



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193123.4

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

A61M 31/00

[43]公开日 1996年8月21日

[22]申请日 94.6.22

[30]优先权

[32]93.6.23 [33]US[31]08/082,407

[86]国际申请 PCT/US94/07015 94.6.22

[87]国际公布 WO95/01203 英 95.1.12

[85]进入国家阶段日期 96.2.16

[71]申请人 布朗大学研究基金会

地址 美国罗得岛州

[72]发明人 约翰·F·米尔斯

爱德华·J·多尔蒂

蒂龙·F·黑兹利特 基思·E·迪翁

尼古拉斯·F·沃纳

布赖恩·M·凯恩 戴维·H·赖恩

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

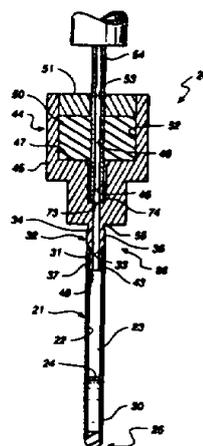
代理人 杨 梧

权利要求书 24 页 说明书 28 页 附图页数 7 页

[54]发明名称 密封可植入的薄膜封装件的方法和装置

[57]摘要

一种用于向个体扩散生物活性产品或功能的密封的可植入的封装件(20),包括基体上无孔的适配件(32),该适配件包括构成入口(34)的内表面(33)。具有内表面(22)的选择性渗透的多孔膜(21)与适配件的内表面(33)配合,形成贮存腔(23)。膜的内表面(22)与适配件(32)形成不渗透细胞的干密封啮合,从而密封贮存腔(23)。活细胞(24)配置在腔(23)中,它能够向个体分泌生物活性产品。膜(21)的材料允许在个体和细胞之间通过需要的物质,以提供生物产品或生物功能。塞孔件(35)配置在入口(34)上,与适配件内表面(33)形成不渗透细胞的密封接合。还提供了密封可植入的封装件(20)的方法。



# 权 利 要 求 书

---

1、一种密封的可植入的封装件，用于向个体机体提供生物活性产物或生物功能，上述封装件包括：

一适配件，具有一穿过该适配件的从外表面延伸到内表面的入口；

一选择性渗透的多孔膜，该膜的内表面与上述适配件的内表面配合，至少形成贮存腔的主要部分，上述膜与上述适配件的接合面处于基本上不渗透细胞的干密封接合；

一活细胞，配置在上述贮存腔中，能够向个体分泌生物活性产物或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间渗透需要的物质，以提供上述生物产物或生物功能；

一塞孔件，与靠近上述入口的上述适配件粘接表面配合形成不渗透细胞的密封接合，从而密封上述入口。

2、根据权利要求1所述的封装件，其中，

上述适配件包括一从上述适配件外表面向外延伸的入口颈部分，上述颈部分构成与上述入口相通并准直的通道。

3、根据权利要求2所述的封装件，其中，

上述适配件由一个薄的环形环形成，上述内表面还形成第一开口和相对的第二开口，二者均伸入上述贮存腔。

上述膜由第一片膜和第二片膜形成，第一膜的内表面覆盖上述第一开口并与上述适配件形成基本上不渗透细胞的干密封接合，第二片膜与上述第一片膜相对，第二片膜的第二内表面覆盖上述相对

的第二开口并与上述适配件形成基本上不渗透细胞的干密封接合。

4、根据权利要求3所述的封装件，其中，

在上述第一、第二片膜和适配件之间的上述不渗透细胞的干密封由模压边缘件形成，上述边缘件沿第一片膜、第二片膜和适配件的外周缘延伸，上述边缘件使上述外周缘模压结合在一起，形成整体单元。

5、根据权利要求1所述的封装件，其中，

上述膜包括一空心纤维膜，该膜具有至少一个开口端，该开口端形成进入上述贮存腔的入口，

而该适配件是环形的。

6、根据权利要求5所述的封装件，其中，

上述环形适配件的上述接合面面向外，与上述膜的内表面形成上述基本上不渗透细胞的接合，从而不渗透细胞地干式密封上述空心纤维的至少一个开口端部。

7、根据权利要求6所述的封装件，其中，

上述不渗透细胞的干接合包括在上述适配件接合面和上述膜内表面之间的中间粘合剂层。

8、一种密封的可植入的空心膜封装件，用于向个体提供生物活性产品或功能，上述封装件包括：

一选择性渗透的空心多孔膜，该膜形成贮存腔的内表面和至少一个开口端部；

活细胞，配置在上述腔中，能够向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间穿过需要的物质，以便提供上述生物产品或功能；

在上述膜的上述至少一个开口端部上的密封件，包括适配件，该适配件的面朝里表面构成伸入上述腔的开孔，该适配件具有一接合面，该接合面与靠近上述至少一个开口端部的上述膜形成不渗透细胞的干密封接合；和

一塞孔件，与上述适配件的一粘接面配合，与其形成不渗透细胞的密封接合，从而密封上述开口。

9、根据权利要求8所述的封装件，其中，

上述适配件包括基体部分，该基体部分从上述膜的上述至少一个开口端部向外凸出并形成上述粘接面，上述基体部分还形成通向上述腔的上述开孔，并且

上述塞孔与上述基体部分的粘接面接触，与其形成不渗透细胞的密封接合。

10、根据权利要求9所述的封装件，其中，

上述塞孔件包括配置在上述粘接面上和靠近上述基体部分的远端的上述开孔上方的生物相容粘合剂，从而密封上述开孔。

11、根据权利要求10所述的封装件，其中，

上述粘合剂是光固化的丙烯酸酯。

12、根据权利要求10所述的封装件，其中，

上述粘合剂是聚氨酯粘合剂。

13、根据权利要求9所述的封装件，其中，

上述基体部分由热塑性管材形成，并且

上述塞孔件这样形成：使上述热塑性基体部分的远端处的上述粘接面以形成上述不渗透细胞的密封方式熔化结合在一起。

14、根据权利要求12所述的封装件，其中，

上述管材是聚氨酯。

15、根据权利要求12所述的封装件，其中，  
上述密封装置还包括配置在上述熔化粘接面上的粘合剂。

16、根据权利要求9所述的封装件，其中，  
上述基体部分由可形变的管材构成，并且

上述塞孔件的横向截面面积大于适配件开口的横向截面面积，  
使得当上述塞孔件用力嵌入开口时，引起上述适配件的上述基体部  
分的面朝内的表面围绕上述塞孔件发生形变，并与上述适配件的内  
向表面形成上述不渗透细胞的密封接合。

17、根据权利要求16所述的封装件，其中，  
上述塞孔件基本上是球形的。

18、根据权利要求16所述的封装件，其中，  
上述管材是聚硅氧烷。

19、根据权利要求16所述的封装件，其中，  
上述塞孔件是不锈钢作的。

20、根据权利要求16所述的封装件，其中，  
上述塞孔件是聚四氟乙烯作的。

21、根据权利要求8所述的封装件，其中

上述适配件基本上是无孔的，上述适配件的粘接面构成与上述  
开孔准直的孔，并且

上述塞孔件的尺寸作为成为可以装入上述孔中。

22、根据权利要求21所述的封装件，其中，

上述孔形成从上述开孔向外倾斜的圆锥形凹槽，并且

上述塞孔件是圆锥形的，被成形为可与上述粘接面匹配接合。

23、根据权利要求8所述的封装件，其中，

上述密封装置还包括在上述适配件接合表面和上述膜之间的中间粘合剂层，从而在其间形成不渗透细胞的干密封。

24、根据权利要求23所述的封装件，其中，

上述粘合剂是光固化粘合剂。

25、根据权利要求8所述的封装件，其中，

采用在上述适配件的开孔中单体现场聚合的方法形成上述塞孔件。

26、根据权利要求8所述的封装件，其中，

上述塞孔具有外螺纹，该螺纹与上述适配件的内向表面上的相应螺纹以形成上述不渗透细胞的密封啮合方式啮合。

27、根据权利要求26所述的封装件，其中，

上述第二密封装置还包括配置在上述螺钉头上的粘合剂，从而与上述适配器形成不渗透细胞的密封。

28、根据权利要求8所述的封装件，其中，

上述塞孔件的横向截面积大于适配件的横向截面积，使得上述塞孔件与适配件的内向表面压入配合，构成上述不渗透细胞的密封接合。

29、根据权利要求8所述的封装件，其中，

上述塞孔件由聚合物弹性记忆材料制作，特点为，在第一温度下，第一横向截面积小于适配件孔的横向截面积，在第二温度下，第二横向截面积大于适配件孔的横向截面积，上述第二温度是个体的体温，

因而上述塞孔件在上述体温时与适配件的内向表面压配合，形

成不渗透细胞的密封接合。

30、一种密封的可植入的空心膜封装件，用于向个体提供生物活性产品或生物功能，上述封装件包括：

一选择性渗透的空心多孔膜，该膜的内表面形成一腔；

活细胞，配置在上述腔中，能够向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以便提供上述生物产品或功能。

在上述膜的相应第一和第二端部上的第一和第二密封装置，上述第二密封装置包括基体上无孔的塞孔件，该塞孔件的横向截面积大于由靠近上述第二端部的上述膜内表面构成的横向截面积，该塞孔件与膜的内表面压配合，形成不渗透细胞的干密封。

31、根据权利要求30所述的封装件，还包括：

在上述塞孔件和膜的内表面之间的中间粘合剂层，从而在其间形成不渗透细胞的干密封。

32、根据权利要求31所述的封装件，其中，

上述塞孔件包括聚合物弹性记忆材料，特征是在第一温度时第一横向截面积小于上述膜的横截面积，而在第二温度时，第二横向截面积大于上述膜的横截面积，上述第二温度是个体的体温，

因此在上述体温下，上述塞孔件与上述膜的内表面压配合，形成上述不渗透细胞的密封接合。

33、根据权利要求32所述的封装件，其中，

上述塞孔件包括伸入上述腔的开孔，

上述第二密封装置还包括空心管，该空心管与上述开孔形成不渗透细胞的密封并从该处伸出，

上述封装件还包括配置在上述管远区的并且形成不渗透细胞的密封的第三密封装置。

34、一种预充液组件，用于构成密封的可植入的空心膜封装件，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述预充液组件包括：

一选择性渗透的空心多孔膜，该多孔膜具有构成贮存腔的内表面和至少一个开口端部，上述膜允许在个体和充入到上述贮存室中的细胞之间通过物质，该物质是提供上述生物产品或功能所需要的；

在上述膜的上述一个开口端部上的密封装置，包括适配件，适配件具有一以不渗透细胞的干密封方式与该膜接合的接合面，上述适配件包括易断开的远端颈部，该颈部从上述至少一个端部向外凸出并形成伸入上述腔的中心孔；

一柄组件，连接在上述颈部上，形成与上述中心孔连通并准直的通道，上述组件包括一密封件，该密封件位于上述通道中并允许穿过充液管，以便通过上述适配件的中心孔将上述细胞注入上述腔，上述柄组件在断开上述易断开的颈部时可与上述适配件分开，上述分离使上述中心孔露出；以及

一塞孔件，与上述适配件的粘接面配合，与其形成不渗透细胞的密封接合，从而密封上述露出的中心孔。

35、根据权利要求34所述的预充液组件，其中，

上述柄组件通道包括面朝上的肩部分，以便在其上支承上述充液管，从而防止上述充液管进入上述适配件的中心孔。

36、根据权利要求35所述的预充液组件，其中，

上述充液管的远端基体上是钝的，并靠在上述肩部上。

37、根据权利要求34所述的预充液组件，其中，

上述密封件具有可形变的孔，该孔与上述通道共轴准直，其直径小于上述充液管的直径。

38、根据权利要求37所述的预充液组件，其中，

上述密封件由聚硅氧烷构成。

39、根据权利要求34所述的预充液组件，其中，

上述柄组件还包括配置在通道中位于上述密封件顶部的盖件，以便将密封件固定在上述通道中，上述盖件形成一个接收上述充液管的口。

40、根据权利要求34所述的预充液组件，其中，

上述塞孔件包括生物相容的粘合剂，该粘合剂配置在上述粘接面上和靠近上述适配件远端部的上述露出的中心孔上面，以密封该中心孔。

41、根据权利要求34所述的预充液组件，其中，

上述充液管由皮下注射针构成，该注射针穿过上述中心孔进入上述腔，将上述细胞注入腔中。

42、根据权利要求41所述的预充液组件，其中，

上述密封件是一隔块。

43、一种密封的可植入的空心膜封装件，用于向个体提供生物活性产品或功能，上述封装件包括：

一选择性渗透的空心多孔膜，该多孔膜具有形成贮存腔的内表面和至少一个开口端部；

活细胞，配置在上述腔中，可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，

从而提供上述生物产品或功能；

在上述膜的上述至少一个开口端部上的密封装置，该密封装置包括靠近上述第二端部的上述膜内表面的塞孔隔塞，还包括可弯曲的弹性的大体为杯形的端盖，该端盖紧密地盖在上述至少一个开口端上方部，与上述膜形成不渗透细胞的密封接合。

44、一种用于形成密封的可植入的空心膜封装件的方法，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述方法包括以下步骤：

(a) 形成适配件，该适配件包括穿过上述适配件从外表面延伸到内表面的进入口；

(b) 形成选择性渗透的多孔膜，该膜的内表面与上述适配件的内表面配合，在其间至少形成贮存腔的主要部分；

(c) 在膜和上述适配件的一接合面之间形成基本上不渗透细胞的第一干密封；

(d) 通过上述进入口将活细胞充入或贮存在上述腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间穿过需要的物质，以提供上述上述生物产品或功能；以及

(e) 形成塞孔件，使其与上述适配件的粘接表面配合，形成不渗透细胞的密封接合，从而在上述适配件的进入口上形成不渗透细胞的第二密封；

45、一种用于形成密封的可植入的空心膜封装件的方法，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述方法包括以下步骤：

(a) 形成选择性渗透的空心多孔膜，该多孔膜具有形成贮存腔的内表面和至少一个进入该腔的开口端部；

(b) 在该膜和一适配件的接合面之间在上述膜的上述开口端部上形成不渗透细胞的第一密封，上述适配件包括内向表面，该表面构成伸入上述腔的开孔；

(c) 通过上述开孔将活细胞充入或贮存在上述腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间穿过需要的物质，以便提供上述生物产品或功能；

