



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112654331 A

(43) 申请公布日 2021.04.13

(21) 申请号 201980054805.5

(74) 专利代理机构 上海和跃知识产权代理事务所(普通合伙) 31239

(22) 申请日 2019.08.21

代理人 尹洪波

(30) 优先权数据

62/721,063 2018.08.22 US

(51) Int.Cl.

A61F 2/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61M 5/00 (2006.01)

2021.02.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/047468 2019.08.21

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/041446 EN 2020.02.27

(71) 申请人 波士顿科学国际有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 艾登·弗拉纳根 马修·麦克瓦迪

马丁·L·福德里

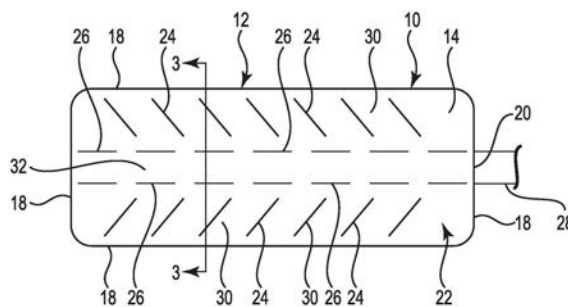
权利要求书2页 说明书12页 附图7页

(54) 发明名称

包括多孔管的细胞包封装置

(57) 摘要

用于移植于身体中的细胞包封装置,包括一个或多个细胞包封层,该一个或多个细胞包封层的每个细胞包封层包括至少一个膜和导向管。该至少一个膜是半渗透的。该至少一个膜形成用于将细胞包封的室及经过该至少一个膜的至少一个进入端口。导向管从至少一个进入端口延伸进入所述室中。导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁。导向管能够引导导管在所述室内部的移动。



1. 一种用于移植于身体中的细胞包封装置,所述细胞包封装置包括:  
一个或多个细胞包封层,所述一个或多个细胞包封层的每个细胞包封层包括:  
为半渗透的至少一个膜,所述至少一个膜形成用于将细胞包封的室及经过所述至少一个膜的至少一个进入端口;以及  
从所述至少一个进入端口延伸进入所述室中的导向管,所述导向管包括沿其长度的至少一部分的多孔壁,所述导向管能够引导导管在所述室内部的移动。
2. 根据权利要求1所述的细胞包封装置,其中,所述至少一个膜包括第一膜和第二膜,所述一个或多个细胞包封层的每个层进一步包括第一组多条焊接线,所述第二膜经由所述第一组多条焊接线附接到所述第一膜,所述第一膜、所述第二膜和所述第一组多条焊接线限定所述室。
3. 根据权利要求1或2所述的细胞包封装置,其中,所述导向管至少部分地由金属网构成。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的细胞包封装置,其中,所述细胞包封层的每个层进一步包括:  
限定在所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线;以及  
限定与所述至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线,所述导向管被容纳于所述导向管通道的内部。
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的细胞包封装置,进一步包括从所述至少一个进入端口在远离所述室的方向上延伸的至少一个进入导管,所述至少一个进入导管流体连接到所述导向管。
6. 根据权利要求5所述的细胞包封装置,其中,所述至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口;并且所述至少一个进入导管包括流体连接到所述第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到所述第二进入端口的第二进入导管,其中,所述导向管从所述第一进入端口经过所述室延伸至所述第二进入端口。
7. 根据权利要求6所述的细胞包封装置,其中,所述一个或多个细胞包封层包括第一细胞包封层和第二细胞包封层,所述第一细胞包封层的所述第二进入导管流体连接到所述第二细胞包封层的所述第一进入导管从而将所述第一细胞包封层流体连接到所述第二细胞包封层。
8. 根据权利要求5至7中任一项所述的细胞包封装置,其中,所述细胞包封装置进一步包括连接到进入导管的与所述室相反的一端的注射端口,所述注射端口包括:  
端口外罩,其形成延伸经过所述端口外罩的端口内腔,所述端口外罩最接近所述进入导管的一端与所述进入导管流体连通;  
延伸横跨并密封所述端口内腔的外隔膜;以及  
延伸横跨并密封所述端口内腔的内隔膜,所述内隔膜与所述外隔膜间隔从而形成在所述端口内腔内部在所述内隔膜与所述外隔膜之间的空间,所述内隔膜被布置在所述外隔膜与所述进入导管之间,所述外隔膜和所述内隔膜由弹性聚合物构成。
9. 一种用于身体内细胞移植的系统,所述系统包括:  
根据权利要求5至8中任一项所述的细胞包封装置;以及  
第一外部导管,其能够穿过所述至少一个进入导管而进入所述导向管中以引导所述第

一外部导管在所述室内部的移动。

10. 根据权利要求9所述的系统,其中,当所述第一外部导管移动经过所述导向管时,所述第一外部导管能够分配细胞经过所述导向管的多孔壁而进入所述室。

11. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述第一外部导管包括具有第一内腔开口的第一内腔及具有第二内腔开口的第二内腔,所述第一内腔开口与所述第二内腔开口沿所述导向管彼此间隔,所述第一内腔开口能够分配流体经过所述导向管的多孔壁而进入所述室,并且所述第二内腔开口能够从所述室中经过所述导向管的多孔壁将所述液体抽取出。

12. 根据权利要求11所述的系统,其中,所述第二内腔与所述第一内腔同轴地布置,所述第一外部导管进一步包括布置在所述第一内腔开口与所述第二内腔开口之间的凸缘,所述凸缘朝向所述导向管向外突出用以使从所述第一内腔中分配的流体朝向所述导向管的多孔壁发生偏转。

13. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述第一外部导管包括第一内腔,所述第一外部导管能够穿过所述第一进入导管而进入所述导向管,所述系统进一步包括具有第二内腔的第二外部导管,所述第二外部导管能够,与所述第一外部导管相对地,穿过所述第二进入导管而进入所述导向管,所述第一外部导管与所述第二外部导管在所述室内部彼此间隔,所述第一外部导管能够分配流体经过所述导向管的多孔壁而进入所述室,并且所述第二外部导管能够从所述室中经过所述导向管的多孔壁将所述液体抽取出。

14. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口;并且所述至少一个进入导管包括流体连接到所述第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到所述第二进入端口的第二进入导管,所述导向管从所述第一进入端口经过所述室延伸至所述第二进入端口,所述第一外部导管能够经过所述第一进入导管而进入所述室,经过所述导向管,并经过所述第二进入导管从所述室中出来。

15. 一种制作用于移植于身体中的细胞包封装置的方法,所述方法包括:

将第一半透膜直接地放置在第二半透膜上;

利用限定用于将细胞包封的室的第一组多条焊接线、限定在所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线、和限定与所述至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线,将所述第一半透膜附接到所述第二半透膜;

将导向管经过进入端口插入所述导向管通道中并进入所述室,所述导向管包括沿其至少一部分长度的多孔壁;以及

将所述导向管的一端附接到包围所述进入端口的所述第一半透膜和所述第二半透膜中的至少一个。

## 包括多孔管的细胞包封装置

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2018年8月22日提交的美国临时专利申请第62/721,063号的优先权,该临时专利申请的全部内容以引用的方式并入中文中。

### 技术领域

[0002] 本公开涉及用于细胞包封的植入式医疗装置及方法。更具体地,本公开涉及用于实现胰岛素分泌细胞的包封的植入式器械及方法。

### 背景技术

[0003] 利用胰岛素分泌细胞的包封来治疗糖尿病的植入式医疗器械会存在若干问题。一个问题是由于不能提供充分的细胞维持物质(如氧和营养物)从而不仅保持胰岛素分泌细胞存活而且足够健康以分泌胰岛素,因而缺乏这些装置的稳健性。其他问题包括会与植入包封装置所需的手术有关的困难、创伤和内在风险。

[0004] 在用于将细胞包封的植入式器械中需要改进,这些改进降低会与植入包封装置所需的手术有关的风险并且提升这种装置的稳健性。

### 发明内容

[0005] 实施例1是用于身体中移植的细胞包封装置。该细胞包封装置包括一个或多个细胞包封层,该一个或多个细胞包封层的每个层包括至少一个膜及导向管。该至少一个膜是半渗透的。该至少一个膜形成用于将细胞包封的室及经过该至少一个膜的至少一个进入端口。导向管从该至少一个进入端口延伸进入所述室中。导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁。导向管能够引导导管在所述室内部的移动。

[0006] 实施例2是实施例1的细胞包封装置,其中至少一个膜包括第一膜和第二膜。一个或多个细胞包封层的每个层进一步包括第一组多条焊接线。第二膜经由第一组多条焊接线而附接到第一膜。第一膜、第二膜和第一组多条焊接线限定所述室。

[0007] 实施例3是实施例1或2的任一实施例的细胞包封装置,其中导向管至少部分地由金属网构成。

[0008] 实施例4是实施例1至3的任意实施例的细胞包封装置,其中细胞包封层的每个层进一步包括限定位于所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线、及限定与至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线。导向管被容纳于导向管通道内部。

[0009] 实施例5是实施例1至4的任意实施例的细胞包封装置,该装置进一步包括从至少一个进入端口在远离所述室的方向上延伸的至少一个进入导管。该至少一个进入导管流体连接到导向管。

[0010] 实施例6是实施例5的细胞包封装置,其中至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口。至少一个进入导管包括流体连接到第一进入端口的第一进入导管、及流体

连接到第二进入端口的第二进入导管。导向管从第一进入端口经过所述室延伸至第二进入端口。

[0011] 实施例7是实施例6的细胞包封装置,其中一个或多个细胞包封层包括第一细胞包封层和第二细胞包封层。第一细胞包封层的第二进入导管流体连接到第二细胞包封层的第一进入导管,用以将第一细胞包封层流体连接到第二细胞包封层。

