZENPEP®
VIOKACE®

图33

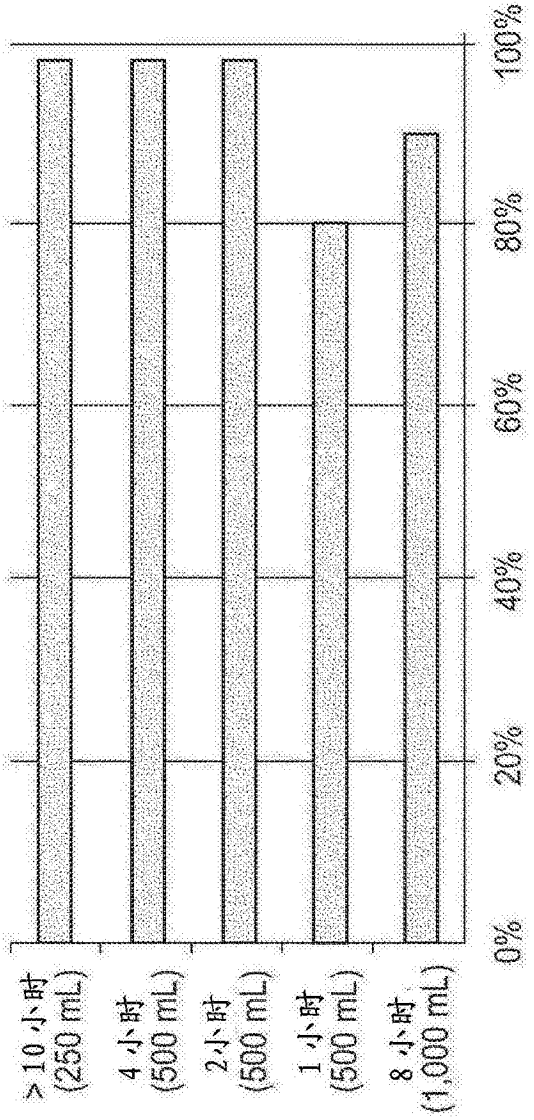

100%
80%
60%
40%
20%
0%
>10小时 (250 mL)
4小时 (500 mL)
2小时 (500 mL)
1小时 (500 mL)
8小时 (1,000 mL)

图34

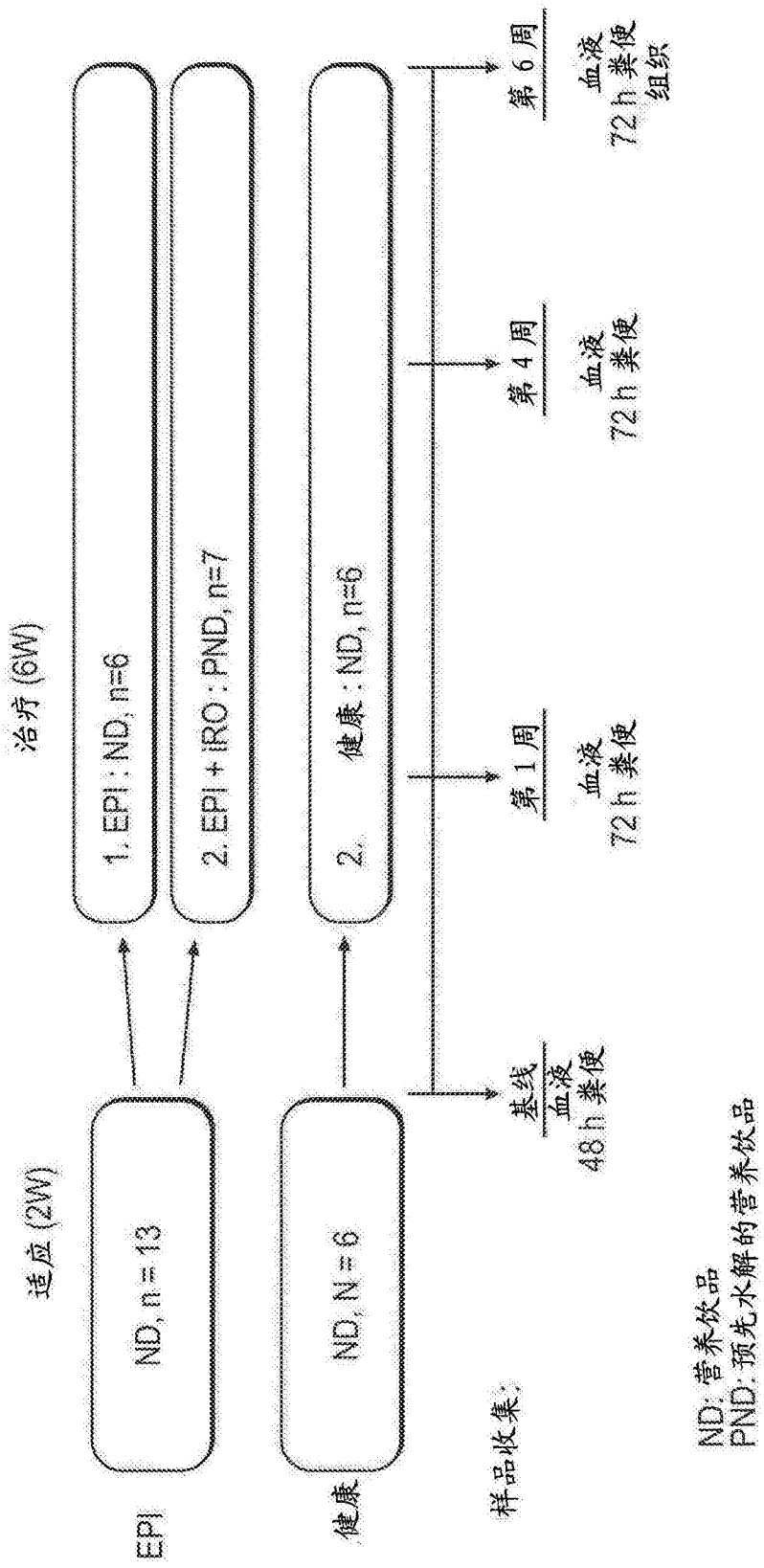

适应 (2W)
治疗 (6W)
EPI
健康
ND, n = 13
ND, N = 6
1. EPI : ND, n=6
2. EPI + iRO : PND, n=7
2. 健康 : ND, n=6
样品收集:
基线
血液
48 h 粪便
第 1 周
血液
72 h 粪便
第 4 周
血液
72 h 粪便
第 6 周
血液
72 h 粪便
组织
ND: 营养饮品
PND: 预先水解的营养饮品

