(19) SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 956218 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 956218

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61M 31/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **22.06.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **22.12.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.02.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **22.06.1994 PCT/US1994/007015**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

23.06.1993 US 082407

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Brown University Research Foundation,** 42 Charlesfield Street, Providence, RI 02912, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Mills, John F.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Doherty, Edward J.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Hazlett, Tyrone F.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Dionne, Keith E.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
5 •**Warner, Nicholas F.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
6 •**Cain, Brian M.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
7 •**Rein, David H.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Heinänen Oy Patenttitoimisto, Airport Plaza, Äyritie 8 D, 01510 Vantaa

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä ja laitteisto istutettavan kapselointikojeen sulkemiseksi

Förfarande och anordning för tillslutning av en insättbar kapslingsapp arat

MENETELMÄ JA LAITE IMPLANTOITAVIEN MEMBRAANIKAPSELOINTILAITTEIDEN TIIVIISTÄMISEKSI

Tekninen alue

Tämä keksintö koskee yleisesti implantoitavaa membraanikapselointilaitetta, joka kykenee tuottamaan hoidollisten aineiden infuusion, ja erityisesti menetelmiä ja laitteita onton, soluja sisältävän membraanikapselointilaitteen tiivistämiseksi.

Taustaa

Biologisesti aktiivisia tekijöitä tuottavien elävien solujen kapselointi on lisääntynyt oleellisesti ja herättänyt kasvavaa mielenkiintoa viime vuosina. Nämä erityiset implantoitavat kapselointilaitteet kykenevät tuottamaan suuren joukon biologisia toimintoja ja palveluksia. Esimerkiksi elävien solujen biologisesti aktiiviset hoidolliset aineet, kuten entsyymit, hermoston välittäjäaineet, veren hyytymistekijät, lymfokiinit, sytokiinit, hermokasvutekijät, troofiset tekijät, kuten neurotroofinen tekijä, hormonit ja verisuonikasvutekijät, voivat diffundoitua isäntään jatkuvasti hoidollisia tarkoituksia varten. Muissa tapauksissa näitä aineita voidaan käyttää diagnostisiin tarkoituksiin. Esimerkiksi implantoidut solut voisivat reagoida siten, että erittäisivät jotakin mitattavissa olevaa tuotetta tai vastaavaa vasteena nimenomaiselle fysiologiselle tilalle.

Melkoisen tutkimuksen jälkeen on kehitetty kaksi yleistä kapselointiratkaisua. Toinen ratkaisu koskee kapseloivan membraanin valmistusta elävien solujen viljelmien ympärille. Tavallisesti tuotetaan mikrokapselit tai mikropallot, jotka kapseloivat soluliuoksen mikroskooppisen pisaran ja ovat yhtenäisiä rakenteita, jotka eivät yleensä vaadi valmistuksen jälkeen tiivistämistä. Tämä ratkaisu on julkaistu US-patenteissa 4 353 888, Sefton, ja 4 352 833, Lim; ja eurooppalaisessa patentissa 188 309, Rha. Yksi näihin laitteisiin liittyvä ongelma on, että ne ovat tilavuudeltaan rajoitettuja, ne ovat vaikeita valmistaa, implantoida ja

ottaa takaisin ja usein niiden haittapuolena on rajoitettu biologinen yhteensopivuus.

Toinen kapselointiratkaisu koskee sellaisten makrokapselointilaitteiden käyttöä, jotka rajoittavat solususpensiosäiliötä tai -onteloa, joka on muodostettu pitämään solususpensiota sisällään. Nämä laitteet tuottavat paljon suuremman soluliuostilavuuden ja ovat oleellisesti helpompia käsitellä sekä implantaatiossa että otettaessa implantaattia takaisin. Yksi tekniikka makrokapselointilaitteen valmistamiseksi käsittää vesipitoisen soluviljelmän ja polymeeriliuoksen yhteisekstruusion, joka muodostaa putkimaisen ekstrudaatin, jolla on polymeerista muodostuva ulkopäällyste, joka kapseloi elävien solujen liuosta. Joissakin tapauksissa soluviljelmä kapseloidaan täydellisesti tällaisen yhdistetyn valmistuksen aikana, kun taas joissakin tapauksissa vaaditaan ontelon tiiviistäminen valmistuksen jälkeen. Tyypilliset tiedot näistä yhteisekstruusiolaitteista voidaan löytää US-patentista 5 158 881, Aebischer et al.

Toisessa makrokapselin valmistustekniikassa tuotetaan pitkänomainen, onton kuidun muodostama makrokapselointirakenne, joka sitten täytetään implantoitavilla soluviljelmillä. Tässä ratkaisussa valmistetaan onton kuidun muodostama makrokapseli, jossa on yksi tai useampi aukko soluliuossäiliöön tai -onteloon, jotta ne voidaan täyttää soluilla, ja täyttämisen jälkeen ne täytyy tiiviistää soluviljelmien kapseloimiseksi täydellisesti. Tyypilliset tiedot näistä laitteista voidaan löytää US-patentista 3 615 024, Michaels.

Käytetään myös levyn muodostamia kapselointilaitteita, jotka sisältävät yleensä kaksi levymembraania, jotka kapseloivat solut väliinsä muodostaen kapseloivan kerroslevyn. Sekä sylinterinmuotoinen, onton kuidun muodostama konfiguraatio että levykonfiguraatio tuottavat suotuisamman suhteen (verrattuna palloon) membraanin pinta-alan ja kapseloidun kudoksen tilavuuden välillä. Tämän muotoisissa makrokapseleissa, kun laitteen tilavuutta lisätään, jotta ne voivat sisältää suurempiä määriä kapseloitua kudosta, mem-

braanin vastaava pinta-ala kasvaa suhteellisemmin siten, että ravinteiden ja suurempien kudosmäärien tuotteiden diffuusiokuljetusta voidaan mukauttaa lisäämällä pinta-alaa ilman hankalaa koko laitteen koon lisäämistä.

Nämä membraanikapselointilaitteet koostuvat yleensä termoplastisen polymeerin tai kopolymeerin muodostamista membraaneista, jotka osoittavat tunnusmerkkeinään veteen liukenemattomuutta ja biologista yhteensopivuutta. Tämän membraanimateriaalin täytyy olla läpäisyselektiivinen hoidollisten aineiden ja solun ravinteiden valikoimiseksi, ja kuitenkin läpäisemättömiä näitä aineita tuottavien solujen suhteen. Kun viljelmäliuos on saatettu onton kuidun onteloon, kosteutta tunkeutuu membraanin läpi ja jää loukkuun huokosiin. Siten kuidun sisäseinäpinta, joka rajoittaa onteloon johtavaa aukkoa, tulee "märäksi" huolimatta siitä, onko se ollut suorassa kosketuksessa vesipitoisen soluliuoksen kanssa vai ei. Siitä johtuen täytyy käyttää "märkä"-tiivistystekniikkaa täyttöaukkojen sulkemiseksi tiiviisti. Huokosten luonne on sellainen, että kapillaaritoiminta vetää kosteutta sisään. Pienen halkaisijan omaavien kuitulaitteiden tapauksessa kapillaaritoiminta kuituontelon sisällä toimii lisäksi veden ja kontaminanttien jakamiseksi koko kuidun pituudelle.

Perinteiset lähestymistavat termoplastisten kapselointilaitteiden märkätiivistystä varten käsittävät polymeeriliimojen käytön ja/tai kihartamisen, solmimisen ja kuumasaumauksen. Esimerkkejä tällaisista märkätiivistysmenetelmistä voidaan löytää seuraavista julkaisuista: J. Altman et al., "Succesful Pancreatic Xenografts Using Semipermeable Membrane", 5 Artificial Organs (Suppl.), 776 (1981) (polyvinyylikloridi-akryyli-XM50-kopolymeeriputki, biologisesti yhteensopiva epoksi tai syakrylaattiliima); J. Altman et al., "Long-Term Plasma Glucose Normalization in Experimental Diabetic Rats With Macroencapsulated Implants of Benign Human Insulinomas"; 35 Diabetes 625, (1986) (polyakryylitriili-ko-vinyylikloridi (PAN/PVC) -kopolymeeriliima liuottimes-

sa); B. Dupuy et al., "In Situ Polymerization of a Microencapsulating Medium Round Living Cells", 22 J. Biomed. Materials Res., 1061 (1988) (membraanien valopolymerointi solujen ympärillä); W. Hymer et al., "Pituitary Hollow Fiber Units In Vivo and In Vitro", 32 Neuroendocrinology 33, 9 (1981) (PAN/PVC-kuidut täytetty ruiskulla, kihartaminen kuumennetuilla pihdeillä); H. Iwata et al., "The Use of Photocrosslinkable Polyvinyl Alcohol in the Immunoisolation of Pancreatic Islets", 22 Transplant Proceedings 797 (huhtikuu 1990) (Kapseloitujen solujen tuotanto käyttäen valon avulla silloitettavaa hydrogeeliä); Y. Kojima et al., "Xenogeneic Pancreatic Islet Transplantation Using a Millipore Diffusion Chamber"; 19 Transplant Proceedings 981 (helmikuu 1987) (Millipore MF -sementti); P. Lamberton et al., "Use of Semipermeable Polyurethane Hollow Fibers for Pituitary Organ Culture", 24, In Vitro Cellular & Developmental Biology 500 (kesäkuu 1988); C. Lum et al., "Intraperitoneal Nucleopore Chambers: a Murine Model for Allograft Rejection", 20 Transplant Proceedings 173 (huhtikuu 1988) (nukloeporimembraanit kiinnitetty silikonitiivisteaineella, Millipore MF -sementti); S. Ronel et al., "Macroporous Hydrogel Membranes for a Hybrid Artificial Pancreas", 17 J. Biomed. Materials Res., 855 (1983) (hydrogeelikapselointilaitteiden paine/kuumasaumaus); N. Theodorou et al., "Problems in the Use of Polycarbonate Diffusion Chambers for Syngeneic Pancreatic Islet Transplantation in Rats", 18 Diabetologia, 313 (1980) (polykarbonaattisuotimet tiivistetty polyakryylisementillä); F. Wong et al., "Effects of Thymus Enclosed in Millipore Diffusion Envelopes on Thymectomized Hamsters", 28 Blood 40 (1966); ja G. Zondervan et al., "Design of a Polyurethane Membrane for the Encapsulation of Islets of Langerhans", 13 Biomaterials 136 (1992) (polyuretaaniputki tiivistetty solmimalla).

Vaikka nämä tavanomaiset "märkä"-tiivistysmenetelmät voivat olla riittäviä laboratoriokokeiluun tai lyhytaikaiseen käyttöön, niiden pitkäaikainen käyttäytyminen on usein

ollut vaihtelevaa tai epäluotettavaa. Mahdollisesti nämä laitteet voidaan implantoida isäntäänsä kuukausiksi tai vuosiksi. Johtuen kuitumembraanimateriaalin luonteesta, jota käsitellään tämän jälkeen, tiiviste murtuu usein implantaation jälkeen. Tämä ongelma esiintyy yhdenmukaisesti myös silloin, kun tiivistysmenetelmä käsittää saman polymeeriliuotin-parin kuin kapselointilaitteen valmistuksessa.

Johtuen membraanikuitumateriaalin huokoisesta luonteesta kosteus, solut, proteiini, polymeerit tai vastaavat aineet, jotka sisältyvät soluviljelmäliuokseen, joutuvat loukkuun membraanin huokosiin. Kuten on mainittu, kuidun sisäseinäpinta, joka rajoittaa onteloon johtavaa aukkoa, tulee "märäksi" riippumatta siitä, onko sillä suoraa kosketusta vesipitoisen soluliuoksen kanssa. Tätä sovellutusta varten yleisimmät liimat, esim. uretaanit tai termoplastiset liimat, kuten PAN/PVC liuotettuna veteen sekoittuvaan liuottimeen, dimetyylisulfoksidiin (DMSO), vaativat suhteellisen kuivia membraaneja sopivan tiivisteen ja sidoksen muodostamiseksi. Yhdessä tapauksessa altistaminen kosteudelle saa aikaan termoplastisen liiman saostumisen estäen siten riittävän sitoutumisen kuidun seinään. Toisessa tapauksessa sekä proteiini että polymeerit, jotka ovat läsnä soluviljelmäliuoksessa, kilpailevat läsnäolevan kuidun kanssa liimaamispaikoista johtaen liiman kontaminaatioon, estäen siten tehokkaan silloittumisen joillakin alueilla. Siten tiivisteen eheys on oleellisesti huonontunut.

Toisaalta mekaaninen muodonmuutos (so. kihartaminen tai solmiminen) sekä kuumasaumaus pyrkivät oleellisesti heikentämään membraania tai aiheuttamaan halkeamia siihen ajan kuluessa. Johtuen membraanimateriaalin suhteellisesta hauraudesta myös lievä leikkausvoima voi murtaa membraanin ja muuttaa laitteen hyödyttömäksi.

Keksinnön julkaisu

Siten tämän keksinnön kohde on tuottaa menetelmä ja laite implantoitavien, onton kuidun muodostamien kapselointilaitteiden sulkemiseksi tiiviisti, jolloin mainitut lait-

teet säilyttävät pitkäaikaisen, solutiiviin tiivisteen eheyden.

Tämän keksinnön toinen kohde on tuottaa menetelmä ja laite täytettyjen kapselointilaitteiden sulkemiseksi tiiviisti, jolloin muodostetaan luotettava "kuiva" tiiviste ennen solujen lisäämisestä ja sen jälkeen.

Vielä muu tämän keksinnön kohde on tuottaa menetelmä ja laite implantoitavien, onton kuidun muodostamien kapselointilaitteiden sulkemiseksi tiiviisti, jolloin lisätään liimojen sitoutumista laitteen kuituseiniin.

Tämän keksinnön muu kohde on tuottaa menetelmä ja laite kapselointilaitteiden sulkemiseksi tiiviisti muuttamatta mekaanisesti kapselointilaitteen membraanipintojen muotoa.

Tämän keksinnön vielä muu kohde on tuottaa kapselointilaitteisiin tiiviisti suljettavat sisääntuloaukot, joiden kautta solususpensiot voidaan lisätä laitteeseen ja jotka voidaan sen jälkeen tiivistää luotettavasti.

Tämän keksinnön muu kohde on tuottaa menetelmä ja laite implantoitavien kapselointilaitteiden sulkemiseksi tiiviisti, jolloin laite on kestävä, luja, helppo ylläpitää, sillä on minimimäärä komponentteja ja se on taloudellinen valmistaa.

Tämä keksintö tuottaa tiivistetyn, implantoitavan kapselointilaitteen biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön. Kapselointilaite käsittää lisäosan, joka sisältää sisääntuloaukon, joka johtaa lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan. Läpäisyselektiivinen, huokoinen membraani, jolla on sisäpinta, toimii yhdessä lisäosan sisäpinnan kanssa niiden välillä olevan varasto-ontelon ainakin oleellisen osan rajoittamiseksi. Membraani on oleellisesti solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä lisäosan kiinnityspinnan kanssa. Elävät solut on järjestetty varasto-onteloon ja ne kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön. Membraani on muodostettu siten, että se

sallii aineiden kulun yksilön ja biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseen tarvittavien solujen kanssa. Tulppaosa toimii yhdessä lisäosan sidospinnan kanssa lähimpänä sisääntuloaukkoa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi sen kanssa mainitun sisääntuloaukon sulkemiseksi tiiviisti.

Tämän keksinnön muun näkökohdan mukaisesti kapselointilaite käsittää ensimmäisen läpäisyselektiivisen, huokoisen levymembraanin, jolla on ensimmäinen sisäpinta, ja toisen läpäisyselektiivisen, huokoisen levymembraanin, joka on tilan suhteen erillään ensimmäisestä membraanista ja jolla on toinen sisäpinta, joka on suuntautunut ensimmäiseen sisäpintaan päin. Lisäosa on asetettu ensimmäisen ja toisen membraanin väliin. Lisäosa on muodostettu siten, että sillä on sisäpinta, joka rajoittaa sisääntuloaukkoa, joka johtaa lisäosan läpi. Ensimmäisen membraanin sisäpinta, toisen membraanin sisäpinta ja lisäosan sisäpinta toimivat yhdessä niiden sisällä olevan varasto-onkalon rajoittamiseksi. Ensimmäinen levymembraani ja toinen levymembraani on kummatkin kiinnitetty vastaaviin lisäosan kiinnityspintoihin niiden välissä olevan oleellisesti solutiiviin kuivan tiivistyskytkennän kautta. Tulppaosa toimii yhdessä lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa sisääntuloaukon ja varasto-onkaloon järjestettyjen elävien solujen sulkemiseksi tiiviisti.

Tämän keksinnön vielä muun näkökohdan mukaisesti julkaistaan menetelmä tiiviisti suljetun, implantoitavan, onton kuitumembraanilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön. Menetelmä käsittää vaiheet, joissa a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani, joka käsittää sisäpinnan, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yhden avoimen pään, joka johtaa onkaloon, ja b) muodostetaan solutiivis, kuiva ensimmäinen tiiviste membraanin avoimeen päähän membraanin ja lisäosan kiinnityspinnan välille. Lisäosa käsittää sisäpinnan, joka rajoittaa onteloon johtavaa avointa putkea.

Seuraavaksi c) ontelo täytetään avoimen putken kautta elävien solujen liuoksella. Membraani mahdollistaa aineiden kulun yksilön ja biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseen tarvittavien solujen välillä. Täyttämisen jälkeen d) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste lisäosan avoimeen putkeen tuottamalla tulppaosa, joka on muodostettu toimimaan yhdessä lisäosan sidospinnan kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi sen kanssa.