[0012] 实施例8是实施例5至7的任意实施例的细胞包封装置,其中该细胞包封装置进一步包括连接到进入导管的与所述室相反的一端的注射端口,该注射端口包括端口外罩、外隔膜、和内隔膜。端口外罩形成延伸经过端口外罩的端口内腔。最接近进入导管的端口外罩的一端与进入导管流体连通。外隔膜延伸横跨并密封端口内腔。内隔膜延伸横跨并密封端口内腔。内隔膜与外隔膜间隔,以形成在端口内腔内部且在内隔膜与外隔膜之间的空间。内隔膜被布置在外隔膜与进入导管之间。外隔膜和内隔膜是由弹性聚合物构成。

[0013] 实施例9是用于身体内细胞移植的系统。该系统包括根据实施例5至8的任意实施例的细胞包封装置及第一外部导管,第一外部导管能够穿过至少一个进入导管而进入导向管以引导第一外部导管在所述室内部的移动。

[0014] 实施例10是实施例9的系统,其中第一外部导管能够在第一外部导管移动经过导向管时分配细胞经过导向管的多孔壁而进入所述室。

[0015] 实施例11是实施例9的系统,其中第一外部导管包括具有第一内腔开口的第一内腔及具有第二内腔开口的第二内腔。第一内腔开口和第二内腔开口沿导向管彼此间隔。第一内腔开口能够分配流体经过导向管的多孔壁而进入所述室。第二内腔开口能够从所述室中经过导向管的多孔壁将流体抽取出。

[0016] 实施例12是实施例11的系统,其中第二内腔与第一内腔同轴地布置。第一外部导管进一步包括布置在第一内腔开口与第二内腔开口之间的凸缘。该凸缘朝向导向管向外突出,用以使从第一内腔中分配出的液体朝向导向管的多孔壁偏转。

[0017] 实施例13是实施例9的系统,其中第一外部导管包括第一内腔并且第一外部导管能够穿过第一进入导管而进入导向管。该系统进一步包括具有第二内腔的第二外部导管。第二外部导管能够穿过第二进入导管而与第一外部导管相对地进入导向管。第一外部导管和第二外部导管在所述室内部彼此间隔。第一外部导管能够分配流体经过导向管的多孔壁而进入所述室。第二外部导管能够从所述室中经过导向管的多孔壁将流体取出。

[0018] 实施例14是实施例9的系统,其中至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口。至少一个进入导管包括流体连接到第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到第二进入端口的第二进入导管。导向管从第一进入端口经过所述室延伸至第二进入端口。第一外部导管能够经过第一进入导管而进入所述室,经过导向管,并经过第二进入导管从所述室中出来。

[0019] 实施例15是制作用于在身体中移植的细胞包封装置的方法。该方法包括:将第一半透膜直接地放置在第二半透膜上;用限定用于将细胞包封的室的第一组多条焊接线、限定在所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线、和限定与至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线,将第一半透膜附接到第二半透膜;将导向管插入导向管通道并经过进入端口而插入所述室中,该导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁;以及将导向管的一端附接到包围进入端口的第一半透膜和第二半透膜中的至少一个。

[0020] 实施例16是用于身体中移植的细胞包封装置。该细胞包封装置包括一个或多个细胞包封层,这些细胞包封层的每个层包括为半渗透的第一膜、为半渗透的第二膜、第一组多条焊接线、和导向管。第二膜经由第一组多条焊接线而附接到第一膜。第一膜、第二膜、和第一组多条焊接线限定用于将细胞包封的室。该室包括至少一个进入端口。导向管从至少一个进入端口延伸进入所述室中。导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁。导向管能够引导导管在该室内部的移动。

[0021] 实施例17是实施例16的细胞包封装置,其中导向管包括金属网。

[0022] 实施例18是实施例17的细胞包封装置,其中金属网包含选自自由不锈钢,钛,铂,铬与钴的合金,镍与钛的合金,及钴、铬、镍和钼的合金所组成的组群的金属。

[0023] 实施例19是实施例16的细胞包封,其中细胞包封层的每个层进一步包括限定位于所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线、及限定与至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线。导向管被容纳于导向管通道内部。

[0024] 实施例20是实施例16的细胞包封装置,该装置进一步包括从至少一个进入端口在远离所述室的方向上延伸的至少一个进入导管、流体连接到导向管的至少一个进入导管。

[0025] 实施例21是实施例20的细胞包封装置,其中至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口。至少一个进入导管包括流体连接到第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到第二进入端口的第二进入导管。导向管从第一进入端口经过所述室而延伸至第二进入端口。

[0026] 实施例22是实施例21的细胞包封装置,其中一个或多个细胞包封层包括第一细胞包封层和第二细胞包封层。第一细胞包封层的第二进入导管流体连接到第二细胞包封层的第一进入导管,用以将第一细胞包封层流体连接到第二细胞包封层。

[0027] 实施例23是实施例20的细胞包封装置,其中该细胞包封装置进一步包括流体连接到至少一个进入导管与所述室相反的一端的注射端口。该注射端口包括端口外罩、外隔膜、和内隔膜。端口外罩形成延伸经过端口外罩的端口内腔。最接近进入导管的端口外罩的一端与进入导管流体连通。外隔膜延伸穿过并密封端口内腔。内隔膜延伸穿过并密封端口内腔。内隔膜与外隔膜间隔,以形成在端口内腔内部且在内隔膜与外隔膜之间的空间。内隔膜被布置在外隔膜与进入导管之间。外隔膜和内隔膜是由弹性聚合物构成。

[0028] 实施例24是用于身体中的细胞移植的系统。该系统包括细胞包封装置和至少一个进入导管。该细胞包封装置包括一个或多个细胞包封层,这些细胞包封层的每个层包括为半渗透的第一膜、为半渗透的第二膜、第一组多条焊接线、和导向管。第二膜经由第一组多条焊接线而附接到第一膜。第一膜、第二膜、和第一组多条焊接线限定用于将细胞包封的室。该室包括至少一个进入端口。导向管从至少一个进入端口延伸进入所述室中。导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁。至少一个进入导管从至少一个进入端口在远离所述室的方向上延伸。至少一个进入导管流体连接到导向管。第一外部导管能够穿过至少一个进入导管而进入导向管。导向管能够引导第一外部导管在所述室内部的移动。

[0029] 实施例25是实施例24的系统,其中第一外部导管能够在第一外部导管移动经过导向管时分配细胞经过导向管的多孔壁而进入所述室。

[0030] 实施例26是实施例24的系统,其中第一外部导管包括具有第一内腔开口的第一内腔及具有第二内腔开口的第二内腔。第一内腔开口和第二内腔开口沿导向管彼此间隔。第

一内腔开口能够分配流体经过导向管的多孔壁而进入所述室。第二内腔开口能够从所述室中经过导向管的多孔壁将流体抽出。

[0031] 实施例27是实施例26的系统,其中第二内腔与第一内腔同轴地布置。第一外部导管进一步包括布置在第一内腔开口和第二内腔开口之间的凸缘。该凸缘朝向导向管向外突出,以使从第一内腔中分配出的液体朝向导向管的多孔壁发生偏转。

[0032] 实施例28是实施例24的系统,该系统进一步包括具有第二内腔的第二外部导管。第一外部导管包括第一内腔。至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口。导向管从第一进入端口经过所述室而延伸至第二进入端口。至少一个进入导管包括流体连接到第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到第二进入端口的第二进入导管。第一外部导管能够穿过第一进入导管而进入导向管。第二外部导管能够与第一外部导管相反地穿过第二进入导管而进入导向管。第一外部导管和第二外部导管在所述室内部彼此间隔。第一外部导管能够分配液体经过导向管的多孔壁而进入所述室。第二外部导管能够从所述室中经过导向管的多孔壁将流体取出。

[0033] 实施例29是实施例28的系统,进一步包括延伸经过第一内腔和第二内腔的导丝。该导丝包括凸缘,该凸缘朝向在第一外部导管与第二外部导管之间的导向管突出以使从第一外部导管中分配出的液体朝向导向管的多孔壁发生偏转。

[0034] 实施例30是实施例24的系统,其中至少一个进入端口包括第一进入端口和第二进入端口。至少一个进入导管包括流体连接到第一进入端口的第一进入导管、及流体连接到第二进入端口的第二进入导管。导向管从第一进入端口经过室而延伸至第二进入端口。第一外部导管能够进入所述室,经过第一进入导管,经过导向管,并经过第二进入导管从所述室中出来。

[0035] 实施例31包括实施例24的系统,其中细胞包封装置进一步包括注射端口,该注射端口流体连接到至少一个进入导管的与所述室相反的一端。该注射端口包括端口外罩、外隔膜、和内隔膜。端口外罩形成延伸经过端口外罩的端口内腔。最接近进入导管的端口外罩的一端与进入导管流体连通。外隔膜延伸穿过并密封端口内腔。内隔膜延伸穿过并密封端口内腔。内隔膜与外隔膜间隔,以形成在端口内腔内部且在内隔膜与外隔膜之间的空间。内隔膜被布置在外隔膜与进入导管之间。外隔膜和内隔膜是由弹性聚合物构成。

[0036] 实施例32是实施例31的系统,该系统进一步包括外管状针和内管状针。外管状针能够穿透外隔膜。外隔膜能够在外管状针附近进行密封。内管状针能够穿过外管状针并穿透内隔膜。内隔膜能够在内管状针附近进行密封。第一外部导管能够穿过内管状针、至少一个进入导管,而进入导向管。

