(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116710155 A
(43)申请公布日 2023.09.05

(21)申请号 202180087916.3
(22)申请日 2021.10.28
(30)优先权数据
2020-180919 2020.10.28 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.06.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2021/039818 2021.10.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/092198 JA 2022.05.05
(71)申请人 株式会社可乐丽
地址 日本冈山县仓敷市酒津1621番地
(72)发明人 小林悟朗 川越雅子 绫野贤
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 高旭轶 林毅斌
(51)Int.Cl.
A61L 27/18(2006.01)

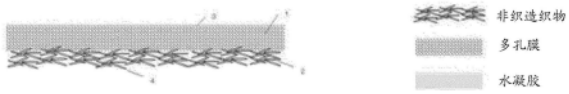
权利要求书2页 说明书15页 附图3页

(54)发明名称

免疫隔离装置

(57)摘要

本发明的一个目的涉及提供一种大包囊免疫隔离装置,其可以容易地取出,不破裂,并适用于改进移植所需的生理活性物质的扩散效率,同时保持免疫隔离效果。本发明提供一种免疫隔离装置,其包含用于被移植材料的包埋室,所述包埋室被免疫隔离膜覆盖。



CN 116710155 A

1.一种免疫隔离装置,其包括用于被移植材料的包埋室,所述包埋室被免疫隔离膜覆盖。

2.根据权利要求1所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜包括选自纤维结构、多孔膜和水凝胶的至少两个成员。

3.根据权利要求1所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜是多层膜,其包括选自纤维结构层、多孔膜层和水凝胶层的至少两个层。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜抑制免疫应答细胞和免疫系统体液因子进入包埋室。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜阻断免疫应答细胞的渗透并具有50%或更高的胰岛素和葡萄糖渗透率和30%或更低的免疫系统体液因子渗透率。

6.根据权利要求5所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜具有50%或更高的胰岛素和葡萄糖渗透率,和10%或更低的免疫系统体液因子渗透率。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜具有1MPa或更高的拉伸强度。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜包括纤维结构层,和在所述纤维结构层上形成的多孔膜层和/或水凝胶层。

9.根据权利要求1至7中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜包括多孔膜层和在所述多孔膜层上形成的水凝胶层。

10.根据权利要求1至8中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜可通过以下获得:将聚合物原材料施加到用作基材的纤维结构上,以在纤维结构的短纤维之间形成多孔膜。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜可通过以下获得:将水溶胶溶液直接施加到用作基材的纤维结构上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化。

12.根据权利要求1至9中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜可通过以下获得:将水溶胶溶液直接施加到用作基材的多孔膜上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化。

13.根据权利要求1至10和12中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜包含乙烯-乙烯醇共聚物的多孔膜。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述水凝胶包含基于聚乙烯醇的聚合物。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜的最外层表面包含乙烯-乙烯醇共聚物。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜的最外层表面由乙烯-乙烯醇共聚物的纤维结构形成,并被平滑压缩。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜具有10μm或更高且300μm或更低的厚度。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包

含水凝胶和多孔膜的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包含纤维结构和多孔膜的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

20.根据权利要求1至19中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包含纤维结构和水凝胶的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

免疫隔离装置

技术领域

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年10月28日提交的日本专利申请No.2020-180919(其公开经此引用并入本文)的优先权。本发明涉及免疫隔离装置。

背景技术

[0003] 免疫隔离装置已被开发为一种无需施用免疫抑制剂而进行细胞移植治疗的手段。特别地,在担心癌变风险、移植细胞的功能降低等的源自iPS细胞的体细胞的移植中,大包囊免疫隔离装置(マクロカプセル化免疫隔離デバイス)被认为是一种有效的方法,因为可以确认移植部位并且可以更换装置。

[0004] 作为大包囊免疫隔离装置所需的重要功能如下:细胞或细胞簇可以以分散状态均匀固定而不聚集;允许氧气和/或营养成分容易地渗透移植细胞;由细胞释放的并且是治疗效果所需要的预期生理活性物质(细胞因子、激素、生长因子等)可以容易地根据细胞响应进行释放,并且可以防止免疫应答细胞和免疫应答因子的渗透;并且移植装置具有优异的生物相容性,并且不太可能粘附到周围组织,并且不太可能诱发炎症反应,如肉芽形成。

[0005] 已经研究了许多使用多孔膜的免疫隔离装置,但是具有如下问题,例如由于蛋白质吸附到多孔膜材料上而导致渗透率降低、由于纤维化而导致渗透率降低以及由于粘附到周围组织而导致渗透率降低。

[0006] 当直径超过500μm时,认为会诱导细胞簇等的内部坏死。为了容易维持包埋细胞向受者的植入和释放生理活性物质,必须适当地控制这种装置的总厚度,并且希望构成装置的免疫隔离膜尽可能薄。另一方面,为了移植到体内,必须改进膜的强度和耐久性以防止装置破裂或扭曲。但是,同时实现膜厚度的减小和耐久性的改进二者并不容易。

发明内容

[0007] 技术问题

[0008] 本发明的一个目的是提供一种大包囊免疫隔离装置,其在长期移植中可以容易地取出,不破裂,并适用于改进移植所需的生理活性物质的扩散效率,同时保持免疫隔离效果。

[0009] 本发明的另一个目的是提供一种发明,其实现优异的生物相容性而不干扰被移植材料,如细胞和细胞簇的植入,并同时实现装置中扩散距离的减小和耐久性的改进,同时保持免疫隔离性质。

[0010] 对问题的解决方案

[0011] 本发明提供以下免疫隔离装置。

[0012] [1]

[0013] 一种免疫隔离装置,其包括用于被移植材料的包埋室,所述包埋室被免疫隔离膜覆盖。

[0014] [2]

[0015] 根据[1]所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜包括选自纤维结构、多孔膜和水凝胶的至少两个成员。

[0016] [3]

[0017] 根据[1]所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜是多层膜，其包括选自纤维结构层、多孔膜层和水凝胶层的至少两个层。

[0018] [4]

[0019] 根据[1]至[3]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜抑制免疫应答细胞和免疫系统体液因子进入包埋室。

[0020] [5]

[0021] 根据[1]至[4]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜阻断免疫应答细胞的渗透并具有50％或更高的胰岛素和葡萄糖渗透率和30％或更低的免疫系统体液因子渗透率。

[0022] [6]

[0023] 根据[5]所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜具有50％或更高的胰岛素和葡萄糖渗透率，和10％或更低的免疫系统体液因子渗透率。

[0024] [7]

[0025] 根据[1]至[6]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜具有1MPa或更高的拉伸强度。

[0026] [8]

[0027] 根据[1]至[7]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜包括纤维结构层，和在所述纤维结构层上形成的多孔膜层和/或水凝胶层。

[0028] [9]

[0029] 根据[1]至[7]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜包括多孔膜层和在所述多孔膜层上形成的水凝胶层。

[0030] [10]

[0031] 根据[1]至[8]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜可通过以下获得：将聚合物原材料施加到用作基材的纤维结构上，以在纤维结构的短纤维之间形成多孔膜。

[0032] [11]

[0033] 根据[1]至[10]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜可通过以下获得：将水溶胶溶液直接施加到用作基材的纤维结构上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化。

