(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111491617 B
(45)授权公告日 2024.12.31

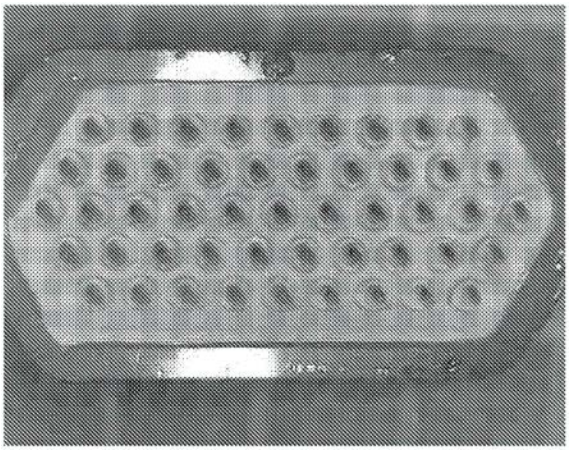
(21)申请号 201880074042.6
(22)申请日 2018.09.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111491617 A
(43)申请公布日 2020.08.04
(30)优先权数据
62/565,962 2017.09.29 US
62/671,297 2018.05.14 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/053665 2018.09.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/068059 EN 2019.04.04
(73)专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司
地址 美国马萨诸塞
(72)发明人 C·萨诺斯 D·M·拉文
B·E·宾特兹 D·巴塔佳
J·米尔斯 M·彼灵斯
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 张小勇
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 35/39(2015.01)
A61F 2/02(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
(56)对比文件
Skrzypek, K等.Pancreatic islet macroencapsulation using microwell porous membranes.Scientific Reports.2017,第7卷(第7期),第1页“摘要”、第2段,第2-3页图1-2、第1-8段,第4页图3,第6-8页第1-9段、图6,第9页图7、第4段,第10页第4-5段.
审查员 钟远林
权利要求书8页 说明书50页 附图94页

(54)发明名称

细胞容纳装置

(57)摘要

本公开提供一种细胞容纳装置以及制造此类装置的方法,所述细胞容纳装置具有通道阵列以增大表面积与体积比。



CN 111491617 B

1.细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:

第一膜,所述第一膜具有第一表面以及与所述第一表面相对的第二表面;

第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述第二表面,其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭在所述第一膜和所述第二膜之间的单个连续内部空间;以及

框架,其包括所述第一膜和所述第二膜中的每一个的外边缘的至少一部分,所述框架包括限定通过所述框架的流体路径的填充口,所述流体路径与所述单个连续内部空间流体连通,

其中所述装置被配置为通过使细胞群体流过所述填充口的所述流体路径并流过整个单个连续内部空间来在整个所述单个连续内部空间内填充分布细胞群体,并且

其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是烧结的。

2.根据权利要求1所述的装置,其中所述单个连续内部空间被配置为填充多个形成所述细胞群体的至少一部分的细胞团块。

3.根据权利要求1所述的装置,

其中所述装置的高度从所述第一膜延伸到所述第二膜,且

其中所述单个连续内部空间包括多个通道,所述多个通道在布置所述装置的高度的平面上延伸。

4.根据权利要求1所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA和/或其任何组合。

5.根据权利要求4所述的装置,其中所述第一膜和/或所述第二膜包含膨体聚四氟乙烯(ePTFE)。

6.根据权利要求1所述的装置,其中所述框架被配置成收纳多个细胞容纳装置。

7.根据权利要求1所述的装置,其中所述框架包括挠曲机构,所述挠曲机构被配置成防止所述细胞容纳装置的屈曲。

8.根据权利要求1所述的装置,所述装置还包括所述细胞群体。

9.根据权利要求8所述的装置,其中所述细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

10.根据权利要求1所述的装置,所述装置在所述第一膜和/或所述第二膜上还包括涂层,其中所述涂层包括亲水性聚合物。

11.根据权利要求1所述的装置,其中所述装置的胰岛素扩散系数是$2\times10^{-6}cm^2/s$至$1\times10^{-5}cm^2/s$。

12.根据权利要求1所述的装置,其中所述装置的最大氧扩散距离小于150μm。

13.根据权利要求1所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是半渗透的。

14.根据权利要求1所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下实现所述装置内的所述细胞的血管化。