图35

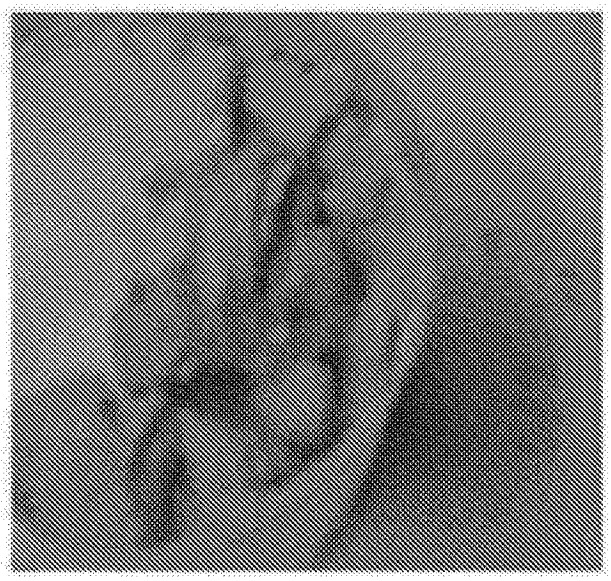


图36A



图36B

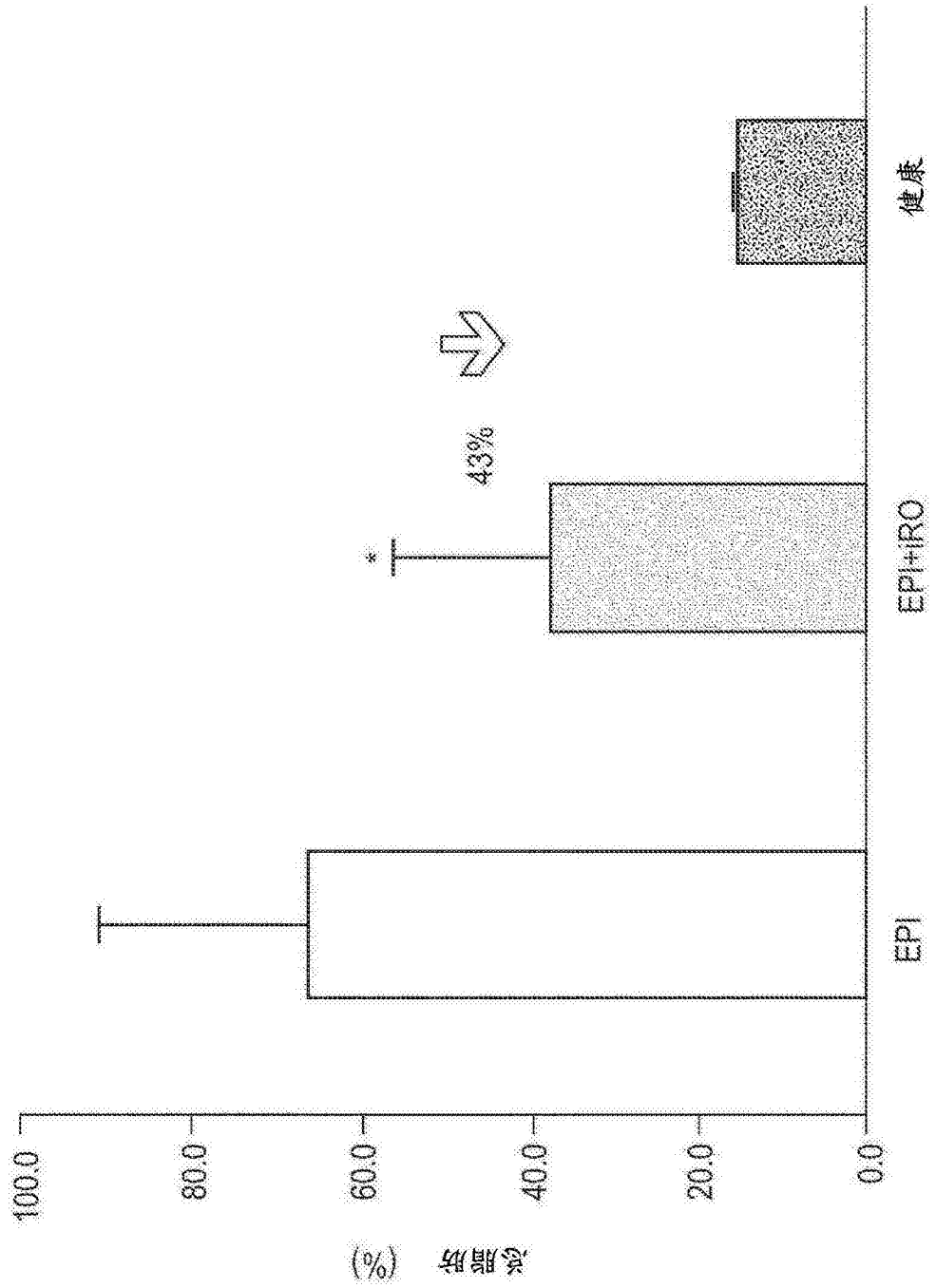


图37

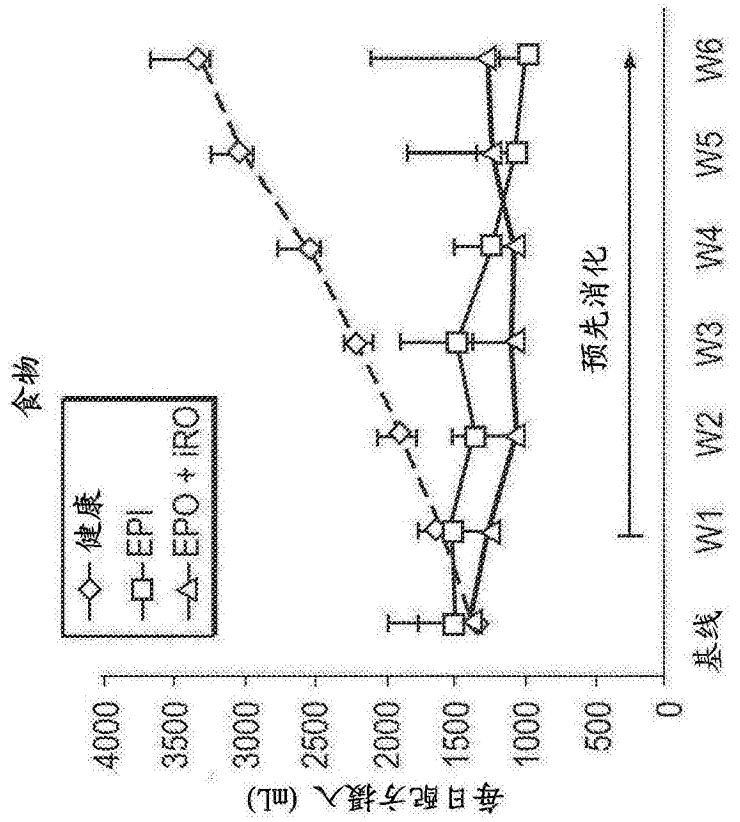

食物
健康
EPI
EPO + iRO
预先消化
每日配方摄入 (mL)
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
基线
W1
W2
W3
W4
W5
W6