[0034] [12]

[0035] 根据[1]至[9]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜可通过以下获得：将水溶胶溶液直接施加到用作基材的多孔膜上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化。

[0036] [13]

[0037] 根据[1]至[10]和[12]中任一项所述的免疫隔离装置，其中所述免疫隔离膜包括

乙烯-乙烯醇共聚物的多孔膜。

[0038] [14]

[0039] 根据[1]至[13]中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述水凝胶包含基于聚乙烯醇的聚合物。

[0040] [15]

[0041] 根据[1]至[14]中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜的最外层表面包含乙烯-乙烯醇共聚物。

[0042] [16]

[0043] 根据[1]至[15]中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜的最外层表面由乙烯-乙烯醇共聚物的纤维结构形成,并被平滑压缩。

[0044] [17]

[0045] 根据[1]至[16]中任一项所述的免疫隔离装置,其中所述免疫隔离膜具有10μm或更高且300μm或更低的厚度。

[0046] [18]

[0047] 根据[1]至[17]中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包含水凝胶和多孔膜的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

[0048] [19]

[0049] 根据[1]至[18]中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包含纤维结构和多孔膜的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

[0050] [20]

[0051] 根据[1]至[19]中任一项所述的免疫隔离装置,其中形成所述免疫隔离膜的包含纤维结构和水凝胶的多个层的厚度为10μm或更高且300μm或更低。

[0052] 本发明的有利效果

[0053] 本发明提供一种免疫隔离装置,其既实现扩散距离的减小以有效地改进材料如生理活性物质和营养物的渗透率,又实现耐久性的改进以经得住长期移植。

[0054] 附图简述

[0055] 图1是袋形免疫隔离装置的透视图。

[0056] 图2是管状免疫隔离装置的横截面视图。

[0057] 图3是包括两个层,即多孔膜和非织造织物的免疫隔离膜的横截面视图。

[0058] 图4是包括两个层,即非织造织物和多孔膜的免疫隔离膜的横截面视图。

[0059] 图5是其中非织造织物和多孔膜一体化的免疫隔离膜的横截面视图。

[0060] 图6是包括两个层,即多孔膜和水凝胶的免疫隔离膜的横截面视图。

[0061] 图7是通过非织造织物和水凝胶的多层成型可获得的免疫隔离膜的横截面视图。

[0062] 图8是包括三个层,即水凝胶层、非织造织物层和多孔膜层的免疫隔离膜的横截面视图。

[0063] 图9是包含水凝胶层和其中非织造织物和多孔膜一体化的层的免疫隔离膜的横截面视图。

[0064] 图10显示材料渗透率试验的概要。

[0065] 具体实施方式描述

[0066] 在本说明书中,除非另有说明,有效数字之后的数字应被解释为四舍五入。例如,除非另有说明,“1或更小”包括1.4,且“10或更小”包括10.4;但是,“1或更小”不包括1.5,且“10或更小”不包括10.5或11。

[0067] 本发明的免疫隔离装置包括能够包埋被移植材料的包埋室和免疫隔离膜,并且包埋室被免疫隔离膜覆盖,由此抑制免疫细胞和细胞因子进入包埋室。免疫隔离膜包含选自纤维结构、多孔膜和水凝胶的至少两个成员。

[0068] “纤维结构”是例如非织造织物、机织织物或针织物,并且优选是非织造织物。纤维结构的材料的实例包括明胶、胶原蛋白、甲壳质、壳聚糖、纤连蛋白、葡聚糖、纤维素、聚乙烯(PE)、聚丙烯(PP)、聚氨酯、聚酰胺、聚酯、聚乙烯醇(PVA)、乙烯-乙烯醇共聚物、聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸-聚乙醇酸共聚物、用单体改性的PVA(如甲基丙烯酸类改性的PVA和丙烯酸类改性的PVA)、聚己内酯、聚癸二酸甘油酯、聚羟基链烷酸、聚丁二酸丁二酯、聚碳酸亚甲酯、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、甲基纤维素、丙基纤维素、苄基纤维素、羧甲基纤维素、丝心蛋白、丝等。纤维结构层可由一个纤维结构层组成,或两个或更多个纤维结构层可层合以形成单个纤维结构层。当本发明的免疫隔离装置包括两个或更多个纤维结构层时,纤维结构层可直接层合,或多孔膜层或水凝胶层可夹在两个纤维结构层之间。

[0069] 对纤维结构层的厚度没有特别限制,并优选为10μm或更高和290μm或更低,并且更优选15μm至150μm。

[0070] 用于生产“水凝胶”的水溶胶的实例包括在金属离子存在下胶凝以形成水凝胶的溶胶;响应温度而胶凝以形成水凝胶的溶胶;响应pH而胶凝以形成水凝胶的溶胶;响应光而胶凝以形成水凝胶的溶胶;等等。金属离子和pH是化学作用的实例。为了使这些水溶胶胶凝,可根据所用凝胶的特性进行操作,例如使金属离子与水溶胶接触、调节温度至胶凝条件,调节pH至胶凝条件、在胶凝条件下施加光或在胶凝条件下提供磁场。

[0071] 通过在金属离子存在下的胶凝可获得的水凝胶的实例包括通过在二价或三价金属离子,优选碱土金属离子,如钙离子或镁离子存在下的胶凝可获得的藻酸盐凝胶;通过在钙离子和/或钾离子存在下的胶凝可获得的角叉菜胶凝胶;通过在钠离子存在下的胶凝可获得的基于丙烯酸的合成凝胶;等等。

[0072] 温度响应型水凝胶的实例包括通过聚(N-异丙基丙烯酰胺)与聚乙二醇(商品名:Mebiol Gel)、甲基纤维素、羟丙基纤维素、乳酸和乙二醇的共聚物、聚乙二醇和聚环氧丙烷的三嵌段共聚物(商品名:Pluronic(注册商标),Poloxamer)、琼脂糖、聚乙烯醇等交联可获得的温度响应型水凝胶。

[0073] pH响应型水凝胶的实例包括藻酸盐凝胶、壳聚糖凝胶、羧甲基纤维素凝胶、基于丙烯酸的合成凝胶等。

[0074] 光响应型水凝胶的实例包括其中偶氮苯和环糊精结合在骨架中的合成凝胶、由具有富马酸酰胺作为间隔基的超分子组成的凝胶、通过经硝基苄基交联或键合可获得的凝胶、由改性聚乙烯醇组成的凝胶等。

[0075] 对水凝胶层的厚度没有特别限制,并优选为10μm至290μ

[0076] m,更优选20μm至200μm,并且再更优选30μm至100μm。

[0077] 水凝胶层可由一个水凝胶层组成,或两个或更多个水凝胶层可层合以形成单个水凝胶层。当本发明的免疫隔离装置包括两个或更多个水凝胶层时,水凝胶层可直接层合,或