Tämän keksinnön muun näkökohdan mukaisesti kapselointilaite käsittää yleensä taipuisan putkimaisen lisäosan, jolla on sidospinta ja tukipinta. Kun liuotin levitetään sekä sidospinnalle että tukipinnalle ja sen jälkeen pesunesteen pinnoille, nämä pinnat toimivat keskenään muodostaen solutiiviin "märän" tiivistyskytkennän avoimen putken tiivistämiseksi pintojen jouduttua kosketukseen toistensa kanssa. Tuotetaan myös menetelmä tämän tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi, jolloin menetelmässä a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani; ja (b) muodostetaan solutiivis, ensimmäinen kuiva tiiviste membraanin avoimeen päähän membraanin ja taipuisan lisäosan 32 kiinnityspinnan välille. Edelleen menetelmässä c) täytetään ontelo avoimen putken kautta elävillä soluilla, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön; ja (d) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste lisäosan avoimeen putkeen. Tämä toinen tiiviste muodostetaan 1) saattamalla sekä sidospinta että tukipinta alttiiksi liuottimen vaikutukselle; 2) tämän altistusvaiheen jälkeen pestään sidospinta ja tukipinta pesunesteellä ja 3) pesuvaiheen jälkeen saatetaan sidospinta ja tukipinta kosketukseen toistensa kanssa solutiiviin toisen tiivisteen muodostamiseksi avoimen putken sulkemiseksi tiiviisti.

Lyhyt kuvaus piirroksista

Tämän keksinnön kokoonpanolla on muita edullisia kohteita ja ominaispiirteitä, jotka ilmenevät helpommin seuraavasta kuvauksesta, joka koskee parasta mallia keksinnön to-

teuttamiseksi, ja liitteenä olevista patenttivaatimuksista yhdessä mukana seuraavien piirrosten kanssa:

Kuvat 1A - 1C esittävät tämän keksinnön mukaisesti rakennetun, tiiviisti suljettavan, onton membraanikapselointilaitteen pystyleikkauskuvien sarjaa, jolloin mainitulla kapselointilaitteella on irrotettava kavennettu keskuskokoonpano, kuvien esittäessä kapselointilatteen täyttämistä ja sulkemista tiiviisti.

Kuva 2 on membraanikapselointilaitteen suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, jolloin mainittu kuva on otettu oleellisesti rajoitetulta linjalta 2 - 2 kuvasta 1B, ja esittää rengasmaista lisäosaa, joka on asennettu onton kuidun päähän.

Kuva 3 on suurennettu perspektiivikuva kuvan 1A kavennetusta keskuskokoonpanosta ylhäältä päin osittain murrettuna.

Kuvat 4A ja 4B esittävät onton kuitukapselointilaitteen vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettujen, osittaisten pystyleikkauskuvien sarjaa, jolloin mainitulla kuitukapselointilaitteella on polyuretaaniputken käsittävä lisäosa.

Kuvat 5A ja 5B esittävät tämän keksinnön vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettujen, osittaisten pystyleikkauskuvien sarjaa, jolloin mainitulla vaihtoehtoisella laitteella on muotoaan muuttava silikoniputki, joka on suljettu tiiviisti pallon muotoisella tulppaosalla.

Kuva 6 on tämän keksinnön vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, joka esittää lisäosaa, joka on valettu onton kuidun päähän.

Kuva 7 on kapselointilaitteen toisen vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, jolloin kapselointilaitteessa käytetään kierteitettyä kuusiokoloruuvia tulppaosana.

Kuva 8 on tämän keksinnön vielä muun vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, jolloin mainitussa laitteessa käytetään kartionmuotoista tulppaosaa.

Kuva 9 on onton membraanikapselointilaitteen vielä muun vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu pystyleikkauskuva, jolloin mainitussa kapselointilaitteessa käytetään polymeerisesta, elastistisuuden muistavasta materiaalista valmistettua lisäosaa.

Kuva 10 on polymeerisesta, elastisuuden muistavasta materiaalista valmistetun lisäosan toisen vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu pystyleikkauskuva, jolloin mainitulla lisäosalla on putkimainen liekaosa.

Kuva 11 on polymeerisesta, elastisuuden muistavasta materiaalista valmistetun lisäosan toisen vaihtoehtoisen suoritusmuodon suurennettu pystyleikkauskuva, jolloin mainitulla lisäosalla on muistavasta materiaalista valmistettu kansiosa.

Kuva 12 on tämän keksinnön mukaisesti rakennetun levykapselointilaitteen osiin jaettu perspektiivikuva.

Kuva 13 on kuvan 12 levykapselointilaitteen suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva esittäen valettua reunaa.

Kuva 14 on tämän keksinnön kupinmuotoisen onton membraanikapselointilaitteen pystyleikkauskuva, jolloin mainitulla laitteella on irrotettava kavennettu keskuskokoonpano, kuvan esittäessä laitteen täyttämistä hypodermisellä ruiskuneulalla.

Kuva 15 on tämän keksinnön onton membraanikapselointilaitteen suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, jolloin mainitulla laitteella on itsetiivistyvä lisäosa, kuvan esittäessä laitteen täyttämistä hypodermisellä ruiskuneulalla.

Kuva 16 on tämän keksinnön onton membraanikapselointilaitteen suurennettu, osittainen pystyleikkauskuva, jolloin mainitulla laitteella on liimasta valmistettu lisäosa, joka sitoutuu kovetettuun liimahelmeen, joka on "kuiva"-tiivistetty solutiiviisti membraaniin.

Kuva 17 on tämän keksinnön kapselointilaitteen perspektiivikuva ylhäältä osittain murrettuna, jolloin mainitul-

la laitteella on liekayhdistäjä putkimaisen liekaosan asentamiseksi keskuskappaleeseen.

Kuvat 18A ja 18B esittävät tämän keksinnön onton membraanikapselointilaitteen pystyleikkauskuvien sarjaa, jolloin mainitulla laitteella on taipuisat lisäosat, joilla kullakin on vastakkaiset pinnat, jotka on muodostettu kiinnittymään toisiinsa solutiiviissä tiivistyskytkennässä.

Paras malli keksinnön toteuttamiseksi

Seuraava kuvaus esitetään, jotta alan ammattimiehelle on mahdollista valmistaa ja käyttää keksintöä ja se on tuotettu erityisen sovellutuksen ja sen vaatimusten yhteydessä. Edullisen suoritusmuodon erilaiset muunnelmat ovat vaivatta selviä alan ammattimiehille ja tässä määriteltyjä yleisiä periaatteita voidaan soveltaa muihin suoritusmuotoihin ja sovellutuksiin poikkeamatta keksinnön hengestä ja piiristä. Siten tätä keksintöä ei ole tarkoitettu rajoitetuksi esitettyihin suoritusmuotoihin, vaan se tarkoitettu olemaan sopusoinnussa laajimman piirin kanssa, joka on yhdenmukainen tässä julkaistujen periaatteiden ja ominaispiirteiden kanssa. Tässä on huomattava, että keksinnön ymmärtämiseksi paremmin samat komponentit on merkitty samoilla viitenumeroilla kaikissa kuvissa.

Huomio kohdistetaan nyt kuviin 1 (A - C) ja kuvaan 12, joissa on kuvattu kohteena oleva tiivisti suljettu, implantoitava kapselointilaite, joka on osoitettu yleisesti numerolla 20, biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan diffundoimiseksi yksilöön. Lyhyesti esitettynä tämä laite käsittää lisäosan, joka on yleisesti osoitettu numerolla 32 ja jolla on sisääntuloaukko tai avoin putki 34, joka johtaa lisäosan 32 läpi lisäosan ulkopinnasta 39 lisäosan sisäpintaan 48. Läpäisyselektiivinen, huokoinen membraani, joka on yleisesti osoitettu numerolla 21 ja jolla on sisäpinta 22, toimii yhdessä lisäosan sisäpinnan kanssa muodostaen lisäosan ja membraanin välille ainakin oleellisen osan varastoonkaloa tai -onteloa, joka on yleisesti osoitettu numerolla 23. Tämä tarkoittaa, että lisäosan sisäpinta 48 ja membraa-

nin sisäpinta 22 yhdessä rajoittavat oleellista osaa tai kokonaan varasto-onkaloa 23. Tämän keksinnön mukaisesti membraani 21 on oleellisesti solutiivis kuiva tiivistyskytkentä lisäosan 32 kiinnityspinnan 43 kanssa ontelon 23 sulkemiseksi tiiviisti. Onteloon järjestetään soluviljelyliuoksessa 24 eläviä soluja, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön. Lisäksi membraani 21 on muodostettu siten, että se sallii aineiden kulun yksilön ja biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä. Tulppaosa, joka on yleisesti osoitettu numerolla 35, toimii yhdessä lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen sen kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän avoimen putken tai sisääntulon 34 sulkemiseksi tiiviisti.

Tämän keksinnön yhdessä erityisessä konfiguraatiossa (kuvat 1 - 11) läpäisyselektiivinen ontto membraani rajoittaa sisäänsä oleellisesti varasto-onkalon tai -ontelon 23, johon on järjestetty elävät solut soluviljelyliuoksessa 24. Ensimmäinen tiivistyslaite 25 ja toinen tiivistyslaite 26 on tuotettu vastaavasti membraanin 21 ensimmäiseen päähän 30 ja toiseen päähän 31 muodostaen solutiiviin ontelon 23. Toinen tiivistyslaite 26 sisältää lisäosan 32, jolla on sisäänpäin pinta 33, joka rajoittaa avointa putkea 34. Kuten on mainittu lisäosan 32 kiinnityspinta 43 on muodostettu ja on kokonsa suhteen sellainen, että se on solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä membraanin pään 31 kanssa. Tulppaosa 35 toimii yhdessä lisäosan sidospinnan kanssa (lisäosan keskipisteestä erillään olevan pään sidospinta 38 ja tai lisäosan sisäänpäin oleva pinta 33) muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa avoimen putken 34 sulkemiseksi tiiviisti.

Toisessa erityisessä tämän keksinnön konfiguraatiossa (kuvat 12 ja 13) tuotetaan litteä levykapselointilaite 20, joka sisältää ensimmäisen läpäisyselektiivisen, huokoisen levymembraanin, joka on yleisesti osoitettu numerolla 21a ja jolla on ensimmäinen sisäpinta 22a, ja toisen läpäisyselek-

tiivisen, huokoisen levymembraanin, joka on yleisesti osoitettu numerolla 21b, erillään ensimmäisestä membraanista ja sillä on toinen sisäpinta 22b, joka on suuntautunut vastakkaiseen suuntaan suhteessa ensimmäiseen sisäpintaan 22a. Lisäosa 32 on asetettu ensimmäisen ja toisen membraanin väliin (kuva 12) ja muodostettu siten, että sillä on sisäänpäin oleva pinta 33, joka rajoittaa sisääntuloaukkoa 34, joka johtaa lisäosan läpi. Ensimmäisen membraanin sisäpinta 22a, toisen membraanin sisäpinta 22b ja lisäosan sisäpinta 48 toimivat yhdessä muodostaen varasto-onkalon 23, joka sisältää elävien solujen liuoksen 24. Ensimmäinen sisäpinta 22a ja toinen sisäpinta 22b on lisäksi molemmat asennettu lisäosaan oleellisesti siten, että mainittujen pintojen ja lisäosan välillä on solutiivis tiivistyskytkentä sisääntuloaukon ja varasto-onkaloon järjestettyjen solujen sulkemiseksi tiiviisti.

Tämän keksinnön mukaisesti ennen kuin soluviljelmäliuoksella 24 voidaan täyttää jomman kumman erityisen konfiguraation ontelo tai varasto-onkalo, muodostetaan luotettava, solutiivis, "kuiva" tiiviste lisäosan 32 ja huokoisen, läpäisyselektiivisen membraanin 21 välille. Ensinnäkin tiiviste on "solutiivis", mikä tarkoittaa, että tiiviste ei läpäise liuokseen sisältyviä eläviä soluja kuten ei myöskään kuitumembraani 21 siten, että solut eivät pääse tiivisteen ja membraanin läpi ja siten isäntään. Kuitenkin tiivisteen täytyy läpäistä muita soluliuoksen aineosia, kuten ravinteita, hoidollisia aineita tai vastaavia. Toiseksi on ymmärrettävää, että termi "kuiva" tiiviste määritellään tiivisteenä, joka on muodostettu oleellisesti kosteudesta ja vedestä vapaan membraanin ja toisen tiivistyslaitteen 26 oleellisesti rengasmaisen lisäosan 32 välille. Koska tätä "kuivaa" tiivistystekniikkaa käytetään ennen mahdollista soluliuoksen aiheuttamaa kontaminaatiota, se on huomattavasti luotettavampi kuin "märkä" tiivistystekniikkaa. Kuivalle puolipäisevälle membraanille annetaan mahdollisuus kiinnittyä sopivasti lisäosan kuivaan pintaan. Siten liuoskosketuksen

aiheuttaman kosteuden tai veden puuttuminen membraanin huokosissa vähentää oleellisesti tiivisteen vioittumista, esim. käytettyjen liimojen saostumista. Lisäksi soluliuoksen elementtien puuttuminen vähentää liiman kontaminaatiota siten, että se voi tehokkaasti sitoutua vastakkaisten liimakohtapintojen välissä.

Tätä voidaan verrata "märkä"-tiivistystekniikkaan, jota on käytetty useimmissa aikaisemman tekniikan tason mukaisissa kuitulaitteissa sen jälkeen, kun ontelo on täytetty elävien solujen liuoksella. Kuten on mainittu, yksi aikaisemman tekniikan tason implantoitaviin, onttoihin kuitulaitteisiin liittyvistä ongelmista on kuitulaitteiden kyvyttömyys muodostaa luotettavia tiivisteitä "märän" membraanipinnan kanssa tai kiinnittää tiivisteet "märkään" membraanipintaan sen avoimessa päässä johtuen soluliuoksen aiheuttamasta kontaminaatiosta.

Myöhemmin, kuten esimerkiksi kuvassa 1A on esitetty, soluviljelyliuos voidaan järjestää tai laittaa lisäosassa 32 olevan avoimen putken 34 kautta tavalla, joka selostetetaan seuraavassa yksityiskohtaisemmin. Koska rengasmainen lisäosa on oleellisesti ei-huokoinen, sillä ei ole pyrkimystä imeä soluliuosta tai ottaa loukkuun soluliuosta. Myös jos liuos joutuu kosketukseen lisäosan sidospinnan 38 tai sisäänpäin olevan sidospinnan 33 kanssa, liuos voidaan poistaa helposti sopivalla tavalla. Esimerkiksi voidaan käyttää haihtuvaa, biologisesti yhteensopivaa liuotinta tukossa lisäosan pinnan pyyhkimiseksi siten, että pinta saadaan "kuivaksi" tai vapaaksi edellä mainituista epäpuhtauksista. Kun tulppaosa 35 liitetään tai kiinnitetään lisäosan yläpintaan tai sisäänpäin olevaan pintaan 33 (kuva 1C), voidaan saada toinen sopiva "kuiva" sidos, joka ei myöskään ole alttiina sitoutumisen puutteille, joita aikaisemman tekniikan tason mukaiset kokoonpanot kohtaavat.

Siten tämän keksinnön uusi tekniikka ja rakenne tekevät mahdolliseksi membraanin "kuivan" liittämisen lisäosaan oleellisesti solutiiviiden tiivisteiden muodostamiseksi.

Tämä tiiviste ja sidos pysyvät siten kiinteänä rakenteena kuukausia tai vuosia implantaation jälkeen isännässä. On merkityksellistä, että tämä tekniikka on oleellisesti soluille myrkytöntä eikä vaikuta niiden elinkykyyn. Tämä keksintö ei myöskään muuta mekaanisesti hauraan membraanin tai lisäosan muotoa väsymisen tai kuormituksen aiheuttamiseksi. Sitä paitsi, kuten on ilmeistä, solutiivis "kuiva" tiiviste voidaan muodostaa lisäosan ja membraanin mekaanisen koskетuksen kautta tai käyttämällä sopivaa liimaa.

Viitaten jälleen kuviin 1 - 11 tämän keksinnön ensimmäistä erityistä konfiguraatiota kuvataan nyt yksityiskohtaisemmin. Ontto membraani 21 ja ensimmäinen tiivistyslaite 25, joka ei tuota edullisesti pääsyä onteloon 23, ovat tavanomaisia rakenteita, jotka tunnetaan alalla hyvin. Ensimmäinen tiivistyslaite 25 voi olla muodostettu onton membraanin toiseen päähän 30 millä tahansa tradiotionaalisella tavalla, jota käytetään alalla (so. polymeeriliimat ja/tai kihartaminen, solmiminen ja kuumasaumaus). Siten tapa, jolla sekä ontto membraani 21 että ensimmäinen tiiviste 25 muodostetaan, ei muodosta tämän keksinnön uutta ominaisuutta eikä siitä esitetä patenttivaatimusta sellaisenaan. Kuitenkin on ymmärrettävää, että onton kuitumembraanin 21 enimmäinen avoin pää 30 voidaan tiivistää kuivana solutiiviisti käyttäen lisäosia ja samaa tekniikkaa, joiden avulla toinen avoin pää 31 tiivistetään kuivana solutiiviisti. Lisäksi on ymmärrettävää, että ontto membraani 21 voidaan varustaa vain yhdellä avoimella päällä 31, kuten kuvasta 14 parhaiten nähdään, mainitun avoimen pään johtaessa varasto-onkaloon 23. Tässä kokoonpanossa ontto kuitu 21 on kupinmuotoinen ja vain avoin pää 31 täytyy tiivistää. Nämä kupinmuotoiset membraanit voidaan muodostaa käyttäen kapseliekstruusiomenetelmää, joka on julkaistu PCT-patenttihakemuksessamme S. N. WO 9300063.