图38A

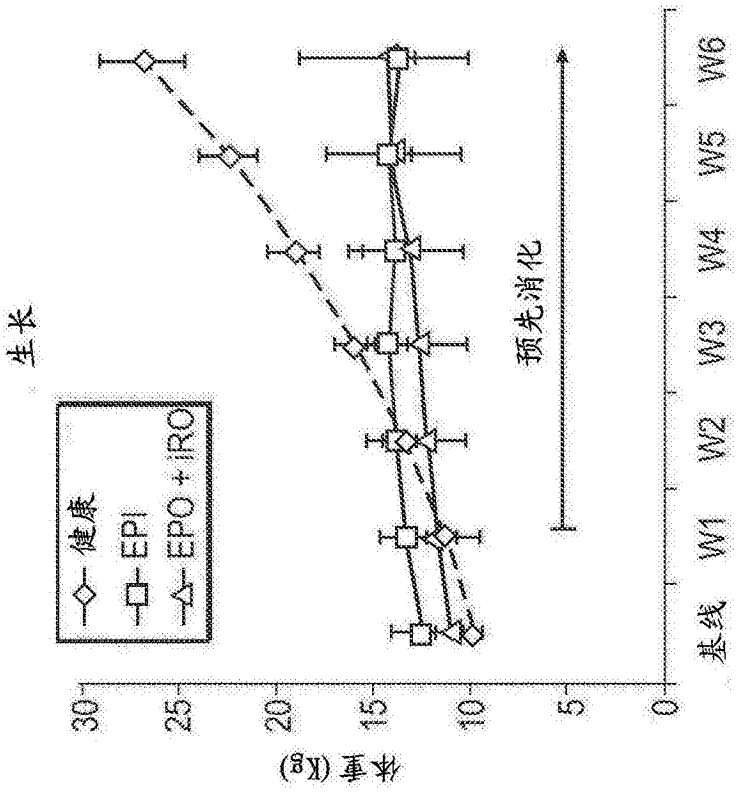

生长
健康
EPI
EPO + iRO
预先消化
体重 (Kg)
30
25
20
15
10
5
0
基线
W1
W2
W3
W4
W5
W6

图38B

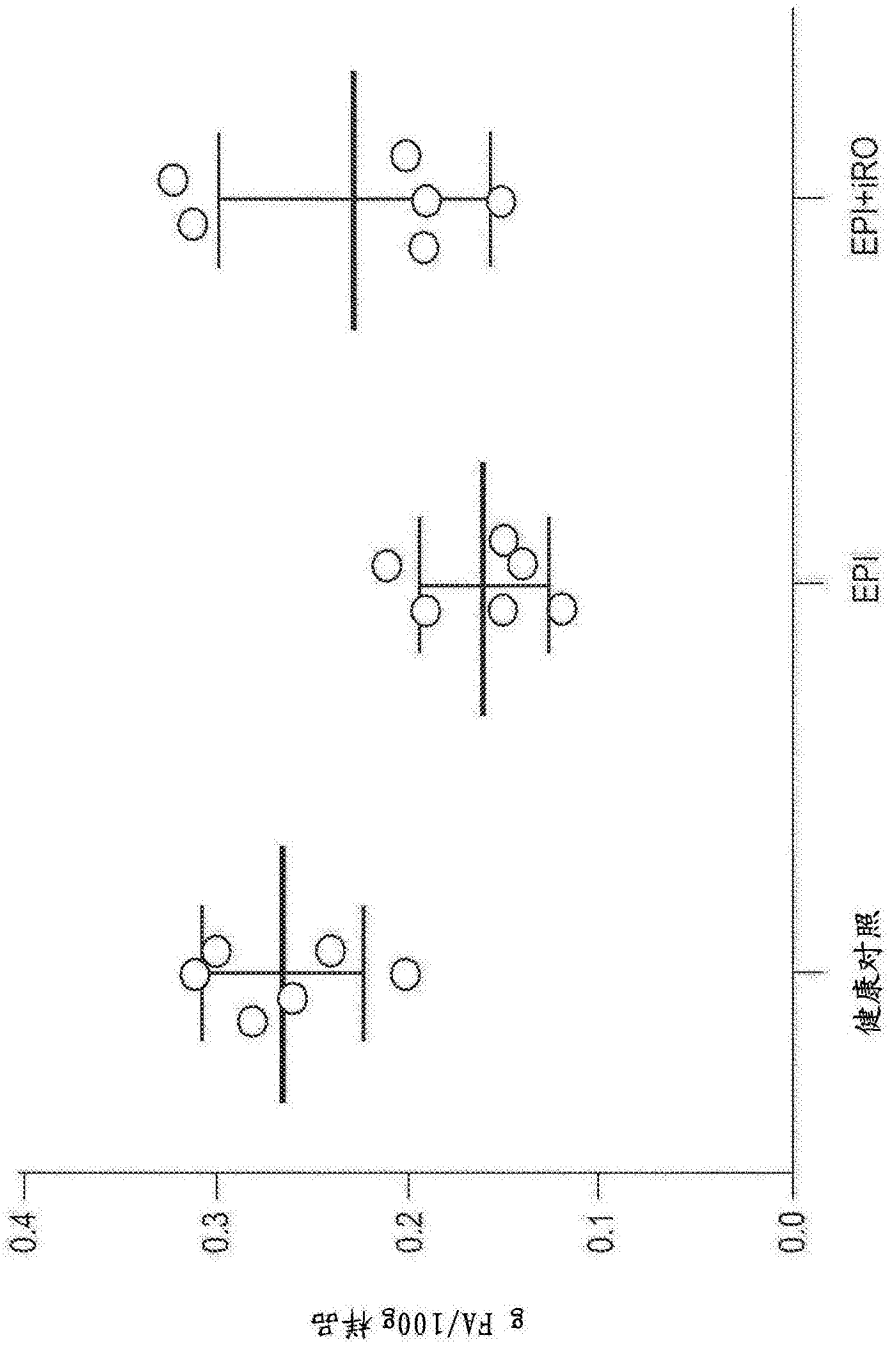


图39

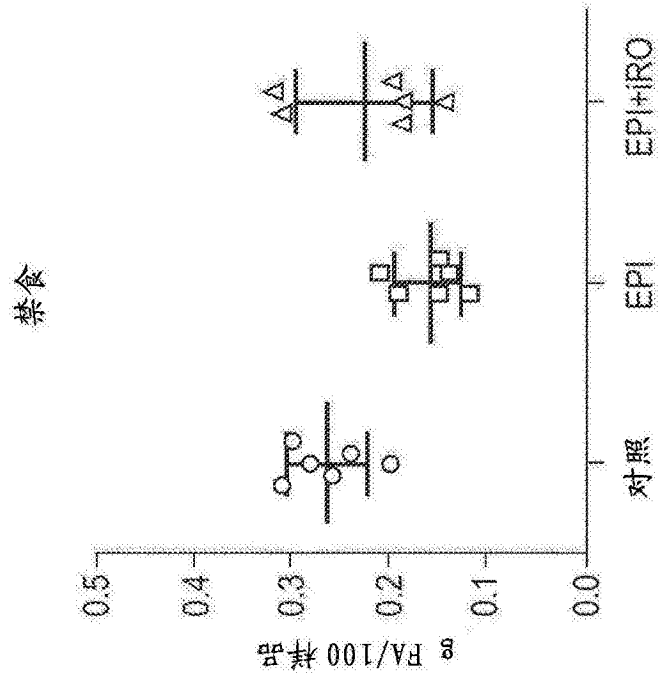

禁食
g FA/100 样品
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
对照
EPI
EPI+iRO