(d) 形成塞孔件，使其与上述适配件的粘接表面配合，与其形成不渗透细胞的密封接合，从而在上述适配件的开孔上形成不渗透细胞的第二密封；

46、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述适配件还包括一构成上述开孔和从上述膜开口端部向外凸出的易断开的颈部分，以及一连接于上述颈部上并构成与上述开孔相通与准直的通道的柄组件，上述柄组件还可以选择性地从上述颈部的易断开区断开而与上述适配件分离；

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)进一步地这样实现，即将密封件固定在上述通道中，使其可以通过上述密封件中的一孔插入一充液管，该密封件中的孔与上述通道共轴准直。

47、根据权利要求46所述的方法，其中，

上述充液步骤(c)用下列方法完成：

1) 使上述充液管穿过上述密封件的孔并穿过靠近上述腔的上述开孔，上述密封件的孔其直径小于上述充液管的直径；

2) 使上述充液的远端邻接由上述柄组件形成的面朝上的肩部并使上述充液管靠在上面，从而防止上述充液管进入上述适配件的中心开孔；

(3) 将上述活细胞从上述充液管中注入上述腔。

48、根据权利要求46所述的方法，其中，

上述充液管包括注射针；上述充液步骤(c)可以这样完成，使上述注射针穿过上述密封件并穿过靠近上述腔的上述开孔，将活细胞从上述注射针中注入上述腔。

49、根据权利要求46所述的方法，其中，

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)进一步地这样完成，即从上述易断开区断开易断裂的颈部，使上述柄组件与上述适配件分开，从而露出上述开孔，然后在上述露出的开孔上形成上述塞孔件，使其与上述适配件的上述粘接面配合，形成上述不渗透细胞的密封接合。

50、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)这样完成，即将上述适配件的至少一部分熔化使其填入上述开孔中。

51、根据权利要求50所述的方法，还包括在上述熔化的适配件的外边形成保护盖的步骤，方法是涂一层流体材料，然后于现场固化该材料。

52、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)这样完成，即，将一个螺栓拧入在上述适配件的内向表面上的对应的螺纹，由此形成上述第二密封。

53、根据权利要求52所述的方法，其中，

上述适配件在现场采用模制在膜中的方法形成。

54、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述适配件基本上是无孔的，并且

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)这样实现，即将基本上无孔的塞孔件插入到上述适配件的开孔中，并在上述塞孔件和适配件的内向表面之间加上粘合剂材料，从而形成上述不渗透细胞的密封。

55、根据权利要求45所述的方法还包括以下步骤：

将可弯曲的弹性的大体为杯形的端盖套在围绕上述塞孔件的上述膜的开口端部区上，形成上述不渗透细胞的密封接合。

56、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述塞孔件由聚合物弹性记忆材料构成，特点是，在第一温度时第一横向截面积小于适配件孔的横向截面积，而在第二温度时第二横向截面积大于适配件孔的横向截面积，上述第二温度是个体的体温。

57、根据权利要求45所述的方法，其中，

上述不渗透细胞的第一密封形成步骤(b)中，形成上述腔的不与上述活细胞接触的区域。

58、一种形成密封的可植入的空心膜封装件的方法，该封装件用于向个体提供生物活性产品或生物功能，上述方法包括以下步骤：

(a) 形成选择性渗透的空心多孔膜，该膜的内表面形成贮存腔；

(b) 将活细胞充入或沉积在上述腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以提供上述生物产品或功能；

(c) 将塞孔件插入上述膜的开口端部，进入上述腔，上述塞孔件由聚合物弹性记忆材料构成，特点是，在第一温度时第一横向截

面积小于由靠近上述开口端部的上述膜的内表面构成的横向截面积，而在第二温度时第二横向截面积大于上述膜的横截面积，上述第二温度是个体的体温，

因此上述塞孔件与上述膜内表面形成压配合的关系，从而与其形成不渗透细胞的密封。

59、根据权利要求58所述的方法，其中，

上述塞孔件包括伸入上述腔的开孔，上述方法还包括以下步骤，即不渗透细胞地密封空心管，该空心管与上述开孔形成不渗透细胞的密封，使得上述空心管的一部分从上述膜的开口端部向远处伸出，并且

在其远端区域不渗透细胞地密封上述管。

60、一种密封的可植入的膜封装件，该封装件可以向个体提供生物活性产品或生物功能，上述封装件包括：

选择性渗透的多孔的第一片膜，该片膜具有第一内表面；

选择性渗透的多孔的第二片膜，该片膜与第一片膜隔开一定距离并具有面对上述第一内表面取向的第二内表面；

衬垫适配件，配置在上述第一和第二膜之间，具有穿过上述适配件的从外表面延伸到内表面的进出口，上述第一膜内表面、上述第二膜内表面和上述适配件内表面配合形成贮存腔，上述第一膜和上述第二膜都装在上述适配件的相应接合面上，与其形成基本上不渗透细胞的密封接合；

活细胞，配置在上述贮存腔中，可以向个体分泌活性生物产品或提供选择的生物功能，上述第一和第二膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以提供上述生物产品或生物功能；

塞孔件，与靠近上述入口的上述适配件的粘接面配合，形成不渗透细胞的密封接合，从而密封上述入口。

61、根据权利要求60所述的封装件，其中，

在上述片膜和上述适配件之间的不渗透细胞的干密封，由热塑性模制边缘件形成，该边缘件沿第一片膜、第二片膜和适配件的外周缘延伸，上述边缘件使上述外周缘模制结合在一起，形成一个整体单元。

62、根据权利要求61所述的封装件，其中，  
上述模制边缘件包括聚氨酯。

63、根据权利要求60所述的封装件，其中，  
上述衬垫适配件包括一个圆形环。

64、根据权利要求63所述的封装件，其中，  
上述圆形环基本上是扁平的。

65、根据权利要求60所述的封装件，其中，  
上述塞孔件包括生物相容的粘合剂，该粘合剂配置在上述粘接面上和上述开孔上，由此密封上述入口。

66、根据权利要求65所述的封装件，其中，  
上述粘合剂是光固化的丙烯酸酯。

67、根据权利要求65所述的封装件，其中，  
上述粘合剂是聚氨酯粘合剂。

68、根据权利要求60所述的封装件，其中，  
上述适配件包括进入颈部分，该部分提供上述粘接面并从上述适配件向外伸出，上述颈部构成与上述入口连通和准直的通道，以便进入上述贮存腔。

69、根据权利要求68所述的封装件，其中，

上述塞孔件是杯形件，配置在靠近上述颈部远端部的上述通道上面，与上述粘接面配合，形成上述不渗透细胞的密封。

70、根据权利要求60所述的封装件，其中，

上述不渗透细胞的干密封还包括在上述适配件和上述膜第一内表面之间与在上述适配件和上述膜第二内表面之间的中间粘合剂层。

71、根据权利要求70所述的封装件，其中，

上述粘合剂是光固化的丙烯酸酯。

72、一种用于形成密封的可植入的封装件的方法，该封装件用于向个体提供生物活性产品或生物功能，上述方法包括下列步骤：

(a) 在第一选择性渗透多孔膜的第一内表面和第二选择性渗透多孔膜的第二内表面之间配置基本上无孔的具有内表面和外表面的衬垫适配件；

(b) 在上述第一膜和上述适配件的第一接合面之间形成基本上不渗透细胞的第一干密封；

(c) 在上述第二膜和上述适配件的第二接合面之间形成基本上不渗透细胞的第二干密封，上述适配件内表面、上述第一膜内表面和上述第二膜内表面配合而形成贮存腔；

(d) 通过伸入上述腔的从上述适配件外表面延伸到上述适配件内表面的进出口，将活细胞充入或沉积在上述贮存腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述第一和第二膜允许在个体和细胞之间穿过需要的物质，从而提供上述生物产品或功能；以及

(e) 使塞孔件与上述适配件的粘接面配合，形成基本上不渗透

细胞的密封接合，由此在上述适配件的进出口上构成第三密封。

73、根据权利要求72所述的方法，其中，

形成上述第一基本不渗透细胞的干密封步骤(b)和形成上述第二基本不渗透细胞的干密封步骤(c)可以这样完成，即沿第一片膜、第二片膜和适配件的外周缘模制热塑性边缘件，上述模制边缘件使上述外周缘模制结合在一起，形成一个整体单元。

74、根据权利要求73所述的方法，其中，

上述适配件包括进入颈部，该颈部提供上述粘接面并从上述适配件向外延伸，上述颈部与进入上述贮存腔的上述进出口连通并准直。

75、根据权利要求73所述的方法，其中，

上述充液或沉积步骤(d)可以这样实现，即将充液管插入上述通道，通过靠近上述贮存腔的上述进出口，然后将上述活细胞从上述充液管注入上述贮存腔。

76、一种密封的可植入的封装件，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述封装件包括：

一自密封的适配件，由这样一种材料构成，该材料能够允许注射针穿透，形成一个通过上述适配件的从外表面延伸到内表面的进出口，上述适配件材料是有充分弹性的，因而在抽出上述针头时可以不渗透细胞地密封上述进出口；

一选择性渗透的多孔膜，该膜的内表面与适配件的内表面配合，至少构成贮存腔的主要部分，上述膜与上述适配件的接合表面形成基本上不渗透细胞的干密封接合；

活细胞，配置在上述贮存腔中，能够向个体分泌生物活性产品。

或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以提供上述生物产品或功能。

77、一种用于形成密封的可植入的空心膜封装件的方法，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述方法包括以下步骤：

(a) 形成选择性渗透的空心多孔膜，该多孔膜具有形成贮存腔的内表面和至少一个伸入上述贮存腔的开口端部；

(b) 沿靠近上述一个开口端部的上述膜的外周面施加第一未固化的粘合剂，形成未固化的粘合剂环适配件；

(c) 固化上述未固化的粘合剂环到适当程度，使其在膜的周面和粘合剂环之间足以形成不渗透细胞的第一干密封；

(d) 将活细胞注入或沉积在上述腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以提供上述生物产品或功能；

(e) 施加第二未固化的粘合剂，使其覆盖在上述一个开口端部上并与上述粘合剂环形成接触；

(f) 固化上述第二未固化粘合剂以形成盖件，该盖件与上述固化的粘合剂环适配件配合，与其形成不渗透细胞的密封接合。

78、一种将活细胞注入或沉积在密封的可植入的空心膜封装件的贮存腔中的方法，该活细胞可以向个体提供生物活性产品或功能，上述封装件包括适配件，该适配件的进口通过上述适配件，从外表面延伸到内表面，选择性渗透的多孔膜的内表面与上述适配件的内表面配合，构成上述贮存腔的至少主要部分，上述适配件与上述膜形成不渗透细胞的密封接合，上述方法包括下列步骤：

(A) 插入一个其尺寸可以穿过上述进口的注液管，使其进入

上述进出口，到靠近上述存贮腔的一个位置；

(B) 将上述活细胞从上述注液管注入上述腔；

(C) 形成塞孔件，使其与上述适配件的粘接面配合，形成不渗透细胞的密封接合，由此在上述适配件的进出口上形成不渗透细胞的第二密封。

79、根据权利要求78所述的方法，其中，

上述适配件还包括易断开的颈部，该颈部构成上述进出口并从上述适配件的外表面向外延伸，上述柄组件连接于上述颈部并形成与上述进出口连通和准直的通道，上述柄组件可选择地从上述颈部的易断开区域外断开而与上述适配件分开；

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)进一步地这样进行，即将弹性的密封件固定在上述通道中，使得上述注液管可以穿过上述密封件中的与上述通道共轴准直的孔。

80、根据权利要求79所述的方法，其中，

上述充液步骤(C)还可以按如下步骤进行：

1) 插入上述注液管，使其通过其直径小于上述注液管直径的上述密封件孔和靠近上述腔的上述开孔；

2) 使上述注液管的远端紧靠在由上述柄组件形成的面朝上的肩部上，使得上述注液管固定在上面，由此可以防止上述注液管进入上述适配件的进出口。

81、根据权利要求80所述的方法，其中，

上述不渗透细胞的第二密封形成步骤(d)还可以这样进行，即从上述易断开区断开上述易断开的肩部，使上述柄组件与上述适配件分离，从而露出上述进出口，在上述露出的进出口上面形成上述

塞孔件，使其与上述适配件的上述粘接面配合，形成上述不渗透细胞的密封接合。

82、一种密封的可植入的封装件，用于向个体提供活性生物产品或功能，上述封装件包括：

一选择性渗透的空心多孔膜，该膜具有构成贮存腔的内表面和至少一个开口端部；

活细胞，配置在上述腔中，可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，提供上述生物产品或功能；

可弯曲的适配件，配置在上述膜的上述至少一个开口端部上，该适配件具有一个面朝里的表面，该表面形成伸入上述腔的开孔，上述适配件具有接合面，该接合面与靠近上述至少一个开口端部的上述膜形成不渗透细胞的干密封接合，上述适配件还包括其间可配合的粘接面和贴合面，在粘接面和贴合面中的至少一个面上涂上溶剂，随后将洗涤剂加在上述的一个面上，然后使上述两个面结合在一起，便可以形成不渗透细胞的密封，从而密封上述开孔。

83、根据权利要求82所述的封装件，其中，

上述膜包括空心纤维膜，并且

上述适配件是管形的。

84、根据权利要求83所述的封装件，其中，

上述管形适配件的上述接合面面朝外，与上述膜的内表面形成基本不渗透细胞的接合，从而可以不渗透细胞地干密封上述空心纤维的上述至少一个开口端部。

85、根据权利要求84所述的封装件，其中，

上述不渗透细胞的干接合包括在上述适配件的接合面和上述膜的内表面之间的中间粘合剂层。

86、根据权利要求85所述的封装件，其中，

上述适配件的上述内向表面包括上述粘接面和与其相对的上述贴合面。

87、根据权利要求86所述的封装件，其中，

上述适配件由聚氨酯构成。

88、根据权利要求82所述的封装件，其中，

上述溶剂对上述适配件的上述粘接面和贴合面是一种泡胀剂和消毒剂，对上述膜是一种非溶剂。

89、根据权利要求88所述的封装件，其中，

上述适配件由聚氨酯构成，

上述溶剂是乙醇，

上述洗涤剂是水。

90、根据权利要求82所述的封装件，其中，

上述膜包括进入上述腔的第二开口端部，和

一第二柔软性的适配件，该适配件配置在上述膜的第二开口端部上，具有构成伸入上述腔的开孔的内向表面，第二适配器具有接合面，该接合面与靠近第二开口端部的上述膜形成不渗透细胞的干密封接合，上述适配件还包括其间可以配合的粘接面和贴合面，在粘合面和贴合面上加上溶剂，然后再加上洗涤剂时，将上述两个面粘合在一起便可以形成不渗透细胞的密封，从而密封第二适配件的开孔。