15.根据权利要求1所述的装置,所述装置还包括在所述第一膜和所述第二膜之间形成的多个通道。

16.根据权利要求15所述的装置,其中所述装置的厚度在50μm和500μm之间或与其相

等。

17.根据权利要求15所述的装置,其中所述多个通道大体上垂直于所述第一膜。

18.根据权利要求15所述的装置,其中所述多个通道布置成直线阵列或环形阵列。

19.根据权利要求15所述的装置,其中所述多个通道中的每一者的中心与相邻通道的中心隔开75μm至1.5mm的距离。

20.根据权利要求15所述的装置,其中所述多个通道中的每一者的高度与直径比是至少0.2。

21.根据权利要求15所述的装置,其中所述装置沿着横向平面的单位面积的通道数大于50/cm^2。

22.根据权利要求1所述的装置,其中所述隔间的表面积与体积比是至少40cm^{-1}。

23.根据权利要求1所述的装置,其中所述第一膜和/或所述第二膜包含5nm至2500nm范围内的平均孔径。

24.根据权利要求1所述的装置,其中

所述第一表面包括多个通道,且

所述第二表面包括与所述第一表面相对的多个第二表面;以及

所述第二膜附接至所述第一膜的所述多个所述第二表面,且

其中所述单个连续内部空间的尺寸适应在所述装置内容纳100万个至10亿个胰岛素产生细胞,并且

其中所述第一膜和所述第二膜中的每个允许胰岛素从所述装置扩散,同时将所述胰岛素产生细胞保持在所述装置内。

25.根据权利要求1所述的装置,其中所述装置的长度大于或等于4.0cm且小于或等于6.0cm。

26.根据权利要求1所述的装置,其还包括在选自所述第一膜和所述第二膜的至少一个中形成的多个通道,其中所述多个通道至少部分在所述装置的厚度方向延伸。

27.根据权利要求26所述的装置,其还包括在所述通道的至少一部分中形成的多个通孔,其中所述多个通孔延伸穿过所述第一膜和所述第二膜。

28.根据权利要求1所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一个被配置成阻断所述细胞群体的扩散,并允许治疗化合物的扩散。

29.根据权利要求1所述的装置,其中所述装置被配置为通过在压力下使所述细胞群体流过所述填充口的所述流体路径来在整个所述单个连续内部空间内填充分布所述细胞群体。

30.制造细胞容纳装置的方法,所述方法包括:

在融合之前,烧结第一膜和/或第二膜;

将所述第一膜与所述第二膜融合以形成用于将细胞群体容纳在所述第一膜与所述第二膜之间的隔间,其中所述封闭隔间包括封闭在所述第一膜和所述第二膜之间的单个连续内部空间;以及

将所述隔间安装到框架上,所述框架包括所述第一膜和所述第二膜中的每一个的外边缘的至少一部分,所述框架包括限定通过所述框架的流体路径的填充口,所述流体路径与所述单个连续内部空间流体连通,

其中所述装置被配置为通过使细胞群体流过所述填充口的所述流体路径并流过整个单个连续内部空间来在整个所述单个连续内部空间内填充分布细胞群体。

31.根据权利要求30所述的方法,其中所述单个连续内部空间被配置为填充多个形成所述细胞群体的至少一部分的细胞团块。

32.根据权利要求30所述的方法,

其中所述装置的高度从所述第一膜延伸到所述第二膜,且

其中所述单个连续内部空间包括多个通道,所述多个通道在布置所述装置的高度的平面上延伸。

33.根据权利要求30所述的方法,还包括用所述细胞群体填充所述装置的整个所述单个连续内部空间。

34.根据权利要求30所述的方法,所述方法还包括在所述第一膜与所述第二膜之间形成多个通道。

35.根据权利要求34所述的方法,其中形成多个通道包括在所述第一膜内形成所述多个通道。

36.根据权利要求35所述的方法,其中在所述第一膜内形成所述多个通道包括:

将所述多个通道模制到所述第一膜中。

37.根据权利要求30所述的方法,其中所述第一膜和/或所述第二膜包含膨体聚四氟乙烯(ePTFE)。

38.根据权利要求37所述的方法,其中烧结包括在370℃烧结。

39.根据权利要求30所述的方法,其中所述第一膜和/或所述第二膜包含5nm至2500nm范围内的平均孔径。

40.根据权利要求30所述的方法,其中所述隔间的表面积与体积比是至少$40cm^{-1}$。

41.根据权利要求30所述的方法,所述方法还包括在所述装置的融合周边内的至少一个内部区域处将所述第一膜融合至所述第二膜。

42.根据权利要求30所述的方法,所述方法还包括用所述细胞群体填充所述隔间。

43.根据权利要求42所述的方法,其中所述细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

44.根据权利要求30所述的方法,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是半渗透的。

45.根据权利要求30所述的方法,其还包括通过使所述细胞群体在压力下流过所述流体路径来用所述细胞群体填充所述隔间。

46.根据权利要求45所述的方法,其中用所述细胞群体填充所述隔间包括在压力下使所述细胞群体在整个单个连续内部空间内流动以使所述细胞群体分布在整个单个连续内部空间内。