图40A

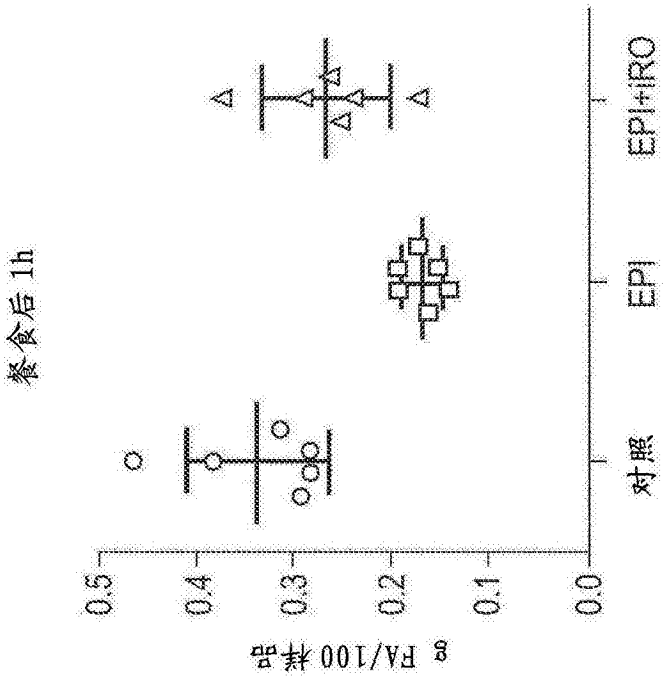

餐食后 1h
g FA/100 样品
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
对照
EPI
EPI+iRO

图40B

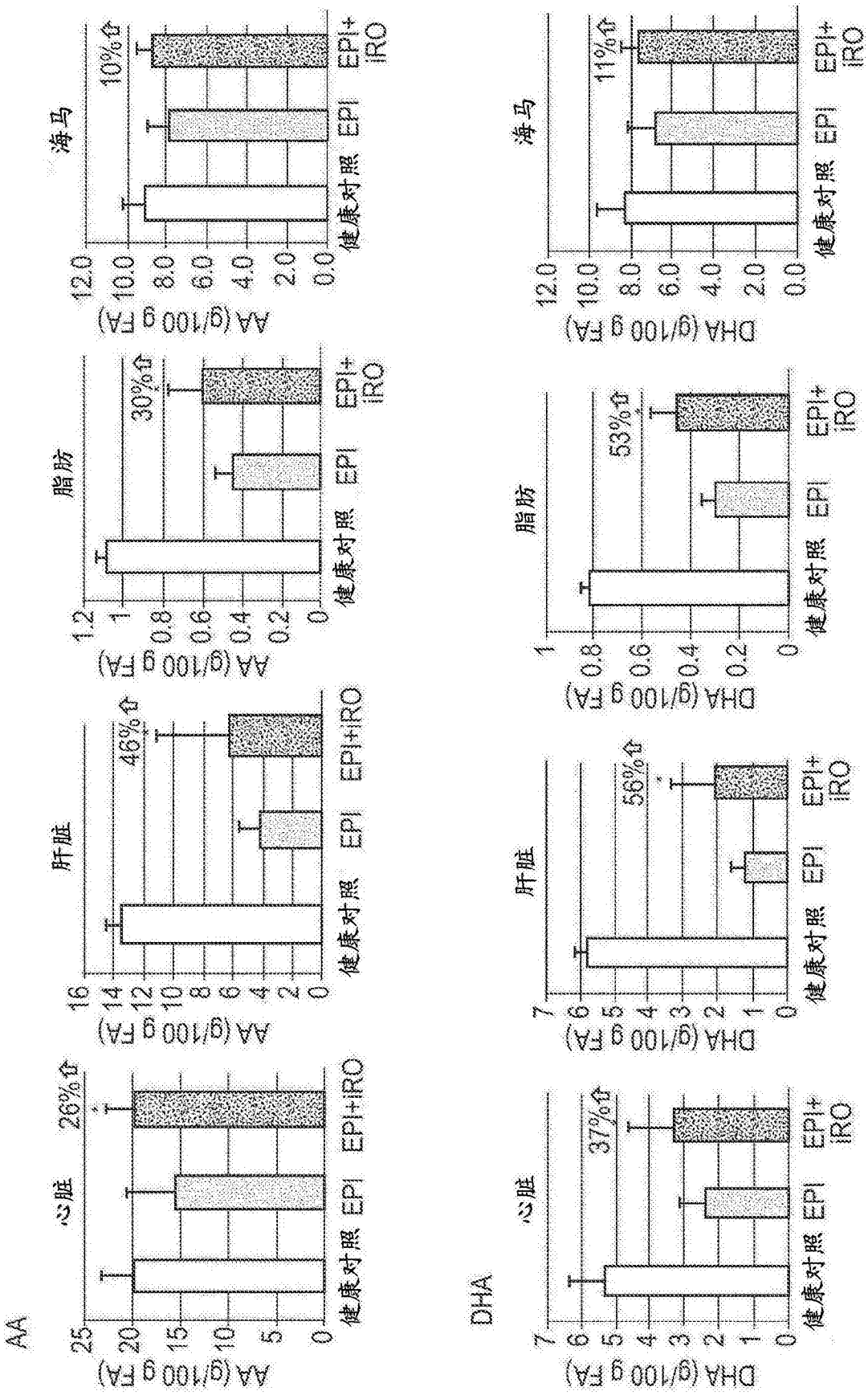

AA
DHA
心脏
肝脏
脂肪
海马
AA (g/100 g FA)
DHA (g/100 g FA)
健康对照
EPI
EPI+iRO
26%↓
46%↓
30%↓
10%↓
37%↓
56%↓
53%↓
11%↓

图41

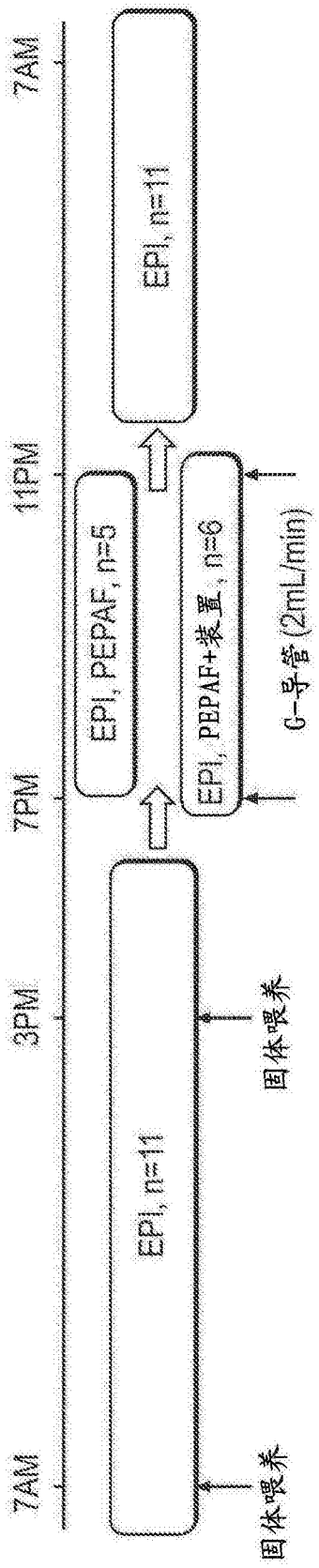

7AM
3PM
7PM
11PM
7AM
EPI, n=11
固体喂养
EPI, PEPAF, n=5
EPI, PEPAP+装置, n=6
G-导管(2mL/min)
EPI, n=11
固体喂养