Kuten kuvassa 2 on esitetty, rengasmainen lisäosa 32 käsittää perusosan 36, joka työntyy ulospäin membraanin toisesta päästä 31, ja jalkaosan 37, joka jatkuu alaspäin pe-

rusosasta 36. Jalkaosan 37 ulkokehä on muodostettu kooltaan sellaiseksi, että se sopii ontelon aukkoon toisessa tai vastakkaisessa päässä 31. Kun se on asetettu aukkoon, lisäosan alaspäin oleva kannatinosa 40, jonka muodostaa perusosan 36 ja jalkaosan 37 liittymäkohta, on toisen pään 31 ylempää rengasmaista reunaa 41 vasten. Tässä konfiguraatiossa rengasmainen lisäosa 32 on edullisesti olennaisesti jäykkä ja se voi koostua jostakin monista sopivista biologisesti yhteensopivista materiaaliesta, jotka ovat oleellisesti myrkyttömiä eläville soluille. Näihin materiaaleihin sisältyvät polyuretaanit, epoksit, silikonit ja akrylaattipolymeerit, kuten emäksiset metoakrylaatit, syaaniakrylaatit, polymetyylimetakrylaatti ja poly(2-dimetyyliamino)etyylimetakrylaatti.

Edullisessa muodossa on tuotettu liima 42 (kuva 2), joka muodostaa sopivan edellä määritellyn "kuivan" tiivisteen ja sidoksen jalkaosan 37 ulkokehän kiinnityspinnan 43 ja huokoisen membraanin 21 sisäpinnan 22 välille. Liiman täytyy olla oleellisesti nopeasti polymeroituva liima kovettumattoman liiman aiheuttaman solujen mahdollisen myrkyllisen kontaminaation vähentämiseksi eikä se saa tuottaa myrkyllisiä sivutuotteita siinä määrin, että ne ovat oleellisesti haitaksi solujen elinkykyisyydelle. Siten liiman täytyy myös polymeroitua oleellisesti täydellisesti. Sopiviin liimoihin sisältyvät valon avulla kovettuva akrylaattipolymeeriliima, kaksiosaiset polyuretaaniliimat, epoksit, silikonit ja muut akrylaattipolymeerit. Joissakin tapauksissa liima voitaisiin polymeroida in situ vastakohtana saostamiselle tehokkaan, kestävn polymeerisidoksen muodostamiseksi lisäosan kanssa.

Sen jälkeen kun lisäosa 32 on "kuivatiivistetty" membraaniin 21, kapselointilaite voidaan steriloida käyttämällä mitä tahansa tavanomaista menetelmää, joka ei huononna membraanin, kuten eteenioksidin (ETO), eheyttä.

Viitaten jälleen kuviin 1A - 1C on kuvattu tämän keksinnön yksi edullinen suoritusmuoto, joka käsittää irrotet-

tavan, kapenevan keskuskokoonpanon, joka on osoitettu yleisesti numerolla 44, yhdistettynä rengasmaisen lisäosan perusosaan 36 hauraalla kaulaosalla 55. Sen vuoksi keskuskokoonpano voidaan erottaa valikoivasti lisäosasta murtamalla hauras kaulaosa 55 sen hauraasta kohdasta.

Kuten kuvasta 3 nähdään parhaiten, keskuskokoonpano 44 käsittää kotelon 45, joka tuottaa kanavan 46, joka sijaitsee pitkittäin linjassa rengasmaisen lisäosan 32 avoimen putken 34 kanssa. Siten vaikka rengasmainen lisäosa 32 on "kuivatiivistetty" membraaniin 21, onteloon voidaan päästä kanavan 46 ja avoimen putken 34 kautta.

Kanava 46 käsittää onkalo-osan 47, joka on muodostettu kokonsa suhteen siten, että sen sisään sopii paikalleen tiivisteosa 50. Kuten seuraavassa selostetaan, tiivisteosa 50 tuottaa sisääntuloaukon 49, joka johtaa sen läpi, samakeskisessä linjassa kanavan 46 kanssa, joka on muodostettu siten, että se mahdollistaa täyttöputken 54 (kuva 1A) kulun lävitseen soluliuoksen 24 saattamiseksi varasto-onkaloon 23. Tiivisteosan 50 päälle on tuotettu kansiosa 51, joka loksahtaa paikalleen tiukasti tai menee työntötiukasti kiinni pystysuorien seinien 52 avulla, jotka muodostavat onkalon 47, pitäen tiiviisti kansiosan onkalossa 47. Tiiviste 50, edullisesti silikoni, pysyy sitten lujasti onkalossa 47. Kansiosa 51 käsittää aukon 53, joka johtaa sen läpi ja mahdollistaa pääsyn tiivisteosan sisääntuloaukkoon 59 ja kanavaan 46.

Kotelo 45 voidaan muodostaa yhtenäisenä rakenteena lisäosan 32 kanssa ja se voidaan valmistaa käyttäen tavanomaista työstö- ja muovaustekniikkaa. Tämä kotelo voi koostua akrylaattipolymeerista tai vastaavasta.

Tämän keksinnön mukaisesti, kuten kuvasta 1A nähdään, tiivisteosa 50 voidaan lävistää työntämällä täyttöputki 54 aukon 53 läpi ja pakottamalla se tiivisteosan sisääntuloaukon 49 läpi ja sen jälkeen kanavan 46 läpi, kunnes täyttöputken 54 alapää 73 on kotelon 45 ylöspäin olevaa kannatinosaa 74 vasten. Tämä kannatinosa estää täyttöputken 54

oleellisesti tylppää alapäätä 73 tunkeutumasta avoimeen putkeen 34 ja ulottumasta onkaloon 23, jossa täyttöputken alapää voisi aiheuttaa vauriota membraanille. Kannatinosa 74, kuten kuvissa 1 ja 3 on esitetty, on muodostettu kanavan 46 ja pienemmän halkaisijan omaavan avoimen putken 34 leikkauskohdasta. Siten täyttöputken 54 ulkohalkaisija on suurempi kuin avoimen putken 34 halkaisija ja pienempi kuin kanavan 46 halkaisija.

Tiivisteosa 50 koostuu edullisesti kimmoisasta, taipuisasta materiaalista, kuten silikonista, joka mahdollistaa suuremman halkaisijan omaavan täyttöputken 54 pääsyn pienemmän halkaisijan omaavan sisääntuloaukon 49 läpi. Tiivisteosan 50 kimmoisuus luo täyttöputken 54 ulkokehän ympärille tiivisteen, joka on riittävä estämään epäpuhtauksien pääsyn varasto-onkaloon 23 sen täytön aikana.

Myöhemmin solususpensio 24 voidaan täyttää, ruiskuttaa tai saattaa onteloon 23 täyttöputken 54 kautta tasolle, joka on juuri lisäosan jalkaosan 37 pohjan alapuolella. Osuvasti membraanin 21 huokoisesta luonteesta johtuen jo onkalon 23 sisällä oleva ilma syrjäytetään pois huokosten kautta täytön aikana. Lisäksi solususpension neste tai vesi virtaa myös pois huokosista, mikä keskittää soluliuoksen oleellisesti onkaloon.

Sitten täyttöputki vedetään pois, minkä jälkeen voidaan erottaa kapeneva keskuskappale valikoivasti ja käsin rengasmaisesta lisäosasta 32 (kuva 1B). Kuvat 1A, 2 ja 3 esittävät, että kaulaosa 55 on sisäänpäin kalteva, mikä helpottaa keskuskokoonpanon valikoivaa erottamista lisäosasta käsin käyttämällä siihen leikkausvoimaa. Hauraan kaulaosan 55 (kuva 1B) murtamisen ja keskuskokoonpanon 44 erottamisen jälkeen puhdas sidospinta 38 ja avoimen putken 34 pää tulevat esiin ja se täytyy myöhemmin sulkea tiiviisti.

Rengasmaisen lisäosan paljaana oleva avoin pää 34 voidaan sulkea tai tiivistää käyttäen valon avulla kovettuvaa akrylaattiliimaa (esim. Luxtrak™ LCM -liimoja, ICI Resins, USA) tai muuta biologisesti yhteensopivaa liimaa tulp-

paosan 35 muodostamiseksi, joka toimii yhdessä lisäosan ulomman pään sidospinnan 38 kanssa tai sisäänpäin olevan pinnan 33 kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi avoimen putken tiivistämiseksi. Liiman kovettamiseen valon avulla voidaan käyttää sinistä valoa, joka ei ole vahingollinen solujen elinkykyisyydelle.

Sidospinnan puhdas osa, joka luodaan murtamalla kaulaosa, on riittävän karkea tai pykäläinen liiman sitoutumisen lisäämiseksi. Sen vuoksi kuten kuvasta 1C nähdään, liiman muodostama avoimen putken tiivistävä tulppaosa 35, joka peittää avointa putkea 34, sitoutuu lujemmin sidospintaan 38 sillä tavalla, että muodostuu toinen solutiivis "kuiva" tiiviste.

Keskuskokoonpano voidaan poistaa ilman, että soluliuos kostuttaa tai saastuttaa avoimen putken 34 sisäänpäin olevaa pintaa 33. Kuitenkin jos liuos kostuttaa sisäänpäin olevan pinnan, kosteus voidaan poistaa useimmissa tapauksissa, kuten edellä on selostettu, siten että se saadaan "kuivaksi". Lisäksi on ymmärrettävää, että ontelo voidaan täyttää käyttämällä mitä tahansa tavanomaista menetelmää, joka estää oleellisesti soluliuosta pääsemästä kosketukseen sisäänpäin olevan pinnan 33 kanssa, joka muodostaa avoimen putken 34, johon "kuiva" tiiviste on tarkoitus muodostaa. Esimerkiksi vaihtoehtoisessa lähestymistavassa täyttöputki voi olla hypoderminen ruiskuneula 54, kuten kuvassa 14 on esitetty, joka lävistää tiivisteosan tai välikalvon 50, kun ruiskuneula 54 työnnetään aukon 53 läpi, jolloin se lävistää välikalvon 50, ja sen jälkeen kanavan 46 ja avoimen putken 34 läpi lähelle onteloa 23. Sitten solususpensiolla voidaan täyttää ontelo 23 tai ruiskuttaa tai saattaa se onteloon 23 ruiskuneulan 54 kautta tasoon, joka on juuri lisäosan jalkaosan 37 pohjan alapuolella. On lisäksi ymmärrettävää, että voidaan käyttää muita täyttömenetelmiä, kuten kaupallista saatavissa olevaa automaattitekniikkaa.

Asiaan läheisesti liittyvässä suoritusmuodossa lisäosa 32 voi koostuu kimmoisasta, itsetiivistyvästä materiaa-

lista, kuten silikonista, ja se on muodostettu kooltaan sellaiseksi, että se voidaan sijoittaa toiseen avoimeen päähän 31 sillä tavalla, että saadaan aikaan solutiivis "kuivan" tiiviste lisäosan 32 ja huokoisen, läpäisyselektiivisen membraanin 21 välille. Tässä konfiguraatiossa, kuten kuvasta 15 nähdään parhaiten, lisäosa 32 ei tuota sisääntuloaukkoa varasto-onkaloon 23. Sen vuoksi lisäosan 32 täytyy sallia ruiskuneulan tai vastaavan pääsy siten, että ruisku tekee pakolla sisääntuloaukon 34. Tämän keksinnön mukaisesti, sen jälkeen kun elävät solut on saatettu varasto-onkaloon ja neula on vedetty sieltä pois, itsetiivistyvä lisäosa 32 on riittävän kimmoisa ruiskun aikaansaaman sisääntuloaukon 34 sulkemiseksi tiiviisti solutiiviin tiivisteen muodostamiseksi.

Viitaten nyt kuviin 4A ja 4B kuvataan tämän keksinnön vaihtoehtoinen suoritusmuoto. Sen sijaan että olennaisilta osin esimuodostetaan ja/tai valetaan rengasmainen lisäosa, lisäosa 32 voi koostua pelkästään putken osasta, jolla on ulkokehän kiinnityspinta 56, joka "kuivatiivistetään" sisäpintaan 22 liimalla 42. Edullisesti lisäosan 32 tuottaa polyuretaaniputki, joka ulottuu ylhäällä membraanin 21 rengasmaisen reunaosan 41 yläpuolelle. Samoin liima 42 voi olla kaksiosainen polyuretaaniliima (esim. CasChem, 2-osainen Vorite/Polycin Adhesive).

Kuva 4A esittää, että putkimainen lisäosa 32 on varustettu avoimella putkella 34 solususpension ruiskuttamiseksi täyttöputkella (ei näytetty) tai vastaavalla. Putken poistamisen jälkeen avoin putki 34 suljetaan tiiviisti edullisesti sulattamalla onton membraanin yläpuolelle ulottuva putken yläosa, jolloin muodostuu sulatettu tiivistetulppaosa 57 (kuva 4B). Koska polyuretaani sulaa nopeasti ja on huono lämmönjohdin, yläosan kuumennusmenetelmä juottimella tai vastaavalla ei kuumenna merkitsevästi soluja eikä siten vaikuta niiden elinkykyisyyteen. Varotoimenpiteenä rengasmaisen lisäosan 32 sulatettu ylempi tiiviste 57 voidaa peittää akrylaattipolymeeritiivisteellä 58 (kuva 4B) tai vastaavalla

solutiiviin "kuivan" tiivisteen varmistamiseksi. Siten tässä konfiguraatiossa sekä sulatettu tiiviste 57 että polymeeritiiviste 58 muodostavat tulppaosan 35.

Putkimainen lisäosa 32 voisi lisäksi koostua muotoaan muuttavasta, oleellisesti ei-huokoisesta materiaalista, kuten silikonista. Tässä suoritusmuodossa, kuten kuvista 5A ja 5B parhaiten nähdään, avoin putki 34 voidaan voidaan sulkea tiiviisti työntämällä ruostumattomasta teräksestä, teflonista tai muusta polymeerista muodostettu pallonmuotoinen tulppaosa 35 sauvan 59 avulla lisäosan 32 avoimeen putkeen 34. Pallonmuotoisen tulppaosan 35 halkaisija on edullisesti suurempi kuin sekä avoimen putken 34 että ontelon 23 sisähalkaisija. Tällä tavalla tangon 59 työntäessä tulppaosaa 35 putkimaiseen lisäosaan 32, pallo laajentaa joustavasti lisäosan sisäänpäin olevaa pintaa 33 muodostaen sopivan solutiiviin tiivisteen. Tulppaosaa 35 työnnetään edullisesti koko matkan alas, kunnes se on asetettu membraanin 21 rengasmaisen reunaosan 41 välittömään läheisyyteen (kuva 5B). Liima (ei näytetty) voidaan sitten levittää putkeen 34 pallonmuotoisen tulppaosan 35 pitämiseksi paikallaan.

Tämän keksinnön muussa suoritusmuodossa, kuten kuvasta 6 parhaiten nähdään, rengasmaisen lisäosan 32 sisäänpäin olevan pinta 33, joka muodostaa avoimen putken 34, voidaan kierteyttää. Putken tiivistämiseksi voidaan tuottaa kierteitetty tulppaosa 35 tai ruuvi, joka sopii mainitun pinnan kierteisiin. Samoin akrylaattipolymeeritiiviste 61 tai vastaava voi peittää ruuvimaisen tulppaosan 35 päätä solutiiviin "kuivan" tiivisteen varmistamiseksi ja lisäksi tasaisemman yläpinnan tuottamiseksi.

Tämä suoritusmuoto voidaan valmistaa kiinnittämällä esivalmistettu kierteitetty osa membraanin päähän tai valamalla lisäosa suoraan membraanin päähän. Tässä järjestelyssä ei tarvita liimoja, koska lisäosa valetaan suoraan membraaniin. Valettu lisäosa käsittää edullisesti olennaisilta osin ei-huokoisen polyuretaanin tai vastaavan. Kuvan 6 suoritusmuoto kuvaa lisäksi sitä, että kiinnityspinta 43 voi toimia

yhdessä membraanin 21 ulospäin olevan kehäpinnan 68 kanssa muodostaen sen kanssa olennaisilta osin solutiiviin "kuivan" tiivistyskytkennän.

Kuva 7 osoittaa, että kierteitetty tulppaosa voi olla päätön ruuvin, kuten kuusiokoloruuvin muodostama tulppa 35, ollakseen tasoissa lisäosan yläpinnan kanssa siten, että se voi olla tasainen. Tässä suoritusmuodossa lisäosa 32 voi ulottua onton membraanin 21 rengasmaisen reunaosan 41 yli siten, että se muodostaa reunuksen 60 ylimääräisen liimatiivisteen 42 pidättämiseksi. Tämä varmistaa edelleen sopivaa "kuivaa" tiivistettä ei-huokoisen lisäosan ja huokoisen kuitumembraanin välillä.