[0037] 实施例33是制作用于身体中移植的细胞包封装置的方法。该方法包括将:第一半透膜直接地放置在第二半透膜上;用限定用于将细胞包封的室的第一组多条焊接线将第一半透膜附接到第二半透膜;将导向管插入所述室中经过第一进入端口而进入所述室,导向管包括沿至少一部分其长度的多孔壁;以及将导向管的一端附接到包围第一进入端口的第一半透膜和第二半透膜中的至少一个半透膜。

[0038] 实施例34是实施例33的方法,其中用限定在所述室内部的至少两个细胞通道的第二组多条焊接线、并且用限定与至少两个细胞通道流体连通的导向管通道的第三组多条焊接线,将第一半透膜附接到第二半透膜;并且进一步包括将导向管插入所述室包括将导向

管插入导向管通道并经过第一进入端口进入所述室。

[0039] 实施例35是实施例33的方法,该方法进一步包括将与附接到包围第一进入端口的第一半透膜和第二半透膜中的至少一个半透膜的导向管的端部相反的导向管的端部附接到包围进入所述室的第二进入端口的第一半透膜和第二半透膜中的至少一个半透膜。

[0040] 虽然公开了多个实施方案,但基于揭示并描述本发明的说明性实施方案的以下详细描述,本发明的其他实施方案对于本领域技术人员而言将变得显而易见。因此,附图和详细描述被认为在本质上是说明性的而不是限制性的。

### 附图说明

[0041] 图1是根据本公开的一些实施方案的细胞包封装置的示意俯视图。

[0042] 图2是根据本公开的一些实施方案的、图1的细胞包封装置的细胞包封层的示意性截面俯视图。

[0043] 图3是根据本公开的一些实施方案的、图1的细胞包封装置的细胞包封层的示意性剖视图。

[0044] 图4A和图4B是根据本公开的一些实施方案的、用于细胞移植的系统的示意性截面俯视图。

[0045] 图5是根据本公开的一些实施方案的、图4A和图4B的系统的一部分的示意性侧视图。

[0046] 图6是根据本公开的又一个实施方案的、图4A和图4B的系统的一部分的示意性侧视图。

[0047] 图7是根据本公开一些实施方案的、用于细胞移植的另一个系统的示意性截面俯视图。

[0048] 图8是根据本公开一些实施方案的、用于细胞移植的又一个系统的一部分的示意性侧视图。

[0049] 图9是根据本公开的一些实施方案的另一个细胞包封装置的侧视图。

[0050] 图10是根据本公开的一些实施方案的又一个细胞包封装置的侧视图。

[0051] 图11是根据本公开的实施方案的、包括皮下注射端口的细胞包封装置的一部分的示意性纵向剖视图。

[0052] 图12A-图12D是根据本公开的一些实施方案的、用于细胞包封的另一个系统的一部分的示意性纵向剖视图。

[0053] 虽然所公开的主题可具有各种修改和替代形式,但已通过附图中的举例揭示了具体实施方案并且在下面详细地进行描述。然而,意图并非是将本公开局限于所描述的具体实施方案。相反,本公开意图是涵盖落在由所附权利要求限定的所公开主题的范围内的所有修改、等同物和替代物。

### 具体实施方式

[0054] 根据本公开的装置包括用于将细胞包封的植入式器械。这些细胞包封装置可促进氧和营养物质流动至经包封细胞同时将细胞与患者的免疫系统隔离。一旦被植入,便可用胰岛素分泌细胞填充细胞包封装置。适时地,如果需要补充胰岛素分泌细胞,则可以以微创的

方式清洗并再填充这些细胞包封装置以减少患者所经受的创伤。

[0055] 图1是根据本公开的一些实施方案的细胞包封装置10的示意俯视图。如图1中所示,细胞包封装置10包括至少一个细胞包封层12。该细胞包封层12包括第一膜14、第二膜16(示于图2)、第一组多条焊接线18、和第一进入端口20。第一组多条焊接线18将第一膜14附接到第二膜16。第一膜14、第二膜16、和第一组多条焊接线18限定至少一个室22。

[0056] 如图1中所示,细胞包封装置10可进一步包括第二组多条焊接线24、第三组多条焊接线26、和第一进入导管28。第二组多条焊接线24将第一膜14附接到第二膜16以限定室22的至少两个细胞通道30。第三组多条焊接线26将第一膜14附接到第二膜16以限定在室22内部的导向管通道32。

[0057] 第一进入导管28流体连接到导向管34并且从第一进入端口20在远离室22的方向上延伸。第一进入导管28可以是由生物相容性聚合物(例如,高密度聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、或聚四氟乙烯)或者生物相容性金属(例如,316VLM不锈钢、镍钛合金、或埃尔吉洛伊非磁性合金(Elgiloy)®)所构成的管状结构。第一进入导管28可通过例如结合到第一膜14和/或第二膜16,或者利用生物相容性粘合剂,附接到第一膜14和/或第二膜16。

[0058] 第一膜14和第二膜16是具有延伸经过这些膜的孔的半透膜。第一膜14和第二膜16是半渗透的,因为这些孔的尺寸被设计成允许氧、营养物和废物通过但防止经包封细胞或患者免疫系统的细胞的通过。

[0059] 第一膜14和第二膜16可具有小至2纳米(nm)、5nm、10nm、或20nm、或50nm,或者大至200nm、500nm、1,000nm、2,000nm、或5,000nm,或者在由任意两个前述值所限定的任意范围内的平均孔径。该平均孔径可在2nm至5,000nm、5nm至2,000nm、10nm至1,000nm、20nm至500nm、或50nm至200nm的范围内。2nm的孔径足以允许胰岛素和葡萄糖经过第一膜14和第二膜16的通过。小于5,000nm的孔径足以防止在细胞通道30内部的维管化和免疫反应。

[0060] 第一膜14和第二膜16可以是织物膜,比如从瑞士海登9410的Hinterbissastrasse 12号的Sefar公司购得的。此外或可替代地,第一膜14和第二膜16可以是通过静电纺丝而制造的非织物膜。

[0061] 图2是图1的细胞包封层12的示意性截面俯视图,其中将第一膜14去除以便显示第二膜16。如图2中所示,细胞包封层12进一步包括从第一进入端口20延伸进入室22中的导向管34。该导向管34包括沿至少一部分其长度的多孔壁36。在图2中所示的实施方案中,导向管34的多孔壁36在导向管34的全长上延伸。可替代地,多孔壁36仅沿导向管34的一个或多个部分而延伸。多孔壁36允许液体、凝胶、和经包封液体容易地在导向管34与细胞通道30之间流动。导向管34可被容纳于导向管通道32内部,从而将导向管34保持在它可流体连接到细胞通道30的位置。

[0062] 导向管34可包括网状图案,例如编织网,或包括就像用于植入式支架的带窄缝网状图案,以形成多孔壁36。导向管34可包括金属网。该金属网可包括选自自由不锈钢,钛,铂,铬与钴的合金,镍与钛的合金,及钴、铬、镍和钼的合金所组成的组群的金属。导向管34可包括聚合物网。该聚合物网可包含选自自由聚四氟乙烯、聚醚嵌段酰胺、尼龙、聚酯、聚硅氧烷、和聚碳酸酯型聚氨酯所组成的组群的聚合物。

[0063] 该网的孔或开口可提供经过多孔壁36的孔。多孔壁36中的孔可具有例如小至0.1毫米(mm)、0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.6mm、0.8mm、或1.0mm,或者大至1.2mm、1.5mm、2mm、2.5mm、

3mm、4mm、或5mm，或者在由任意两个前述值所限定的任意范围内，如0.1mm至5mm、0.2mm至4mm、0.3mm至3mm、0.4mm至2.5mm、0.6mm至2mm、0.8mm至1.5mm、0.6至1.0、或0.8mm至1.2mm的平均孔径。

[0064] 图3是根据本公开的一些实施方案的图1的细胞包封层12的示意性剖视图。如图3中所示，导向管34可具有例如小至0.5mm、0.6mm、0.8mm、1.0mm、1.2mm、1.4mm、或1.6mm，或者大至1.8mm、2.0mm、2.2mm、2.4mm、2.6mm、2.8mm、或3.0mm，或者在由任意两个前述值所限定的任意范围内，如0.5mm至3.0mm、0.6mm至2.8mm、0.8mm至2.6mm、1.0mm至2.4mm、1.2mm至2.2mm、1.4mm至2.0mm、1.6mm至1.8mm、或0.8mm至1.2mm的内直径P。

[0065] 细胞通道30可各自具有例如小至0.01毫米(mm)、0.02mm、0.04mm、0.06mm、0.08mm、0.10mm、0.12mm、0.16mm、0.2mm、0.4mm、0.6mm、0.8mm、1.0mm、1.2mm、1.6mm、2.0mm、2.4mm、2.8mm、3.2mm、或3.6mm，或者在由任意两个前述值所限定的任意范围内，如0.01mm至3.6mm、0.1mm至2.0mm、或0.01mm至1.2mm的平均内直径D。

[0066] 当被植入时，细胞包封装置10的细胞通道30可以是未充胀的，亦即它们在移植前可不用液体或胰岛素分泌细胞进行填充以使采用微创方式的移植成为可能，如2018年3月15日提交的名称为“细胞包封装置”的美国专利申请15/922,251中所描述，该专利申请的全部内容以引用的方式并入本文中。可将细胞包封装置10植入患者的下腹部，例如腹横筋膜与壁腹膜之间。可替代地，可将细胞包封装置10在内斜肌与腹横肌之间植入。

[0067] 共同地参照图1-图3，例如根据一些实施方案的制作细胞包封装置(如细胞包封装置10)的方法可包括：将第一膜14直接地放置在第二膜16上，然后用第一组多条焊接线18(以限定室22)和用第二组多条焊接线24(以限定在室22内部的至少两个细胞通道30)将第一膜14附接到第二膜16。可将导向管34经过第一进入端口20而插入室22中，并且导向管34的一端可附接到包围第一进入端口20的第一膜14和/或第二膜16。可将第二组多条焊接线24省略。