图42

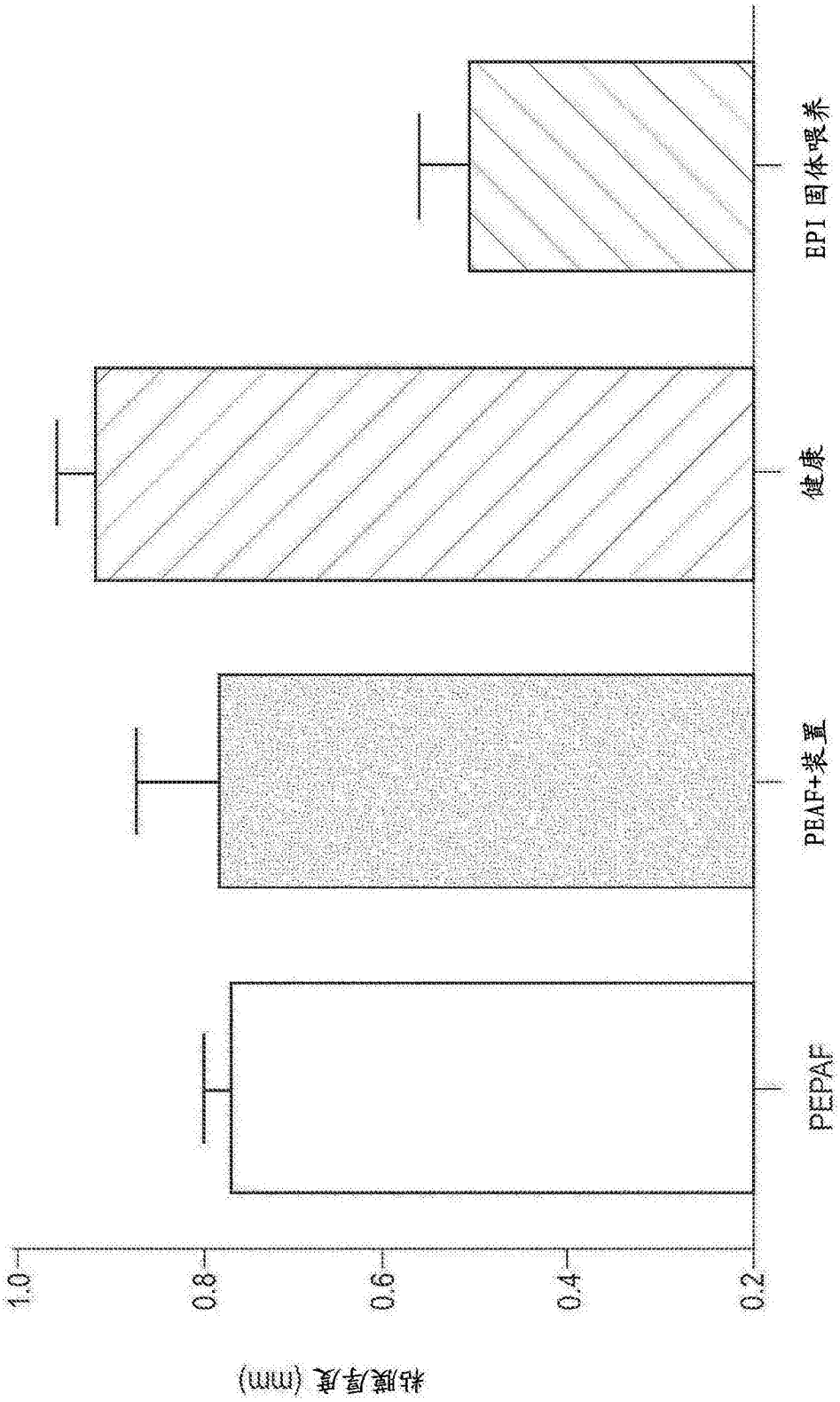


图43

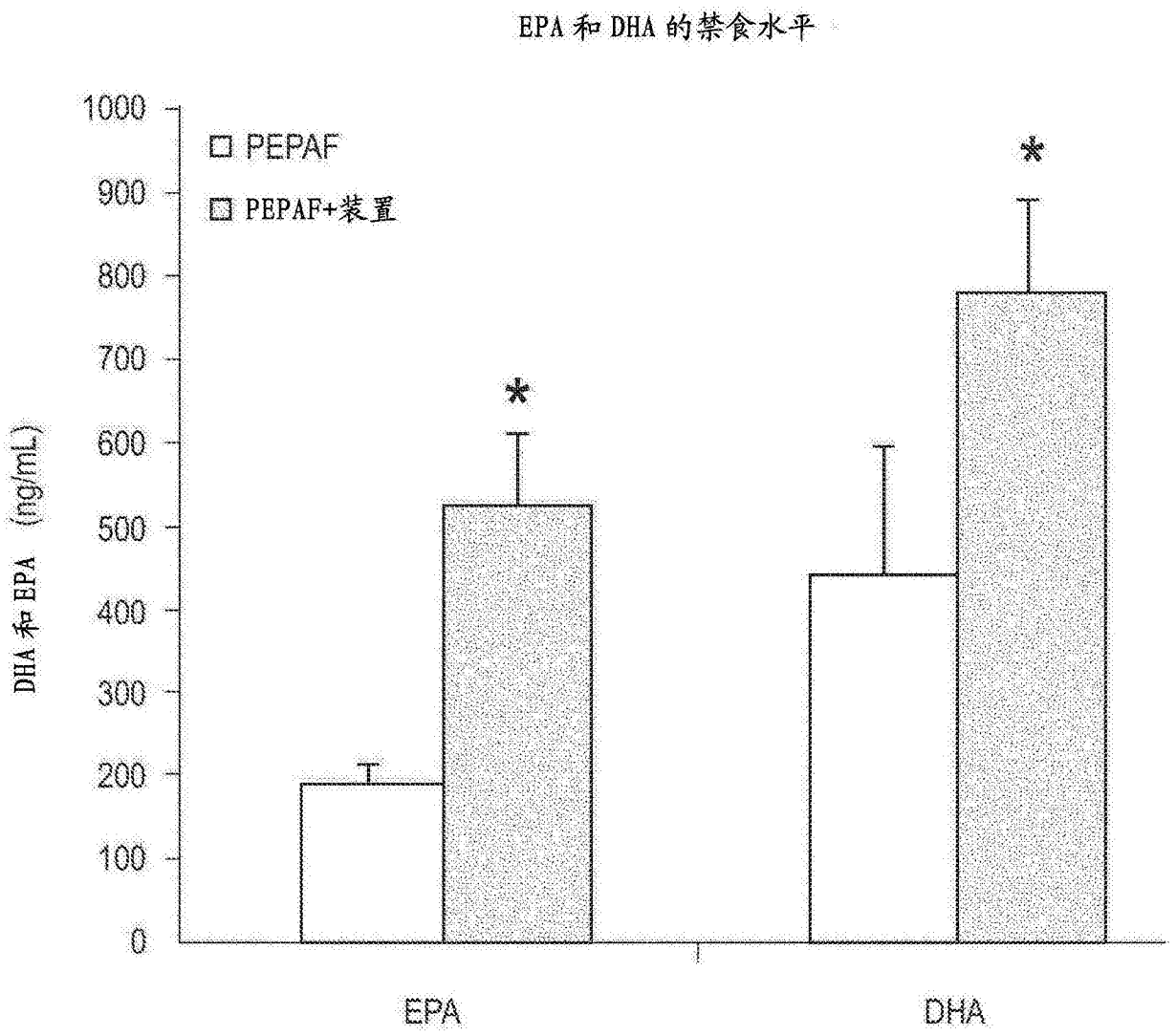

EPA 和 DHA 的禁食水平
PEPAF
PEPAF+装置
DHA 和 EPA (ng/mL)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