91、一种用于形成密封的可植入的空心膜封装件的方法，该封

装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述方法包括下列步骤：

(a) 形成选择性渗透的空心多孔膜，该膜包括构成存贮腔的内表面和至少一个进入腔的开口端部；

(b) 在上述膜的上述开口端部上，在膜和柔软的适配件的接合面之间形成不渗透细胞的第一密封，适配件包括构成伸入上述腔的开孔的内向表面；

(c) 通过上述开孔，将活细胞注入或贮存在上述腔中，该活细胞可以向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间通过需要的物质，以提供上述生物产品或功能；以及

(d) 在上述适配件的开孔上形成不渗透细胞的第二密封，形成的步骤是：

1) 使上述柔软的适配件的粘接面和贴合面中的至少一个面受到溶剂的作用；

2) 在溶剂作用步骤之后，将上述粘接面和贴合面接触在一起，形成上述不渗透细胞的第二密封，从而密封上述开孔。

92、根据权利要求91所述的方法，其中，

上述形成步骤还包括，在溶剂作用步骤之后和在上述接触步骤之前，用洗涤剂洗涤上述粘接面和上述贴合面中的上述一个面。

93、根据权利要求92所述的方法，其中，

上述适配件的上述内向表面包括上述粘接面和与其相对的上述贴合面，

将上述粘接面和上述贴合面压在一起便实现上述接触步骤。

94、根据权利要求92所述的方法，其中，

上述溶剂是泡胀剂和消毒剂，用于部分溶解上述适配件的上述粘接面和贴合面，上述溶剂对上述膜是非溶剂，上述洗涤剂是沉淀剂和致湿物除去剂。

95、根据权利要求94所述的方法，其中，

上述适配件由聚氨酯构成，

上述溶剂是乙醇，

上述洗涤剂是水。

96、根据权利要求93所述的方法，其中，

在上述充液步骤之前进行上述溶剂作用步骤和上述洗涤步骤。

97、根据权利要求92所述的方法，其中，

上述溶剂作用步骤和上述洗涤步骤这样完成，即使上述溶剂和上述洗涤剂流过上述开孔和上述腔。

98、根据权利要求97所述的方法，其中，

上述流过步骤还可以这样完成，即通过上述膜超滤上述溶剂。

99、一种封闭的可植入的封装件，该封装件用于向个体提供生物活性产品或功能，上述封装件包括：

一适配件，包括一个进入孔，该进入孔穿过上述适配件，从外表面延伸至内表面；

一可选择性渗透的多孔膜，该膜的内表面与上述适配件内表面配合，至少形成贮存腔的主要部分，上述膜与上述适配件的一接合面处于基本上不渗透细胞的干密封接合；

活细胞，配置在上述贮存腔中，能够向个体分泌生物活性产品或提供选择的生物功能，上述膜允许在个体和细胞之间穿过需要的物质，以提供上述生物产品或功能；

一塞孔件，与贴近上述进入孔的上述适配件的粘接面配合，形成不渗透细胞的密封接合，从而密封上述进入孔；以及

系留件，连接在上述适配件上。

100、如权利要求99所述的封装件，其中，

上述塞孔件包括从上述适配件向外延伸的连接器部分，而且

上述系留件上形成一个孔，该孔的尺寸被作成在其中可以插入上述连接器部分。

101、根据权利要求100所述的封装件，其中，

上述塞孔件的一个端部与构成上述进入孔的上述适配件内表面摩擦接合，上述塞孔件的连接器部分与构成系留件孔的上述系留件内表面摩擦接合。

102、根据权利要求101所述的封装件，其中，

上述连接器部分至少包括一个圆形环部分，该环部分适合于与系留件孔的内表面摩擦接合。

103、根据权利要求102所述的封装件，其中，

上述连接器部分包括多个隔开一定距离的圆形环部分，这些环部分适于与系留孔的内表面摩擦接合。

104、根据权利要求99所述的封装件，其中，

上述塞孔件用不穿透辐射的材料构成。

105、根据权利要求104所述的封装件，其中，

上述不透辐射材料是钛。

106、根据权利要求99所述的封装件，其中，

在上述适配件和上述系留件之间的结合处包括生物相容粘合剂。

107、根据权利要求106所述的封装件，其中，

上述连接器部分包括凹槽区，用于接收上述粘合剂。

108、根据权利要求107所述的封装件，其中，

上述凹槽区是环形的。

# 说明书

---

## 密封可植入的薄膜封装 件的方法和装置

本发明总地说来涉及可灌注治疗剂的可植入的薄膜封装件，具体涉及密封空心薄膜的细胞封装件的方法和装置。

近年来产生生物活性因子的活细胞的封装包囊得到了显著的发展，而且受到更多的关注。这些特殊的可植入的封装件具有很多生物学功能和效用。例如，活细胞的生物活性治疗剂可以连续扩散进入宿主，达到治疗的目的，这些活细胞治疗剂例如有酶、神经递质(neurotransmitters)、血液凝固因子、淋巴因子、细胞因子(cytokines)、神经生长因子、营养因子(例如神经营养因子、激素和血管生成因子。在另一些情况下，这些制剂可用于诊断。例如植入的细胞可响应特殊的生理条件进行反应而排出一些可供测量的生成物等。

在经过相当研究之后，已研究出两种普通的封装方法。一种方法涉及制造围绕活细胞培养物的封装薄膜。通常形成微包囊或微球囊，其中封装微量细胞液，它是整体结构，一般不需要在生产后进行密封。在Sefton的美国专利No.4 352 888、Lim的美国专利No. 4 352 833和Rha的欧洲专利No.188 309中公开了这种方法。这种封装件所产生的一个问题是，容量有限，制造、植入和回收比较困难，而且常有生物相容性有限的缺点。

另外一种封装方法涉及使用大封装件，此种大封装件形成一个

细胞悬浮液存贮空间或贮存腔，使得细胞培养液保持在其中。这些封装件具有较大的细胞溶液体积，而且植入和收回处理基本上比较容易。制造大封装件的一种技术是共挤压水性细胞培养液和聚合物溶液，该聚合物溶液形成管形挤出物，它形成封装活细胞溶液的聚合物外包层。在一些情况下，在整体制造期间便可以完全封装细胞培养液，而在另外一些情况下，则需要生产后再密封贮存腔。典型的这些共挤压装置见Aebischer等的美国专利No.5,158,881。

另一个大包裹的制造方法包括形成细长空心纤维的大封装构件，然后再往该构件中装入可植入的细胞培养液。在这种方法中，为便于装入细胞，空心纤维大包裹制造有一个或多个通向细胞溶液贮存空间或贮存腔的开口，该包裹随后必须进行密封，以便完全封装细胞培养物。这些装置的代表见Michaels的美国专利No.3 615 024。

也采用平的薄膜封装件，该封装件一般包括两个平的封装细胞的薄膜，在其间形成封装夹层结构。圆筒形的空心纤维结构和平的薄膜结构都提供了更有利的膜表面积和被封装细胞组织体积的比值（与球形相比）。在这种形状的大包裹中，当为了装入更多的被封装组织而增加该装置的体积时，膜的相应表面积成更高比例地增加，从而通过增加表面积，以容纳增加量的组织的营养液和生成物的扩散传输，而避免了采用增加载体总体积的笨方法。

这些封装膜装置一般由具有水不溶性和生物相容性的热塑性聚合物膜或共聚物膜构成。这种膜材料必须是选择性地渗透所选治疗剂和细胞培养液，但不渗透产生这些治疗剂的细胞。在将培养物溶液贮存或装在空心纤维的腔中时，潮气透过膜并捕集在细孔中。因此构成通向贮存腔的开口的纤维内壁面变“湿”，而不管是否同水

性细胞液直接接触。因而必须采用“湿”的密封技术来密封加液开口。细孔的特点是通过毛细孔作用吸入潮气。在小直径纤维封装件的情况下，在纤维贮存腔内的毛细作用足以使水和污染物分布在纤维的整个长度上。

湿的密封热塑性封装件的传统方法包括使用聚合物粘合剂和/或卷边、包扎和加热密封。这些湿密封方式的例子可见以下文献：J. Altman 等的“采用半渗透膜的成功胰腺的异种移植”，*Artificial Organ(Suppl.)*, 1981, 5: 776(聚氯乙烯丙烯酸XM50共聚物管，生物相容的环氧树脂胶或腈丙烯酸酯粘合剂)；J. Altman 等的“实验糖尿病患鼠的长期血浆葡萄糖规范及人类良性胰岛瘤的大封装件植入”，*Diabetes*, 1986, 35: 625 (在溶液中的聚丙烯腈与聚氯乙烯(PAN/PVC)共聚物粘合剂)；B. Dupuy 等的“围绕活细胞的微封装介质的原位聚合”，*J. Biomed. Materials Res.* 1988, 22: 1061(围绕细胞的膜的光致聚合)；W. Hymer 等的“在体内和体外的垂体空心纤维装置”，*Neuroendocrinology*, 1981, 32: 339(注射器加液的PAN/PVC纤维，用加热的镊子卷边)；H. Iwata 等“免疫分离胰岛中可光致交联的聚乙烯醇的应用”，*Transplant Proceeding*, April, 1990, 22: 797(采用光致交联的水凝胶生产封装细胞)；Y. Kojima 等的“采用微孔扩散室的异种胰岛移置”，*Transplant Proceedings*, February, 1987, 19: 981(微孔MF粘合剂)；P. Lambert 等的“用于垂体器官培养物的半渗透聚氨酯空心纤维的应用”，*In Vitro Cellular & Developmental Biology*, June, 1988, 24: 500；C. Lum 等的“腹膜内的核孔室：同种移植排斥的鼠模型”，*Transplant Proceedings*, April, 1988, 20: 173(用硅树脂密封

剂固定核孔膜；微孔MF粘合剂)；S.Ronel等的“用于杂合人造胰脏的大孔水凝胶膜”，*Biomed. Materials Res.*, 1983, 17: 855 (压力/加热密封水凝胶封装装置)；N.Theodorou等的“在鼠中同种胰岛移植时应用聚碳酸酯扩散室的问题”，*Diabetologia*, 1980, 18: 313 (用聚丙烯酸粘合剂密封的聚碳酸酯过滤器)；F.Wong等的“包在微孔扩散囊膜中的胸腺切除的仓鼠的影响”，*Blood*, 1966, 28: 40；G.Zondervan等的“用于封装胰岛的聚亚胺酯膜的设计”，*Biomaterials*, 1992, 13: 136 (用包扎法密封的聚亚胺酯管)。

尽管这些常规的“湿”密封法对于实验室的试验或短期使用是合适的，但长期性能是不稳定的或不可靠的。这些封装件可能可以植入其宿主中若干月或若干年。但是，下面将进一步讨论，由于纤维膜材料的特性，这种密封随着植入常常被冲破。即使在密封方法涉及常用来制造封装件的同样的聚合物溶剂配伍时，这一问题始终存在。

因为薄膜纤维材料的多孔特性，所以包含在细胞培养液中的水份、细胞、蛋白质、聚合物等将捕集在薄膜的细孔中。如上所述，构成通向贮存腔的开口的纤维内壁表面将变成湿的，而不管是否同含水的细胞溶液直接接触。对于这种应用的大多数普通粘合剂，例如氨基甲酸乙酯粘合剂或热塑性粘合剂，如溶解在水互溶溶剂二甲亚砜(DMSO)中的PAN/PVC，为了形成适合的密封和粘接要求薄膜相当干。一方面，热塑性粘合剂受潮气作用将导致沉淀，因而不能充分地粘接在纤维壁上。另一方面，在细胞培养液中的蛋白质和聚合物都将和存在于粘接部位的纤维争夺，从而导致粘合剂污染。因而阻碍了一些区域的有效交联。这样，密封的整体性显著降低。

另一方面，机械形变(即卷边或打结)及加热密封倾向于显著减弱膜的经时强度，或使膜破裂。由于薄膜材料相当容易碎裂，因此稍加剪应力便可能使薄膜破裂，使封装件变成无用。

因此本发明的目的是提供一种用于密封的可植入的空心纤维封装件的方法和装置，该封装件可以保持长期的无细胞透性的密封整体性。

本发明的另一个目的是提供一种用于密封已装料封装件的方法和装置，该封装件在装入细胞之前和之后均可形成可靠的干密封。

本发明的再一个目的是提供一种用于密封可植入的空心纤维封装件的方法和装置，该封装件增强了粘合剂粘着到封装件纤维壁上的粘接性。

本发明的再一个目的是提供一种用于密封封装件的方法的装置，而不使封装件薄膜表面产生机械形变。

本发明的再一目的是提供一种可密封的封装件的入口，细胞悬浮液体可通过该入口引入到封装件中，然后再进行可靠的密封。

本发明的再一个目的是提供一种用于密封可植入的封装件的方法和装置。该封装件耐用、紧凑、易于保存，具有最少的部件数目，制造成本低。

本发明提供一种密封的可植入的封装件，以便为个体提供生物活性产品或生物功能。该封装件包括适配件，该适配件包括从外表面延伸到内表面的穿透该适配件的入口。具有内表面的可选择性渗透的多孔膜与适配件内表面配合形成一个贮存腔的至少基本部分。该膜与适配件的啮合面形成基本上不渗透细胞的干密封啮合。活细胞配置于贮存腔中，并能够向个体分泌生物活性产品或提供选择的

生物功能。该膜允许在个体和细胞之间通过所需要的物质，以便提供生物产品或生物功能。一个塞孔件与适配件的靠近入口的粘接面配合，以形成不渗透细胞的密封啮合，同时又密封上述入口。