多孔膜层或纤维结构层可夹在两个水凝胶层之间。

[0078] 水凝胶可以通过交联调节(例如营养物质如葡萄糖、生理活性物质如胰岛素和免疫系统体液因子的)渗透率、强度等。

[0079] “多孔膜”是具有多个孔的膜。可以通过膜横截面的扫描电子显微镜(SEM)图像或透射电子显微镜(TEM)图像确认膜是否为多孔膜。

[0080] 对多孔膜的厚度没有特别限制,并优选为15μm至290μm,并且更优选30μm至150μm。

[0081] 对多孔膜的平均孔径没有特别限制,并优选为0.01μm至10μm,更优选0.01μm至5μm,并且再更优选0.01至3μm。可以通过SEM图像或TEM图像测定平均孔径。

[0082] 对多孔膜的最大孔径没有特别限制,并优选为0.01μm至10μm,更优选0.01μm至5μm,并且再更优选0.01μm至4μm。当多孔膜具有在上述范围内的最大孔径时,多孔膜可以抑制免疫应答细胞进入包埋室,并实现营养物质如氨基酸、维生素、无机盐和碳源(如葡萄糖);氧气;二氧化碳;和生理活性物质,如细胞因子、激素和胰岛素的充分渗透。平均孔径或最大孔径可以由SEM图像或TEM图像测定。

[0083] 优选的是,多孔膜包含聚合物并基本由聚合物组成。形成多孔膜的聚合物优选是生物相容的。

[0084] 聚合物可为例如热塑性或热固性聚合物。聚合物可为生物相容的。聚合物的具体实例包括乙烯-乙烯醇共聚物、聚砜、乙酸纤维素等酰化纤维素、硝化纤维素、磺化聚砜、聚醚砜、聚丙烯腈、苯乙烯-丙烯腈共聚物、苯乙烯-丁二烯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物的皂化产物、聚乙烯醇、聚碳酸酯、有机硅氧烷-聚碳酸酯共聚物、聚酯碳酸酯、有机聚硅氧烷、聚苯醚、聚酰胺、聚酰亚胺、聚酰胺酰亚胺、聚苯并咪唑、聚四氟乙烯(PTFE)等。就例如溶解度、光学性质、电性质、强度和弹性而言,这些可为均聚物、共聚物、聚合物共混物、聚合物合金等。可含有亲水聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和聚乙二醇作为形成多孔膜的聚合物。通过组合亲水和疏水聚合物,可以改进生物相容性。

[0085] 多孔膜优选是由一种组合物作为单层形成的膜,并优选不具有多层层合结构。

[0086] 多孔膜层可由一个多孔膜层组成,或两个或更多个多孔膜层可层合以形成单个多孔膜层。当本发明的免疫隔离装置包含两个或更多个多孔膜层时,多孔膜层可直接层合,或水凝胶层或纤维结构层可夹在两个多孔膜层之间。

[0087] 透过免疫隔离膜的葡萄糖、胰岛素、免疫系统体液因子等的量可以通过将多孔膜插入具有相同体积的两个玻璃室之间的连接部位、将已知浓度的胰岛素等的样品溶液在搅拌下在37℃下倒入室A并在一段时间后通过ELISA等量化取样自室B的液体中所含的胰岛素等的量来测量。在将样品溶液倒入室A时将室A和B中的液体量调节至相等。

[0088] 葡萄糖、胰岛素、免疫系统体液因子等透过免疫隔离膜的渗透率是表示为通过上述方法测得的在24小时后各物质渗入室B的量相对于达到平衡时的浓度(即倒入室A的物质浓度的一半)的百分比的值。更具体地,例如,渗透率可以通过下式测定:

[0089] [各物质的渗透率(%)]=[测量24小时后在室B中的各物质的浓度]/{[测量开始时在室A中的各物质的浓度]÷2}×100

[0090] 本发明的免疫隔离膜具有优选50%或更高,更优选90%或更高,并且再更优选95%或更高的胰岛素和葡萄糖渗透率。

[0091] 本发明的免疫隔离膜具有优选30%或更低,并且更优选10%或更低的免疫系统体

液因子渗透率。

[0092] 本发明的免疫隔离膜包括选自纤维结构、水凝胶和多孔膜的两个或更多个成员，并且可含有所有三个成员。纤维结构、水凝胶和多孔膜可各自形成层，这些层可在它们的边界处清晰地分离，两个层之间的边界可为不清晰的，或两个或三个成员可一体化以形成单个层。例如，包括两个成员，即纤维结构和水凝胶的免疫隔离膜可为其中纤维结构层和水凝胶层清晰分离的多层免疫隔离膜、在纤维结构层和水凝胶层之间具有纤维结构层和水凝胶的混合层的免疫隔离膜，或由通过纤维结构和水凝胶完全一体化而形成的单层组成的免疫隔离膜。包括两个成员，即纤维结构和多孔膜的免疫隔离膜可为其中纤维结构层和多孔膜层清晰分离的多层免疫隔离膜、在纤维结构层和多孔膜层之间具有纤维结构层和多孔膜的混合层的免疫隔离膜，或由通过纤维结构和多孔膜完全一体化而形成的单层组成的免疫隔离膜。包括两个成员，即水凝胶和多孔膜的免疫隔离膜可为其中水凝胶层和多孔膜层清晰分离的多层免疫隔离膜、在水凝胶层和多孔膜层之间具有水凝胶层和多孔膜的混合层的免疫隔离膜，或由通过水凝胶和多孔膜完全一体化而形成的单层组成的免疫隔离膜。

[0093] 当免疫隔离膜包含多个层时，这些层可通过胶粘剂、热、压力等结合。当相邻层由高度相容的材料形成时，所述层可以通过顺序形成层而结合。对免疫隔离膜的厚度没有特别限制，并优选为10μm或更高且300μm或更低。

[0094] 免疫隔离膜优选具有1MPa或更高的拉伸强度。拉伸强度可以根据JIS K 7127；1999测量。

[0095] 免疫隔离膜的外层可由纤维结构、水凝胶或多孔膜形成，或可由这些之中两种或三种的混合物形成。免疫隔离膜的内层可由纤维结构、水凝胶或多孔膜形成，或可由这些之中两种或三种的混合物形成。免疫隔离膜的外层优选是生物相容的，以防止其被识别为外来物。免疫隔离膜需要具有允许足够的氧气和营养物渗透到被移植材料内部所必要的渗透率。由于必须阻断免疫活性细胞进入包埋室，优选的是免疫隔离膜的外表面、内表面或内部具有以下区域，其具有阻断免疫活性细胞渗透整个免疫隔离膜的孔径。

[0096] 可使用如用于注入被移植材料的悬浮液的诸如注射器的装置将被移植材料引入包埋室；或者可在免疫隔离膜中设置开口，通过开口可将被移植材料引入包埋室，并且然后可关闭开口以阻断免疫应答细胞和免疫系统体液因子通过开口进入。由于氧气和营养物可以渗透通过开口以外的免疫隔离膜部分，可以关闭开口以抑制包括营养物在内的物质的渗透。在将本发明的免疫隔离装置植入活体后，可除去包埋室中的功能降低的被移植材料，并且可引入新的功能性被移植材料。这一操作可重复。免疫隔离装置可重复用于引入被移植材料。免疫隔离装置可与被移植材料一起取出。在将免疫隔离装置留在原处并且仅更换被移植材料时，可预先在免疫隔离装置中提供可从外部接入的管状接入端口，接入端口的末端可置于外部或皮下，并且可经由接入端口更换被移植材料。重要的是以不引起泄漏的方式用高度生物相容的树脂，如乙烯-乙烯醇共聚物，连接接入端口和装置。也重要的是在外端采取措施防止感染，例如，在感染预防措施下使用灭菌注射针头或导管，并在更换操作后用生物相容性材料密封末端。