Vielä muussa vaihtoehtoisessa suoritusmuodossa avoin putki 34 voi sisältää kartiomaisen osan 62 (kuva 8), joka on kalteva ylospäin ja muodostettu kooltaan sellaiseksi, että siihen sopii kartionmuotoinen tulppaosa 35, joka on muodostettu sopivasta materiaalista, kuten polymeerista tai elastista. Kartionmuotoinen tulppaosa 35 voi olla hankaustiukka kartiomaisessa putken osassa 62 tai se voidaan kiinnittää siihen käyttämällä edellä mainittuja liimoja. Kun tässä sovellutuksessa käytetään liimoja, on ymmärrettävää, että tulppaosan 35 materiaali on olennaisilta osin ei-huokoista, mikä helpottaa tulppaosan 35 tarttumista siihen. Lisäksi on ymmärrettävää, että tulppaosa 35 ja samanmuotoinen putken osa 62 voivat olla käytännöllisesti katsoen mitä tahansa sopivaa geometristä muotoa poikkeamatta tämän keksinnön todellisesta piiristä ja luonteesta. Vaihtoehtoisesti kartiomainen osa 62 voidaan tiivistää sopivalla liimalla.

Kuten kuvasta 9 parhaiten nähdään, lisäosa 32 voidaan muodostaa polymeerisesta, elastisuuden muistavasta materiaalista, joka kykenee kontrolloituun ja ennalta määrättyyn laajenemiseen ja/tai supistumiseen lasittumislämpötila-alueen, T_g, yläpuolella ja alapuolella. Polymeerisessa, elastisuuden muistavassa materiaalissa, jollainen on julkaistu esimerkiksi lähteessä Y. Shirai et al., "Development of Polymeric Shape Memory Material", Mitsubishi Technical Bulle-

tin n.184 (joukukuu 1988), materiaali voi osoittaa ja säilyttää tiettyjä rakenteellisia ja fysikaalisia ominaisuuksia lämpötilassa, joka on T_g:n yläpuolella, verrattuna ominaisuuksiin T_g-lämpötilassa. Samaten materiaali voi osoittaa ja säilyttää tiettyjä rakenteellisia ja fysikaalisia ominaisuuksia lämpötilassa, joka T_g:n alapuolella, verrattuna ominaisuuksiin T_g-lämpötilassa tai sen yläpuolella.

Esimerkiksi tämän keksinnön mukaisesti muistavasta materiaalista koostuva lisäosa 32 (kuva 9) voi osoittaa alempaa kimmokerrointa lämpötilassa, joka on T_g:n yläpuolella ja alapuolella, verrattuna sen kimmokertoimeen T_g:ssä. Siten lisäosa 32 voidaan valmistaa haluttuun muotoon ja poikkipinta-alaan (ei esitetty) ruumiinlämpötilassa (so. 37 °C eli 98,6°F, jonka materiaali säilyttää, kun laite 20 on implantoitu elimistöön), jolloin tämä poikkipinta-ala on suurempi kuin poikkipinta-ala (ei esitetty), joka on sisäpinnan 33 rajoittama toisessa päässä 31. Sitten lisäosa 32 voidaan jäähdyttää sen T_g-lämpötilaan, joka on edullisesti elimistön lämpötilan ja huoneenlämpötilan välillä, jolloin lisäosan muotoa voidaan muuttaa ja muotoilla se uudelleen siten, että sen poikkipinta-ala on pienempi kuin poikkipinta-ala, jonka sisäpinta sulkee sisäänsä toisessa päässä 31. Tämä pienempi ala helpottaa sen työntämistä ontelon sisääntuloaukkoon. Jäähdyttämällä materiaali edelleen alle T_g:n lämpötilaan, koska kimmokerroin alenee lämpötilassa, joka on T_g:n alapuolella tai yläpuolella, muotoaan muuttanut lisäosa 32 säilyttää muotonsa, kunnes se lämmitetään takaisin T_g-lämpötilaan. Kun lisäosa on työnnetty tämän ontelon 23 sisääntuloaukkoon ja lisäosa on lämmitetty uudelleen T_g-lämpötilaan, lisäosa palautuu takaisin rakenteelliseen muotoonsa ja fysikaalisiin ominaisuuksiinsa, joita se osoittaa lämpötilassa, joka on T_g:n yläpuolella. Sen vuoksi lisäosan poikkipinta-alan laajentamisen jälkeen kehän seinä 63 kiinnittyy tai tulee puristustiukaksi tiivistekosketuksessa ontelon 23 sisäseinää 33 vasten muodostaen sopivan solutiiviin kuivan tiivisteen. Lisäksi pitämällä materiaalia ruumiinlämpötilassa, materiaa-

lin muoto ja fysikaaliset ominaisuudet säilyvät myös.

On ymmärettävää, että ensimmäinen tiivistelaite 25 voi myös koostua elastisuuden muistavasta materiaalista. Tässä muodossa voi olla edullisesta tuottaa rengasmainen tukiosa 64 lähelle ensimmäisen pään 32 pohja-aukkoa, jonka poikkipinta-ala on pienempi kuin ontelon. Ensimmäisen tiivisteen 25 muistavasta materiaalista muodostuva lisäosa 67 voidaan sitten työntää onteloon 23 ja asettaa tukiosaa 64 vasten lähellä ensimmäistä päätä 30. Sitten materiaali voidaan lämmittää uudelleen lasittumislämpötilaan (T_g), jolloin halkaisija laajenee siten, että ulkokehän seinä 63 on puristustiukassa tiivistekontaktissa ontelon 23 sisäpintaa 33 vasten muodostaen sopivan solutiiviin kuivan tiivisteen niiden välille.

Johtuen alentuneesta kimmokertoimesta, kun materiaali on lämmitetty uudelleen ruumiinlämpötilaan, verrattuna kertoimeen lasittumislämpötilassa T_g), muistavaa materiaalia voidaan käyttää liekaosana 65, joka toimii kapselointilaitteen 20 ankkuroimiseksi vastaanottajaan. Siten lieka voidaan kiinnittää vastaanottajaan sopivalle alueelle ompeleella, kirurgisella hakasella tai vastaavalla. Lisäksi lieka 65 voi olla avuksi membraanikapselointilaitteen poistamisessa elimistöstä.

Kuva 10 esittää, että muistavasta materiaalista valmistettu lisäosa 32 voi myös toimia yhdessä oleellisesti eihuokoisen, putkimaisen liekalaitteen 65 kanssa, joka toimii sekä liekana että laitteena ontelon täyttämiseksi soluliuoksella (ei esitetty) avoimen putken 34 kautta. Tässä järjestelyssä avoin putki 34 voi olla solutiiviisti tiivistetty tulppaosalla (ei näytetty), joka koostuu muistavasta materiaalista, tai se voi olla tiivistetty edellä mainittujen menetelmien avulla siten, että on muodostunut "kuiva" tiiviste.

Lopuksi, kuten kuvasta 11 nähdään parhaiten, voidaan tuottaa polymeerinen, elastisuuden muistava, kupinmuotoinen kansi 66, joka osoittaa rakenteellisia ja fysikaalisia omi-

naisuuksia, jolloin laajenemisen sijasta lasittumislämpötilan T_g yläpuolella kansi 66 vetäytyy kokoon tai kutistuu lasittumislämpötilassa (T_g) ja ruumiinlämpötilassa likistäen membraanin 21 kannen 66 ja muistavasta materiaalista muodostuvan lisäosan 32 väliin tuottaen näin solutiiviin tiivisteen.

Viitaten nyt kuviin 12 ja 13 kuvataan tämän keksinnön oleellisesti litteä levykapselointilaitekonfiguraatio. Levylaitteen 20 edullisessa muodossa lisäosan 32 tuottaa suhteellisen ohut rengasmainen osa, jonka sisähalkaisijan muodostaa sisäpinta 48. Sisäänpäin oleva pinta 33 muodostaa sisääntuloaukon 34, joka johtaa varasto-onkaloon 23 siten, että onkalo voidaan täyttää elävien solujen liuoksella 24. Laite 20 on siten oleellisesti litteä levynmuotoinen kapselointilaite.

On kuitenkin ymmärrettävä, että rengasmainen lisäosa 32 voidaan muodostaa moniin muihin käytännöllisiin geometrisiin muotoihin poikkeamatta tämän keksinnön todellisesta hengestä ja luonteesta. Pääperiaate on, että lisäosan sisäpinta 48 on muodostettu siten, että se toimii yhdessä levymembraanien 21a ja 21 b sisäpintojen 22a ja 22b kanssa muodostaen varasto-onkalon 23. Esimerkiksi lisäosa 32 voi olla muodoltaan puolirengasmainen (ei näytetty) tai kiilanmuotoinen. Tämä konfiguraatio voi tehdä välttämättömäksi joko sidoskytkennän levymembraanien 21a ja 21b välillä solutiiviillä kuivalla tiivistystavalla tai yhden levymembraanin tuottamisen, jolloin se ulottuu renkaan ympäri solutiiviiksi kuivaksi tiivisteeksi sekä ensimmäisen kiinnityspinnan ja vastakkaisen toisen kiinnityspinnan kanssa (vastaa lisäosan 32 ensimmäistä kiinnityspintaa 43a ja vastakkaista toista kiinityspintaa 43b kuvassa 12).

Ulottuen säteittäin ulospäin lisäosan 32 ulkopinnasta 38 tai ulkokehästä on sisääntulokaulaosa 70, joka tuottaa osan putkesta 34, joka johtaa pituussuunnassa lisäosan läpi. Kuten kuvassa 12 on esitetty, onkaloon 23 voi päästä aukon 34 kautta. Vaikka kuvissa ei ole esitetty, kaulaosa 70 voi

olla yhtenäinen putkiosa, joka on yhtenäisenä kokonaisuutena valettu rengasmaiseen lisäosaan 32 valun aikana. Osuvasti samoin kuin edellisessa kongifuraatiossa lisäosa 32 on edullisesti jäykkä ja voi koostua monista materiaaleista, kuten polyuretaaneista, epokseista, silikoneista ja akrylaattipolymeereistä, kuten emäksisistä metoakrylaateista, syaaniakrylaateista, polymetyylimetakrylaatista ja poly(2-dimetyyliamino)etyylimetakrylaatista. Joissakin tapauksissa voi olla edullista koota lisäosa 32 elastista, kuten polyuretaanista, siten, että levylaitteen reunan ympärille muodostetun tiivisteen muotoa voidaan hiukan muuttaa implantaation helpottamiseksi tiettyihin paikkoihin kehossa.

Puoliläpäisevän, huokoisen membraanin muodostavat ensimmäinen levymembraani 21a ja toinen levymembraani 21b, jotka on asetettu vastakkain ja ovat tilan suhteen lisäosan 32 erottamia. Kuten aikaisemmin on mainittu, rengasmainen lisäosa 32 voi olla vain puolirengas tai kiilanmuotoinen rengas. Tässä järjestelyssä ainoastaan ensimmäisen levymembraanin 21a osat ovat tilan suhteen erillään toisen levymembraanin 21b osista (ei esitetty). Nämä kaksi levymembraania 21a ja 21b toimivat yhdessä lisäosan 32 vastaavien kiinnityspintojen kanssa ja ovat niitä vasten, jolloin muodostuu oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste lisäosan ja membraanien välille. Siten ensimmäisen membraanin sisäpinta 22a, toisen membraanin sisäpinta 22b ja lisäosan sisäpinta 33 muodostavat varasto-onkalon 23 elävien solujen liuoksen 24 säilyttämiseksi. Joissakin olosuhteissa voi olla edullista, että ensimmäisen levymembraanin 21a läpäisykyky on erilainen kuin toisen levymembraanin. Esimerkiksi voi olla toivottavaa säädellä ravinteiden virtaa membraanien läpi. Membraanien täytyy kuitenkin olla eläviä soluja läpäisemättömiä.

Tämän keksinnön mukaisesti muodostetaan solutiivis kuiva tiiviste asettamalla tai liikistämällä rengas 32 ensimmäisen ja toisen levymembraanin väliin rajakkain siten, että vastaavat sisäpinnat ovat lisäosan vastaavia sisäpintoja vasten. Valmistuksen aikana, kuten kuvasta 13 nähdään, ter-

moplastinen reunaosa 71 on edullisesti valettu kehälle lisäosan ulkopinnan 68 ympärille ja ensimmäisen ja toisen levymembraanin ulkoreunojen 72a ja 72 b ympärille muodostaen yhtenäisen yksikön. Tämä menetelmä muodostaa oleellisen solutiiviin "kuivan" tiivisteen kaikkien ulkoreunojen ympärille. Reunaosa 71 voi käsittää valetun polyuretaanin tai muun termoplastisen materiaalin, joka on yhteensopiva liitettäväksi lisäosan 32 ja levymembraanien 21a ja 21b kanssa. Vaihtoehtoisesti solutiivis kuiva tiiviste voidaan muodostaa käyttämällä liimaa, joka on biologisesti yhteensopiva ja oleellisesti myrkytön, kuten valon avulla kovettuva akrylaattipolymeeriliima, joka on mainittu edellä.

Samalla tavalla kuten ensimmäisessä konfiguraatiossa soluviljelyliuos 24 voidaan järjestää tai asettaa lisäosan 32 sisääntuloaukon 34 kautta työntämällä ruiskuneula tai vastaava aukon 34 läpi ja onteloon. Kun elävät solut on asetettu onkaloon 23, mikä tahansa jäljellä oleva liuos tai epäpuhtaudet, jotka ovat saattaneet olla kosketuksessa eihuokoisen lisäosan kaulaosan 70 sidospinnan 38 kanssa, voidaan poistaa helposti siten, että pinta saadaan "kuivaksi".

Kuten kuvasta 12 nähdään parhaiten, tulppaosa 35 on edullisesti tulppa, joka on liitetty tai kiinnitetty sidospintaan 38 kaulaosan 70 ulommassa päässä. Siten sisääntuloaukko 34 on täysin tiivistetty ja elävät solut 24 on kapseloitu varasto-onkaloon 23 vaikuttamatta niiden elinkykyisyyteen. Vaihtoehtoisesti kuten aikaisemmin on osoitettu, aukko 34 voidaan tiivistää levittämällä akryyliä tai vastaavaa sisääntuloaukkoon 34 tai sen päälle tai asettamalla kierteitetty tulppaosa aukkoon 34 (ei näytetty). Lisäksi lisäosa 32 voi sisältää keskuskokoonpanon (ei esitetty), kuten edellä on mainittu, jolloin mainitulla keskuskokoonpanolla on tiivisteosa, joka on muodostettu siten, että täyttöputki voidaan työntää sen läpi.

Tämän keksinnön muussa suoritusmuodossa, kuten kuvassa 16 on esitetty, kovettamattoman liiman muodostama helmi voidaan tuottaa onton kuitumembraanin 21 kehän ulkopinnan

ympärille lähelle toista avointa päätä 31, jolloin muodostuu liimarengas 80, joka muodostaa solutiiviin "kuivan" tiivisteen membraanin kanssa kovettamisen jälkeen. Kun elävät solut on asetettu varasto-onkaloon käyttäen edellä mainittua tekniikkaa, voidaan muodostaa solutiivis "kuiva" tiiviste toisen avoimen pään 31 päälle kovettamisen jälkeen käyttämällä ylimääräistä liimakantta 81 pään ympärille, joka sitoutuu liimarenkaaseen 80.

Tässä järjestelyssä vaikka liimarenkaan 80 ei tarvitse olla täysin kovetettu, kun liimakansi 81 liitetään siihen, on ymmärrettävää, että liimarenkaan 80 täytyy olla riittävästi kovetettu solutiiviin "kuivan" tiivisteen muodostamiseksi membraanin kanssa.

Tämän keksinnön muun näkökohdan mukaisesti tuotetaan menetelmä onton kuitumembraanilaitekonfiguraation muodostamiseksi, joka tuottaa biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan yksilöön. Menetelmä käsittää vaiheet, joissa (a) tuotetaan lisäosa 32, joka käsittää sisääntuloaukon 34, joka johtaa lisäosan läpi ulkopinnasta 39 sisäpintaan 48; ja (b) tuotetaan läpäisyselektiivinen, huokoinen membraani 21, jolla on sisäpinta 22, joka toimii yhdessä lisäosan sisäpinnan 48 kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa varasto-onkalosta 23. Seuraavassa vaiheessa (c) muodostetaan oleellisesti solutiivis, ensimmäinen kuiva tiiviste membraanin 21 ja lisäosan 32 kiinnityspinnan 43 välille; ja (d) täytetään tai sijoitetaan onteloon 23 sisääntuloaukon 34 kautta elävät solut 24, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön. Membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseen tarvittavien solujen välillä. Viimeinen vaihe käsittää (d) solutiiviin toisen tiivisteen muodostamisen lisäosan sisääntuloaukkoon 34 tuottamalla tulppaosa 35, joka on muodostettu toimimaan yhdessä lisäosan 32 sidospinnan 38 kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi sen kanssa. Kuten edellä on osoitettu, tulppaosa voidaan tuottaa sulattamalla ulompi

pää, tiivistämällä pää biologisesti yhteensopivalla liimalla, tukkimalla avoin putki liitäntätulpalla tai vastaavalla.