在本发明的另一方面中，封装件包括具有第一内表面的第一选择性渗透的多孔片膜和第二选择性渗透的多孔片膜，该第二片膜与第一片膜分开一定距离，具有面朝第一内表面的第二内表面。适配件位于第一和第二膜之间。适配件具有构成穿过适配件入口的内表面。第一膜内表面、第二膜内表面和适配件内表面配合形成贮存腔。第一片膜和第二片膜都装在适配件的相应啮合面上，其间形成基本上不渗透细胞的干密封啮合。塞孔件与适配件的粘接面配合，形成不渗透细胞的密封啮合，同时密封上述入口，而且活细胞配置在贮存腔中。

在本发明的再一个方面中，公开了一种方法，该方法用于形成密封的可植入的空心纤维薄膜件，以便向个体提供生物活性产品或生物功能。该方法包括以下步骤：a) 形成选择性渗透的空心多孔膜，该膜包括构成贮存腔的内表面和至少一个通向贮存腔的开口端；b) 在膜的开口端，在膜和适配件的啮合面之间形成不渗透细胞的第一密封。适配件包括形成通向贮存腔的开孔的内表面；c) 通过开孔将活细胞溶液充入贮存腔。该膜允许在个体和细胞之间通过所需要的物质，以便提供生物产品或生物功能；d) 在充入步骤之后，形成一个塞孔件，使其与适配件的粘接表面配合，形成不渗透细胞的密封接合，由此，采用这种方法在适配件的开孔上形成不渗透细胞的第二密封。

在本发明的再一个方面中，封装件包括具有粘接面和贴合面的

普通可弯曲的管形适配件。在将溶剂涂沫在粘接表面和贴合表面上,然后再将洗液涂在这些表面上时,这些表面可以配合,形成不渗透细胞的“湿”密封接合,从而使这些表面结合在一起,使开孔密封。还提供了形成这种密封的可植入的空心膜封装件的方法,该方法包括: a) 构成选择性渗透的空心多孔膜; b) 在膜的开口端部,在膜和可弯曲的适配件32的啮合表面之间形成不渗透细胞的第一干密封。该方法还包括: c) 通过开孔向贮存腔中充入或贮存活细胞,该活细胞可以分泌生物活性产品或能够向个体提供选择的生物功能; d) 在适配件开孔上形成不渗透细胞的第二密封。该第二密封用下列方法形成: 1) 使粘接表面和贴合表面都暴露于溶剂; 2) 在暴露步骤之后,用洗液洗该粘接面和贴合面; 3) 在洗涤步骤之后,使粘接面和贴合面结合在一起,形成不渗透细胞的第二密封,从而密封上述开孔。

本发明的组件具有其它的目的和优点,下面结合附图说明本发明的最佳实施例,从这些说明和所附权利要求书可以清楚看到这些目的和优点。附图中:

图1A~1C是按本发明制造的密封的可植入的空心膜封装件的一系列侧视截面图,该封装件具有可取下的颈缩的柄组件,图中示出封装件的充入和密封;

图2是大体沿图1B的2-2线截取的膜封装件的放大局部侧视截面图,示出装在空心膜端部上的环形接合件;

图3是图1的颈缩柄组件的放大顶部透视图,其中组件的一部分被切去;

图4A和4B是空心纤维封装件可替代实施例的一系列放大局部侧视截面图,该封装件具有聚氨酯的管适配件;

图5A和5B是本发明替代实施例的一系列放大局部侧视截面图，该实施例具有由球形塞孔件密封的可形变硅酮管；

图6是本发明替代实施例的放大局部侧视截面图，示出成型在空心膜端部上的适配件；

图7是封装件另一替代实施例的放大局部侧视截面图，该封装件应用六角固定螺钉作塞孔件；

图8是本发明再一个替代实施例的放大局部侧视截面图，该实施例采用圆锥形塞孔件；

图9是空心膜封装件再一替代实施例的放大局部侧视截面图，该封装件采用聚合物的弹性记忆材料作的适配件；

图10是聚合物弹性记忆材料适配件另一替代实施例的放大侧视截面图，该适配件具有管形的系留部分；

图11是聚合物弹性记忆材料适配件另一替代实施例的放大侧视截面图，该适配件具有记忆材料作的盖部件；

图12是按本发明制造的平的薄片封装件的分解顶部透视图；

图13是图12的平的薄片封装件的放大局部侧视截面图，示出模制的边缘件；

图14是本发明的杯形空心膜封装件的侧视截面图，该封装件具有颈缩的柄组件，图中示出用皮下注射针向封装件充液；

图15是本发明空心膜封装件的放大局部侧视截面图，该封装件具有自密封的适配件，该图示出用皮下注射针向该封装件充液；

图16是本发明空心膜封装件的放大局部侧视截面图，该封装件具有由粘合剂构成的适配件，该粘合剂将固化的粘合剂圆缘不渗透细胞地干密封在膜上；

图17是本发明封装件的顶端透视图，封装件的一部分被切去。该封装件具有可弯曲的适配件，每个适配件具有可彼此粘接在一起形成不渗透细胞的密封啮合的相对面。

以下说明可使本领域的技术人员制作和使用本发明，并提供了特定的应用范围和其技术条件。技术人员可以容易看出优选实施例的各种改型，本文中确定的一般原理可应用于其它实施例和应用范围而不违背本发明的精神和范围。因此本发明并不限于所示的实施例，而是具有与本文所述的原理和特征相一致的最大范围。应当注意到，为了清楚起见，在所有附图中，相同的部件用相同的编号表示。

现在参照图1A~1C和图12，图中示出了所述密封的可植入的封装件，一般以标号20表示，该封装件用于将生物活性产品或生物功能扩散给个体。简单地讲，本发明的封装件包括一个一般以标号32表示的适配件32，该适配件具有入口或开孔34，该入口穿过适配件，从适配件的外表面39延伸到适配件内表面48。一般以标号21表示的选择性渗透多孔膜具有内表面22，该内表面22与适配件内表面配合，至少形成一般以标号23表示的贮存腔或室的基体部分。即，适配件内表面48和膜内表面22一起形成贮存腔23的主要部分或全部。按照本发明，膜21与适配件32的啮合面43形成基本上不渗透细胞的干密封啮合，从而密封贮存腔23。在细胞培养溶液24中的活细胞配置在贮存腔中，该细胞可以分泌生物活性产物或向个体提供选择的生物功能。另外，膜21被作成允许提供生物产物或生物功能需要的物质在个体和细胞之间通过。一般以标号35表示的塞孔件与适配件的连接表面38配合，形成不渗透细胞的密封接合，从而密封开孔或

入口34。

在本发明的一种具体的结构(图1~11)中,选择性渗透的空心膜基本上形成贮存腔或室23,细胞培养液24中的活性细胞配置在该贮存腔中。第一和第二密封件25和26分别配置到薄膜21的相应第一和第二端部30和31,从而形成不渗透细胞的贮存腔23。第二密封件26包括适配件32,该适配件具有形成开孔34的面向内表面33。如上所述,适配件32的接合表面43这样成形和定尺寸,使得与膜端部31形成不渗透细胞的干密封接合。塞孔件35与适配件的连接面(适配件远端连结面38和/或适配件面向内的面33)配合,形成不渗透细胞的密封接合,从而密封开孔34。

在本发明的另一种具体的结构(图12和13)中,提供了一种扁平的薄片封装件20,该封装件包括一般地以标号21a表示的第一选择性渗透的多孔平薄膜和一般以标号21b表示的第二选择性渗透的多孔平薄膜,薄膜21a具有第一内表面22a,薄膜21b与第一薄膜分开一定距离并具有第二内表面22b,该表面22b的方位与第一内表面22a相对。适配件32配置在第一和第二膜(图12)之间,并形成具有面向内的表面33,该表面33形成穿过适配件的入口34。第一膜内表面22a、第二膜内表面22b和适配件内表面48相互配合形成其中保存活细胞溶液24的贮存腔23。第一内表面22a和第二内表面22b二者都装在适配件上,与其形成基本上不渗透细胞的干密封接合。塞孔件35与适配件的连接表面38配合,与其形成不渗透细胞的密封接合,从而密封上述入口,活细胞配置在贮存腔中。

按照本发明,在细胞培养液24充入两种具体结构的贮存腔或室之前,在适配件32和多孔的选择性渗透膜21之间形成可靠的不透

过细胞的“干”密封。首先，该密封是不透过细胞的，这意味着该密封类似于纤维膜21不透过包含于溶液中的活细胞，因而细胞不会穿过密封进入宿主。但是该密封可能会渗透其它的细胞溶液成分，例如营养成分、治疗剂等。第二，应当明白，术语“干”密封定义为在基本上无潮气或水的膜和第二密封件26的大体为环形的适配件32之间形成的密封。因为“干”密封技术是在可能被细胞溶液沾污之前密封的，所以干密封法比湿密封法可靠得多。因而，干的半渗透膜有可能适当地粘接在适配件的干表面上。由于不存在因与溶液接触造成的薄膜细孔中充满潮气或水的情况，所以显著地减少密封失效，即减少了所用粘合剂的沉淀。另外，不存在细胞溶液也减少了对粘合剂的污染，因而在相对部位的表面之间可以进行有效的粘接。

这与大多数先有技术纤维件中所用的“湿”密封法相反，在这些先有技术中，密封是在贮存腔中充入或装入活细胞溶液之后进行的。如上所述，先有技术的可植入的空心纤维件的一个问题是它们不能与膜开口端的因细胞溶液污染形成的“湿”膜表面形成可靠的密封，或不能有效地粘接在该湿膜表面上。

例如如图1A所示，细胞培养液以下面将更详细说明的方式，通过适配件32上的开孔34装入或贮存。因为环形适配件基本上是无孔的，所以它不会吸收或捕集细胞溶液。即使溶液与适配件的粘接表面38或面朝里的粘接表面33接触，溶液也容易以适当方式除去。例如，可以用沾有易挥发的生物相容试剂的棉拭子擦净适配件表面，使表面变“干”或除去上述污染物。当塞孔件35被粘接或固定在适配件32的端表面或面朝里的表面33上时(图1C)，也可以获得另一种

适用的“干”粘接，这种干粘接也不会发生先有技术组件中出现的粘接失效。

因此，本发明的新方法和结构可以允许进行膜与适配件的“干”粘接，形成基本上不渗透细胞的密封，因而在封装件植入宿主之后，可以经月或经年地保持整体。重要的是，这种方法对细胞基本上是无毒的，并不影响它们的活性。另外，本发明不会使易碎的膜或适配件发生机械形变，使其发生疲劳或受到应力。再者，如可清楚看到的，不渗透细胞的“干”密封可以通过在适配件和薄膜之间的机械接触和/或通过适合的粘合剂形成。

下面回到图1~11，更详细说明本发明的第一特定结构。空心膜21和最好不形成进入贮存腔23的通道的第一密封件25是本领域中已公知的常规结构。第一密封件25可以成形在空心膜的一个端部30上，成形的方法可以是应用在先有技术中的任何方法(即聚合物粘合剂密封，和/或卷边、捆孔和加热密封)。因此空心膜21和第一密封件25成形的方法不构成本发明的新颖特征，也没有照这样提出权利要求。但是应当明白，空心纤维膜21的第一开口端30可以采用以下方法进行不渗透细胞的干密封，即采用适配件采用与不渗透细胞地干密封第二开口端31相同的方法进行密封。还应当知道，空心膜21可以只形成一个伸入贮存腔23的开口端31，如图14所示。在这种配置中，空心膜21是杯形的，只有开口31需要密封。这些杯形膜可以采用在我们的PCT申请S.N. WO 9300063中公开的胶囊挤压法成形。

如图2所示，环形适配件32包括从膜的第二端31向外凸出的基体部分36和从基体部分36向下延伸的腿部分37。腿部分37的外周其尺寸作成可装在第二端部或相对端部31上的贮存腔开口中。在装上

时，由基体部分36和腿部分37之间的台阶部分形成的适配件的面朝下的肩部40靠在第二端31的上部环形边缘41上。在这种结构中，环形适配件32最好基本上为刚性的，可以由许多种对细胞基本上无毒的适合的生物相容材料中的一种制作。这些材料包括聚氨酯、环氧聚合物树脂、聚硅氧烷和丙烯酸酯聚合物如碱性甲丙烯酸酯(alkaline methoacrylate)、腈基丙烯酸酯、聚甲基异丁烯酸酯(poly-methyl methacrylate)和聚(2-二甲胺)异丁烯酸乙酯(poly(2-dimethylamino)ethyl methacrylate)。

在优选实施例中，使用粘合剂42(图2)，该粘合剂在腿部分37的外周接合面37和多孔膜21的内表面22之间形成适当的上述的“干”密封和粘接。粘合剂必需是基本上快速聚合的粘合剂，从而减少未固化的粘合剂对细胞的可能的污染，而且还要不排出对细胞活性明显有害的有毒副产品。因此，粘合剂还必须基本上完全聚合。适用的粘合剂包括光固化丙烯酸酯聚合物粘合剂、两组分聚氨酯粘合剂、环氧聚合物树脂、聚硅氧烷和其它的丙烯酸酯聚合物。在一些情况下，粘合剂可在现场聚合，与被沉淀相反，可以同适配件形成有效的可固化的聚合物粘接。

在适配件32已经被“干”密封到膜21之后，可以用任何一种不降低膜整体性的常规方法例如环氧乙烷(ETO)消毒封装件。

再回到图1A~1C，图中示出本发明一个优选实施例，包括可取下的颈缩的柄组件44，它由易碎的颈部55结合在环形适配件的基体部分36上。因此，柄组件在断开易断颈部55的易断区域时便可选择地与适配件分开。

如图3清楚地示出的那样，柄组件44包括形成通道46的罩子45，

该通道46与环形适配件32的开孔34轴向准直。因此，当环形适配件32“干”密封在膜21上时，可以通过通道46和开孔34进入贮存腔。

通道46包括腔部分47，该腔部分的尺寸被作成为可以在其中装放和固定密封件50。如下面将说明的，密封件50上形成穿过其中的与通道46共轴准直的进入孔49，它允许充液管54穿过(图1A)，将细胞溶液24贮存在贮存腔23中。盖部件51位于密封件50上面，该盖部分52可紧配合或嵌入构成内腔47的垂直壁52中，从而将盖部件紧密地固定在内腔47中。密封件50最好是聚硅氧烷的，由此也被牢固地固定在内腔47中。盖部件51包括通孔53，通过该通孔可以进入密封件入孔49和通道46。