[0097] 本发明的免疫隔离膜具有足够的强度，在受者体内稳定，并且可以抑制免疫活性细胞进入包埋室；因此，也可以同时抑制包埋室内的被移植材料进入到受者体内。因此，即使被移植材料源自iPS细胞(对其担心癌变)，材料的使用也是安全的。

[0098] 在本发明的一个优选实施方案中，使用具有优异耐久性的纤维结构作为基材，在纤维结构上形成多孔聚合物膜或水凝胶，或多孔膜和水凝胶二者，由此实现装置厚度的减小以改进生理活性物质的扩散效率，并且由于强度提高而实现耐久性，同时保持免疫隔离效果。

[0099] 根据本发明的一个优选实施方案的免疫隔离装置优选具有形状保持性，以在活体内具有足够的强度。

[0100] 免疫应答细胞的实例包括巨噬细胞、细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞、树突细胞、辅助性T细胞等。免疫系统体液因子的实例包括抗体、补体、细胞因子等。

[0101] 根据本发明的一个优选实施方案的免疫隔离装置具有袋形、管形、圆柱形、矩形圆柱形、球形、立方体形、长方体形、片形或中空纤维形，并将用于移植的细胞包埋在免疫隔离装置内。被移植材料可以是细胞、细胞簇、细胞片或移植物，并且也可以使用细胞以外的生理活性物质，如酶、激素、细胞因子和药物。优选的细胞、细胞簇和移植物是从免疫隔离装置中释放出生理活性物质的那些。也就是说，细胞、细胞簇和移植物含有产生生理活性物质的细胞。

[0102] 根据本发明的一个特别优选实施方案的免疫隔离装置包括以下四种多层结构(i)至(iv)中的任何：

[0103] (i)使用纤维结构或水凝胶作为基材，并在基材上形成多孔膜；

[0104] (ii)使用纤维结构作为基材，并通过将水凝胶浸渍到纤维结构中而形成水凝胶；

[0105] (iii)使用多孔膜作为基材，并将水凝胶浸渍到多孔膜上；

[0106] (iv)使用纤维结构作为基材，形成多孔膜，并进一步形成水凝胶。

[0107] 为了维持装置的功能性，纤维结构、多孔膜和水凝胶优选由安全性和生物相容性优异的材料形成。

[0108] 可以通过多孔膜的孔径或水凝胶的强度和交联度控制材料渗透率。为了表现出免疫隔离功能，希望多孔膜的孔径小于或等于不允许细胞通过的尺寸，并且水凝胶可以抑制免疫应答因子如细胞和抗体的渗透，而不抑制生理活性物质的渗透。

[0109] 为了改进耐久性，希望将高强度纤维用于纤维结构。

[0110] 为了防止粘附到周围组织和纤维化，希望免疫隔离膜由生物相容性优异的材料组成。当免疫隔离膜由多种材料组成时，希望生物相容性优异的材料用作移植侧，即，与受者体内的移植部位接触的最外层的接触表面。具有优异生物相容性的材料的实例包括乙烯-乙烯醇共聚物。

[0111] 下面参照附图描述本发明的优选实施方案。

[0112] 作为装置示意图，图1显示模制成袋的免疫隔离膜，并且图2显示模制成管的免疫隔离膜。通过使用热、超声、高频或电子束熔合(a3)如下所示的多个免疫隔离膜(a1和a2)而模制袋形装置(图1)，所述多个免疫隔离膜(a1和a2)同时具有一定距离(a4)以确保包埋室空间。可提供间隔物以确保一定距离(a4)。

[0113] 管状装置(图2)由模制成管形的免疫隔离膜(b1、b2和b3)形成。通过将包埋室嵌在管内部(b4)并通过热、超声、高频、电子束等熔合并密封两个管端而模制管状装置。

[0114] 在图3至9中，最外层与移植部位接触，并且最内层与包埋室接触。图3和4显示多孔膜(1)和纤维结构(2)的多层成型。

[0115] 图3显示两层结构，其中多孔膜(1)是外层，并且纤维结构(2)是内层，并且最外层(3)与要移植的部位接触，并且最内层(4)与包埋室接触。

[0116] 图4显示两层结构，其中纤维结构(6)是外层，并且多孔膜(5)是内层，并且最外层(7)与要移植的部位接触，并且最内层(8)与包埋室接触。

[0117] 图5显示通过将多孔膜(10)直接施加到纤维结构(9)的基材上可获得的复合层。

[0118] 在最外层表面(11)中，多孔膜(10)覆盖纤维结构(9)，并且最内层表面(12)可为多孔膜(10)或纤维结构(9)。

[0119] 图6显示多孔膜(13)和水凝胶(15)的多层成型。水凝胶(15)浸渍并固定(14)在多孔膜(13)中，最外层表面(16)由多孔膜(10)形成，并且最内层表面由水凝胶(17)形成。

[0120] 图7显示纤维结构(18)和水凝胶(19)的多层成型。水凝胶(19)浸渍并固定在纤维结构(18)中，最外层表面(20)由纤维结构(18)形成，并且最内层表面(21)由水凝胶(19)形成。

[0121] 图8显示通过组合图3和7的多层装置可获得的复合层，其中最外层表面(22)由多孔膜形成，并且最内层表面(23)由水凝胶形成。

[0122] 图9显示通过组合图5和6的多层装置可获得的复合层，其中最外层表面(24)由多孔膜形成，并且最内层表面(25)由水凝胶形成。

[0123] 本发明涉及一种用于细胞移植疗法等的移植装置，并且特别涉及用于防止被移植材料的免疫排斥反应的免疫隔离装置。

[0124] 免疫隔离装置旨在作为再生医学产品主要用于细胞移植疗法；但是，它也可以应用于细胞以外的生理活性物质，如酶、激素和药物的移植。

[0125] 如图1或图2中所示，装置概念视图显示装置具有袋形或管形。在装置中，要移植的被移植材料，如细胞或细胞簇以包埋室形式包埋。包埋室是指其中将被移植材料如细胞或细胞簇以分散状态均匀地固定在包埋室内的固定材料中的室。固定材料可以是如上所述的水凝胶或水溶胶，或细胞支架材料，如胶原蛋白纤维。作为固定材料，可以使用水溶胶、水凝胶或经过灭菌处理的细胞支架材料。固定材料可在将被移植材料引入被免疫隔离膜包围的包埋室之前存在，并且可稍后将被移植材料和固定材料引入由免疫隔离膜形成的免疫隔离装置中。

[0126] 当本发明的免疫隔离膜是单一多孔膜或多孔膜和纤维结构的组合时，优选组合水凝胶作为固定材料。这是因为水凝胶可以有效地抑制免疫系统体液因子与被移植材料之间的接触。另一方面，如果免疫隔离膜包含多孔膜和/或纤维结构与水凝胶的组合的多个层(两个或三个层)，免疫隔离膜中的水凝胶抑制免疫系统体液因子的进入。因此，固定材料可为水凝胶，或可以广泛使用能够分散和固定被移植材料的除水凝胶以外的支架材料。