[0068] 将第一膜14附接到第二膜16可进一步包括限定与细胞通道30流体连通的导向管通道32的第三组多条焊接线26。所述方法可进一步包括将导向管34经过第一进入端口20而插入导向管通道32中。第三组多条焊接线26可省略。

[0069] 图4A和图4B是包括细胞包封装置10和第一外部导管40的用于细胞移植的系统38的示意性截面俯视图。为了清楚，图4A和图4B中显示将第一膜14除去以便显示第二膜16。图4A和图4B图示说明了根据一些实施方案的在移植后用第一外部导管40填充细胞包封装置10的细胞包封层12以使细胞通道30充胀的方法。

[0070] 图4A和图4B示出了细胞包封层12，其中第一外部导管40穿过第一进入导管28、第一进入端口20而进入导向管34。第一外部导管40可以是简单的导管，该导管具有在其远端且连接到例如在患者外部的流体或胰岛素分泌细胞的源(未图示)的开口。如图4A中所示，第一外部导管40远离第一进入端口20方向靠近并插入导向管34的一端，然后可将流体和/或胰岛素分泌细胞的流F注射入室22中，并流动经过导向管34的多孔壁36而进入相邻的细胞通道30中，从而填充相邻的细胞通道30。

[0071] 在最远离第一进入端口20的细胞通道30填充时，可将第一外部导管40朝向第一进入端口20收回并继续填充更多的更接近第一进入端口20的细胞通道30，如图4B中所示。可将第一外部导管40收回至第一进入端口20以填充剩余的细胞通道30并且完成用流体和/或

胰岛素分泌细胞对细胞包封层12的填充。

[0072] 导向管34可引导第一外部导管40经过室22以帮助以受控制的方式将第一外部导管40定位于用于填充室22的理想位置,如上所述。导向管34可防止第一外部导管40以不受控制的方式在室22内部移动,这可以导致部分的细胞通道30的填充不足或过度填充。另外,导向管34也可防止第一外部导管40偏离进入细胞通道30及可能损伤或刺穿第一膜14或第二膜16。

[0073] 可将细胞包封装置10植入然后立即用胰岛素分泌细胞填充,如上所述。可替代地,可将细胞包封装置10植入并立即用液体填充以使细胞通道30充胀。然后可使细胞包封装置10保持以充胀构型的植入,从而允许来自患者的脉管(未图示)在细胞包封装置10周围生长。一旦该脉管已充分成长从而能够将氧和营养物质提供至细胞包封装置10便可用胰岛素分泌细胞代替该充胀流体。该用于使细胞通道30充胀的流体可包括生理盐水。该用于使细胞通道30充胀的流体可包括更粘稠的流体,如天然透明质酸。该流体可停留于细胞通道30中,用以将细胞包封装置10保持在充胀构型。该更粘稠的流体(如天然透明质酸)可相比例如盐水更长时间地停留于细胞通道30中。这可在注射胰岛素分泌细胞之前为脉管生长的提供额外的时间。

[0074] 可在凝胶基质中注射胰岛素分泌细胞。该凝胶基质可约束胰岛素分泌细胞的移动,使得它们将不聚集到一起。这种聚集到一起可减少可用于接收细胞维持物质并分泌胰岛素的胰岛素分泌细胞的数量。该凝胶基质可包含交联的透明质酸和/或海藻酸盐凝胶。该凝胶基质可进一步包括包含含氧流体的乳液。该含氧流体的高氧溶解度可允许细胞通道30(图3)的距离D大于其中凝胶基质不包括包含含氧流体的乳液的距离D。含氧流体可以是例如本技术领域已知类型的全氟碳液体。这种全氟碳液体的实例可包括:全氟二己基醚、全氟二丁基四氟化硫、全氟三异丁基胺、全氟-(N-乙基吗啉)、全氟-N,N-二丙基甲胺、全氟三乙胺、全氟-N-甲基哌啶、全氟-N-甲基吗啉、全氟-N,N-二甲基-N-己胺、全氟-N-丁基吗啉、全氟-4-(N,N-二甲基-2-氨基乙基)吗啉、和F-叔丁基全氟环己烷、或者它们的组合。

[0075] 定期地,胰岛素分泌细胞会需要补充。图5是根据另一个实施方案的用于细胞移植的系统38的一部分的示意性侧视图。在图5中所示的实施方案中,用第一外部导管42代替图4A和图4B的第一外部导管40,该第一外部导管42可用于在细胞包封装置10仍然植入在患者内部的状态下补充胰岛素分泌细胞。第一外部导管42可包括具有第一内腔开口46的第一内腔44、和具有第二内腔开口50的第二内腔48。第一内腔开口46与第二内腔开口50沿导向管34而间隔。第一内腔44可连接到流体和/或胰岛素分泌细胞的源。第二内腔48可连接到真空源。

[0076] 在使用中,可将第一外部导管42在第一进入端口20处插入导向管34中(图4A和图4B),然后移动通过导向管34,沿该路径经过细胞通道30的每个细胞通道。在沿该路径的每个细胞通道30处,细胞通道30的内容物被抽取流E经过导向管34的多孔壁36移出并进入第二内腔开口50到达连接到第二内腔48的真空源。一旦细胞内容物已被取出,便可从第一内腔开口46中提供流体和/或新胰岛素分泌细胞的流F,经过导向管34的多孔壁36,而进入细胞通道30(图4A和图4B)。

[0077] 一旦细胞通道30的内容物已被取出,便可用流体填充细胞通道30以清洗细胞通道30的内部,然后将洗涤流体抽出。在用胰岛素分泌细胞填充前,视需要可重复该取出/填充

过程以清洗细胞通道30。

[0078] 在图5中所示的实施方案中,第二内腔48与第一内腔44同轴地布置,并且第一外部导管42进一步包括布置在第一内腔开口46与第二内腔开口50之间的凸缘52。该凸缘52朝向导向管34向外突出以使从第一内腔44的流F朝向导向管34的多孔壁36分配发生偏转,以增强经过导向管34进入细胞通道30的流F。

[0079] 图6是根据又一个实施方案的用于细胞移植的系统38的一部分的示意性侧视图。在图6中所示的实施方案中,用第一外部导管54代替图4A和图4B的第一外部导管40,该第一外部导管54可用于在细胞包封装置10仍然被植入在患者内部时补充胰岛素分泌细胞。第一外部导管54可包括具有第一内腔开口58的第一内腔56、及具有第二内腔开口62的第二内腔60。第一内腔开口58沿导向管34与第二内腔开口62间隔。第一内腔56可连接到流体和/或胰岛素分泌细胞的源。第二内腔60可连接到真空源。第一内腔开口58和第二内腔开口62可朝向导向管34倾斜(如图6中所示),以增强流体经过导向管34的多孔壁36的抽取流E和流F。可如上面根据图5为第一外部导管42所描述的那样来使用第一外部导管54。

[0080] 图7是包括细胞包封装置66和第一外部导管68的用于细胞移植的系统64的示意性截面俯视图。除了细胞包封装置66可包括第二进入端口70和第二进入导管72之外,细胞包封装置66可类似于上述的细胞包封装置10。为了清楚,图7显示第一膜14被除去以便显示第二膜16。如图7中所示,第二进入导管72流体连接到第二进入端口70并且从第二进入端口70在远离室22的方向上延伸。导向管34从第一进入端口20经过室22延伸至第二进入端口70。第二进入导管72可以是管状结构,如上面关于第一进入导管28所描述。第一外部导管68能够通过第一进入导管28进入室22,经过导向管34,经过第二进入导管72从室22中出来。

[0081] 如果细胞包封装置66的维管化不足以支撑在其内部的含胰岛素细胞,那么第一外部导管68可以是气体(如氧气和二氧化碳)可穿过的薄壁硅胶管。在使用中,含氧流体(如上面所公开的任何全氟碳液体)可流动经过第一外部导管68从而为在细胞通道30内部的胰岛素分泌细胞提供氧合回路。来自含氧流体的氧可从第一外部导管68中扩散出,经过导向管34的多孔壁36,而进入细胞通道30,在该细胞通道30处该氧可被胰岛素分泌细胞吸收。来自胰岛素分泌细胞的废物可在相反方向上流动,并且当含氧流体从室22中经过第一外部导管68流出时被去除。可替代地,含氧流体可以是可被收集于腹膜中然后被泵送经过第一外部导管68以提供氧并收集来自胰岛素分泌细胞的废物的体液。

[0082] 此外或可替代地,第一外部导管68可以是非常具有弹性的,并且含氧流体经过第一外部导管68的流动可利用蠕动而完成,从而提供传播进入并经过细胞通道30的压力脉冲。该压力脉冲可提供在细胞通道30中的对流流动,以增强流动至胰岛素分泌细胞和来自胰岛素分泌细胞的氧和废物的流。一旦细胞包封装置66的维管化足以支撑在内部含胰岛素细胞,便可将第一外部导管68从细胞包封装置66中取出。

[0083] 图8是根据另一个实施方案的用于细胞移植的系统74的一部分的示意侧视图。除了如上面关于图4A和图4B所描述第一外部导管68被第一外部导管40代替之外,系统74类似于上面关于图7所描述的系统64,该系统还包括导丝78和任选地第二外部导管80。如图8中所示,第一外部导管40包括第一内腔82,该第一内腔82流体连接到例如在患者外部的流体或胰岛素分泌细胞的源,如上面关于图4A和图4B所描述。第二外部导管80可包括连接到真空源的第二内腔84。导丝78可以是如本技术领域中的已知导丝。