罩子45可以与适配件32形成整体，可以用常规的机加工或模制法制造。该罩子45由丙烯酸酯聚合物等制造。

按照本发明，如图1A所示，密封件50可以被贯通，方法是通过开口53插入充液管54，迫使它穿过密封件入孔49，然后通过通道46，一直到充液管54的远端73压靠在罩子45的面朝上的肩部74。该肩部74防止充液管54基本上不尖的远端73进入开孔34并伸进贮存腔34中，在该处，充液管的远端可能损坏薄膜。如图1和3所示，肩部74由通道46和较小直径开孔34的交接部分构成。因此，充液管54的外直径大于开孔34的直径，小于通道46的直径。

密封件50最好用弹性的软材料制作，例如聚硅氧烷，它可使较大直径的充液管54穿过较小直径的入孔49。密封件50的弹性造成对充液管54外周的密封，因而在充液时可以防止污染物进入贮存腔23。

随后通过充液管54将细胞浮悬液24充入、注射入或贮存到贮存腔23中，使其水平面正好低于适配件的腿部37的底部。在充入液体

时，由于膜的多孔性，在贮存腔23中的空气可以通过细孔排出。另外，细胞悬浮液或水也流出细孔，这显著地浓缩了贮存腔中的细胞溶液。

然后抽出充液管，随后可选择地用手工方法使颈缩的柄组件与环形适配件32分离(图1B)。图1A、2和3示出，颈部55向内倾斜，这有助于用手施加剪应力，使柄组件与适配件选择地分离。在断开易碎部分55(图1B)和分离柄组件44时，露出一个新的连接表面38和开孔34的端部，随后必须对其密封。

环形适配件的露出的开孔34可以用光固化的丙烯酸酯粘合剂(例如美国的ICI Resins的商标Luxtrak™的LCM粘合剂)或其它生物相容粘合剂封闭或密封，形成塞孔件35，该塞孔件与适配件远端粘接面38或面朝内表面38配合，形成不渗透细胞的密封接合，由此密封开孔。在光固化方法中，可以用蓝光，它不损害细胞的活性。

由断开颈部形成的粘接面的新生成部分相当粗糙和凹凸不平，从而可增强粘合剂的粘接性。因此如图1C所示，复盖开孔34的由粘合剂构成的开孔密封塞孔件35以形成另一个不渗透细胞的“干”密封的方式更牢靠固定粘接在粘接表面38上。

柄组件可以除去而不会使细胞溶液打湿或污染开孔34的面朝里的表面33。但是即使溶液打湿了面朝里的表面，在大多数情况下如上所述，可以除去这种溶液，使其变“干”。另外，还应当认识到，贮存腔可以用任何的常规方法充液，这些方法基本上可以防止细胞溶液接触构成开孔34的面朝里的表面33，以在该表面形成“干”密封。例如，在可供选择的方法中，充液管可以是注射针54，如图14所示，注射针54通过入口53插入，穿透密封部件或隔膜50，随后通

过通道46和邻近贮存腔23的开孔34。随后通过注射针54将细胞悬浮液24充入、注射或贮存到贮存腔23中，使溶液水平面正好在适配件腿部37的底部下面。还应当理解，也可以应用其它的充液方法，例如采用已在工业上应用的自动化技术。

在有关的实施例中，适配件32可以弹性自密封材料例如聚硅氧烷制作，该适配件的尺寸被作成可以被定位在第二开口端31中，使其在适配件32和多孔的选择性渗透膜21之间形成不渗透细胞的干密封。在这种结构中，如图15清楚示出的，适配件32没有进入贮存腔23的入口。因此适配件32一定要能使注射针等穿透，使得由注射针强制形成入口34。按照本发明，在将活细胞注射入贮存腔之后，在抽出针头时，由于自封闭的适配件32具有充分弹性，因而可以密封由注射针形成的入口34，由此构成不渗透细胞的密封。

现在回到图4A和4B，图中示出本发明的替代实施例。其中适配件仅由管子的一部分构成，该管子具有由粘合剂42“干”密封在内表面22上的外周接合面56，它不同于基本上用预成形的或模制的环形适配件。管形适配件32最好由聚氨酯管形成，它的顶端凸出于膜21的环形边缘部分41。同样粘合剂42可以是两组分的聚氨酯粘合剂（例如Cas Chem 的两组分Vorite/Polycin Adhesive粘合剂）。

图4A示出，管形适配件32具有开孔34，用于用注液管（未示出）等注入细胞悬浮液。在取出注液管后，最好将开孔34密封，方法是将注液管凸出于空心膜的部分熔化，形成熔化的密封塞孔件57（图4B）。因为聚氨酯熔化极快而且导热性很差，所以用烙铁等加热上端部的的方法不会显著加热细胞，因而不影响它们的活性。作为预防措施，管形适配件32的熔化过的上密封部57可以用丙烯酸酯聚合物密封件

58(图4B)等复盖,以保证形成不渗透细胞的“干”密封。因此在这种结构中,熔化的封闭件57和聚合物封闭件58一起形成塞孔件35。

管形适配件32还可以由可形变的基本上无孔的材料例如硅氧乙烷构成。在此实施例中,如图5A和5B清楚示出的,可以用不锈钢的、聚四氟乙烯的或其它球形塞孔件35密封开孔34,方法是用杆59将塞孔件推入管形适配件32的开孔34。球形塞孔件35的直径最好大于孔34和贮存腔23二者的内直径。这样,当杆59将塞孔件35推入管形适配件32时,该球便弹性地使适配件的面朝里的表面33膨胀,从而形成合适的不渗透细胞的密封。塞孔件35最好一直往下推,直到它靠近膜21的环形边缘部41(图5B)。然后将粘合剂(未示出)加入开孔34中,从而使球形塞孔件35固定就位。

在本发明的另一实施例中,如图6清楚示出的,构成环形适配件32开孔34的面朝里的表面可以作成螺纹的。为封闭该开口,可以采用与该螺纹啮合的带螺纹的塞孔件35或螺钉。同样,丙烯酸酯聚合物密封部61等可以复盖螺钉塞孔件35的头部,从而保证形成不渗透细胞的“干”密封,另外还提供了更平滑的整体端面。

本实施例可以这样制造,将预制的螺纹入口部固定在膜的端部上,或将适配件直接模制在膜端部上。在这种设计中,不需要粘合剂,因为适配件32是直接模制在其上面的。模制适配件最好包括基本上无孔的聚氨酯等。图6的实施例还示出,接合面43与膜21的外周面配合,形成基本上不渗透细胞的“干”密封连接。

图7示出,螺纹塞孔件是无头螺钉,例如六角固定螺丝塞孔件35,这样可使其与适配件的上表面齐平,变得平滑。在此实施例中的适配件32可以伸过空心膜21的环形边缘部41,形成凸出部60,以

便固定另外的粘合剂密封部42。这样还可以保证在无孔的适配件和多孔纤维膜之间形成合适的“干”密封。

在又一个替代实施例中，开孔34可以包括向外倾斜的圆锥形部分62(图8)，该部分的尺寸被作成可以放置一个用适当材料例如聚合物或弹性体作的锥形塞孔件35。圆锥形塞孔件35与锥形开孔部分摩擦配合，或者可以用上述粘合剂粘接在上面。在这种应用中采用粘合剂时应当看到，塞孔件35的材料基本上是无孔的，这有助于塞孔件35粘接。另外，还应明白，实际上，塞孔件35和同样形状的开孔部分62可以是任何常规的几何形状而不背离本发明真正的范围和特性。或者，锥形开口部分62可以用适当的粘合剂密封。

如图9清楚示出的，适配件32可以用聚合物弹性记忆材料制作，该材料可以控制和预定高于玻璃转化区温度 $T_g$ 和低于该温度的膨胀和/或收缩。在聚合物弹性记忆材料中，例如由Y. Shirai等在“聚合物形状记忆材料的研究”(Mitsubishi Technical Bulletin No. 184, Dec., 1988)一文中公开的材料中，在高于 $T_g$ 的温度下，与在 $T_g$ 时的结构和物理特性相比，表现出并保持某些不同的特性。同样，与在温度 $T_g$ 和高于 $T_g$ 时的这些特性相比，在低于 $T_g$ 温度时，材料又呈现出和保持另一些特性。

例如，按照本发明，记忆材料组成的适配件32(图9)在高于和低于 $T_g$ 时，与在 $T_g$ 时相比，其弹性模量减小。因此适配件32可以在体温下(即 $98.6^\circ\text{F}$ —当封装件20植入体内时，材料便一直保持在此温度)作成需要的形状和横截面积(未示出)，该横截面积大于在第二段部31上由内表面构成的横截面积(未示出)。随后使适配件冷却到其 $T_g$ 温度，该 $T_g$ 温度最好在体温和室温之间，在该 $T_g$ 温度时，适

配件形变并恢复到其横截面小于由第二端部31的内表面包围的横截面的形状。较小的面积有助于插入贮存腔的入口。进一步冷却材料到低于 $T_g$ ，因为在低于和高于 $T_g$ 时弹性模量减小，所以形变的适配件32将保持其形状不变一直到再加温升到 $T_g$ 。当插入贮存腔23的该入口而且适配件被温热回到温度 $T_g$ 时，适配件将返回到高于 $T_g$ 的温度下的结构形状和物理特性。因为适配件横向截面积膨胀，外周壁63将啮合在贮存腔23的内表面22上或紧密贴合在该表面上形成密封接触，从而形成适合的不渗透细胞的干密封。另外，由于材料保持在体温，所以材料的形状和物理特性也将保持不变。

可以理解，第一密封件25也可以由弹性记忆材料制作。在这种形式中，最好在靠近第一端部30的底部开口上形成环形支架部64，该支架部的横截面积小于贮存腔的横截面积。然后将第一密封部25的记忆材料适配件67插入贮存腔23并坐落在靠近第一端部30的支架部分64上。随后材料可再温热到温度 $T_g$ ，在该温度下，直径膨胀，使得外周壁63加力贴合在贮存腔23的内表面22上，形成密封接触，从而形成适合的不渗透细胞的干密封。

因为在材料再温热到体温时，与在 $T_g$ 时相比其弹性模量减小，所以记忆材料可用来形成系留部分65，它起着使封装件20固定在受植体内的作用。因此，系留部分可以用缝线、外科纤维等固定在受植体的适当区域。系留部分65有助于从体内取出薄膜封装件。

图10示出记忆材料适配件32也可以与基本无孔的管形系留件65结合使用，该系留件既起系留件的作用，又起着通过开孔34将细胞溶液(未示出)装入贮存腔的装置的作用。在这种设计中，开孔34可以用记忆材料构成的塞孔件(未示出)进行不渗透细胞的密封，或用

上述方法进行密封，使其形成“干”密封。

最后，如图11示出的，可以配置用聚合物弹性记忆材料作的杯形端盖66，该端盖66表现的结构和物理特性是使得端盖66不是在高于T<sub>g</sub>的温度时膨胀而是在温度T<sub>g</sub>时和在体温时收缩，从而使膜21夹在端盖66和记忆材料适配件32之间，由此在其间形成不渗透细胞的密封。

现在参看图12和13来说明本发明的基本上平的封装件结构。在平片封装件20的优选形式中，适配件32是相当薄的环形件，它具有由内表面48构成的内直径。面朝里的表面33构成伸入贮存腔23的入口34，使得腔23可由活细胞溶液24充满。因此封装件20是基本上为平圆盘形的封装件。

但是可以看出，环形适配件32也可以成形为许多其它的实用几何形状而不违背本发明的真正精神和特征。主要原理是，适配器内表面分别与薄片膜21a、21b的内表面22a、22b配合形成贮存腔23。例如，适配器32可以成形为半圆环形(未示出)或楔形。这种结构需要的是，或者以不渗透细胞的干密封方式粘接在片膜21a、21b之间；或形成一个围绕环延伸的单片膜，使其与第一接合面和相对的第二接合面(相当于图12中适配件32的第一接合面43a和相对的第二接合面43b)二者形成不渗透细胞的干密封。

入口颈部分70从适配件32的朝外的表面39或外周向外延伸，该颈部分上形成纵向贯通的开孔部分34。如图12所示，通过孔34可以进入腔23。虽然没有示出，但颈部分70可以由一个整体的管部件构成，该管部件在模制制作期间整体成型在环形适配件32中。和前述结构类似，适配件32最好是刚性的，可以用多种材料，例如聚亚胺

酯、环氧树脂类(epoxies)、聚硅氧烷和丙烯酸盐聚合物,像碱性甲丙烯酸酯(alkaline methoacrylate)、腈基丙烯酸酯、聚甲基异丁烯酸酯(polymethyl methacrylate)和聚(2-二甲胺)异丁烯酸乙酯(poly(2-dimethylamino)ethyl methacrylate)。在一些情况下,最好用弹性体例如聚氨酯制作适配件32,使得是沿平薄膜封装件形成的密封部可以稍为形变,从而有利于植入体内的某些部位。

选择性渗透的多孔膜由相对配置的和被适配件32分开一定距离的第一平薄膜21a和第二平薄膜21b构成。如上所述,环形适配件32可以只为半环或楔形环。在这种设计中,只有第一片膜21a的部分与第二片膜21b的部分(未示出)分开一定距离。片膜21a、21b与适配件32的相应接合面配合或固定在该面上,使其间形成基本不渗透细胞的干密封。因此,第一膜内表面22a、第二膜内表面22b和适配件内表面形成其中贮存活细胞溶液24的贮存腔23。在有些情况下,第一片膜21a和第二片膜21b最好具有不同的渗透率。例如,可能需要控制营养液通过薄膜的流量。但是该膜不能渗透活细胞。

按照本发明,将环形适配件32定位在第一和第二片膜之间,或者夹在它们中间,使其贴合,从而构成不渗透细胞的密封,使得各自的内表面固定在适配件的相应表面上。在制造期间,如图13所示,热塑性边缘部分71最好沿四周或外周模压在适配件朝外的表面68和第一与第二片膜的外周缘72a与72b上,形成整体构件。这一过程沿整个外周贴合面形成基本上不渗透细胞的“干”密封。边缘部分71可以包括模压的聚氨酯或其它适合于使适配件32和片膜21a、21b粘接的热塑性材料。或者用粘合剂形成不渗透细胞的干密封,该粘合剂应是生物相容的并基本上无毒,如上述的光固化丙烯酸酯聚合物