*
*
EPA
DHA

图44

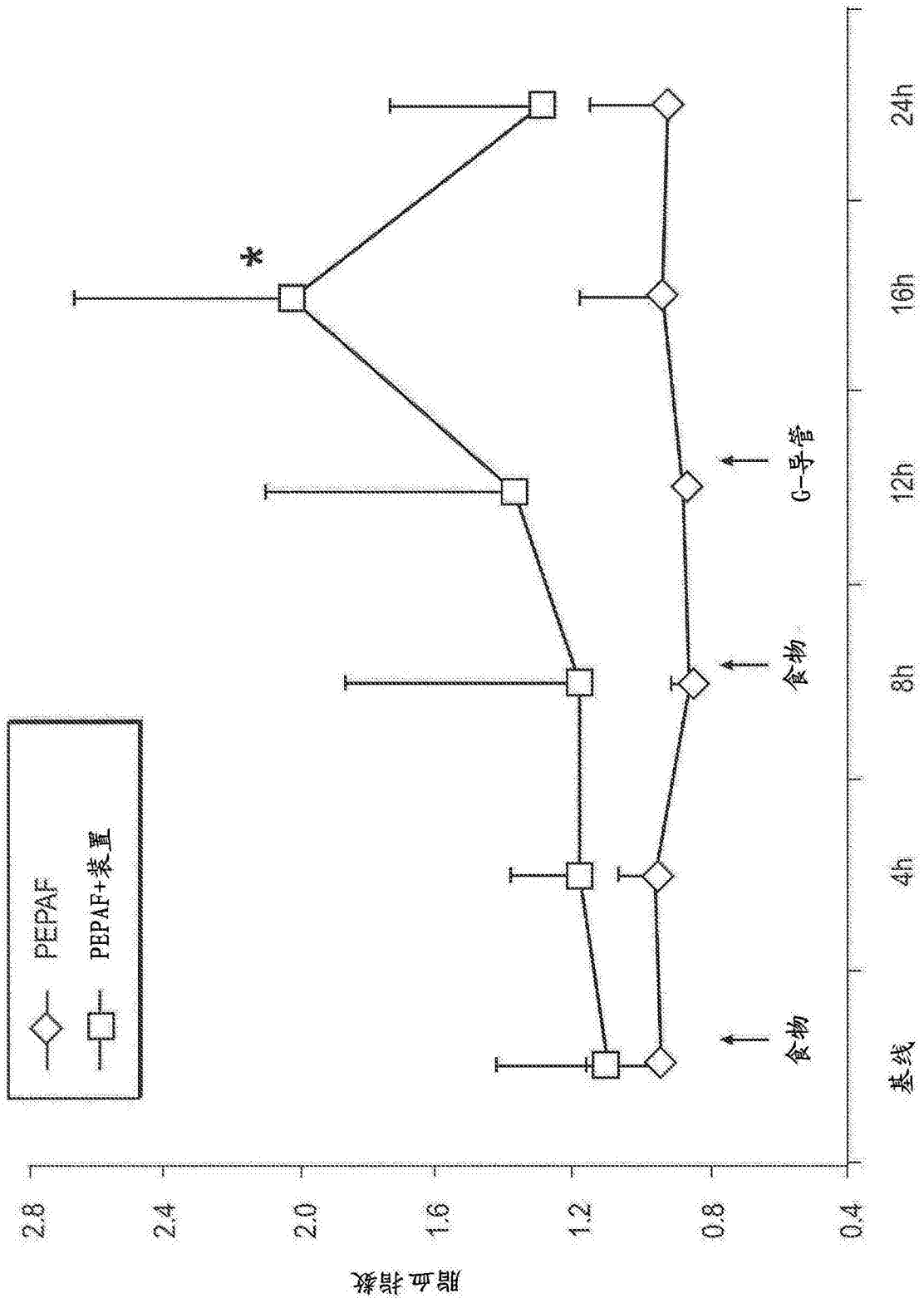

PEPAF
PEPAF+浆置
*
食物
食物
G-导管
基线
4h
8h
12h
16h
24h
2.8
2.4
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
脂血指数