Kuten kuvista 1A - 1C parhaiten nähdään, täyttövaihe voidaan toteuttaa kuljettamalla täyttöputki 54 sisääntuloaukon tai avoimen putken 34 läpi. Sen jälkeen ontelo 23 voidaan täyttää elävien solujen liuoksella. Lisäksi kun on tuotettu kapeneva keskuskokoonpano 44, tämä keksintö voi käsittää ylimääräiset vaiheet, joissa täyttöputki 54 kuljetetaan tiivisteosan 50 ja kanavan 46 läpi ja tukemalla täyttöputken 54 alapää 73 ylöspäin olevaa kannatinosaa 74 vasten, joka on kotelon 45 rajoittama ja on muodostettu täyttöputken 54 asettamiseksi sitä vasten. Tämä estää täyttöputken 54 pääsyn lisäosan avoimeen putkeen 34. Kun elävät solut 24 on saatettu täyttöputkesta onkaloon 23, murretaan hauras kaulaosa 55 hauraalta alueelta keskuskokoonpanon 44 erottamiseksi lisäosasta 32, mikä saa aikaan avoimen putken jäämisen paljaaksi. Keskuskokoonpanon erottamisen jälkeen tuotetaan tulppaosa 35 paljaan avoimen putken päälle tulppaosan toimisessa lisäosan sidospinnan kanssa (lisäosan ulompi pää 38 ja/tai lisäosan sisäänpäin oleva pinta 33) solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi mainitun pinnan kanssa.

On tuotettu toinen menetelmä levykapselointilaitteen 20 (kuva 12) muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön. Menetelmä käsittää vaiheet, joissa a) asetetaan lisäosa 32 ensimmäisen läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin 21a ensimmäisen sisäpinnan 22a ja toisen läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin 21b toisen sisäpinnan 22b väliin ja (b) muodostetaan ensimmäinen oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste ensimmäisen membraanin 21a ja lisäosan 32 ensimmäisen kiinnityspinnan 43 välille. Lisäksi tämä menetelmä käsittää toisen oleellisesti solutiiviin kuivan tiivisteen muodostamisen toisen membraanin 21b ja lisäosan 32 toisen kiinnityspinnan 43b välille. Lisäosan sisäpinta 48, ensimmäisen membraanin sisäpinta 22a ja toisen membraanin sisäpinta 22b rajoittavat yhdessä varasto-onkaloa 23. Sitten elävien solujen liuos 24

täytetään tai asetetaan varasto-onkaloon 23 sisääntuloaukon 34 kautta, jota rajoittaa lisäosan sisäänpäin oleva pinta 33, joka johtaa onteloon 23. Menetelmä käsittää kolmannen tiivisteen muodostamisen lisäosan sisääntuloaukkoon 34 tuottamalla tulppaosa 35, joka muodostaa yhdessä lisäosan 32 sidospinnan 38 kanssa oleellisesti solutiiviin tiivistyskytkennän.

Tämän keksinnön tuottamana vaihe, jossa muodostetaan ensimmäinen oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste (b) ja toinen oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste (c), toteutetaan valamalla termoplastinen reunaosa 71 ensimmäisen levymembraanin, toisen levymembraanin ja lisäosan ulkoreunojen 72a, 72b ja 68 ympärille. Valettu reunaosa 71 valaa ulkoreunat yhteen muodostaen yhtenäisen yksikön ja tuottaen oleellisesti solutiiviin kuivan tiivisteen.

Kuten aikaisemmin on mainittu, liekaosa voi sisältyä asennettuna lisäosaan ja toimii kapselointilaitteen ankkuroimiseksi vastaanottajaan ompeleen, kirurgisen hakasen tai vastaavan avulla. Kuten kuvassa 17 on esitetty, liekaosa 65 on asennettu lisäosan 32 päähän liekayhdistimen 84 tuen avulla hankaustiukasti lisäosan 32 ja lie'an 65 sisäpintojen 33 ja 85 kanssa. Tämä järjestelmä sallii sen, että lie'an ulkohalkaisija on oleellisesti samanlainen kuin lisäosan ulkohalkaisija. Siten tämä helpottaa kapselointilaitteen asettamista paikalleen kanyylin tai vastaavan avulla. Lisäksi laitteen takertuminen kudokseen sen poistamisen aikana voidaan minimoida tai sitä voidaan vähentää. Lisäksi tämä järjestely voidaan liittää mihin tahansa edellä esitetyistä muista suoritusmuodoista, jotka käsittävät tulppaosan.

Tässä suoritusmuodossa kun ontelo on täytetty soluliuoksella (ei esitetty) avoimen putken 34 kautta, yhdistimen 84 toinen pää voi olla hankaustiukasti lisäosan putkessa 34 jolloin sen vastakkainen pää työntyy ylos lisäosan 32 ulommasta päästä. Tämä yhdistimen vastakkainen pää on tehty myös kooltaan hankaustiukaksi putkimaisen liekaosan 65 putkeen 86 lisäosan liittämiseksi liekaan. Siten yhdistin 84 ei muodos-

ta vain putken 34 tulppaa tai solutiivistä tiivistettä, vaan se toimii myös yhdistävänä laitteena liekaosan 65 osan kanssa. Lisäksi vaikka yhdistin on edullisesti hankauskytkennässä liekaosan putken ja lisäosan putken sisäpintojen kanssa, on ymmärrettävää, että yhdistin voidaan liimata lisäosaan ja liekaan poikkeamatta tämän keksinnön todellisesta hengestä ja luonteesta.

Edullisesti yhdistintä 84 on työnnetty lisäosan putkeen 34 sen ura-alueeseen 87 saakka, joka sijaitsee liekaosan ja lisäosan välissä olevassa liitoksessa. Tässä liitokseкssa biologisesti yhteensopiva liima 88 levitetään edullisesti putken ja yhdistimen väliin putken 34 tiivistämiseksi edelleen solutiiviiksi ja liekaosan asentamiseksi kiinteästi tai liittämiseksi lisäosaan. Ura-alue 87 on edullisesti renkaanmuotoinen ja muodostaa vastaanottavan alueen liimalle 88, jotta se voi virrata uraan joutuakseen kosketukseen lisäosan putken 34 ja liekaosan putken 86 sisäpintojen 33 ja 85 kanssa.

Yhdistin 84 käsittää edullisesti renkaiden sarjan 89 vastakkaisessa päässä, mikä parantaa hankaustiukkaa asennusta sisäpintaan 85, joka muodostaa putken 86. On ymmärrettävää, että yhdistimen 84 molempien päiden ulkohalkaisijat ovat kooltaa hiukan suurempia kuin lisäosan putken 34 ja liekaosan putken 86 sisähalkaisijat hankaustiukkuuden tekemiseksi mahdolliseksi niiden välillä. Yhdistin on suhteellisen jäykkä muodostaen tuen lisäosan ja liekaosan välille. Lisäksi laitteen kuvauksen parantamiseksi yhdistin 84 koostuu edullisesti röntgensäteitä läpäisemättömästä aineesta, kuten titaanista.

Kuvat 18A ja 18B esittävät vielä tämän keksinnön kapselointilaitteen 20 muuta suoritusmuotoa, jossa putkimainen lisäosa 32 on yleisesti taipuisa ja asetettu membraanin 21 toiseen avoimeen päähän 30. Samoin kuin muissa suoritusmuodoissa taipuisa lisäosa 32 käsittää sisäänpäin olevan pinnan 33, joka muodostaa avoimen putken 34, ja kiinnityspinnan 43 solutiiviissä "kuivassa" tiivistyskytkennässä membraanin 21

kanssa lähellä toista avointa päätä 30. Lisäosan sidospinta 75 ja tukipinta 76 toimivat yhdessä liuottimen levittämisen jälkeen sidospinnalle ja mahdollisesti tukipinnalle ja sitten pesunesteen levittämisen jälkeen pinnoille solutiiviin "märän" tiivistyskytkennän muodostamiseksi pintojen jouduttua kosketukseen toistensa kanssa lisäosan avoimen putken 34 tiivistämiseksi.

Tämän suoritusmuodon edullisessa muodossa lisäosa 32 on matalan durometrikovuuden omaava polyuretaaniputki, kuten TECOFLEX® yhtiöltä THERMEDICS®. Muihin sopiviin biologisesti yhteensopiviin polymeereihin voivat sisältyä polymetyylimetyakrylaatti, polykarbonaatti, polypropeeni, silikoni tai edellä mainittujen seokset.

Kuten kuvista 18A ja 18B nähdään, putkimaisen lisäosan 32 kiinnityspinta 43 on ulospäin ja muodostaa oleellisen solutiiviin "kuivan" tiivisteen membraanin sisäpinnan 22 kanssa. Liimakerros, kuten kaksiosainen polyuretaaniliima (esim. CasChem, 2-osainen Vorite/Polycin Adhesive) tai muu biologisesti yhteensopiva liima, saatetaan lisäosan kiinnityspinnan 43 ja membraanin sisäpinnan 22 väliin "kuiva"-tiivistyksen edistämiseksi. On tietysti ymmärrettävää, että lisäosa 22, samoin kuin muissa suoritusmuodoissa, voisi olla kuiva tiiviste, joka on asennettu membraanin 21 ulkopintaan tai ulompaan päähän poikkeamatta tämän keksinnön todellisesta hengestä tai luonteesta.

Kapselointilaite 20 käsittää onton kuidun, jolla on ainakin yksi avoin pää ja ainakin yksi joustava lisäosa 32 tai 32', jotka on määrä tiivistää solutiiviisti. Toinen kahdesta lisäosasta voi olla joko "märkä"-tiivistetty tai "kuiva"-tiivistetty ennen elävien solujen liuoksen 24 saattamista laitteeseen. Kuva 18B esittää, että lisäosan 32 sisäänpäin oleva pinta 33 käsittää sekä sidospinnan 75 ja tukipinnan 76 vastakkain. Siten kun liuotin ja pesuneste on kummallekin pinnalle, kosketus niiden välille saadaan puristamalla lisäosan 32 ulkopinta yhteen.

Aluksi liuotin aiheuttaa tyypillisesti turpoamisen

polymeerin pinnassa. Edullisesti liuotin voidaan valita sterilointinesteenä, kuten 70-%:isena etanoliliuoksena, joka osittain liuottaa kiinnityspintaa ja tukipintaa (so. sisäpintaa 22) yhdistämistä varten. Saattaminen alttiiksi etanoliliuokselle erottaa polymeeriketjuja tehden mahdolliseksi vastakkaisten yhdistymisen kovettamisen aikana. Muita liuottimia, kuten isopolypropanolia, voidaan käyttää riippuen siitä, mikä polymeeri on valittu lisäosan valmistamiseksi.

On ymmärrettävää, että liuotin ei vaikuta kuitumembraanimateriaaliin tai on sen suhteen ei-liuotin. Siten vaikka lisäsosan sisäänpäin olevat pinnat 33 (so. sidospinta ja tukipinta) liukenevat, liuotin ei vaikuta olennaisilta osin ontelon 23 tuottavaan sisäpintaan 22. Edullisesti liuotin ultrasuodattuu membraanin 21 huokosten läpi, kun liuotin kulkee membraanin ontelon 23 läpi sisäänpäin olevien pintojen "kostuttamiseksi". Tätä käytetään kostuttavan aineen poistamiseksi huokosista ja laitteen steriloimiseksi ennen elävien solujen liuoksen 24 saattamista laitteeseen.

Sen jälkeen kun pinnat on saatettu alttiiksi liuottimen vaikutukselle, alttiina olleet pinnat huuhdellaan pesunesteellä. Tämä neste valitaan siten, että se on lisäosan suhteen ei-liuotin, ja se saostaa liuenneet alttiina olleet pinnat pienitiheyksiseksi kolmiulotteiseksi rakenteeksi. TECOFLEX®:n tapauksessa tämä saa aikaan läpinäkyvän putken muuttumisen maidonvalkeaksi. Tällainen muutos on seurausta putken saostumisesta liuoksesta aggregaateiksi, jotka taivuttavat näkyvää valoa. Edullisesti pesuneste on vesi tai fysiologinen puskuriliuos, kuten Hanks'in puskuroitu suolaliuos.

Valmistetut lisäosan päät puristetaan sitten tai liitistetään yhteen pinseteillä, pihdeillä tai vastaavilla, mikä saa aikaan sidospinnan 75 joutumisen kosketukseen tukipinnan 76 kanssa. Toisaalta näiden pienitiheyksisten pintojen kosketus tekee mahdollisesti merkittävän molemminpuolisen ketjujen lomittumisen tai "hitsautumisen" pysyvään sau-

mattamoon bomogeeniseen irtomateriaaliin vesipitoisissa olosuhteissa ja ilman lämmön käyttöä.

Ymmärretään, että solutiivis tiiviste voidaan muodostaa taittamalla tai laskostamalla taipuisa lisäosa 32 siten, että lisäosan ulkopinnat (so. ulompi sidospinta ja ulompi tukipinta) joutuvat kosketukseen "hitsausta" varten.

Lisäksi on tuotettu menetelmä tämän tiivistetyn, implantoitavan onton membraanikapselointilaitteen 20 muodostamiseksi, menetelmän käsittäessä vaiheet, joissa (a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani 21, joka käsittää sisäpinnan 22, joka rajoittaa varasto-onkaloa 23, ja yhden avoimen pään 30, joka tuottaa pääsyn onkaloon 23; ja (b) muodostetaan solutiivis, ensimmäinen kuiva tiiviste membraanin 21 avoimeen päähän 30 membraanin ja taipuisan lisäosan 32 kiinnityspinnan 43 välille. Menetelmä käsittää lisäksi (c) ontelon 23 täyttämisen avoimen putken 34 kautta elävillä soluilla, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön; ja (d) solutiiviin toisen tiivisteen muodostamisen lisäosan avoimeen putkeen 34. Tämä toinen tiiviste muodostetaan a) saattamalla liuottimen vaikutukselle alttiiksi sekä sidospinta 75 että tukipinta 76; (2) altistamisvaiheen jälkeen pesemällä sidospinta 75 ja tukipinta 76 pesunesteellä ja (3) pesuvaiheen jälkeen saattamalla sidospinta 75 ja tukipinta 76 kosketukseen toistensa kanssa solutiiviin toisen tiivisteen muodostamiseksi avoimen putken 34 tiivistämiseksi.

Edullisesti altistusvaihe ja pesuvaihe toteutetaan kuljettamalla liuotinneste ja sen jälkeen pesuneste ensimmäisen lisäosan 32 avoimen putken ja onkalon 23 läpi, joista mainitut nesteet poistuvat avoimien huokosten läpi. Tämä menetelmä ultrasuodattaa edullisesti kuitumembraanin.

Lisäksi altistusvaihe ja pesuvaihe toteutetaan edullisesti ennen onkalon täyttövaihetta siten, että kun elävien solujen liuos 24 on saatettu onkaloon, lisäosa voidaan liitistää yhteen "märän" solutiiviin tiivisteen saamiseksi.

Patenttivaatimukset

1. Tiivistetty, implantoitava kapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite sisältää lisäosan, joka käsittää sisääntuloaukon, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan; läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sisäpinnan kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa niiden välillä olevasta varasto-onkalosta, jolloin mainittu membraani on oleellisesti solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun lisäosan kiinnityspinnan kanssa; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja mainitut solut kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ja tulppaosan, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa lähinnä mainittua sisääntuloaukkoa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi sen kanssa mainitun sisääntuloaukon sulkemiseksi tiiviisti.

2. Tiivistetty, implantoitava, ontto membraanikapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää läpäisyselektiivisen, onton, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yksi avoin pää; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja mainitut solut kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; tiivistyslaitteen mainitun membraanin mainitussa ainakin yhdessä päässä, jolloin tiivistyslaite käsittää lisäosan, jolla on sisäänpäin oleva pinta, joka rajoittaa avointa putkea, joka johtaa mainittuun onkaloon,

jolloin mainitulla lisäosalla on kiinnityspinta solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun membraanin kanssa lähinnä mainittua vähintään yhtä avointa päätä; ja tulppaosan, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa mainitun avoimen putken sulkemiseksi tiiviisti.

3. Tiivistetty, implantoitava, ontto membraanikapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää läpäisyselektiivisen onton, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa onkaloa; elävät solut järjestettynä mainittuun onkaloon ja mainitut solut kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ensimmäisen tiivistyslaitteen ja toisen tiivistyslaitteen mainitun membraanin vastaavassa ensimmäisessä päässä ja vastaavassa toisessa päässä, jolloin mainittu toinen tiivistyslaite käsittää oleellisesti ei-huokoisen tulppaosan, jolla on suurempi poikkipinta-ala kuin poikkiala, jota rajoittaa mainitun membraanin sisäpinta lähinnä mainittua toista päätä, ja on puristustiukka solutiiviissä kuivassa tiivisteessä membraanin sisäpinnan kanssa.

4. Esitäyttökokoonpano tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi, joka tuottaa biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu esitäyttökokoonpano käsittää läpäisyselektiivisen, onton, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja ainakin yksi avoin pää, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainittuun varasto-onkaloon saatettujen solujen välillä, jolloin mainitut aineet tarvitaan mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi; tiivistyslaitteen mainitun membraanin mainitussa yhdessä

avoimessa päässä, jolloin se sisältää lisäosan, jolla on kiinnityspinta, joka on muodostettu membraanin kiinnittämiseksi solutiiviillä kuivalla tiivistystavalla, jolloin mainittu lisäosa sisältää ulomman hauraan kaulosan, joka on ulospäin mainitusta ainakin toisesta päästä ja rajoittaa keskusputkea, joka johtaa mainittuun onkaloon; keskuskokoonpanon, joka on yhdistetty mainittuun kaulaosaan ja rajoittaa kanavaa, joka on yhteydessä ja linjassa mainitun keskusputken kanssa, jolloin mainittu kokoonpano käsittää tiivisteosan, joka on mainitussa kanavassa ja muodostettu siten, että täyttöputki voi kulkea sen läpi mainittujen solujen saattamiseksi mainitun lisäosan keskusputken läpi mainittuun onkaloon, jolloin mainittu keskuskokoonpano voidaan erottaa valikoivasti mainitusta lisäosasta mainitun hauraan kaulaosan murtamisen jälkeen, jolloin mainittu erottaminen saa aikaan mainitun keskusputken paljastumisen; ja tulppaosan, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa mainitun paljaana olevan keskusputken tukkimiseksi.