[0127] 除了通过调节固定材料如水凝胶来均匀地固定细胞的作用外，包埋室还可以具有防止免疫系统体液因子如抗体进入被移植材料的作用。

[0128] 图3至9中所示的免疫隔离膜由几种材料的组合组成。在图3至9中，最外层与受者的移植部位组织接触，并且最内层与包埋室接触。这些免疫隔离膜用于形成袋(图1)或管形(图2)；并且在其中固定有作为被移植材料的细胞或细胞团的包埋室被包埋，由此获得免疫隔离装置。

[0129] 图3和4显示多孔膜(1或5)和纤维结构(2或6)的多层成型。图3和4显示通过在纤维

结构层上施加多孔膜层可获得的免疫隔离膜。对形成免疫隔离膜的包含纤维结构和多孔膜的多个层的厚度没有特别限制，并优选为10μm或更高且300μm或更低。

[0130] 图3显示两层结构，其中多孔膜(1)是外层，并且纤维结构(2)是内层，并且最外层(3)与要移植的部位接触，而最内层(4)与包埋室接触。

[0131] 图4显示两层结构，其中纤维结构(6)是外层，且多孔膜(5)是内层，且最外层(7)与要移植的部位接触，且最内层(8)与包埋室接触。

[0132] 由于需要抑制来自受者的细胞渗透和需要具有防止被移植材料的细胞泄漏的功能，希望多孔膜具有5μm或更低的孔径，其小于细胞尺寸。作为膜材料，不太可能引起与受者的移植周围组织的粘附或炎症的具有优异生物相容性的材料是理想的。例如，乙烯-乙烯醇共聚物和纤维素是理想的。

[0133] 考虑到生理活性物质从被移植材料的质量扩散效率，希望多层膜的膜厚度尽可能薄，不超过100μm。

[0134] 纤维结构可通过热、机械或化学粘合纤维或通过组合纤维获得。通过根据纤维直径或量调节基重(基重的量)，并且除强度外还可以调节渗透率和过滤性质。例如，基重(基重的量)优选为10至200g/m^2，并且更优选50至150g/m^2。基重可以通过切出给定面积的纤维结构并测量重量来测量。考虑到作为被移植材料的细胞团的保留性质，纤维结构优选具有1至100μm，并且更优选1至50μm的平均孔径。平均孔径可以通过JIS K 3832-1990中描述的方法测量(试验溶液：蒸馏水；试验气体：空气；试验过滤器的润湿方法：方法B)。图1和2各自显示概念视图，其中作为外层的多孔膜和纤维结构以热、机械或化学进行结合或固定以形成多个层。考虑到生理活性物质从被移植材料的质量扩散效率，希望纤维结构的厚度尽可能薄，不超过100μm。但是，必须充分考虑到，纤维结构的多层成型的主要目的是改进含有多孔膜的免疫隔离膜的耐久性。

[0135] 如同多孔膜，具有优异生物相容性的材料作为纤维结构的纤维材料是理想的。但是，在图3的情况下，由于与受者接触的膜是作为最外层的多孔膜，纤维材料不限于上述，只要材料不会不利地影响被移植材料。相反，在图4中，由于最外层是纤维结构，希望纤维结构的纤维材料是具有高生物相容性的材料。希望通过热、机械或化学处理使纤维结构的表面平滑化。具有优异生物相容性的材料包括乙烯-乙烯醇共聚物。

[0136] 图5显示通过将多孔膜(10)直接施加到纤维结构(9)的基材上可获得的复合层。图5与图3和4之间的区别在于，图5没有显示其中纤维结构和多孔膜分开制造并粘合在一起的两层结构；相反，其显示其中多孔膜存在于纤维结构的纤维结构中的单层结构。例如，通过将聚合物溶液施加在纤维结构的基材上并通过相分离(其是一种相变现象)固化聚合物原材料，可以在纤维结构的短纤维之间形成多孔膜。

[0137] 具体地，施加构成多孔膜的聚合物溶液，并将其浸渍到作为基材的纤维结构中；然后，使所得物暴露于聚合物不溶于其中的不良溶剂或低温环境等，由此使聚合物沉淀并固化。因此，将多孔膜层施加在纤维结构的表面上或纤维结构中。

[0138] 由上可知，多孔膜的厚度取决于纤维结构的纤维厚度。与图3和4的免疫隔离膜相比可以减小免疫隔离膜的厚度，同时可以根据纤维结构的强度改进多孔膜的强度。

[0139] 在最外层表面(11)中，多孔膜(10)覆盖纤维结构(9)，并且最内层表面(12)可为多孔膜(10)或纤维结构(9)。如同多孔膜的情况，希望纤维结构的纤维材料是具有优异生物相

容性的材料。由于与受者接触的膜是作为最外层的多孔膜，希望多孔膜是具有优异生物相容性的材料；但是，纤维结构的纤维材料不限于此，只要纤维结构不会不利地影响被移植材料。

[0140] 图6显示多孔膜(13)和水凝胶(15)的多层成型。水凝胶(15)浸渍并固定(14)在多孔膜(13)中，最外层表面(16)由多孔膜(10)形成，并且最内层表面由水凝胶(17)形成。图6显示了其中在多孔膜层上形成水凝胶层的免疫隔离膜。对形成免疫隔离膜的包含水凝胶和多孔膜的多个层的厚度没有特别限制，并优选为10μm或更高和300μm或更低。

[0141] 由于需要具有抑制来自受者的细胞侵入和防止作为被移植材料的细胞泄漏的功能，希望多孔膜具有5μm或更低的孔径，其小于细胞尺寸。作为膜材料，不太可能引起与受者的移植周围组织的粘附或炎症的具有优异生物相容性的材料是理想的。例如，乙烯-乙烯醇共聚物和纤维素是理想的。

[0142] 尽管在多孔膜中可以抑制细胞侵入和细胞泄漏，但是抑制免疫系统体液因子如IgG抗体的侵入而不抑制必需的生理活性物质的渗透率是不容易的。因此，通过调节浸渍和固定在多孔膜中的水凝胶的凝胶强度或交联密度，可以抑制免疫系统体液因子如IgG抗体的侵入，而不抑制生理活性物质的渗透率。水凝胶的优选实例包括基于聚乙烯醇的聚合物、壳聚糖和藻酸盐。

[0143] 通过将水溶胶溶液直接施加到用作基材的多孔膜上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化而进行多层成型。

[0144] 通过使用水凝胶作为基材直接施加多孔膜的聚合物溶液并通过相分离(其是一种相变现象)固化聚合物原材料，可以在纤维结构的短纤维之间形成多孔膜。一些多孔膜原材料可需要预处理以通过预干燥水凝胶而降低水含量。