(acrylate polymer) 粘合剂。

与第一结构类似，可以使注射针等通过开孔34插入贮存腔将细胞培养液24注入或贮存在其中。在将活细胞注入贮存腔23以后，在无孔适配件颈部70的接触粘合表面38上的任何残留溶液或沾污液可以容易除去，可使该表面变“干”。

如图12清楚示出的，塞孔件35最好由一个端盖形成，该端盖在颈部70的远端粘接或固定在粘接表面38上。因此入口34可以被完全密封，将活细胞24封装在贮存腔23中。或者如前所述，可以这样密封入口34，在入口34内或其上面涂上丙烯酸等，或者在入口34中拧入螺纹塞孔件(未示出)。另外，适配件32可以包括柄组件(未示出)，如上所述，该柄组件具有可插入充液管的密封部件。

在本发明的另一个实施例中，如图16所示，可以在靠近第二开口端31处沿空心纤维膜21的外周表面82形成未固化的粘合剂凸缘，以形成粘合剂环80，该粘合剂环80一旦固化后便与膜形成不透细胞的“干”密封，在用上述方法将活细胞装入贮存腔之后，便在第二开口端31上形成不渗透细胞的“干”密封，方法是沿端部涂加另外的粘合剂盖81，将盖粘接到粘合剂环80上。

在这种设计中，虽然在粘合剂盖81粘接到粘合剂环80上时不需要环80完全固化，但是应当清楚，粘合剂环80最终必须要充分固化，以便与膜形成不渗透细胞的“干”密封。

在本发明的另一方面中，提供了形成空心膜封装件结构的方法，该结构可将生物活性产品或生物功能引入个体机体中。该方法包括以下步骤：a) 形成适配件32，该适配件包括贯通适配件的从外表面39到内表面48的入口34；b) 形成选择性渗透的多孔膜21，该膜的内

表面22与适配件的内表面48配合，至少形成贮存腔23的主要部分。接着的步骤包括：c)在膜21和适配件32的接合面43之间形成基本上不渗透细胞的第一干密封；和d)通过入口34向贮存腔23中充入或贮存活细胞24，该活细胞可以分泌生物活性产品或向个体提供选择的生物功能。该膜允许在个体和细胞之间渗透需要的物质，以便提供上述生物产品或生物功能。最后的步骤包括：d)在适配件的入口34上形成不渗透细胞的第二密封，方法是形成塞孔件35，该塞孔件35与适配件32的粘接面38配合，与其形成不渗透细胞的密封接合。如上所述，塞孔件可以采用将远端熔合在一起的方法，采用生物相容的粘合剂密封该端部、用配合的插塞插入开孔等方法形成。

如图1A~1C清楚示出的，充液步骤可通过将充液管54穿过入口或开孔34完成。随后用活细胞溶液充满贮存腔23。另外，当设有颈缩的柄组件44时，本发明可以包括附加的步骤：使注液管54穿过密封件50，通过通道46，使充液管54的远端73压靠在面朝上的肩部74上，该肩部74由罩子45构成，用于固定充液管54。这可以防止充液管54进入适配件开孔34。从充液管中向贮存腔23注入活细胞之后，在易断裂区域断开易断裂的颈部55，使柄组件44与适配件32分开，这样便使开口露出来。在分离柄组件之后，在露出的开孔上形成塞孔件35，该塞孔件与适配件的粘接面(适配件的远端部38和/或适配件的朝里的表面33)配合，与其形成不渗透细胞的密封接合。

提供了形成平的膜片封装件20(图12)的另一个方法，该平膜封装件20可以将生物活性产品或生物功能引入个体机体。该方法包括如下步骤：a)将适配件32配置在第一选择性渗透多孔膜21a的第一内表面22a和第二选择性渗透多孔膜21b的第二内表面22b之间；b)

在第一膜21a和适配件32的第一接合面43a之间形成基本上不渗透细胞的第一干密封。该方法还包括：c)在第二膜21b和适配件32的第二接合面43b之间形成基本上不渗透细胞的第二干密封。适配件的内表面48、第一膜内表面22a和第二膜内表面22b配合形成贮存腔20。然后通过入口34将活细胞溶液24充入或贮入腔23中，入口34由伸入腔23的适配件的面朝里的表面33形成。该方法包括在适配件入口34上形成第三密封，方法是形成塞孔件，使其与适配件32的粘接表面38配合，形成基本上不渗透细胞的密封连接。

如本发明提供的，形成基本上不渗透细胞的第一干密封(b)的步骤和形成基本上不渗透细胞的第二干密封(c)的步骤可以采用下列方法完成：将热塑性边缘件71分别模压在第一片膜、第二片膜和适配件的外周缘72a、72b和68上。模压边缘件71将外周缘模压在一起，形成一个整件并形成基本上不渗透细胞的干密封。

如上所述，一系留部分可以装在适配件上，它的作用是可利用缝线、手术纤维等将封装件固定在受植体内。如图17所示，系留部分65通过系留连接器84的支承安装在适配件32的端部上，该连接器84与相应的适配件32和系留部分65的内表面33、85形成摩擦配合。这种配置允许系留件的外径基本上等于适配件的外径。因此，这有助于通过一插管插入封装件。另外，在取出期间，可以将封装件沉积在肌体组织上的量减少到最小。而且这种配置可以与上述的包含插塞件的任何一个其它实施例结合使用。

在此实施例中，在通过开孔34将细胞溶液(未示出)装入贮存腔之后，使连接器84的一端摩擦嵌入到适配件孔34，与从适配件32的远端部凸出相对端部形成摩擦配合。该连接器的相反端部也作成这

样的尺寸，使得到可以摩擦嵌入管形系留件的孔86中，由此将适配件和系留件结合在一起。因此连接器84不仅可以形成孔34的插件或不渗透细胞的密封件，而且还起着将封装件与系留件65结合在一起的作用。另外，虽然连接器最好与系留孔和适配件孔的内表面形成摩擦啮合，但是应当知道，连接器也可粘接在适配件和系留件上而不违背本发明的真正精神和特点。

连接件84最好插入适配件的孔34一直到其上的凹槽区87位于系留件和适配器之间的结合处。在此结合处，最好涂上生物相容的胶或粘合剂88，以便进一步不渗透细胞地密封上述孔34，并牢牢地将系留件装在或粘接在适配件上。凹槽区87最好是环形的，构成一个粘合剂88的接收容器，使得粘合剂可以在其中流动而与适配件孔和系留件孔86的内表面33和85接触。

连接器84的相对端部上最好包括一系列环89，该环可以增强与形成系留孔的内表面摩擦配合。应当知道，连接器84两端部的外直径尺寸稍大于适配件孔34和系留孔86的内径，从而可在其间产生摩擦配合。连接器相当硬，从而可以在适配件和系留件之间构成支承。另外，为了增强封装件的成像性(imaging)，连接器84最好由不透辐射的材料例如钛制作。

图18A和18B示出本发明封装件20的又一实施例，该实施例中，管形适配件32是大体上可以弯曲的(挠性的)，配置在膜21的一个开口端30上。和其它实施例一样，可弯曲的适配件32包括构成开口34的面朝里的表面33和在靠近一个开口端部30的地方与膜21形成不渗透细胞的干密封接合的接合面43。在将溶剂涂在粘接面75和可选择地涂在贴合面76上，而后再于这些面上涂上洗液时，可使粘接面75

和贴合面76配合，将这些面结合在一起形成不渗透细胞的“湿”密封啮合，从而密封适配件孔34。

在本实施例的优选形式中，适配件32由一个低硬度的聚氨酯管例如THERMEDICS的商标为TECOFLEX的管形成。其它适用的生物相容聚合物包括聚甲基丙烯酸甲酯(poly(methyl methacrylate))、聚碳酸酯、聚丙烯、聚硅氧烷或其混合物。

如图18A和18B所示，管形适配件32的接合面43面朝外，与膜内表面22形成基本上不渗透细胞的干密封。粘合剂层例如两组分聚氨酯粘合剂(如Caschem的2组分Vorite/Polycin Adhesive粘合剂)或其它生物相容粘合剂被配置在适配件接合面43和膜内表面22之间，从而产生“干”密封。当然还应当认识到，和其它实施例一样，适配器32可以干密封地装在膜21的外表面或远端上而不违背本发明的真实精神和特点。

该封装件20包括至少具有一个开口端和至少一个可弯曲的适配件32或32'的空心纤维管，可弯曲的适配件32或32'可以被不渗透细胞地密封。两个适配件中的一个在注入细胞溶液24之前或者被“湿”密封或者被“干”密封。图18B示出，适配件32的内向表面33包括粘接表面75和与其相对的贴合表面76。因此在将溶剂和洗液涂在相应的表面上之后，将适配件32的内表面压接在一起便可以完成其间的结合。

首先，溶剂通常引起聚合物表面膨胀。溶剂最好被选用为消毒剂例如70%的乙醇溶液，为便于贴合，该溶剂部分地溶解粘结和贴合面(即内表面22)。涂上乙醇溶液使聚合物链分开，从而在固化期间可使相对面贴合。依赖于选择那种聚合物制作适配件可以应用其

它溶剂例如同多丙醇(isopolypropanol)。

很清楚，溶剂应不影响纤维膜材料或不溶解它。因此，虽然适配件的向内表面33(即粘接面和贴合面)被溶解，但是构成贮存腔33内表面仍基本上不受溶剂的影响。

当溶剂通过膜贮存腔23时溶剂最好超滤通过膜21的细孔，从而“湿润”向内的表面。这被用来除去细孔中的致湿物，并在注入活细胞溶液24之前消毒该封装件。

随后，在表面受到溶剂作用后用洗涤剂冲洗作用后的表面。该洗涤剂被选择为不溶解适配件，但它沉淀溶解的受作用的表面，形成低密度的三维结构。在用TECOFLEX制作的情况下，这使透明管变面乳白色的外观。这种外观是由于从溶液中沉淀的管的沉淀物变成聚集物而引起的，该聚集物折射可见光。洗涤剂最好是水或生理缓冲溶液例如Hanks缓冲盐溶液。

随后用镊子、钳子等将处理的适配件的端部夹压在一起，使粘接面75接触贴合面76。这些低密度表面的接触使得可以在有水的条件下不用加热便使大量的链相互渗透或“焊接”，形成永久的无缝的均匀块材。

应当清楚，可以将可弯曲的适配件32折叠起来或使其起皱，形成不渗透细胞的密封，因而可使适配件的两个外表面(即外部粘接面和外部贴合面)相接触而“焊接”。

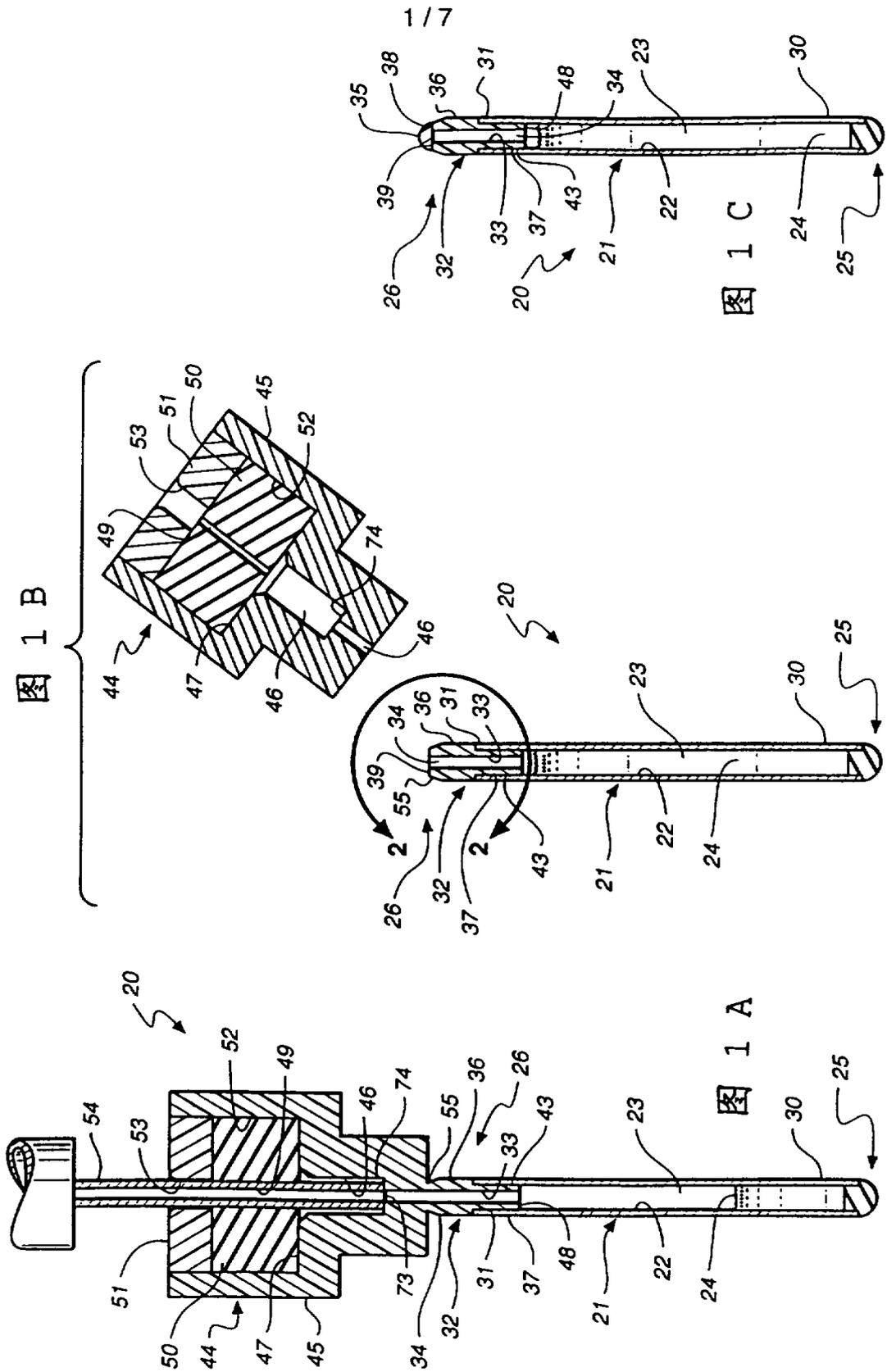
还提供了形成这种密封的可植入的空心膜封装件20的方法，该方法包括以下步骤：a)形成选择性渗透的空心多孔膜21，该膜包括构成贮存腔23的内表面22和一个进入贮存腔23的开口端30；b)在膜21的开口端部30上的膜和可弯曲适配件32的接合面43之间形成不渗