图45

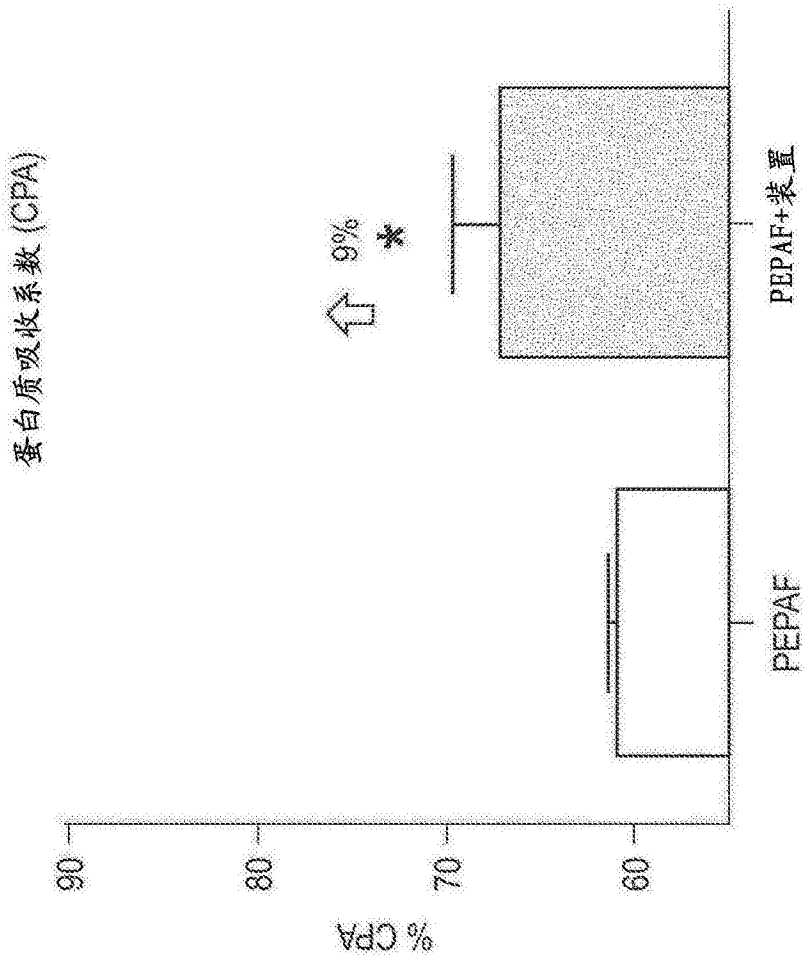


图46

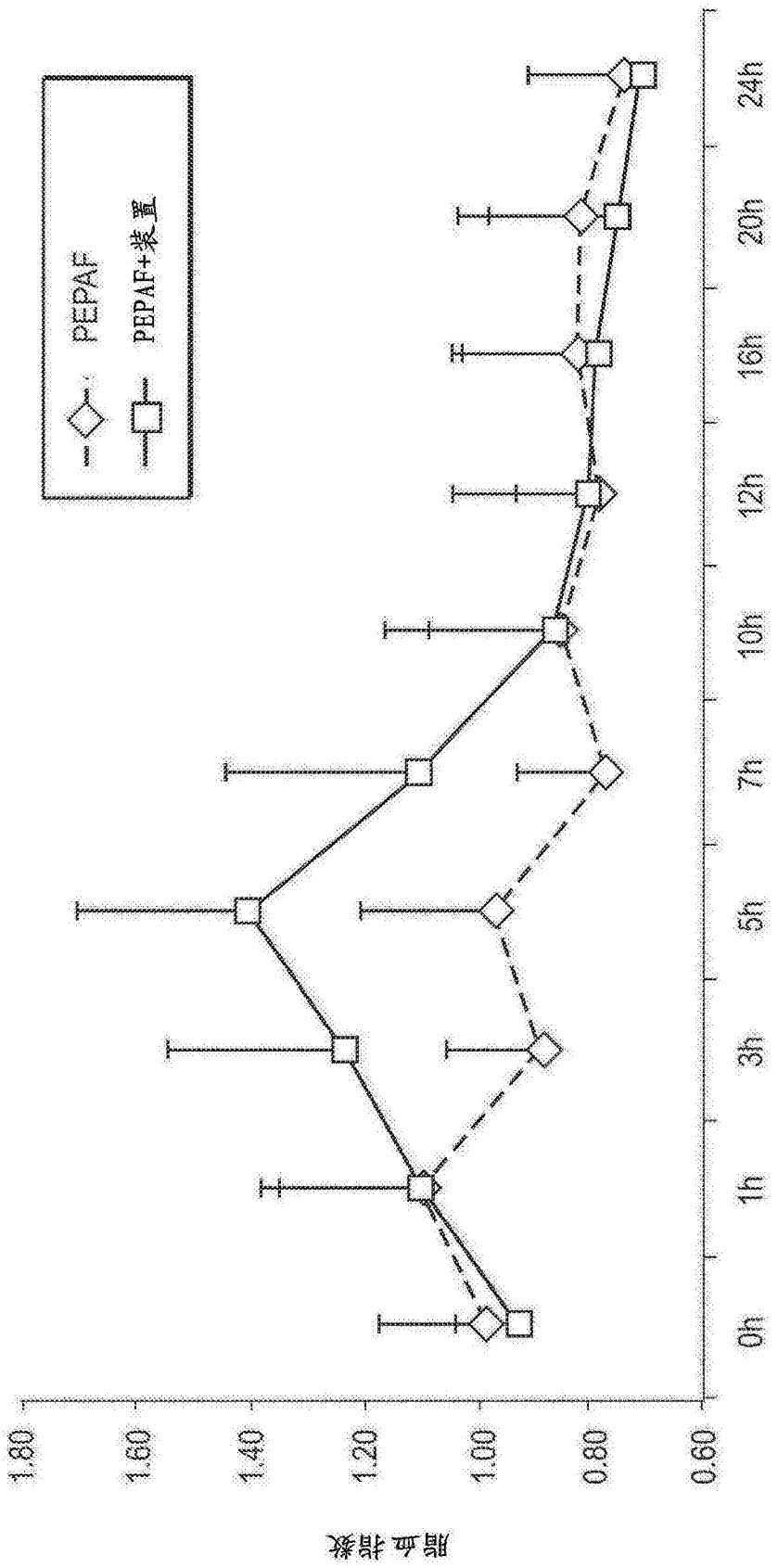

PEPAF
PEPAF+装置
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0h
1h
3h
5h
7h
10h
12h
16h
20h
24h
脂血指数

图47

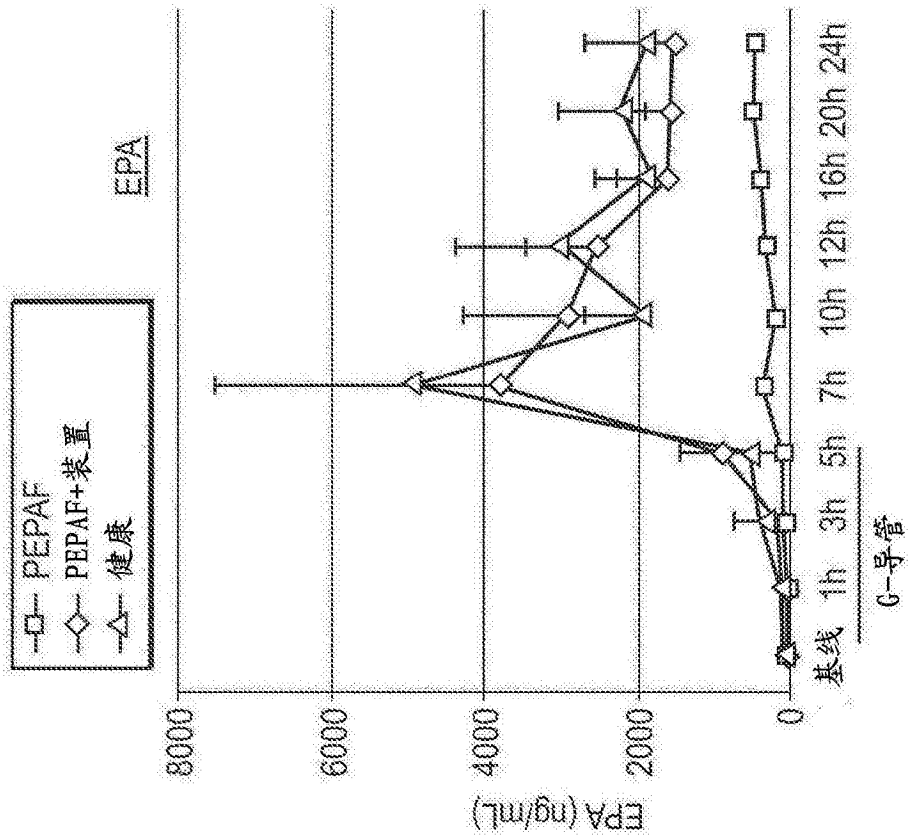

EPA
PEPAF
PEPAF+装置
健康
EPA (ng/mL)
8000
6000
4000
2000
0
基线
1h
3h
5h
7h
10h
12h
16h
20h
24h
G-导管