47.细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:

第一膜,所述第一膜具有包括多个通道的第一表面以及与所述第一表面相对的多个第二表面;

第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述多个所述第二表面,

其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭隔间,所述封闭隔间的表面积与体积比是至少$40cm^{-1}$,

其中所述封闭隔间包括封闭在所述第一膜和所述第二膜之间的单个连续内部空间;以及

框架,其包括所述第一膜和所述第二膜中的每一个的外边缘的至少一部分,所述框架包括限定通过所述框架的流体路径的填充口,所述流体路径与所述单个连续内部空间流体连通,

其中所述封闭隔间被配置为通过使细胞群体流过所述填充口的所述流体路径并流过整个单个连续内部空间来在整个所述单个连续内部空间内填充分布细胞群体。

48.根据权利要求47所述的装置,其中所述单个连续内部空间被配置为填充多个形成所述细胞群体的至少一部分的细胞团块。

49.根据权利要求47所述的装置,

其中所述装置的高度从所述第一膜延伸到所述第二膜,且

其中所述单个连续内部空间包括多个通道,所述多个通道在布置所述装置的高度的平面上延伸。

50.根据权利要求47所述的装置,其中所述隔间包括单个连续的开放空间。

51.根据权利要求47所述的装置,其中所述体积是8μL至1,000μL。

52.根据权利要求47所述的装置,所述装置的长度和宽度中的至少一者是0.25cm至3cm。

53.根据权利要求47所述的装置,所述装置的厚度是至少300μm。

54.根据权利要求47所述的装置,其中所述多个通道大体上垂直于所述第一膜。

55.根据权利要求47所述的装置,其中所述多个通道布置成直线阵列。

56.根据权利要求47所述的装置,其中所述多个通道布置成环形阵列。

57.根据权利要求47所述的装置,其中所述多个通道的平均直径是400μm至3,000μm。

58.根据权利要求57所述的装置,其中所述直径是在所述多个通道中的最窄点处测量。

59.根据权利要求47所述的装置,其中所述多个通道中的每一者的中心与另一个通道的中心隔开75μm至500μm的距离。

60.根据权利要求47所述的装置,其中所述通道的高度与直径比是至少0.2。

61.根据权利要求47所述的装置,其中所述装置沿着横向平面的单位面积的通道数大于$50/cm^2$。

62.根据权利要求47所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括由多个原纤维互连的多个节点。

63.根据权利要求47所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA或其任何组合。

64.根据权利要求47所述的装置,所述装置还包括在所述通道内贯穿所述第一膜和所述第二膜的开口。

65.根据权利要求64所述的装置,其中所述开口相对于所述通道的同心度是所述通道的直径的至多25%。

66.根据权利要求47所述的装置,其中所述框架被配置成收纳多个细胞容纳装置。

67.根据权利要求47所述的装置,其中所述框架包括挠曲机构,所述挠曲机构被配置成防止所述细胞容纳装置的屈曲。

68.根据权利要求47所述的装置,所述装置还包括细胞群体。

69.根据权利要求68所述的装置,其中所述细胞群体是胰岛素分泌群体。

70.根据权利要求68所述的装置,其中所述细胞群体是能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)的干细胞衍生细胞。

71.根据权利要求47所述的装置,所述装置还包括涂层,所述涂层包括亲水性聚合物。

72.根据权利要求47所述的装置,所述装置的胰岛素扩散系数是$2\times10^{-6}cm^2/s$至$1\times10^{-5}cm^2/s$。

73.根据权利要求47所述的装置,所述装置的最大氧扩散距离小于150μm。

74.根据权利要求47所述的装置,其中所述第一膜与所述第二膜通过至少0.4N的融合剥离力而融合。

75.根据权利要求47所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是半渗透的。

76.根据权利要求75所述的装置,其中所述第一膜、所述第二膜或两者的半渗透性被配置成保护所述细胞免受免疫攻击。

77.根据权利要求76所述的装置,其中所述第一膜、所述第二膜或两者的所述半渗透性被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下保护所述细胞免受免疫攻击。