[0145] 希望作为外层的多孔膜是生物相容性比水凝胶更优异的材料，并用于防止水凝胶引起与受者的移植周围组织的粘附或炎症。

[0146] 图7显示纤维结构(18)和水凝胶(19)的多层成型。水凝胶(19)浸渍并固定在纤维结构(18)中，最外层表面(20)由纤维结构(18)形成，并且最内层表面(21)由水凝胶(19)形成。图7显示了其中在纤维结构上形成水凝胶层的免疫隔离膜。对形成免疫隔离膜的包含纤维结构和水凝胶的多个层的厚度没有特别限制，并优选为10μm或更高且300μm或更低。

[0147] 在单个纤维结构中，除了细胞侵入和细胞泄漏之外还抑制免疫系统体液因子如IgG抗体的侵入而不抑制必需的生理活性物质的渗透率是不容易的。因此，通过调节浸渍和固定在纤维结构中的水凝胶的凝胶强度或交联密度，除了细胞侵入和细胞泄漏之外还可以抑制免疫系统体液因子如IgG抗体的侵入，而不抑制生理活性物质的渗透率。水凝胶的优选实例包括基于聚乙烯醇的聚合物、壳聚糖和藻酸盐。

[0148] 基于聚乙烯醇的聚合物可以例如通过聚乙烯酯的皂化和将聚乙烯酯中的酯基团转化为羟基生产，所述聚乙烯酯可通过基于乙烯酯的单体的聚合获得。

[0149] 基于乙烯酯的单体的实例包括甲酸乙烯酯、乙酸乙烯酯、丙酸乙烯酯、正丁酸乙烯酯、异丁酸乙烯酯、新戊酸乙烯酯、叔碳酸乙烯酯、己酸乙烯酯、辛酸乙烯酯、癸酸乙烯酯、月桂酸乙烯酯、肉豆蔻酸乙烯酯、棕榈酸乙烯酯、硬脂酸乙烯酯、油酸乙烯酯等脂族乙烯酯；苯甲酸乙烯酯等芳族乙烯酯。这些基于乙烯酯的单体可单独使用或以两种或更多种的组合使用。

[0150] 在基于乙烯酯的单体中，从生产成本的角度看，脂族乙烯酯是优选的，并且乙酸乙烯酯更优选。换言之，聚乙烯酯优选是可通过乙酸乙烯酯的聚合获得的聚乙酸乙烯酯。

[0151] 在不损害本发明效果的程度上，聚乙烯酯可视需要含有衍生自乙烯酯单体以外的其它单体的结构单元。其它单体的实例包括α-烯烃，如乙烯、丙烯、正丁烯和异丁烯；丙烯酸或其盐；丙烯酸烷基酯，如丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸正丙酯、丙烯酸异丙酯、丙烯酸正丁酯、丙烯酸异丁酯、丙烯酸叔丁酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸十二烷基酯和丙烯酸十八烷基酯；甲基丙烯酸或其盐；甲基丙烯酸烷基酯，如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸正丙酯、甲基丙烯酸异丙酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸十二烷基酯和甲基丙烯酸十八烷基酯；丙烯酰胺衍生物，如丙烯酰胺、N-甲基丙烯酰胺、N-乙基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、双丙酮丙烯酰胺、丙烯酰氨基丙磺酸或其盐、丙烯酰氨基丙基二甲胺或其盐或季盐、N-羟甲基丙烯酰胺或其衍生物；甲基丙烯酰胺衍生物，如甲基丙烯酰胺、N-甲基甲基丙烯酰胺、N-乙基甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酰氨基丙磺酸或其盐、甲基丙烯酰氨基丙基二甲胺或其盐或季盐、N-羟甲基丙烯酰胺或其衍生物；N-乙烯基酰胺衍生物，如N-乙烯基甲酰胺和N-乙烯基乙酰胺；乙烯基醚，如甲基乙烯基醚、乙基乙烯基醚、正丙基乙烯基醚、异丙基乙烯基醚、正丁基乙烯基醚、异丁基乙烯基醚、叔丁基乙烯基醚、十二烷基乙烯基醚和硬脂基乙烯基醚；腈类，如丙烯腈和甲基丙烯腈；乙烯基卤化物，如氯乙烯和氟乙烯；偏二卤乙烯，如偏二氯乙烯和偏二氟乙烯；烯丙基化合物，如乙酸烯丙酯和烯丙基氯；马来酸或其盐、酯或酸酐；乙烯基甲硅烷基化合物，如乙烯基三甲氧基硅烷；乙酸异丙烯酯；等等。这些可以单独使用或以两种或更多种的组合使用。

[0152] 如上所述，基于聚乙烯醇的聚合物的平均聚合度在本说明书中是根据JIS K 6726:1994测得的平均聚合度。具体而言，可以由原材料PVA已经皂化和纯化后在30℃水中测得的特性粘度测定平均聚合度。

[0153] 从改进基于聚乙烯醇的聚合物的水溶解度的角度看，基于聚乙烯醇的聚合物的皂化度优选为50摩尔％或更高，更优选60摩尔％或更高，并且再更优选65摩尔％或更高。

[0154] 从阻止下述未固化的凝胶溶液具有高粘度和改进未固化的凝胶溶液的储存稳定性的角度看，基于聚乙烯醇的聚合物的皂化度优选为99摩尔％或更低。

[0155] 在本说明书中，基于聚乙烯醇的聚合物的皂化度是指乙烯醇单元的摩尔数相对于原材料PVA中可以通过皂化转化为乙烯醇单元的结构单元(例如乙酸乙烯酯单元)和乙烯醇单元的总摩尔数的比率(摩尔％)。基于聚乙烯醇的聚合物的皂化度可以根据JIS K 6726:1994测量。

[0156] 通过在分子中含有烯属不饱和基团和缩水甘油基的化合物(例如(甲基)丙烯酸缩水甘油酯、烯丙基缩水甘油醚等)与基于聚乙烯醇的聚合物的侧链的羟基在碱存在下的醚化反应，可以将(甲基)丙烯酰基和/或烯丙基引入基于聚乙烯醇的聚合物中。

[0157] 通过将水溶胶溶液直接施加到用作基材的纤维结构上并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化而进行多层成型。

[0158] 希望作为外层的纤维结构是生物相容性比水凝胶更优异的材料，并且实例包括乙烯-乙烯醇共聚物。由于纤维结构也用于防止水凝胶引起与受者组织的粘附或炎症，希望通过热、机械或化学处理使作为最外层的纤维结构的表面平滑化。

[0159] 图8显示通过组合图3和7的多层装置可获得的复合层，其中最外层表面(22)由多孔膜形成，并且最内层表面(23)由水凝胶形成。

[0160] 通过将水溶胶溶液施加到包含多孔膜和纤维结构的多个层的纤维结构部位并通过使用热、温度、光或化学作用进行水凝胶化而进行多层成型。

[0161] 三层结构提供比两层结构的那些更强的免疫隔离性质，并且也改进作为免疫隔离膜的强度。渗透率和免疫隔离性质二者都可以通过作为外层的多孔膜的孔径和作为内层的水凝胶的凝胶强度和交联度进行调节。