图48A

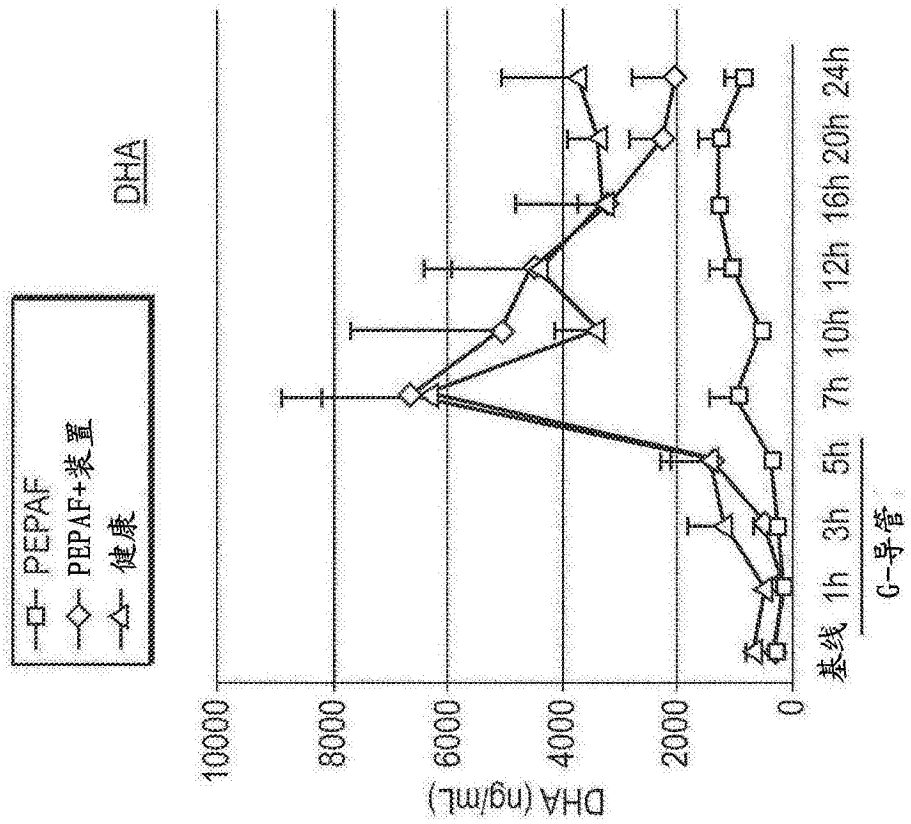

DHA
PEPAF
PEPAF+装置
健康
DHA (ng/mL)
10000
8000
6000
4000
2000
0
基线 1h 3h 5h 7h 10h 12h 16h 20h 24h
G-导管

图48B

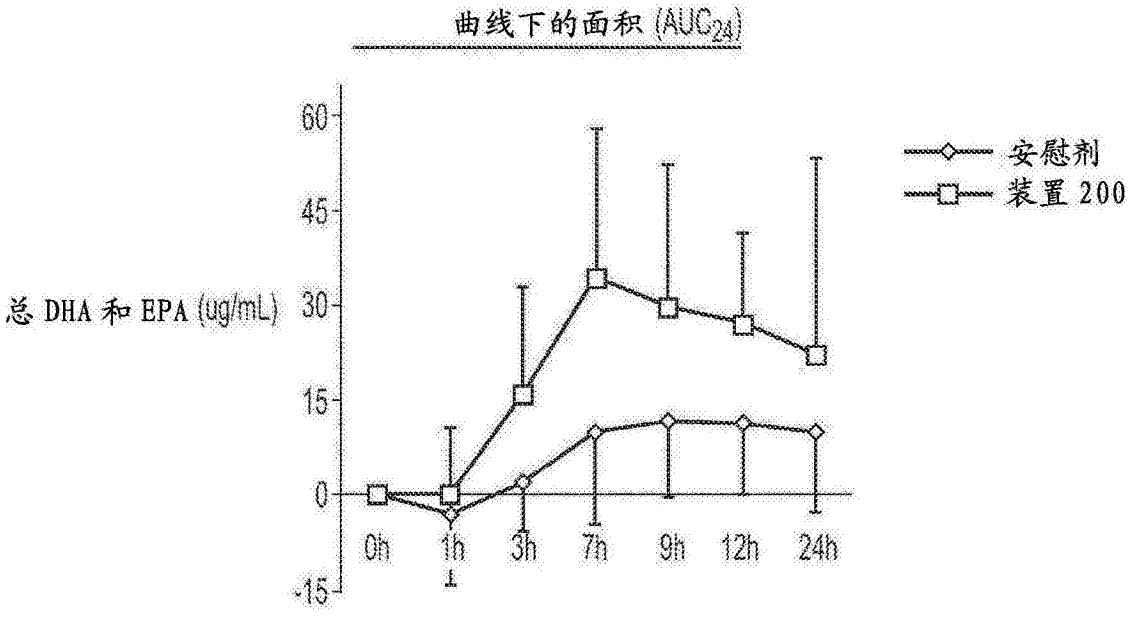

曲线下的面积 (AUC24)
总 DHA 和 EPA (ug/mL)
60
45
30
15
0
-15
0h 1h 3h 7h 9h 12h 24h
安慰剂
装置 200

图49A

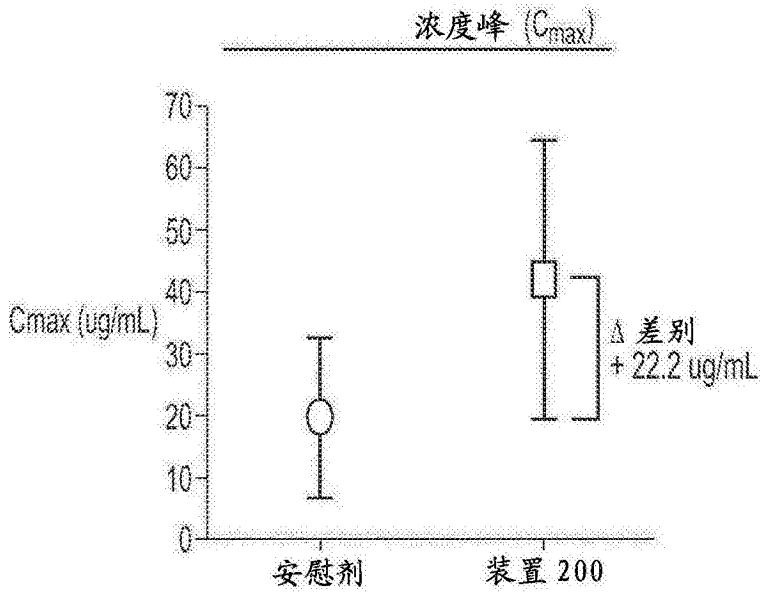


图49B