[0084] 在使用中,可将导丝78插入第一进入导管28中,经过导向管34,经过第二进入导管72出来。可使第一外部导管40拧到导丝78的一端并插入第一进入导管28,然后在细胞包封装置66的第一进入端口20处进入导向管34(图7)。可使第二外部导管80拧至导丝78的相反端并插入第二进入导管72,然后在与第一外部导管40相反的第二进入端口70处进入导向管34(图7)。第一外部导管40和第二外部导管80彼此间隔,但可共同地移动穿过导向管34,沿该路径路过细胞通道30的每个细胞通道。在沿该路径细胞通道30的每个细胞通道处,细胞通道30的内容物被抽取流E通过导向管34的多孔壁36移出并进入第二内腔84。一旦细胞内容物已被抽出,便可从第一内腔82提供流体和/或新鲜胰岛素分泌细胞的流F,经过导向管34的多孔壁36而进入细胞通道30(图4A和图4B)。

[0085] 导丝78可包括布置在第一外部导管40与第二外部导管80之间的凸缘86。该凸缘86朝向导向管34向外突出以使从第一内腔82被分配的流F朝向导向管34的多孔壁36发生偏转,以增强经过导向管34而进入细胞通道30的流F。

[0086] 例如,当抽取流E不是必需的时,比如当第一次填充细胞包封装置66以使细胞通道30充胀时,可将第二外部导管80省略。

[0087] 在上述的细胞包封装置10和66中,仅示出了单导向管34在各细胞包封层12内部。然而,可以理解的是,各实施方案包括具有至少一个细胞包封层12的细胞包封装置10和66,该细胞包封层12包括延伸进入细胞包封室22的至少两个导向管34、至少两个第一进入端口20处、至少两个第二进入端口70或者他们的任意组合。例如,在单细胞包封层12中包括多个导向管34可提高用胰岛素分泌细胞填充或补充细胞包封层12的速度和效率。

[0088] 在上述的细胞包封装置10和66中,导向管34被图示在细胞包封层12内部呈大致平直的构型。然而,可以理解的是,各实施方案包括细胞包封装置10和66,其中导向管34在细胞包封层内部弯曲以适应室22的不同形状(例如U形室22)。

[0089] 图9是根据本公开的一些实施方案的另一个细胞包封装置88的侧视图。该细胞包封装置88包括两个细胞包封层:第一细胞包封层90和第二细胞包封层92。除了第一细胞包封层90的第二进入导管72与第二细胞包封层92的第一进入导管28可流体连接以形成将第一细胞包封层90流体连接到第二细胞包封层92的中间层导管94之外,第一细胞包封层90和第二细胞包封层92可各自类似于上面关于图7所描述的细胞包封装置66。第一细胞包封层90的第一进入导管28和第二细胞包封层92的第二进入导管72可各自延伸至患者外部,或者可连接到在患者皮肤下方的皮下注射端口100(下面的图11)。

[0090] 图10是根据本公开的一些实施方案的另一个细胞包封装置96的侧视图。细胞包封装置96类似于上述的细胞包封装置88,进一步包括多导向管进入导管98。该多导向管进入导管98可以是单导管,该单导管分叉以流体连接到在第一细胞包封层90和第二细胞包封层92中的导向管34。在使用中,可将第一外部导管40(或者任何其他上述第一外部导管或第二外部导管)插入多导向管进入导管98中,然后视需要引导至在第一细胞包封层90中或第二细胞包封层92中的导向管34。多导向管进入导管98可延伸至患者外部,或者可连接到在患者皮肤下方的皮下注射端口100(下面的图11)。这样,可减少用于细胞包封装置的外部或皮下注射端口的数量。限制外部或皮下注射端口数量可降低细胞包封装置88中胰岛素分泌细胞与患者免疫系统之间发生相互作用的机会。

[0091] 虽然在图9和图10中仅示出了两个细胞包封层90和92,但可以理解的是所公开的

结构可扩展到包括具有与所需要一样多的细胞包封层的细胞包封装置以提供患者所需的胰岛素分泌细胞量的实施方案。

[0092] 图11是上述细胞包封装置10、66、88、或96的任意装置的一部分的示意性纵向剖视图,图示了连接到第一进入导管28的与室22相反的一端的皮下注射端口100(参见例如图1)。皮下注射端口100可包括端口外罩102、及外隔膜104、内隔膜106。端口外罩102可包括端口内腔108。该端口内腔108可延伸经过端口外罩102,并且端口内腔108最接近第一进入导管28的一端与第一进入导管28流体连通。外隔膜104延伸横跨并密封端口内腔108。内隔膜106也延伸横跨并密封端口内腔108。内隔膜106与外隔膜104间隔,以形成在端口内腔108内部在内隔膜106与外隔膜104之间的空间110。内隔膜106被布置在外隔膜104与第一进入导管28之间。外隔膜104和内隔膜106可由能够被管状针穿透然后在管状针周围密封的弹性聚合物所构成。端口外罩102、外隔膜104和内隔膜106可由例如聚合物(如聚硅氧烷或聚碳酸酯型聚氨酯)构成。

[0093] 尽管图11中显示皮下注射端口100连接到第一进入导管28,但可以理解的是一些实施方案的细胞包封装置具有连接到其他进入导管(比如上述的第二进入导管72或多导向管进入导管98)的类似皮下注射端口100的皮下注射端口。

[0094] 图12A-图12D是根据本公开的一些实施方案的用于细胞包封的另一个系统112的一部分的示意性纵向剖视图。除了上述细胞包封装置10、66、88、或96的任意装置进一步包括如上面关于图11所描述的皮下注射端口100之外,系统112可类似于本文中所描述的任何系统,并且系统112可进一步包括如图12A-图12D中所示的外管状针114及如图12C和图12D中所示的内管状针116。外管状针114能够穿透外隔膜104并且外隔膜104围绕外管状针114密封。内管状针116能够穿过外管状针114并穿透内隔膜106并且内隔膜106在内管状针116周围密封。

[0095] 如图12A和图12B中所示,在使用中,外管状针114可穿透患者的皮肤(未图示)而到达皮下注射端口100,然后穿透外隔膜104使得外管状针114的一端与在外隔膜104和内隔膜106之间的端口内腔108内部的空间110流体接触。在穿透外隔膜104时,一些体液可与外管状针114一同被传送至空间110中。体液可含有体细胞,该体细胞必须保持与室2(图1)内部的胰岛素分泌细胞隔离的状态。为了保持此隔离,外管状针114的另一端(未图示)可流体连接到消毒液S的源(未图示)。例如,消毒液S可以是戊二醛或乙醇。如图12B中所示,可将消毒液S经过外管状针114注射入空间110中,用以将空间110的壁和外管状针114的暴露表面灭菌,从而破坏空间110内部的任何体细胞。

[0096] 一旦空间110被灭菌,内管状针116可穿过外管状针114,经过灭菌空间110,然后穿透内隔膜106使得内隔膜106的一端与第一进入导管28流体接触,如图12C中所示。然后可将第一外部导管40插入内管状针116的另一端(未图示)并穿过内管状针116,进入第一进入导管28(如图12D中所示),并进入导向管34,如上面关于图4A所描述。这样,可将胰岛素分泌细胞注射入细胞包封装置中,同时维持与体细胞的隔离。

[0097] 可将限位边缘(未图示)加到外管状针114和内管状针116的近端,以防止外管状针114穿透内隔膜106并防止内管状针116过远地穿透入第一进入导管28中以及刺穿第一进入导管28、导向管34、第一膜14或第二膜16的风险。

[0098] 可利用反向的方法完成第一外部导管40的拔出同时保持隔离。可经过内管状针

116将第一外部导管40拔出,然后从第一进入导管28中经过内隔膜106将内管状针116拔出。内隔膜106可由可将在穿透内隔膜106时由内管状针116所形成的孔加以密封的聚合物所构成。此外或可替代地,当内部管状针116经过内隔膜106被拔出时,可用经过内部管状针116所加入的海藻酸盐凝胶、硅氧烷聚合物或另一种生物相容性粘合剂将该孔密封。当内管状针116经过内隔膜106被拔出时,胰岛素分泌细胞可与内管状针116一同被传送至空间110中。为了保持胰岛素分泌细胞与身体之间的隔离,可再次将消毒液S经过外管状针114射入空间110中以将空间110的壁和外管状针114的暴露表面灭菌,从而破坏在空间110内部部的任何胰岛素分泌细胞(图12B)。

[0099] 一旦空间110被灭菌,便可从空间110中经过外隔膜104将外管状针114拔出。外隔膜104可由可将在穿透外隔膜104时由外管状针114所形成的孔加以密封的聚合物所构成。此外或可替代地,当外管状针114经过外隔膜104被拔出时,可用经过外管状针114而加入的海藻酸盐凝胶、硅氧烷聚合物、或另一种生物相容性粘合剂将该孔密封。

[0100] 如本文中使用的短语“在被限定于任意两个前述值之间的任意范围内”在字面上表示可从在该短语前面所列出的任意两个值中选出的任意范围,无论这些值是否在该列表的下部或者在该列表的上部。例如,一对值可从两个较低值、两个较高值、或者一个较低值和一个较高值中选出。

[0101] 在不背离本发明范围的前提下,对于所论述的示例性实施方案可做出各种修改和添加。例如,虽然上述的实施方案提及特定的特征,但本发明的范围也包括具有不包括全部所描述特征的特征和实施方案的不同组合的实施方案。因此,本发明的范围意图包括落在权利要求范围内的所有的这种替代物、修改和变更,连同它们的所有等同物。