[0162] 图9显示通过组合图5和6的多层装置可获得的复合层，其中最外层表面(24)由多孔膜形成，并且最内层表面(25)由水凝胶形成。

[0163] 使用水凝胶的多层成型提供更强的免疫隔离性质，并且也改进作为免疫隔离膜的强度。渗透率和免疫隔离二者都可以通过作为外层的多孔膜的孔径和作为内层的水凝胶的凝胶强度和交联度进行调节。

实施例

[0164] 下面基于实施例更详细地描述本发明。

[0165] 实施例1二通过粘合的多层成型

[0166] 1)多层成型

[0167] 进行通过使用乙烯-乙烯醇共聚物的聚合物相分离反应形成的多孔膜(平均孔径1.8μm、最大孔径3.4μm)和通过使用乙烯-乙烯醇共聚物的熔喷法制成的非织造织物(基重：51.5g/m^2、平均孔径：20μm)的多层成型。

[0168] 对于多层成型，将多孔膜成层在材料上，其中将含有5重量％离子交换水的二甲亚砜喷雾在多孔膜和非织造织物的接合部位。从非织造织物侧施加200kg/cm^2的压力以在60℃加热下进行压力粘合。

[0169] 100μm厚的多孔膜和200μm厚的非织造织物用于试生产。多孔膜和非织造织物的拉伸强度(JIS K 7127;1999)分别是1.5MPa和5MPa。通过多层成型，将拉伸强度从1.5MPa(这是单一多孔膜的拉伸强度)提高到5MPa。

[0170] 测量条件

[0171] 装置名称：Model 210XL万能试验机(Intesco Co.,Ltd.)

[0172] 试验速度：50mm/min

[0173] 样品形状：类型5

[0174] 试验温度：23.0℃

[0175] 2)材料渗透率试验

[0176] 测量这样的多孔膜和非织造织物的葡萄糖、胰岛素和IgG渗透率。由各个渗透率计算在多层成型情况下的渗透率的估算值。估算值基于假设多孔膜的孔没有因多层成型而在接合界面处塌缩。

[0177] 通过以下方法进行测量。将样品置于室a和b之间(图10)；在室a中制备胰岛素(30U/L)、葡萄糖(5mg/mL)和IgG(0.5μg/mL)，并且然后用搅拌器在37℃的恒定温度下进行搅拌。24小时后，通过ELISA测量室b中的胰岛素、葡萄糖和IgG的浓度变化，由此计算各材料的渗透率(表1)。

[0178] 表1

[0179]

24小时后的渗透率	仅多孔膜	仅非织造织物	多层成型(估算值)
葡萄糖	100%	100%	100%
胰岛素	84.8%	100%	80.6%
IgG	5.2%	19.7%	4.2%

[0180] 制备将小鼠成纤维细胞NIH/3T3细胞(2*10^6个细胞)包封在其中的由多层膜和多孔膜形成的袋形装置,并将其在6孔板的孔中培养。在第7天观察培养表面,并且收集附着于孔的细胞和培养上清液,以计数细胞核。结果表明,如同在单一多孔膜的情况中那样,没有观察到细胞侵入。

[0181] 实施例2:通过浸渍的多层成型

[0182] 使用由聚丙烯纤维通过熔喷法制成的非织造织物作为基材,并使用乙烯-乙烯醇共聚物通过聚合物相分离反应在非织造织物上形成多孔膜。

[0183] 200μm厚的聚丙烯非织造织物用于试生产。非织造织物的拉伸强度为5MPa。

[0184] 对于多层成型,将非织造织物浸渍在加热至80℃的20重量%乙烯-乙烯醇共聚物的二甲亚砜溶液中90秒,并且然后在40℃下的凝固液DMSO/水50%中浸渍15分钟。由此,通过相分离反应获得多孔膜。

[0185] 通过凭借浸渍的多层成型,膜厚度为200μm,其与单一非织造织物的厚度相同,并且拉伸强度从1.5MPa(这是单一多孔膜的拉伸强度)提高到5MPa。平均孔径为0.1μm,并且最大孔径为1.5μm。

[0186] 实施例3(膜+PVA水凝胶)

[0187] 1)多层成型

[0188] 进行通过使用乙烯-乙烯醇共聚物的聚合物相分离反应获得的多孔膜和主要包含聚乙烯醇的水凝胶的多层成型。

[0189] 100μm厚的多孔膜用于试生产。

[0190] 对于多层成型,使用通过将苯基(2,4,6-三甲基苯甲酰基)次膦酸锂盐(其是水溶性光自由基聚合引发剂)添加到10%的甲基丙烯酰基改性聚乙烯醇(平均聚合度:1700,皂化度:98.0至99.0摩尔%,甲基丙烯酰基变性率:1.2摩尔%)中以具有0.1质量%的浓度并溶解而获得的溶胶。使用棒涂布机将溶胶施加到PET膜上直至200μm的厚度,并且然后放置多孔膜。溶胶和多孔膜使用层合机牢固地粘附。此后,将溶胶表面放在最上面,并且用365nm光以15mW/cm^2的强度进行照射3分钟,由此在多孔膜上形成水凝胶。

[0191] 2)材料渗透率试验

[0192] 对于多层膜,测量葡萄糖、胰岛素和IgG渗透率。将样品置于室a和b之间(图10);在室a中制备胰岛素(30U/L)、葡萄糖(5mg/mL)和IgG(0.5μg/mL),并且然后用搅拌器在37℃的恒定温度下进行搅拌。24小时后,通过ELISA测量室b中的胰岛素、葡萄糖和IgG的浓度变化,由此计算各材料的渗透率。结果表明葡萄糖、胰岛素和IgG渗透率分别是93.4%、62.8%和2.5%(表2)。制备将小鼠成纤维细胞NIH/3T3细胞(2*10^6个细胞)包封在多层膜中的袋形装置,并将其在6孔板的孔中培养。在第7天观察培养表面,并且收集附着于孔的细胞和培养上

清液以计数细胞核。结果表明，如同在单一多孔膜的情况中那样，没有观察到细胞侵入。

[0193] 在其中将被移植材料包封在水凝胶中的常规装置中，水凝胶的厚度完全包封被移植材料。例如，需要大约500μm的厚度以包封直径150μm的细胞团。使用用甲基丙烯酰基改性的聚乙烯醇制备具有500μm厚度的水凝胶，并进行物质渗透率试验。葡萄糖和胰岛素渗透率分别是54％和6.8％。这证实薄层PVA凝胶的复合膜表现出比常规装置高的质量扩散效率。

[0194] 表2

[0195]

24小时后的渗透率	仅多孔膜	多层成型
葡萄糖	100%	93.4%
胰岛素	84.8%	62.9%
IgG	5.2%	2.5%

[0196] 实施例4(非织造织物+PVA水凝胶)

[0197] 进行使用乙烯-乙烯醇共聚物通过熔喷法制成的非织造织物和主要包含聚乙烯醇的水凝胶的多层成型。

[0198] 200μm厚的乙烯-乙烯醇共聚物非织造织物用于试生产。非织造织物的拉伸强度为5MPa。

[0199] 对于多层成型，使用如实施例3中所述的甲基丙烯酰基改性聚乙烯醇溶液。以与实施例3中相同的方式在非织造织物的膜上形成水凝胶。

[0200] 以与实施例3中相同的方式测量多层膜的葡萄糖、胰岛素和IgG渗透率。葡萄糖和胰岛素渗透率分别是95.3％和74.3％。单个非织造织物中的IgG渗透率为19.7％；但是，当形成非织造织物和水凝胶的多个层时其可以降低到7.8％(表3)。