5. Tiivistetty, implantoitava, ontto membraanikapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää läpäisyselektiivisen, onton, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yksi avoin pää; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja mainitut solut kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; tiivistyslaitteen mainitun membraanin ainakin yhdessä avoimessa päässä, jolloin mainittu tiivistyslaite käsittää tulppavälikappaleen, joka on lähinnä mainitun toisen pään mainittua membraanin sisäpintaa ja lisäksi se käsittää joustavan, elastisen, yleensä kupinmuotoisen kannen, joka sopii tiukasti mainitun ainakin yhden avoimen pään

päälle solutiiviissä tiivistyskytkennässä mainitun membraanin kanssa.

6. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) tuotetaan lisäosa, joka käsittää sisääntuloaukon, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan;

(b) tuotetaan läpäisyselektiivinen, huokoinen membraani, jolla on sisäpinta, joa toimii yhdessä mainitun lisäosan sisäpinnan kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa niiden välillä olevasta varasto-onkalosta;

(c) muodostetaan oleellisesti solutiivis, ensimmäinen kuiva tiiviste membraanin ja mainitun lisäosan kiinnityspinnan välille;

(d) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon mainitun sisääntuloaukon kautta elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ja

(e) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste mainittuun lisäosan sisääntuloaukkoon tuottamalla tulppaosa, joka on muodostettu toimimaan yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen sen kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän.

7. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani, joka käsittää sisäpinnan, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yhden avoimen pään, joka johtaa onkaloon;

(b) muodostetaan solutiivis, ensimmäinen kuiva tiiviste mainitun membraanin mainittuun avoimeen päähän membraanin ja lisäosan kiinnityspinnan välille, jolloin lisäosa käsittää sisäänpäin olevan pinnan, joka rajoittaa avointa putkea, joka johtaa mainittuun onkaloon;

(c) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon mainitun avoimen putken kautta elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ja

(d) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste mainittuun lisäosan avoimeen putkeen tuottamalla tulppaosa, joka on muodostettu toimimaan yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen sen kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän.

8. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa;

(b) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä;

(c) työnnetään tulppaosa mainitun membraaniin mainittuun onkaloon johtavaan avoimeen päähän, jolloin mainittu tulppaosa on muodostettu polymeerisesta, elastisuuden muistavasta materiaalista ja on tunnettu ensimmäisestä poikkipinta-alasta ensimmäisessä lämpötilassa, jolloin se on pie-

nempi kuin mainittua putken avointa päätä lähellä olevan mainitun membraanin sisäpinnan määrittelemä poikkipinta-ala, ja toisesta poikkipinta-alasta toisessa lämpötilassa, jolloin se on suurempi kuin mainitun membraanin poikkipinta-ala, jolloin mainittu toinen lämpötila on yksilön ruumiinlämpötila;

jolloin mainittu tulppaosa pakotetaan puristustiukkaan suhteeseen mainitun membraanin sisäpinnan kanssa solutiiviin tiivisteen muodostamiseksi sen kanssa.

9. Tiivistetty, implantoitava membraanikapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää ensimmäisen läpäisyselektiivisen, huokoisen, levymembraanin, jolla on ensimmäinen sisäpinta; toisen läpäisyselektiivisen, huokoisen, levymembraanin, joka on erillään mainitusta ensimmäisestä membraanista ja jolla on toinen sisäpinta vastakkaiseen suuntaan mainitun ensimmäisen sisäpinnan kanssa; lisäosavälikappaleen, joka on asetettu mainitun ensimmäisen ja mainitun toisen membraanin väliin ja jossa on sisääntuloaukko, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan, jolloin mainitun ensimmäisen membraanin sisäpinta, mainitun toisen membraanin sisäpinta ja mainitun lisäosan sisäpinta rajoittavat yhdessä varasto-onkaloa, ja mainittu ensimmäinen membraani ja mainittu toinen membraani on molemmat asennettu mainitun lisäosan vastaaviin kiinnityspintoihin oleellisesti solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä; elävät solut, jotka on järjestetty mainittuun varasto-onkaloon ja kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu ensimmäinen membraani ja toinen membraani sallivat aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ja tulppaosan, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa lähinnä mainittua sisääntuloaukkoa muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa mainitun sisääntuloaukon sulkemiseksi

tiiviisti.

10. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan kapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) asetetaan oleellisesti ei-huokoinen lisäosavälikappale, jolla on sisäpinta ja ulkopinta, ensimmäisen läpäisyselektiivisen huokoisen membraanin ensimmäisen sisäpinnan ja toisen läpäisyselektiivisen huokoisen membraanin toisen sisäpinnan väliin;

(b) muodostetaan ensimmäinen oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste mainitun ensimmäisen membraanin ja mainitun lisäosan ensimmäisen kiinnityspinnan välille;

(c) muodostetaan toinen oleellisesti solutiivis kuiva tiiviste mainitun toisen membraanin ja mainitun lisäosan toisen kiinnityspinnan välille, jolloin mainittu lisäosan sisäpinta, mainitun ensimmäinen membraanin sisäpinta ja mainittu toinen membraanin sisäpinta toimivat yhdessä rajoittaen varasto-onkaloa;

(d) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon mainittuun onkaloon johtavan mainitun sisääntuloaukon kautta, joka ulottuu mainitun lisäosan ulkopinnasta mainitun lisäosan sisäpintaan, elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu ensimmäinen membraani ja mainittu toinen membraani sallivat aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä;

(d) muodostetaan kolmas tiiviste mainittuun lisäosan sisääntuloaukkoon tuottamalla tulppaosa, joka on muodostettu toimimaan yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen oleellisesti solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa.

11. Tiivistetty, implantoitava kapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi

yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää itsetiivistyvän lisäosan, joka on muodostettu materiaalista, jonka läpi ruiskuneula voi tunkeutua, jolloin muodostuu sisääntuloaukko, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan, jolloin mainitun lisäosan materiaali on lisäksi riittävän kimmoisaa mainitun sisääntuloportin sulkemiseksi solutiiviisti, kun mainittu neula vedetään siitä pois; läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sisäpinnan kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa niiden välillä olevasta varasto-onkalosta, jolloin mainittu membraani on oleellisesti solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun lisäosan kiinnityspinnan kanssa; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja ne kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä.

12. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yksi avoin pää, joka johtaa mainittuun varasto-onkaloon;

(b) levitetään ensimmäinen kovettamaton liima lähinnä mainittua avointa päätä olevan mainitun membraanin ulkokehälle kovettamattoman liimarengaslisäosan muodostamiseksi sen ympärille;

(c) kovetetaan mainittua kovettamatonta liimarengasta riittävässä määrin oleellisesti solutiiviin ensimmäisen kuivan tiivisteen muodostamiseksi mebraanin ulkokehän ja liimarenkaan välille;

(b) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä;

(c) levitetään toinen kovattamaton liima sillä tavalla, että se peittää mainitun yhden avoimen pään ja on tarttumiskosketuksessa mainitun liimarenkaan kanssa ja

(d) kovetetaan mainittu toinen kovettamaton liima kansiosan muodostamiseksi, joka toimii yhdessä mainitun kovetetun liimarengaslisäosan sidospinnan kanssa solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi sen kanssa.

13. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan, onton membraanikapselointilaitteen täyttämiseksi elävillä soluilla, jotka kykenevät tuottamaan biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan yksilöön, jolloin mainittu kapselointilaite käsittää lisäosan, jolla on sisääntuloaukko, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan, ja läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sisäpinnan kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa mainitusta varasto-onkalosta niiden välillä, jolloin mainittu lisäosa on solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun membraanin kanssa, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

A) kuljetetaan täyttöputki, joka on muodostettu kooltaan sellaiseksi, että se ulottuu mainitun sisääntuloaukon läpi, mainittuun sisääntuloaukkoon asemaan, joka on lähellä mainittua varasto-onkaloa;

B) saatetaan elävät solut mainitusta täyttöputkesta mainittuun onkaloon;

C) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste mainittuun lisäosan sisääntuloaukkoon tuottamalla tulppaosa, joka on muodostettu toimimaan yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa muodostaen solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa.

14. Tiivistetty, implantoitava kapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite käsittää läpäisyselektiivisen onton, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yksi avoin pää; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja mainitut solut kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; taipuisan lisäosan, joka on asetettu mainitun membraanin ainakin yhteen avoimeen päähän ja jolla on sisäänpäin oleva pinta, joka rajoittaa avointa putkea, joka johtaa mainittuun onkaloon; jolloin mainitulla lisäosalla on kiinnityspinta solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun membraanin kanssa lähellä mainittua ainakin yhtä avointa päätä, jolloin mainittu lisäosa käsittää lisäksi sidospinnan ja tukipinnan, jotka toimivat yhdessä, sen jälkeen kun liuotin on levitetty ainakin toiselle sidospinnasta ja tukipinnasta ja kun pesuneste on levitetty mainitulle toiselle pinnoista, solutiiviin tiivistyskytkennän muodostamiseksi mainittujen pintojen jouduttua kosketukseen keskenään mainitun avoimen putken sulkemiseksi tiiviisti.

15. Menetelmä tiivistetyn, implantoitavan onton membraanikapselointilaitteen muodostamiseksi biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) tuotetaan läpäisyselektiivinen, ontto, huokoinen membraani, jolla käsittää sisäpinnan, joka rajoittaa varasto-onkaloa, ja vähintään yhden avoimen pään, joka tuottaa sisäänpääsyn mainittuun onkaloon;

(b) muodostetaan solutiivis ensimmäinen kuiva tiiviste mainitun membraanin mainittuun avoimeen päähän membraanin ja joustavan lisäosan kiinnityspinnan välille, jolloin lisä-

osa käsittää sisäänpäin olevan pinnan, joka rajoittaa avointa putkea, joka johtaa mainittuun onkaloon;

(c) täytetään tai järjestetään mainittuun onkaloon mainitun avoimen putken kautta elävät solut, jotka kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; ja

(d) muodostetaan solutiivis toinen tiiviste mainittuun lisäosan avoimeen putkeen

1) saattamalla liuottimelle alttiiksi ainakin toinen mainitun joustavan lisäosan sidospinnasta ja tukipinnasta; ja

2) mainitun altistamisvaiheen jälkeen saatetaan mainitut sidospinta ja mainittu tukipinta kosketukseen toistensa kanssa mainitun solutiiviin toisen tiivisteen muodostamiseksi mainitun avoimen putken sulkemiseksi tiiviisti.

16. Tiivistetty, implantoitava kapselointilaite biologisesti aktiivisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi yksilöön, t u n n e t t u siitä, että mainittu kapselointilaite sisältää lisäosan, joka käsittää sisääntuloputken, joka johtaa mainitun lisäosan läpi ulkopinnasta sisäpintaan; läpäisyselektiivisen, huokoisen membraanin, jolla on sisäpinta, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sisäpinnan kanssa rajoittaen ainakin oleellista osaa niiden välillä olevasta varasto-onkalosta, jolloin mainittu membraani on oleellisesti solutiiviissä kuivassa tiivistyskytkennässä mainitun lisäosan kiinnityspinnan kanssa; elävät solut järjestettynä mainittuun varasto-onkaloon ja kykenevät erittämään biologisesti aktiivista tuotetta tai tuottamaan valitun biologisen toiminnan yksilöön, jolloin mainittu membraani sallii aineiden kulun yksilön ja mainitun biologisen tuotteen tai toiminnan tuottamiseksi tarvittavien solujen välillä; tulppaosan, joka toimii yhdessä mainitun lisäosan sidospinnan kanssa lähellä mainittua sisääntuloputkea muodostaen

solutiiviin tiivistyskytkennän sen kanssa mainitun sisääntuloputken sulkemiseksi tiiviisti; ja liekaosan, joka on kytketty mainittuun lisäosaan.

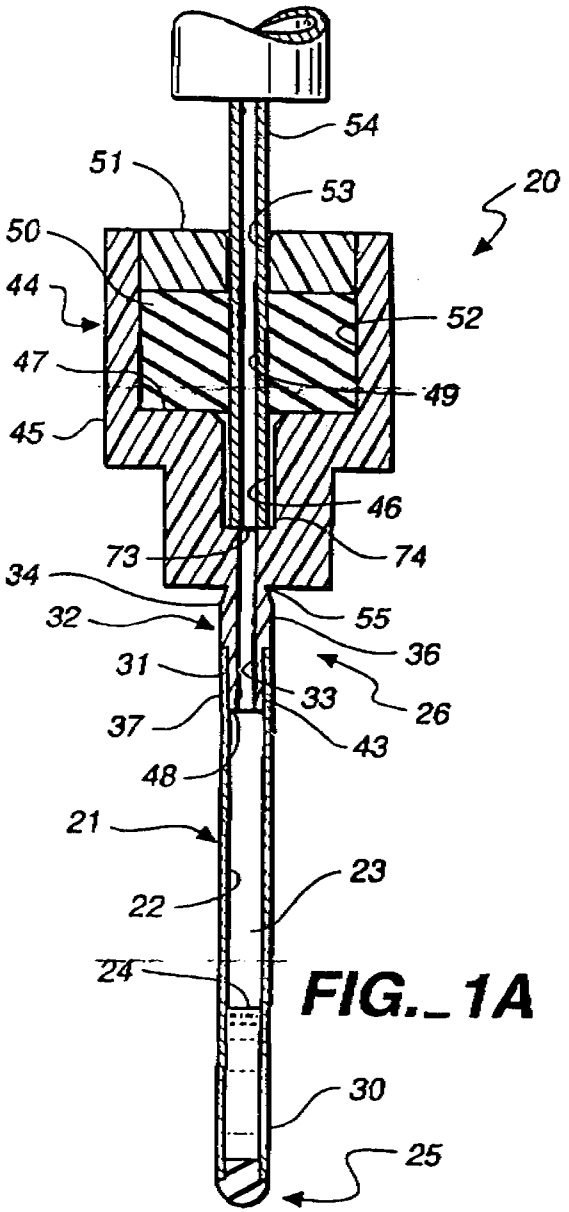
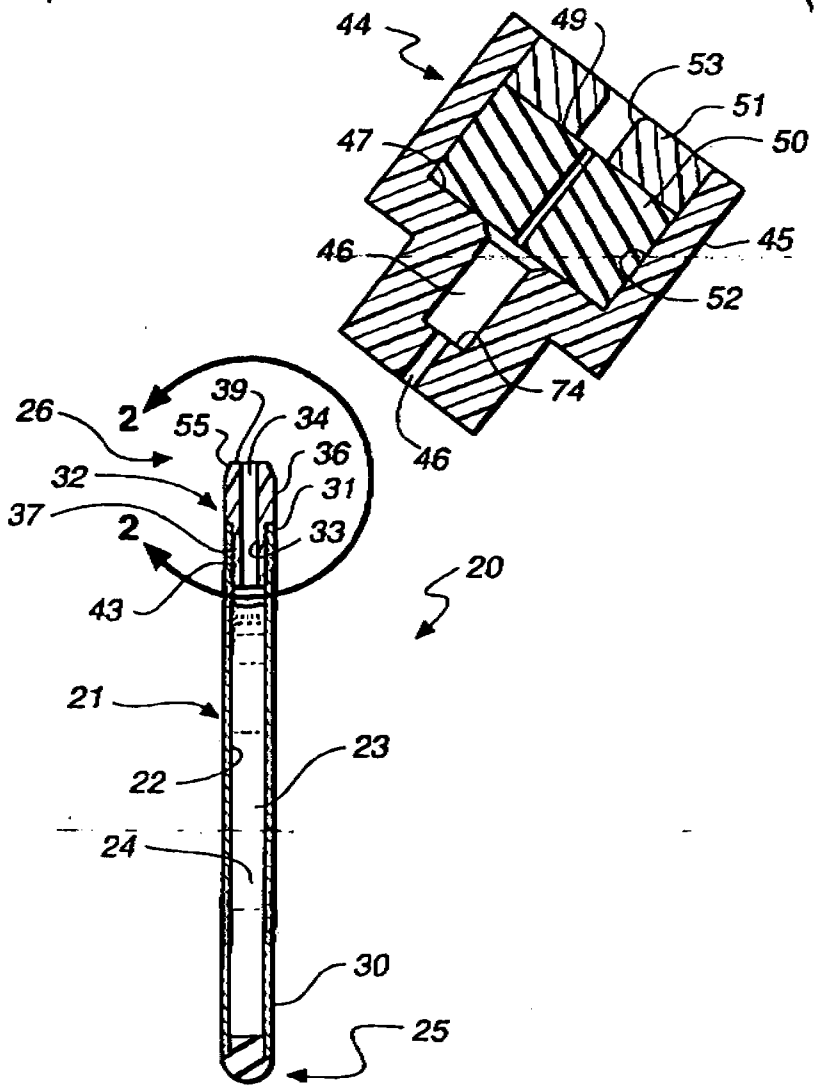