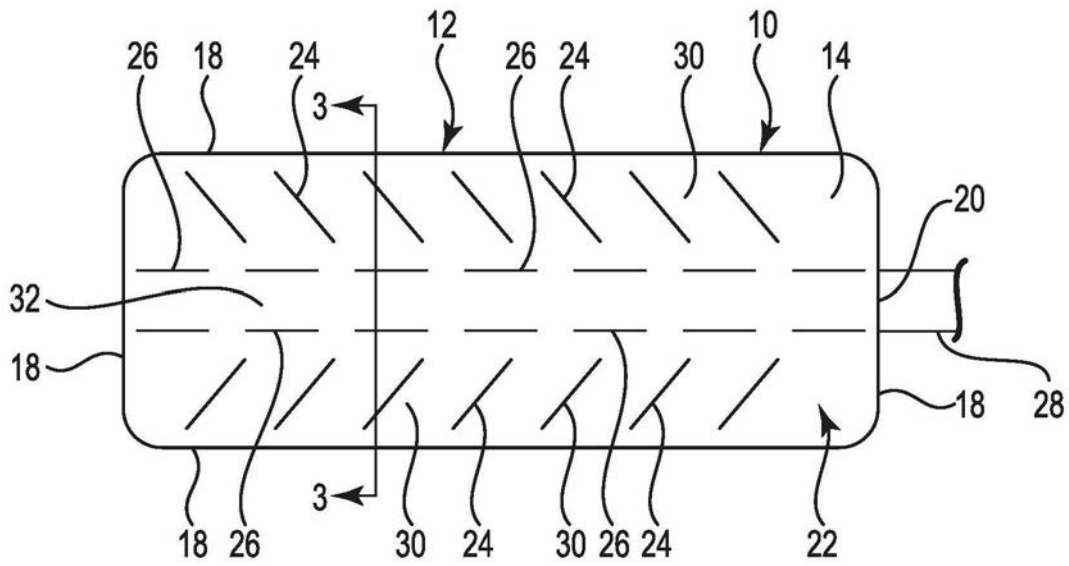


图1

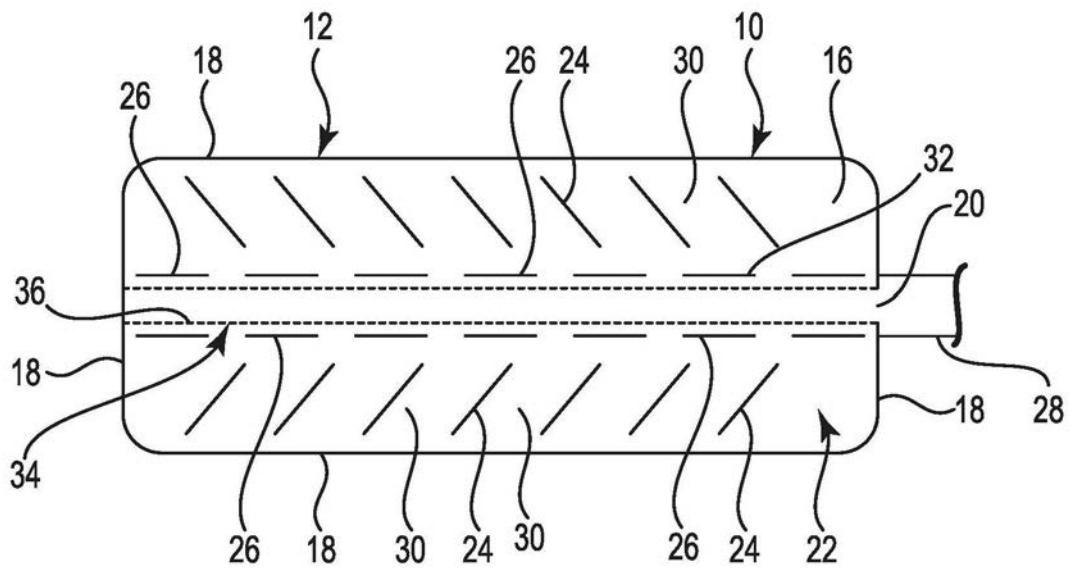


图2

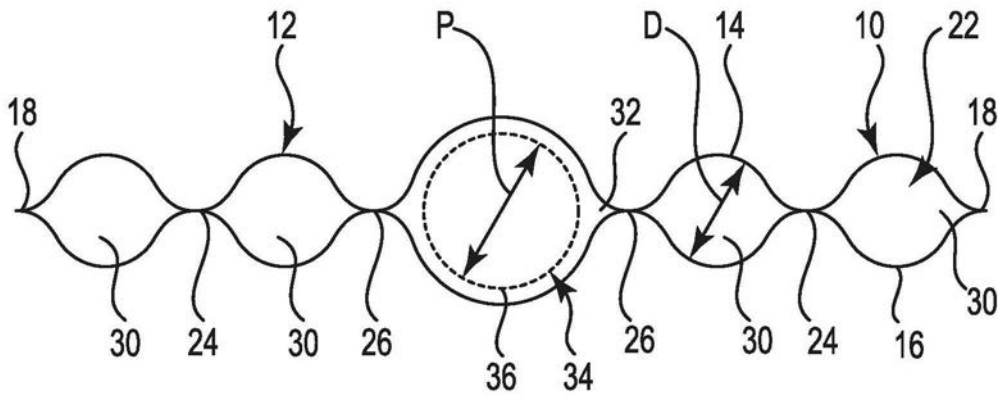


图3

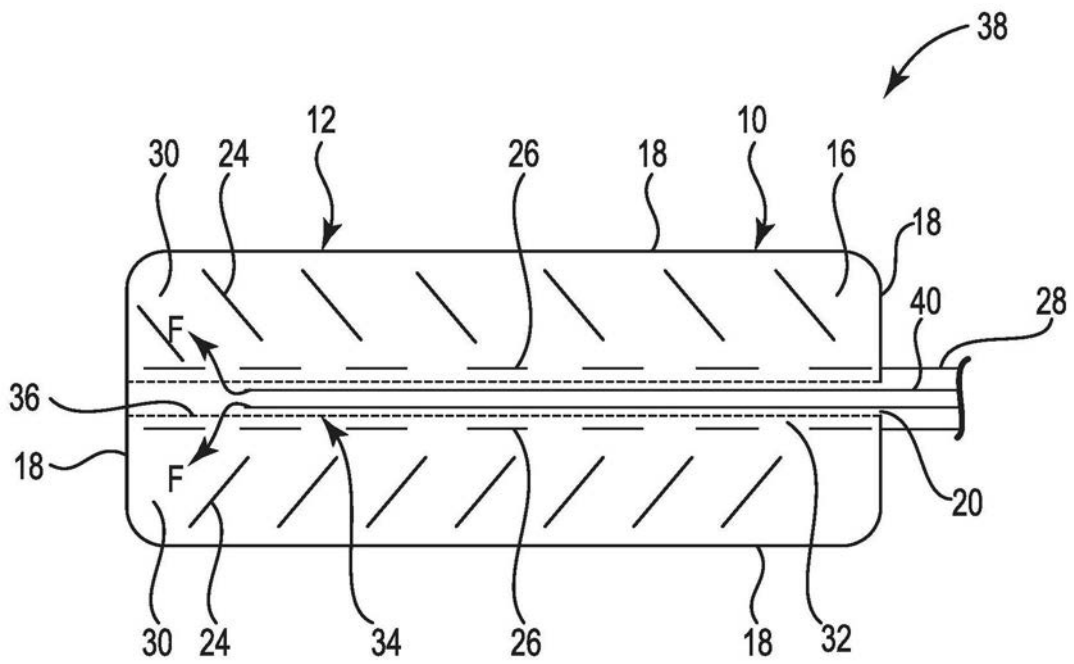


图4A

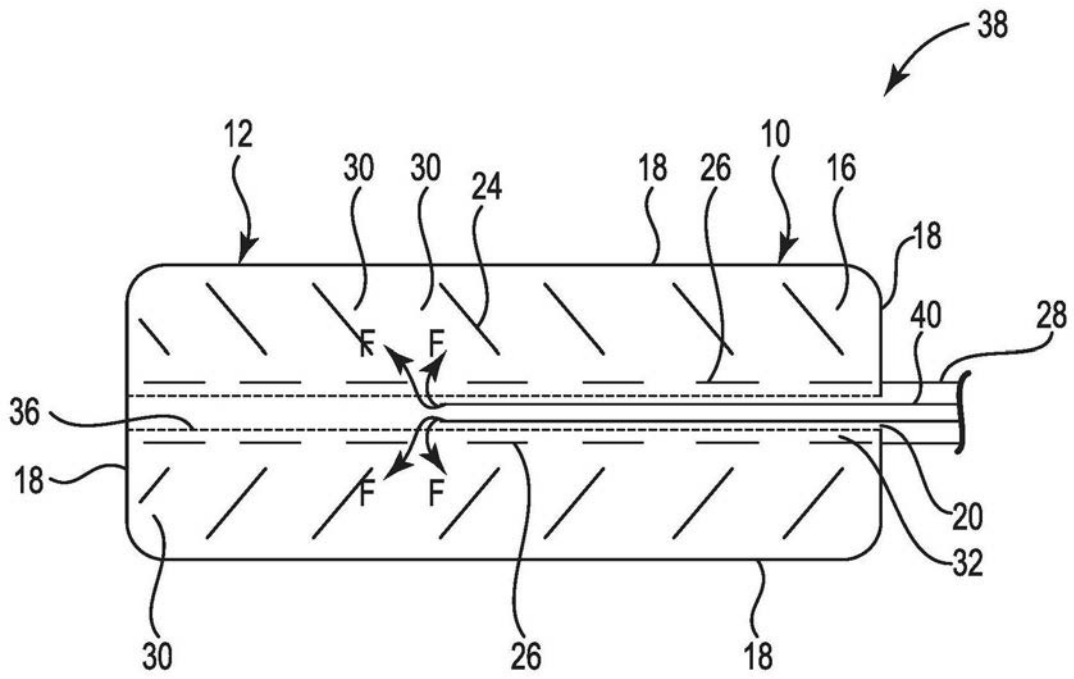


图4B