[0201] 此外，制备将小鼠成纤维细胞NIH/3T3细胞(2*10^6个细胞)包封在多层膜中的袋形装置，并将其在6孔板的孔中培养。在第7天观察培养表面，并且收集附着于孔的细胞和培养上清液以计数细胞核。结果表明，如同在单一多孔膜的情况中那样，没有观察到细胞侵入。

[0202] 表3

[0203]

24小时后的渗透率	仅非织造织物	多层成型
葡萄糖	100%	95.3%
胰岛素	100%	74.3%
IgG	19.7%	7.8%

[0204] 实施例5(通过浸渍获得的多层膜+PVA水凝胶)

[0205] 可以进行实施例2中制成的多层膜和主要包含聚乙烯醇的水凝胶的多层成型。对于多层成型，使用与实施例3中相同的方法，可以在实施例2中制成的多层膜上形成水凝胶。

[0206] 附图标记的解释

[0207] a1免疫隔离膜

[0208] a2免疫隔离膜

[0209] a3熔合

[0210] a4一定距离

[0211] b1免疫隔离膜

[0212] b2免疫隔离膜

[0213] b3免疫隔离膜

[0214] b4管内部

[0215] 1多孔膜

[0216] 2纤维结构

[0217] 3最外层

[0218] 4最内层

[0219] 5多孔膜

[0220] 6纤维结构

[0221] 7最外层

[0222] 8最内层

[0223] 9纤维结构

[0224] 10多孔膜

[0225] 11最外层表面

[0226] 12最内层表面

[0227] 13多孔膜

[0228] 14浸渍和固定

[0229] 15水凝胶

[0230] 16最外层表面

[0231] 17水凝胶

[0232] 18纤维结构

[0233] 19水凝胶

[0234] 20最外层表面

[0235] 21最内层表面

[0236] 22最外层表面

[0237] 23最内层表面

[0238] 24最外层表面

[0239] 25最内层表面

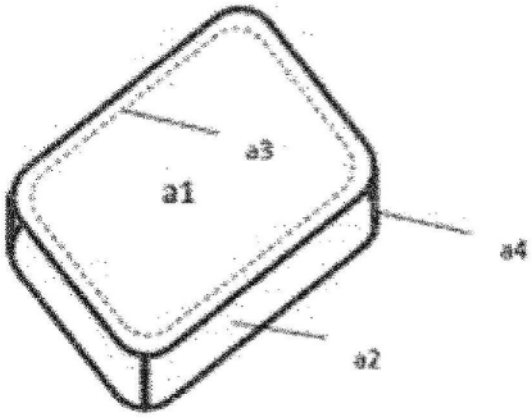


图1

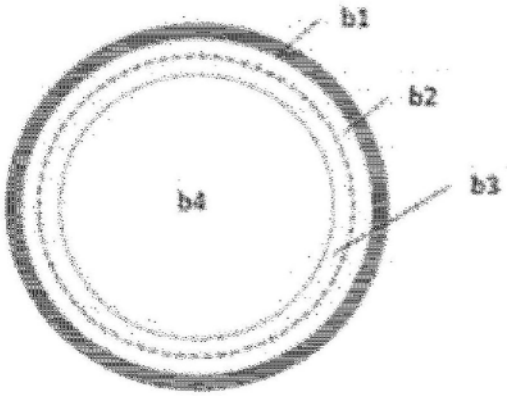


图2

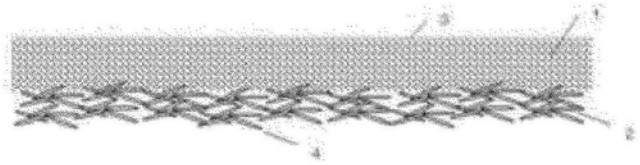


图 3

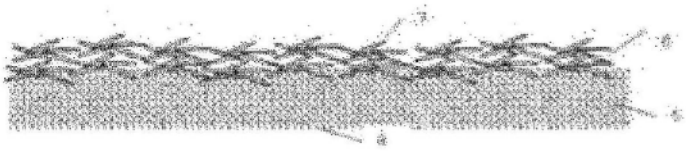


图 4



图 5

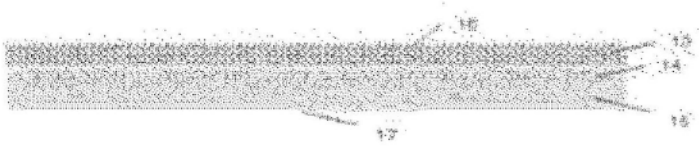
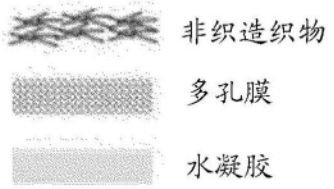


图 6



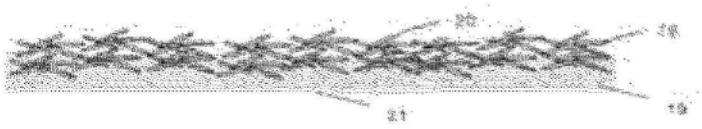


图 7

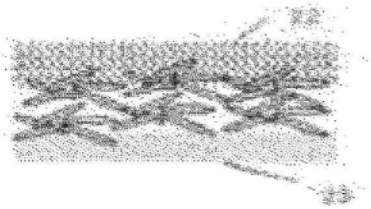


图 8

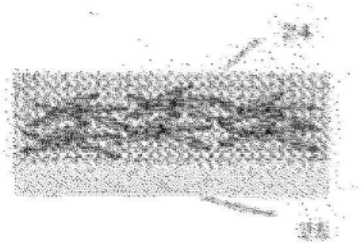


图 9

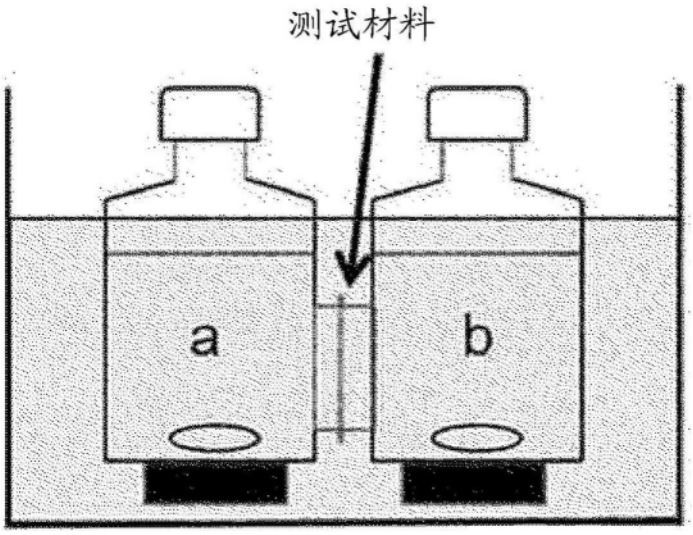


图10