FIG._1A

FIG._1B



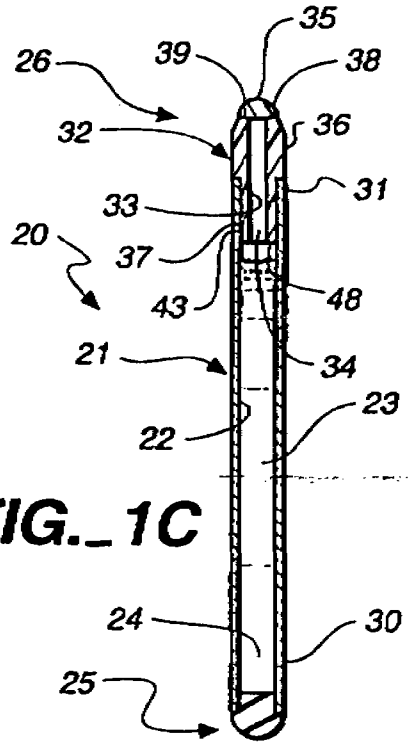


FIG._1C

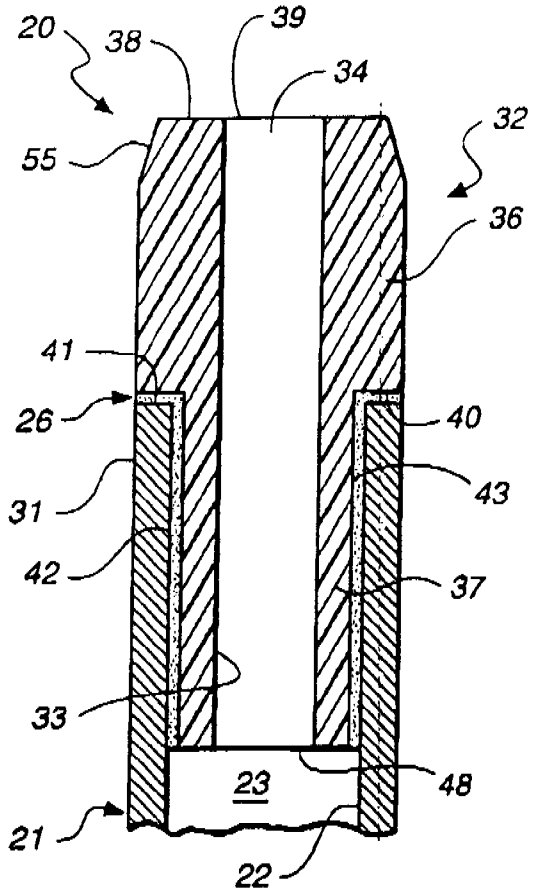


FIG._2

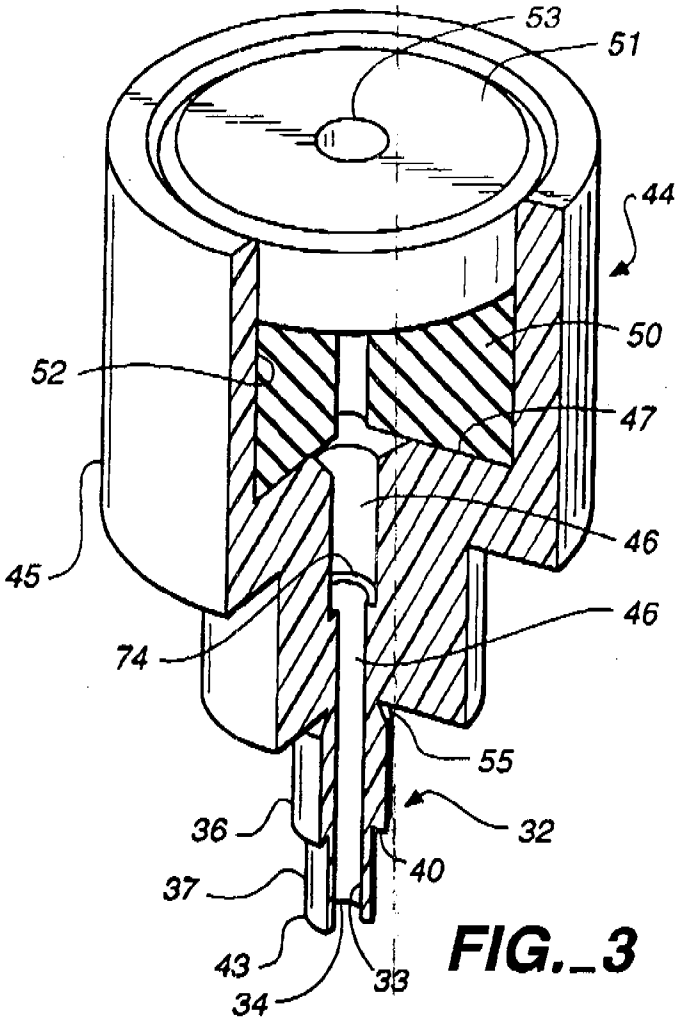


FIG._3

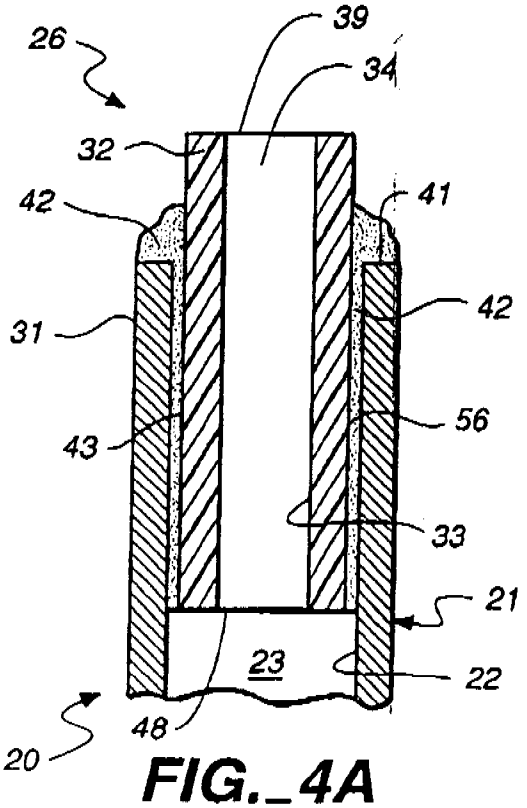


FIG._4A

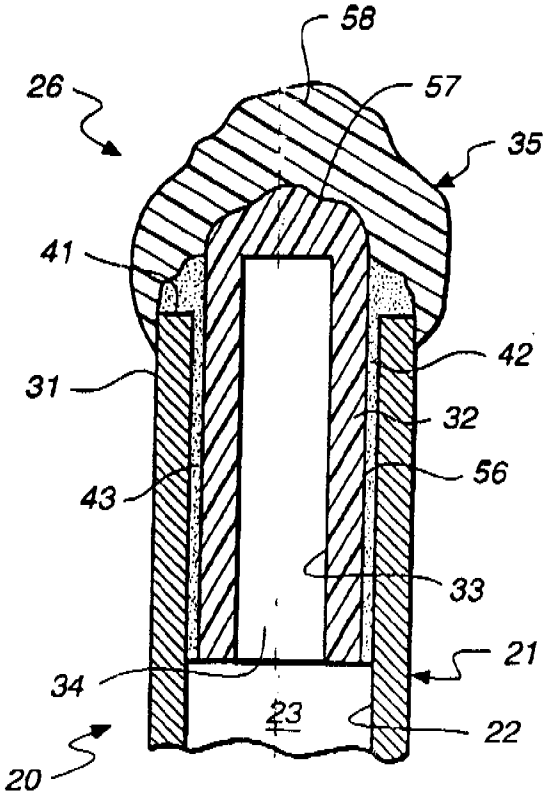


FIG._4B

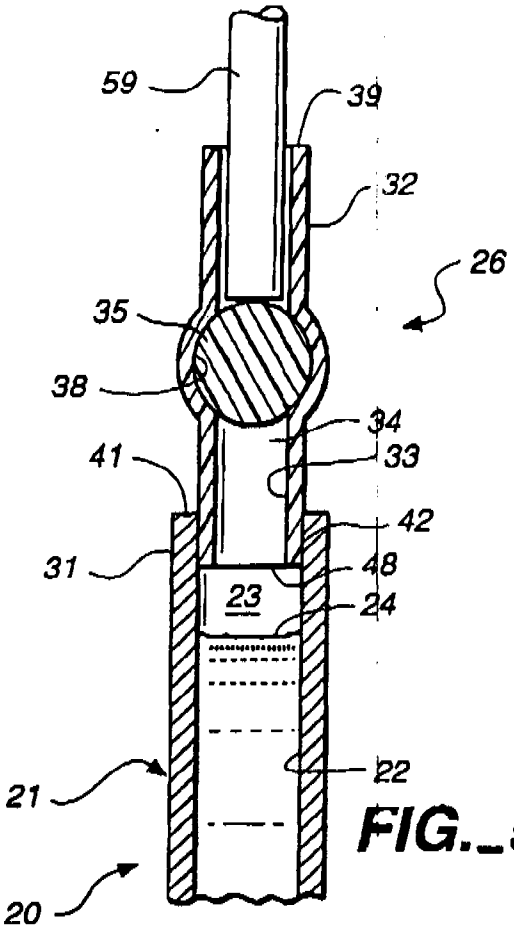


FIG._5A

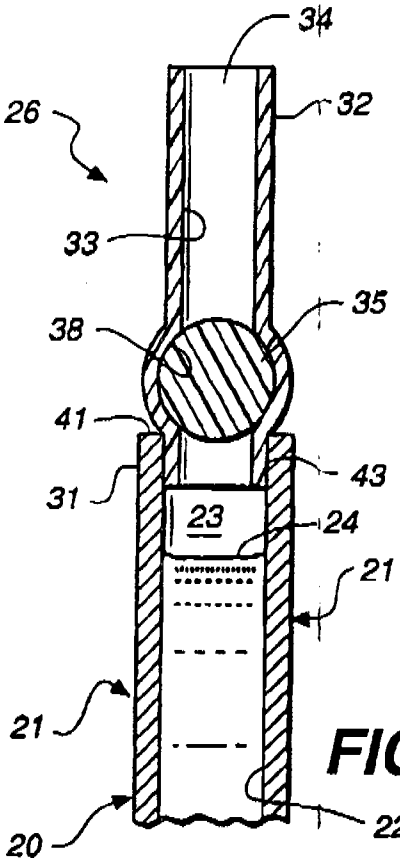


FIG._5B

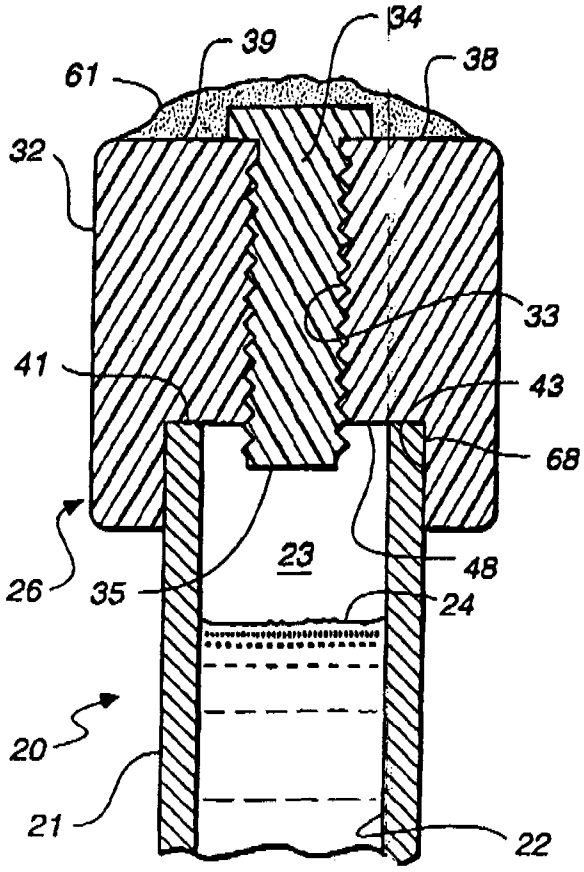


FIG._6

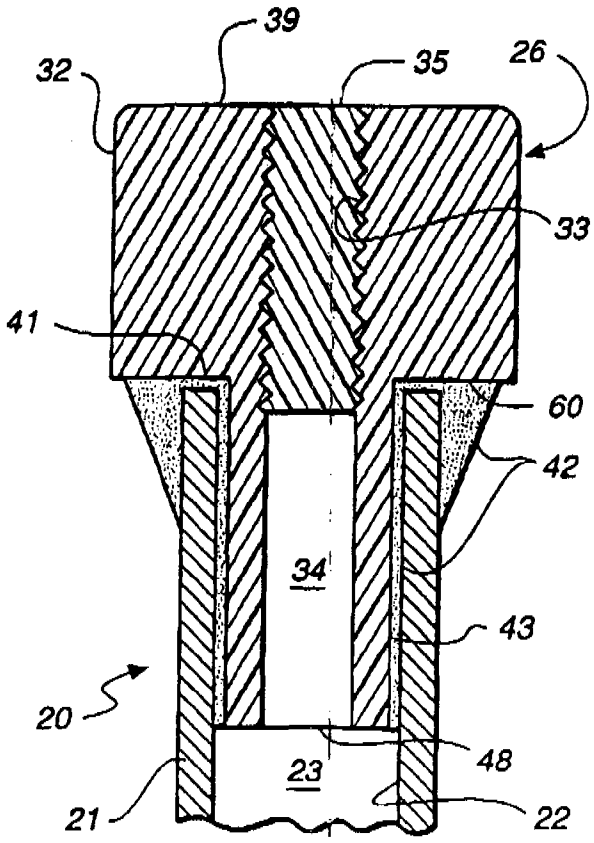


FIG._7

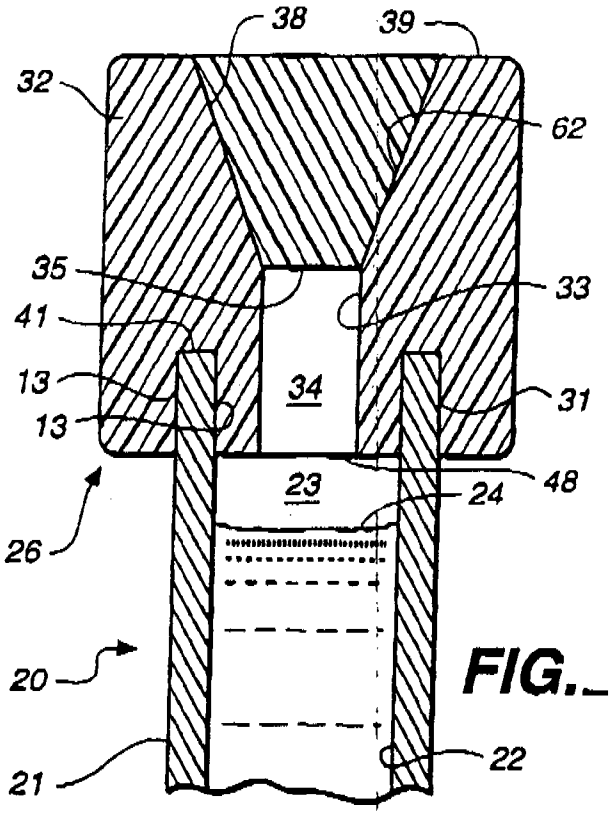


FIG._8