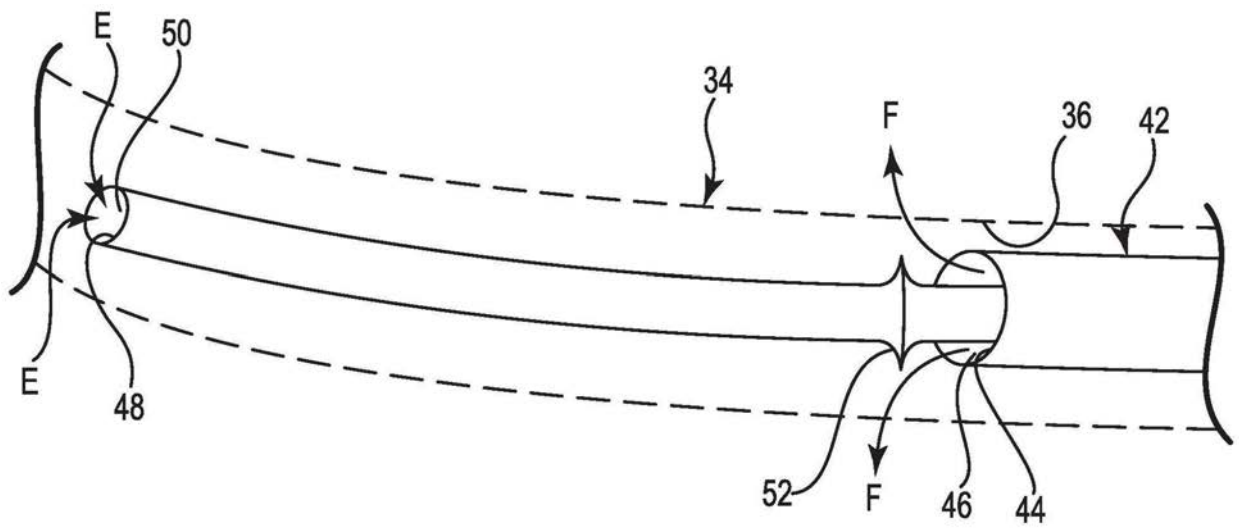


图5

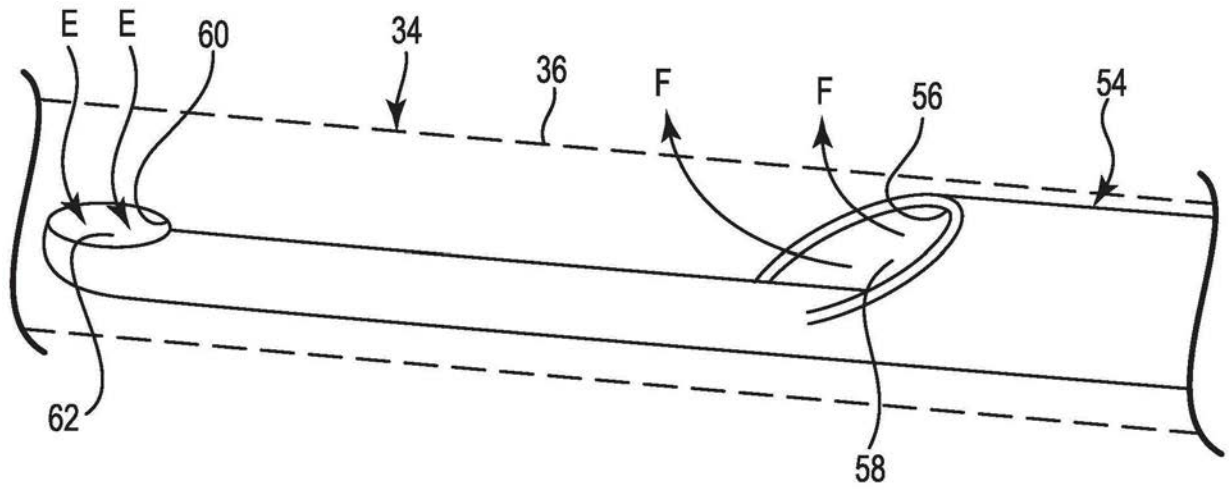


图6

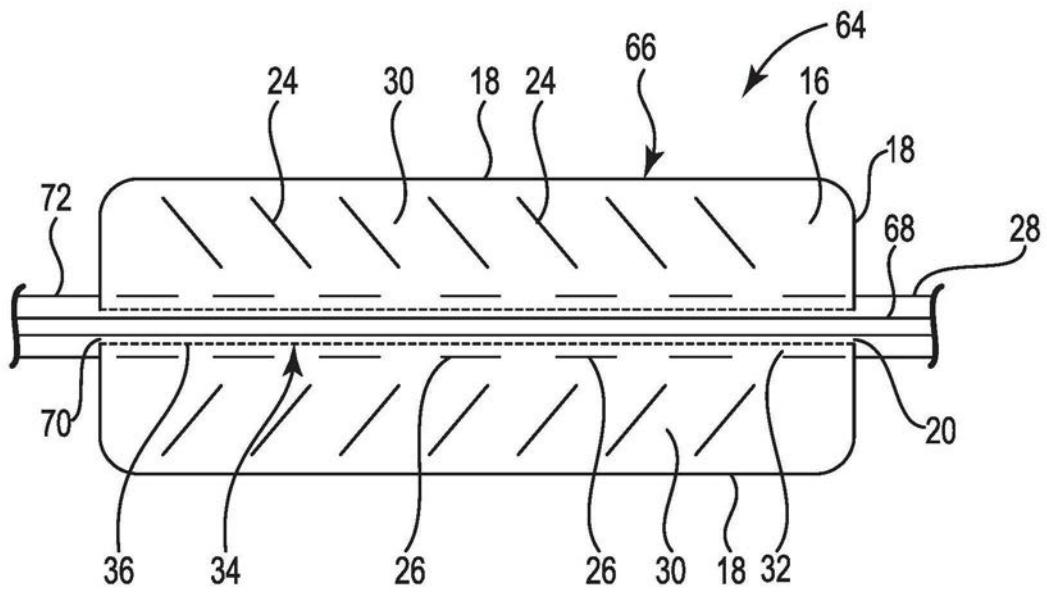


图7

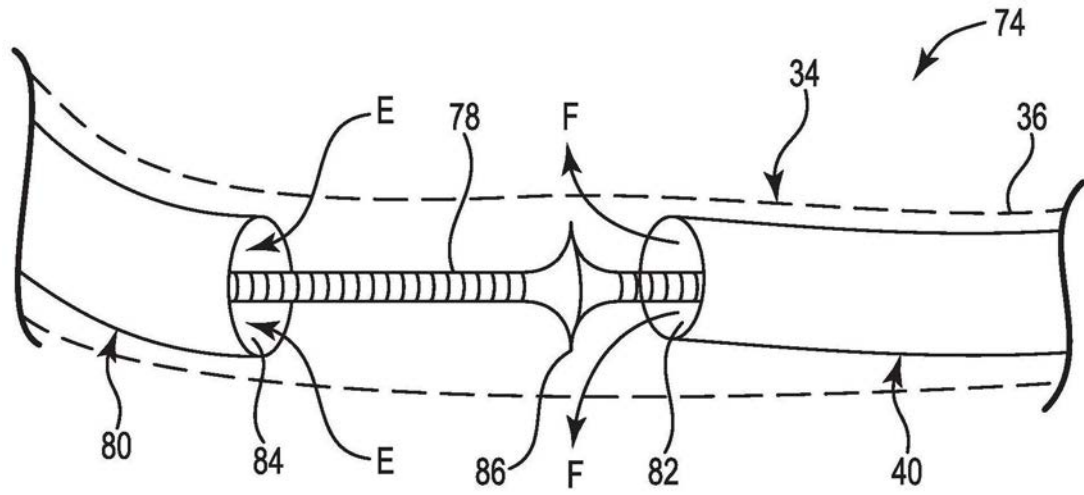


图8

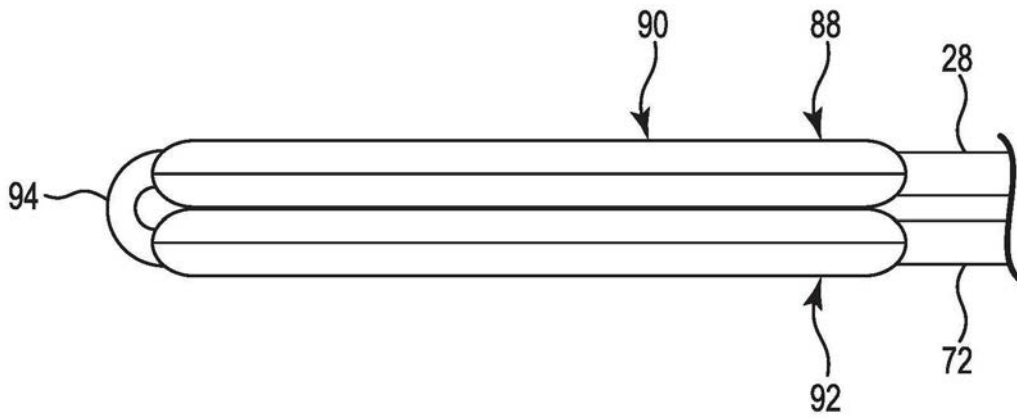


图9

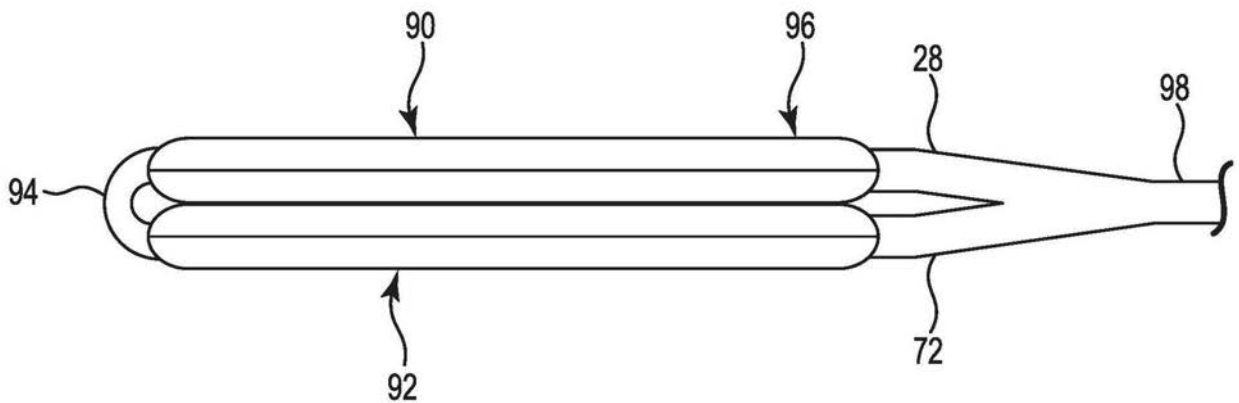