透细胞的第一干密封。该方法还包括：c)通过开孔34向贮存腔中充入或贮存活细胞，该活细胞可以分泌生物活性产物或向个体提供选择的生物功能；d)在适配件的开孔34上形成不渗透细胞的第二密封。该第二密封由如下方法形成：1)使适配件的粘接面75和贴合面75受到溶剂的作用；2)在溶剂作用步骤之后用洗涤剂冲洗粘接面75和贴合面76；3)在冲洗步骤之后，使粘接面75和贴合面76结合在一起，形成不渗透细胞的第二密封，从而密封开孔34。

最好是使溶剂，随后使洗涤液流过第一适配件的开孔和流过贮存腔23，以完成溶剂作用步骤和洗涤步骤，在空腔23中溶剂通过开放的细孔流出。这一过程有利地超滤纤维膜。

另外，最好在充液或贮存步骤之前完成溶剂作用步骤和洗涤步骤，使得在活细胞溶液贮存在贮存腔之后便可以将适配件夹紧结合在一起，形成“湿”的不渗透细胞的密封。

# 说明书附图



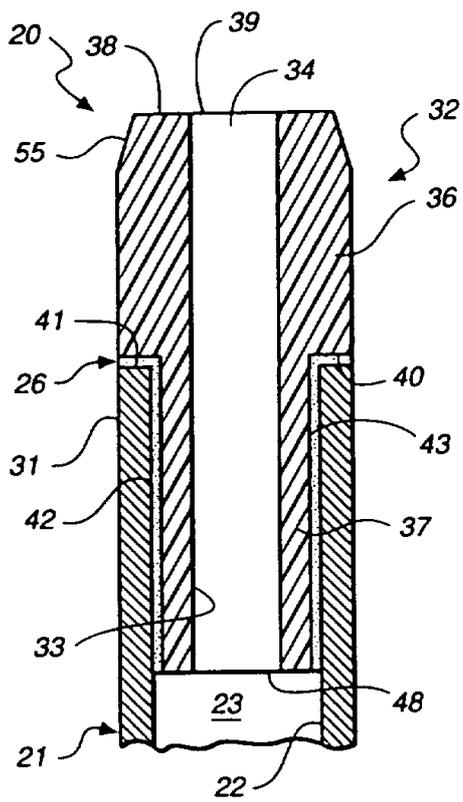


图 2

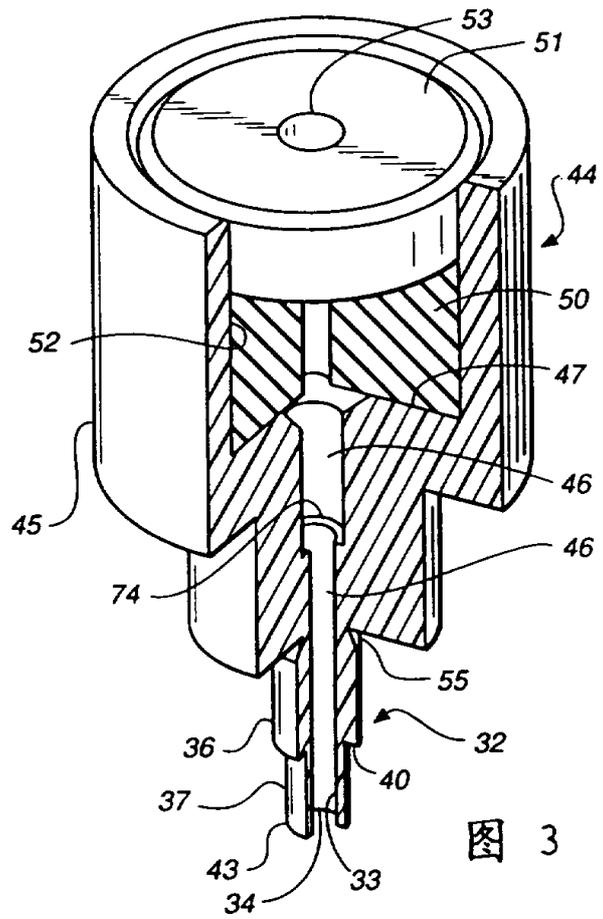


图 3

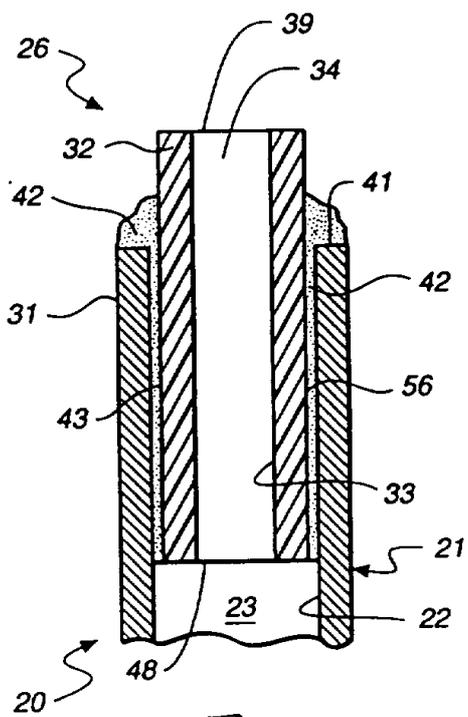


图 4 A

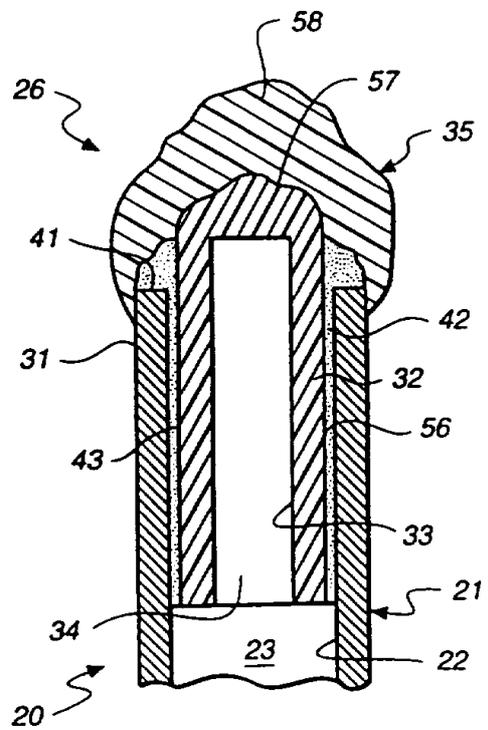
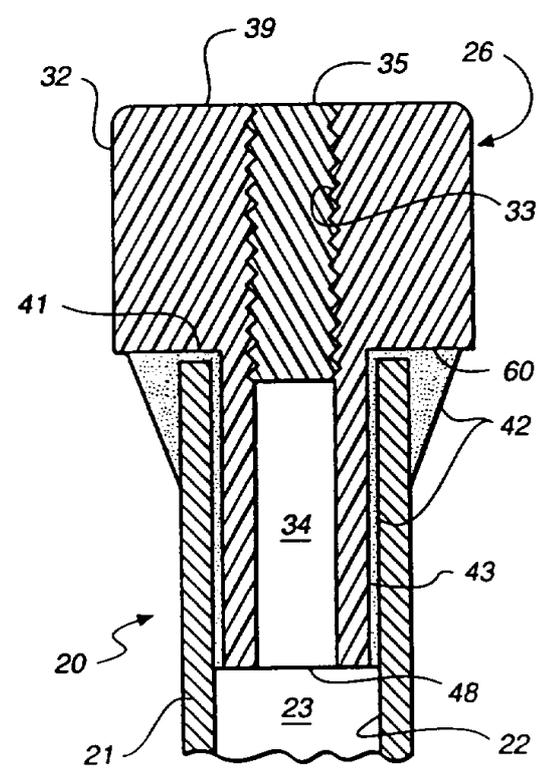
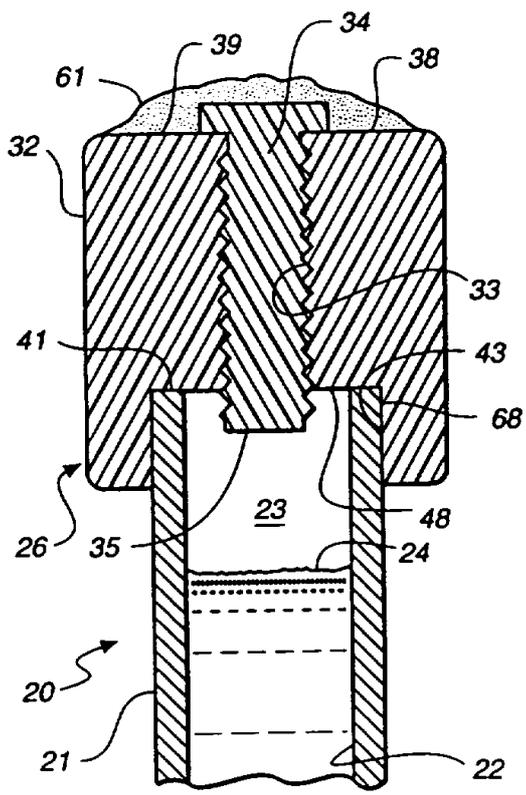
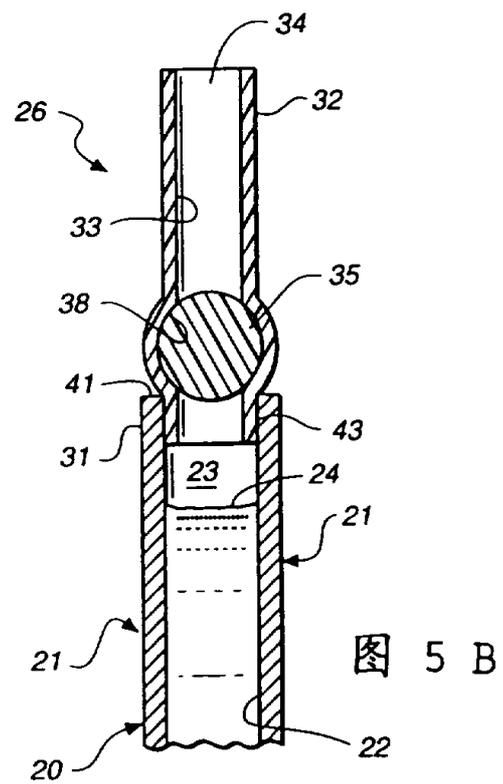
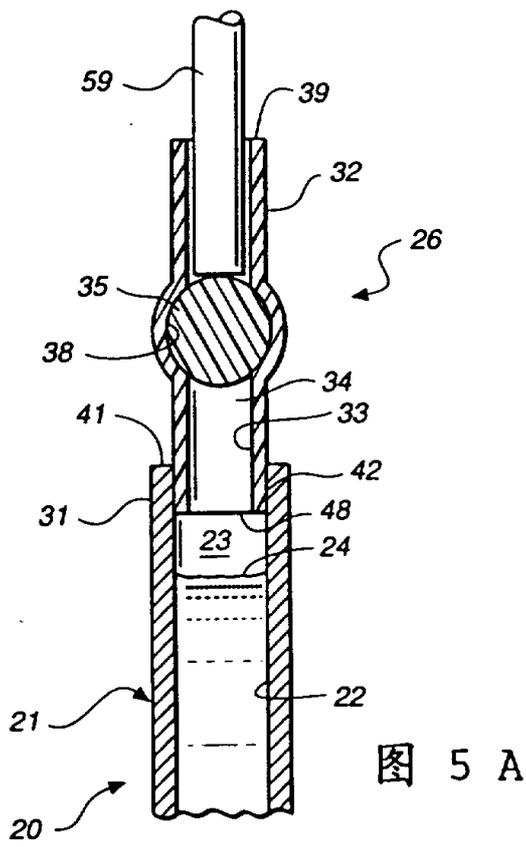