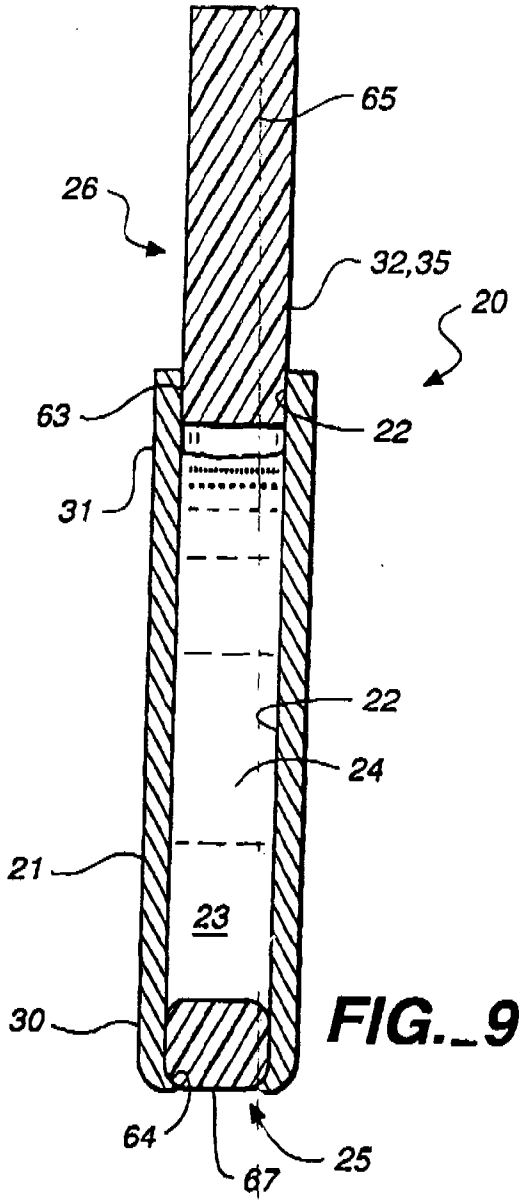


FIG._9

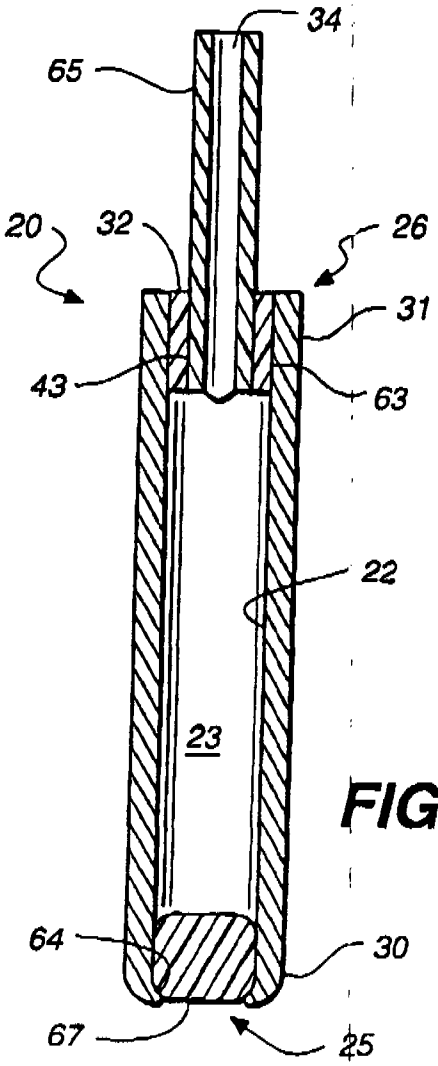


FIG._10

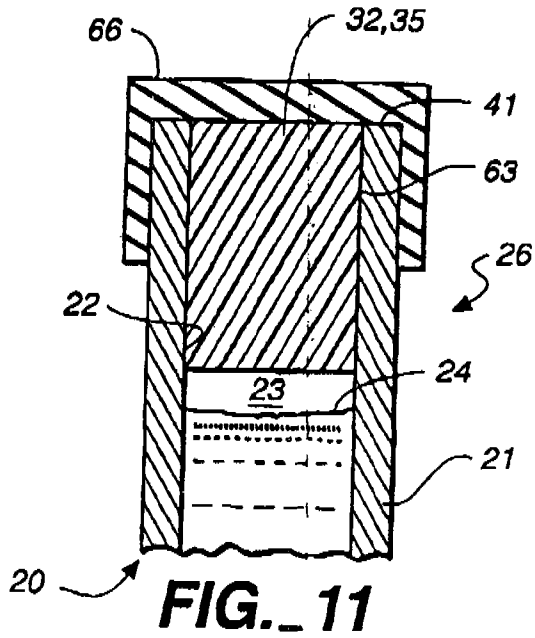


FIG._11

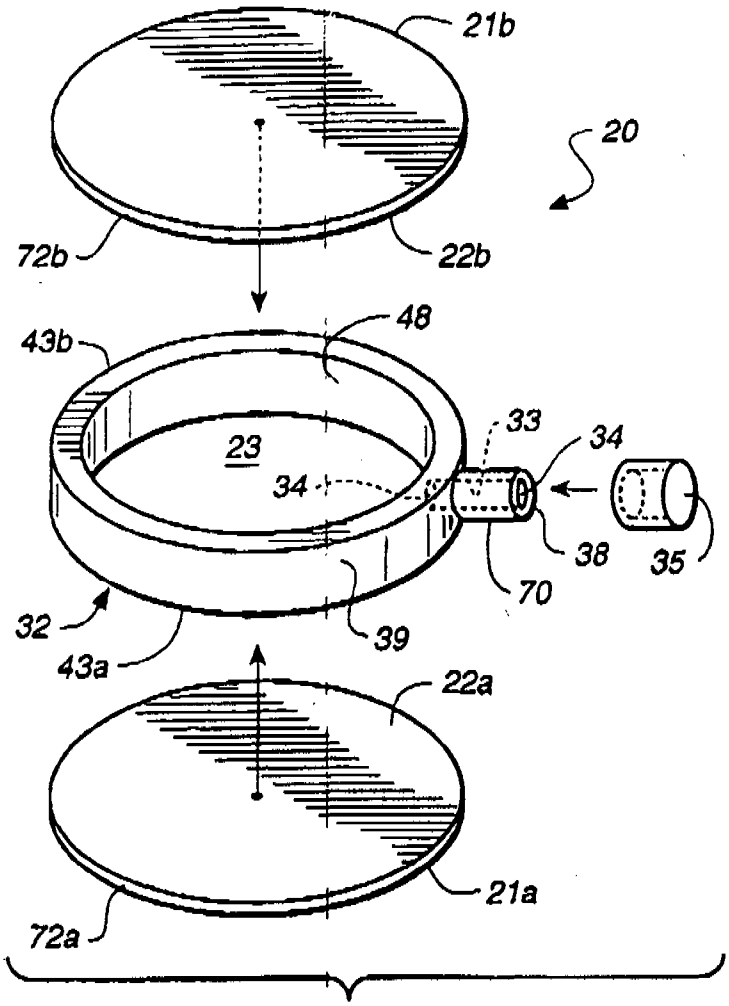


FIG._12

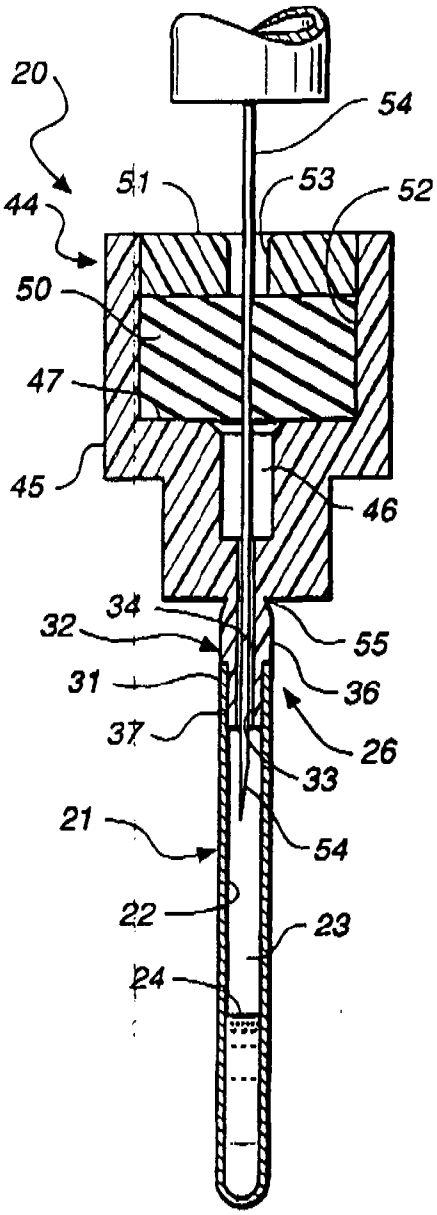


FIG._14

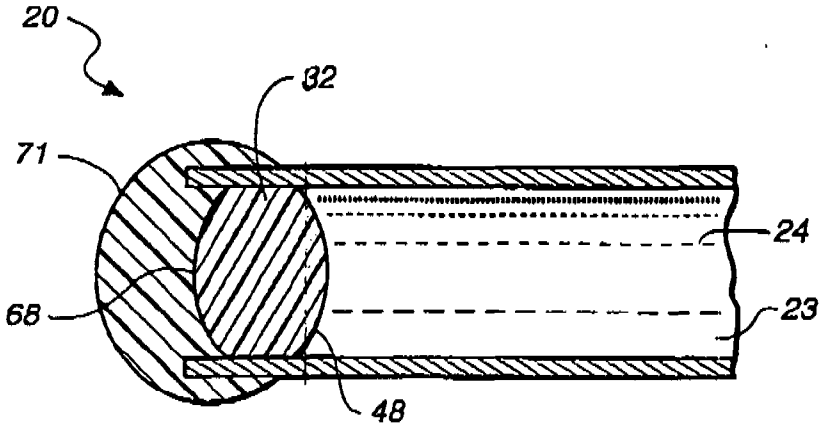


FIG._13

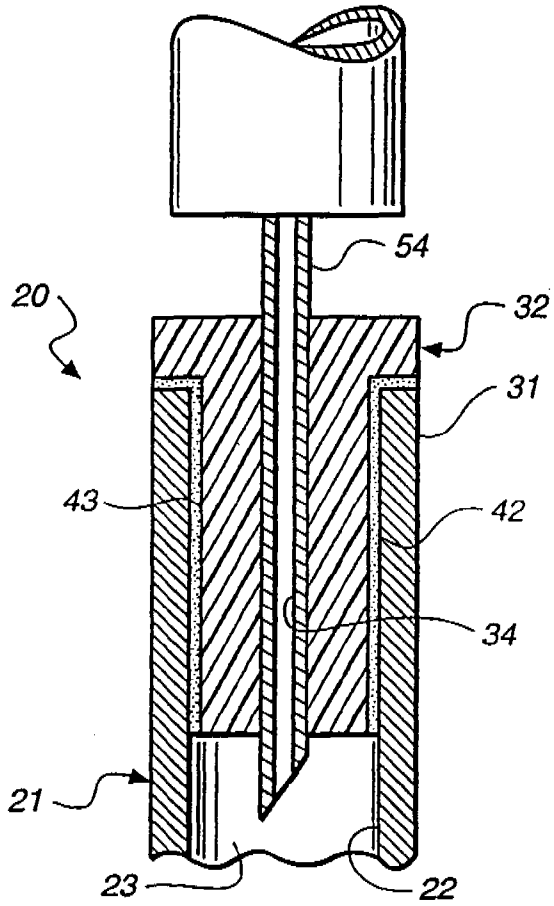


FIG._15

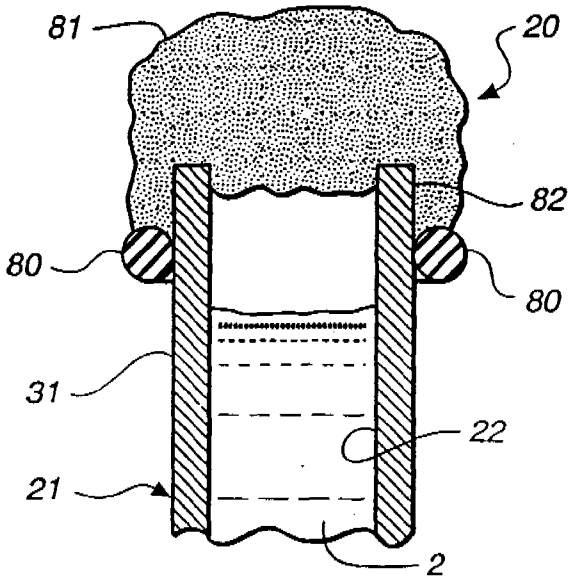


FIG._16

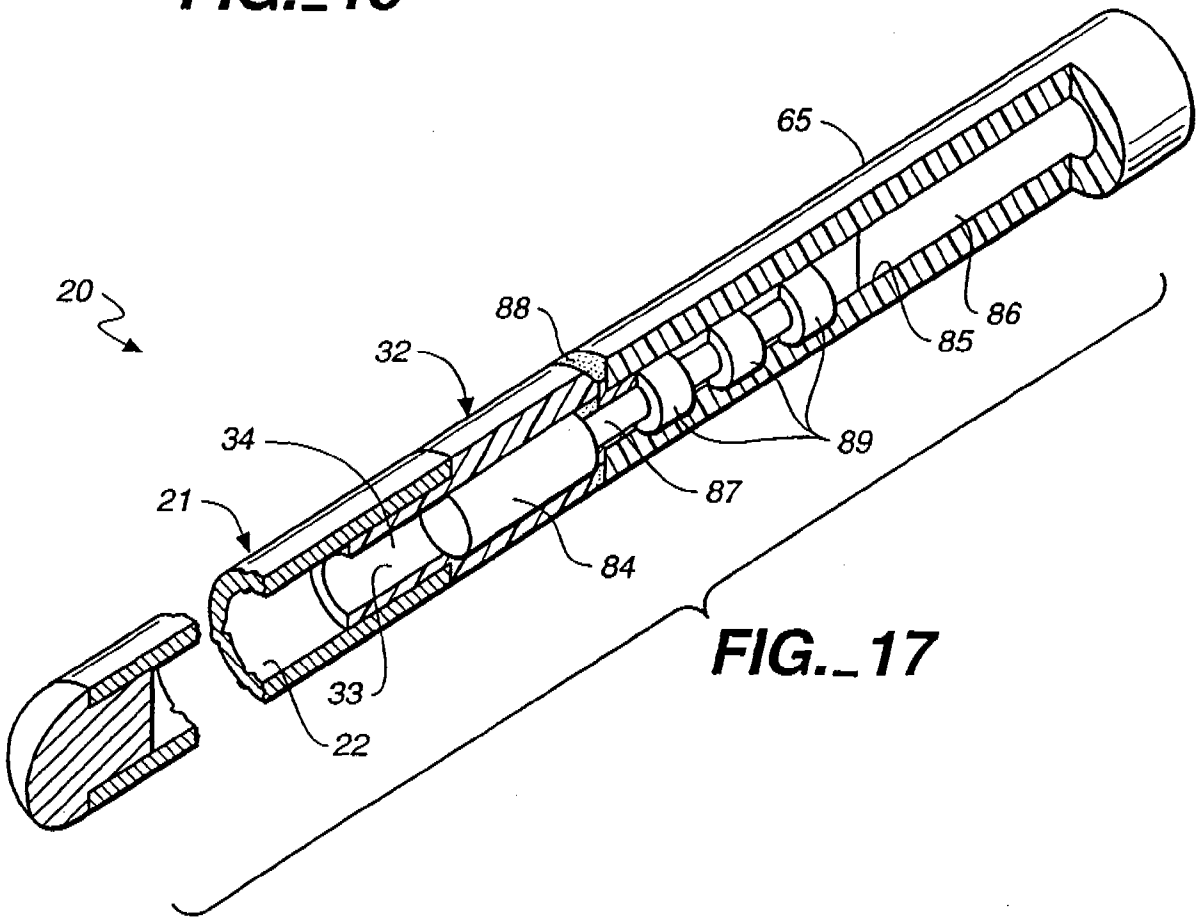


FIG._17

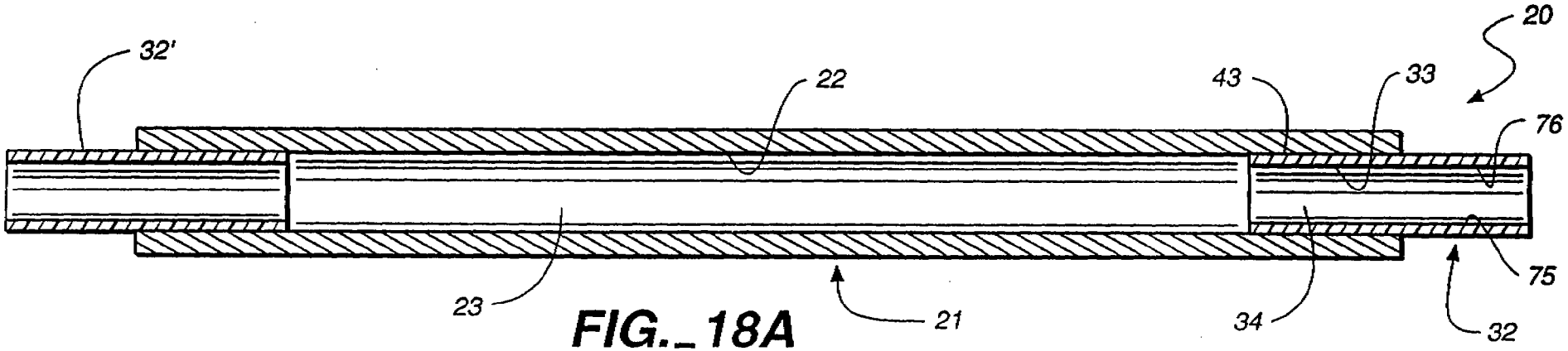


FIG._18A

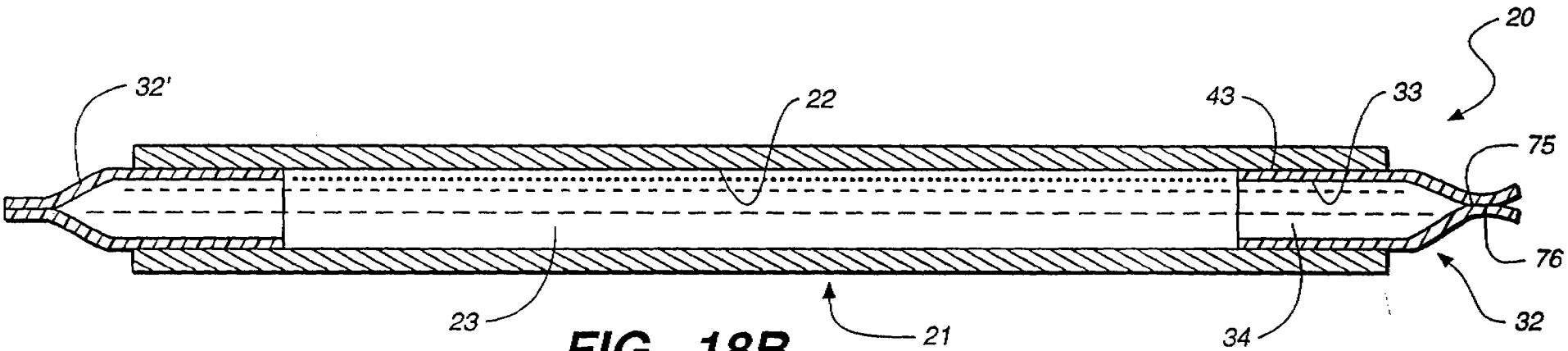


FIG._18B