图10

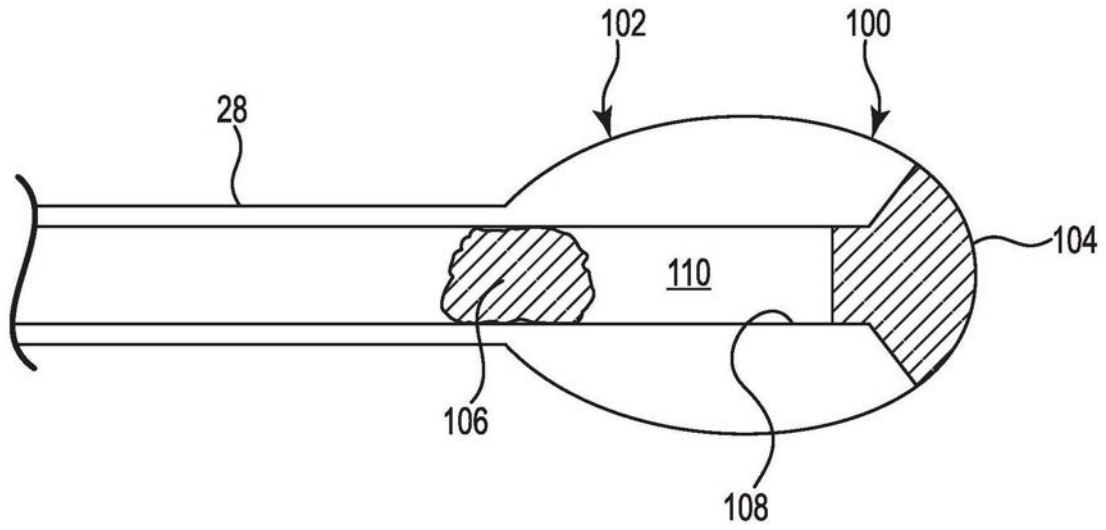


图11

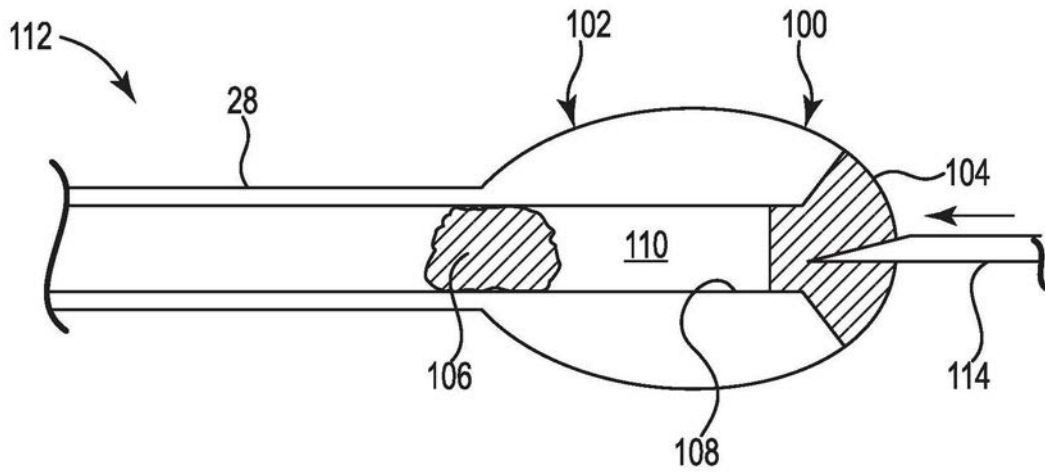


图12A

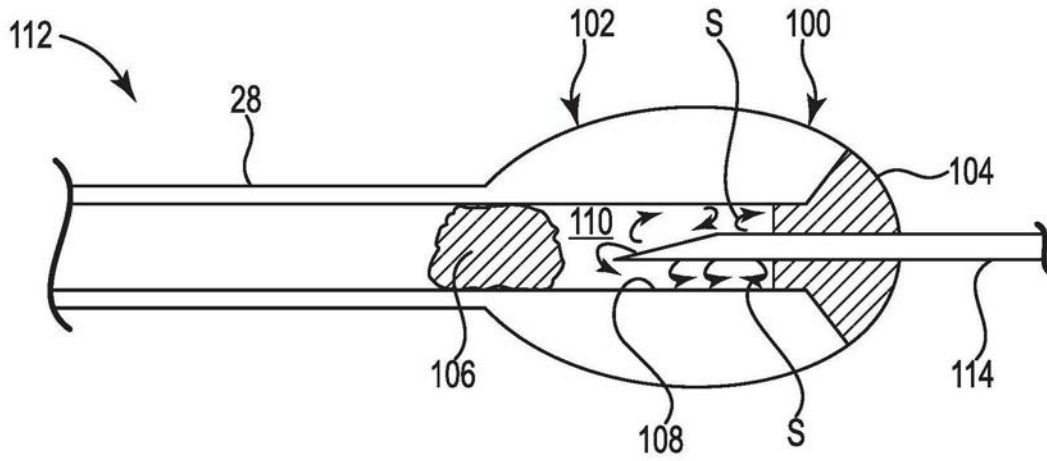


图12B

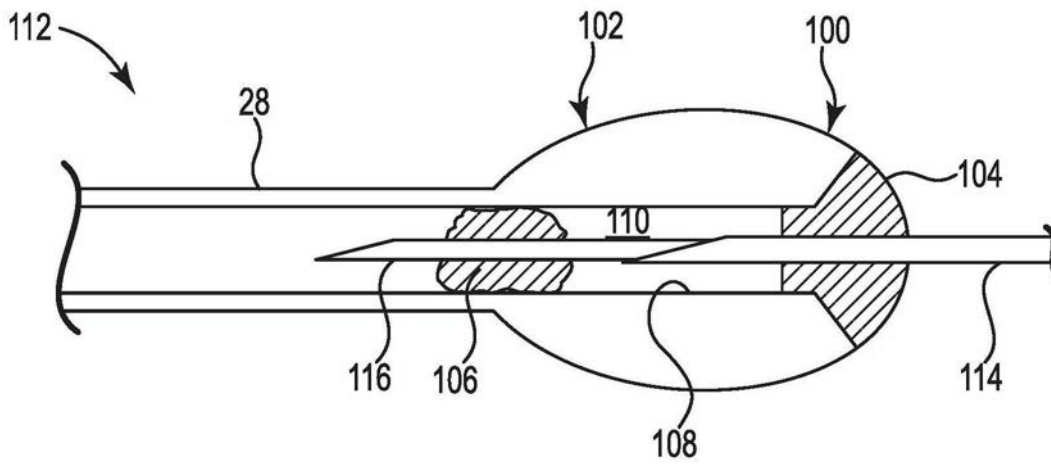


图12C

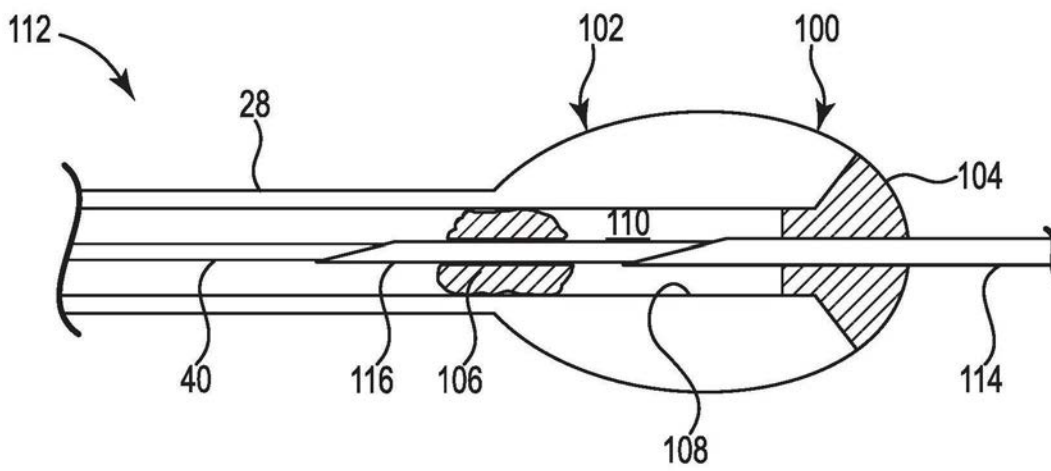


图12D