图 4 B



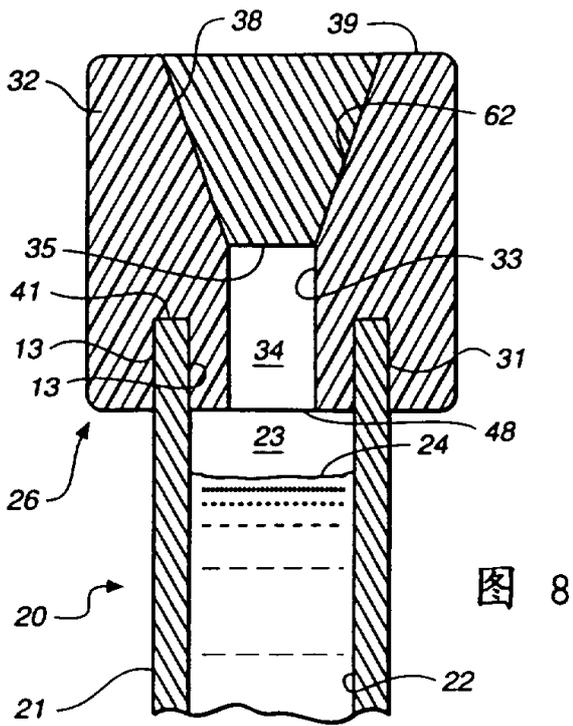


图 8

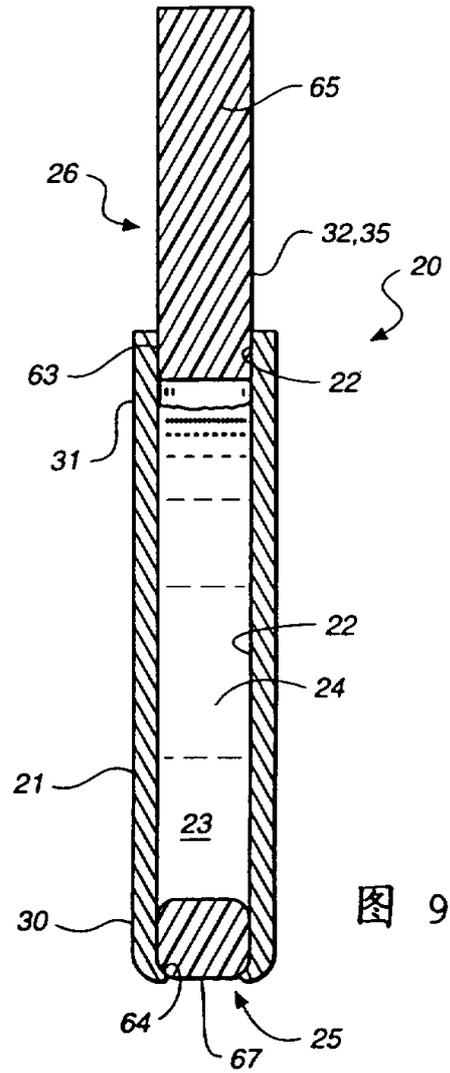


图 9

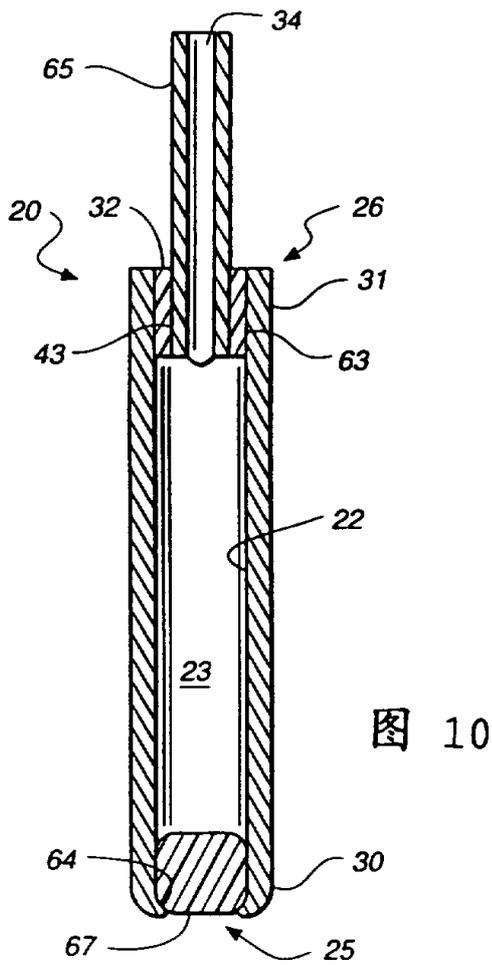


图 10

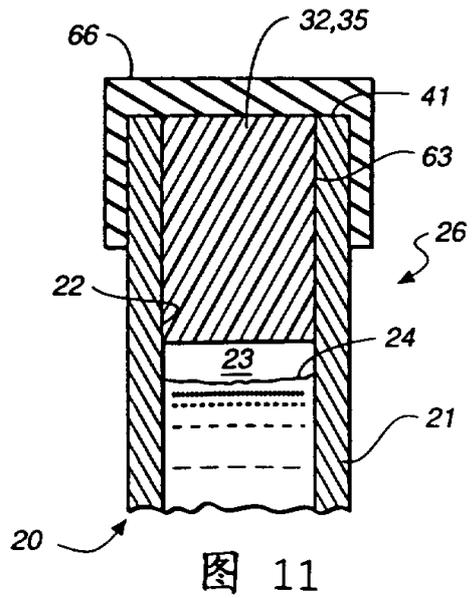


图 11

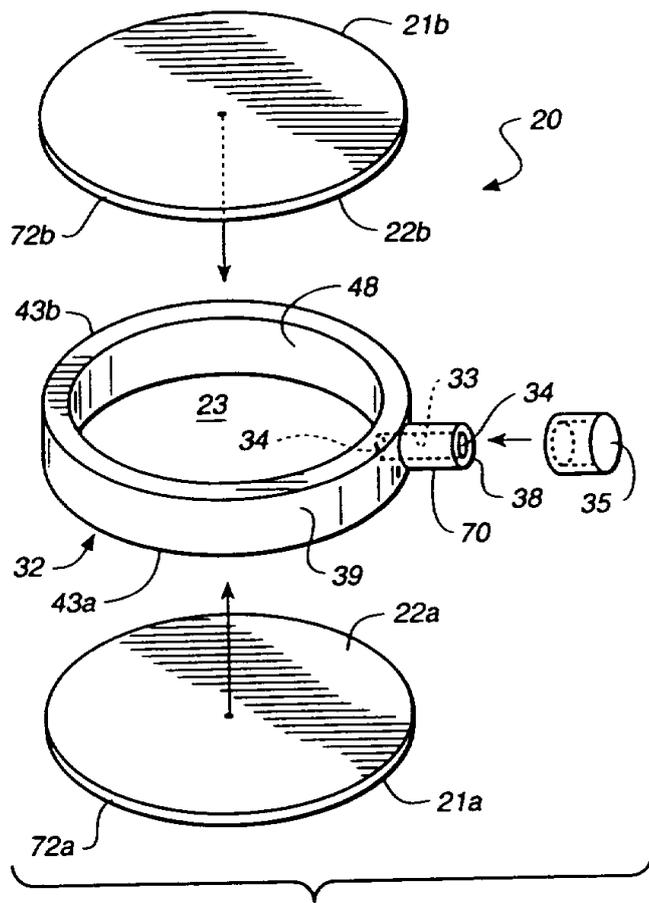


图 12

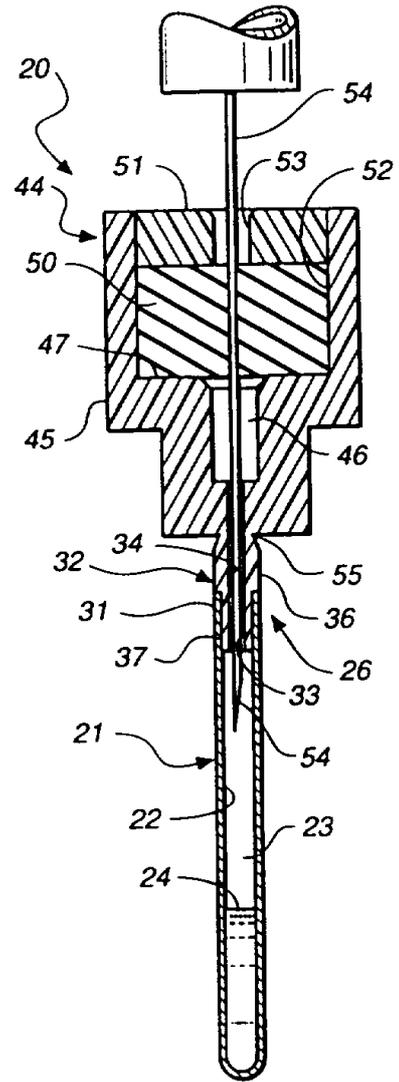


图 14

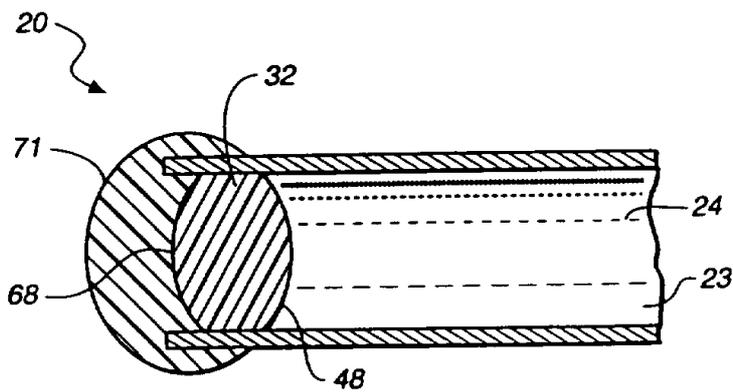


图 13

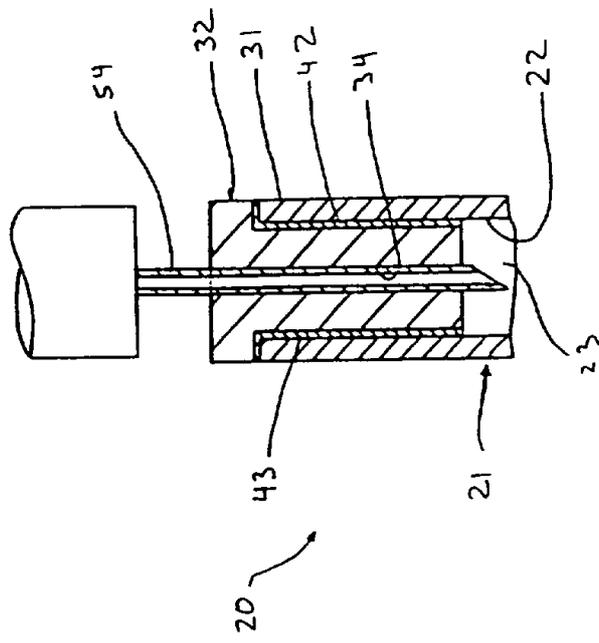


图 15

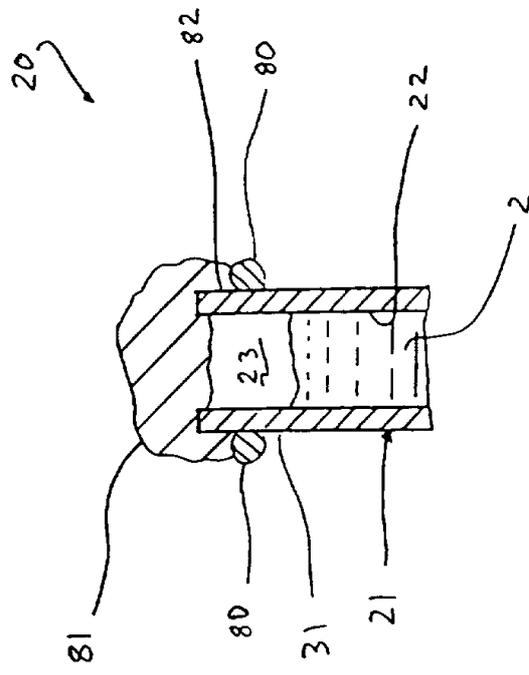


图 16

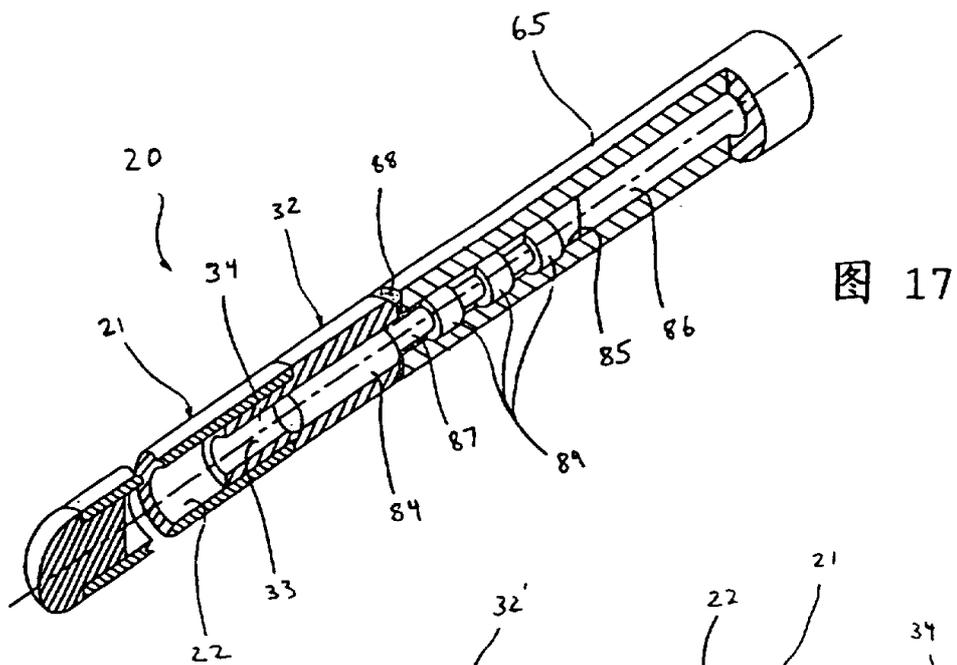


图 17

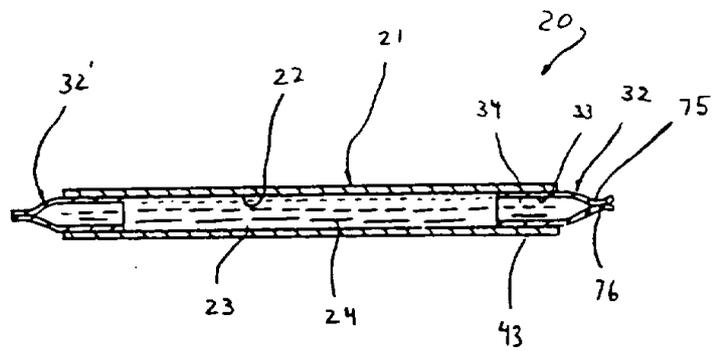


图 18 B

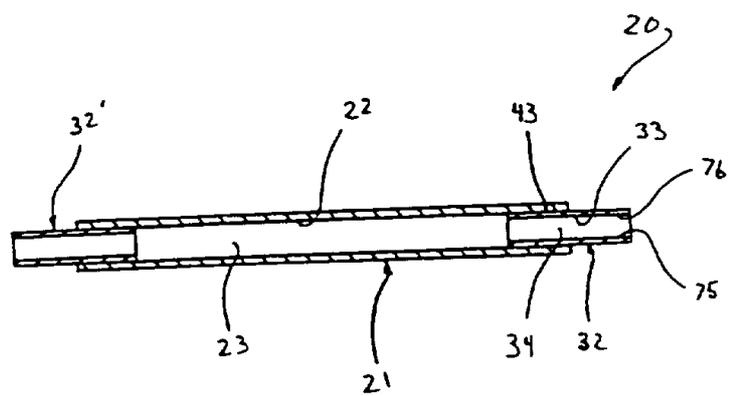


图 18 A