78.根据权利要求47所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成实现所述装置内的所述细胞的血管化。

79.根据权利要求78所述的装置,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下实现所述装置内的所述细胞的血管化。

80.根据权利要求47所述的装置,其中所述装置被配置为通过在压力下使所述细胞群体流过所述填充口的所述流体路径来在整个所述单个连续内部空间内填充分布所述细胞群体。

81.组合物,所述组合物包括胰岛素产生细胞以及容纳所述胰岛素产生细胞的装置,其中所述装置包括:

第一膜,所述第一膜具有第一表面以及与所述第一表面相对的第二表面;

第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述第二表面;

其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭在所述第一膜和所述第二膜之间的单个连续内部空间,并且

其中所述胰岛素产生细胞分布在整个单个连续内部空间;以及

框架,其包括所述第一膜和所述第二膜中的每一个的外边缘的至少一部分,所述框架包括限定通过所述框架的流体路径的填充口,所述流体路径与所述单个连续内部空间流体连通,以允许所述胰岛素产生细胞流过所述流体路径并进入所述单个连续内部空间,

其中所述装置在植入于个体体内之后在将所述胰岛素产生细胞保持在所述装置的所述单个连续内部空间中的同时释放胰岛素,并且促进所述装置中和周围的组织血管化。

82.根据权利要求81所述的组合物,其中所述单个连续内部空间被配置为填充多个形成所述细胞群体的至少一部分的细胞团块。

83.根据权利要求81所述的组合物,

其中所述装置的高度从所述第一膜延伸到所述第二膜,且

其中所述单个连续内部空间包括多个通道,所述多个通道在布置所述装置的高度的平面上延伸。

84.根据权利要求81所述的组合物,其中在所述装置的植入或血管化期间不向所述个体施用免疫抑制剂。

85.根据权利要求81所述的组合物,所述组合物包括100万个至10亿个胰岛素产生细胞。

86.根据权利要求81所述的组合物,其中所述装置的厚度是至少300μm。

87.根据权利要求81所述的组合物,其中所述装置包括膜,所述膜包括由多个原纤维互连的多个节点。

88.根据权利要求81所述的组合物,其中所述装置还包括在选自所述第一膜和所述第二膜的至少一个中形成的多个通道,其中所述多个通道至少部分在所述装置的厚度方向延伸。

89.根据权利要求88所述的组合物,其中所述装置还包括在所述通道的至少一部分中形成的多个通孔,其中所述多个通孔延伸穿过所述第一膜和所述第二膜。

90.根据权利要求88所述的组合物,其中所述多个通道至少部分影响所述装置中及周围组织血管化的潜能。

91.根据权利要求81所述的组合物,其中所述装置被配置为通过在压力下使所述细胞群体流过所述填充口的所述流体路径来在整个所述单个连续内部空间内填充分布所述细胞群体。

92.制造细胞容纳装置的方法,所述方法包括:

提供第一膜,所述第一膜具有第一面和相对的第二面;

在所述第一膜内形成多个通道,其中对于所述多个通道的至少一部分,每个通道包括延伸穿过所述第一膜的通孔;

将第二膜融合至所述第一膜的所述第二面以形成用于将细胞群体容纳在所述第一膜的所述第二面与所述第二膜之间的单个连续内部空间;以及

将所述第一膜和所述第二膜安装到框架上,所述框架包括所述第一膜和所述二膜中的每一个的外边缘的至少一部分,所述框包括限定通过所述框架的流体路径的填充口,所述流体路径与所述单个连续内部空间流体连通,

其中所述装置被配置为通过使细胞群体流过所述填充口的所述流体路径并流过整个单个连续内部空间来在整个所述单个连续内部空间内填充分布所述细胞群体。

93.根据权利要求92所述的方法,其中所述单个连续内部空间被配置为填充多个形成所述细胞群体的至少一部分的细胞团块。

94.根据权利要求92所述的方法,

其中所述多个通道是多个第一通道,且其中所述装置的高度从所述第一膜延伸到所述第二膜,且

其中所述单个连续内部空间包括多个第二通道,所述多个第二通道在布置所述装置的高度的平面上延伸。

95.根据权利要求92所述的方法,还包括用所述细胞群体填充所述装置的整个所述单个连续内部空间。

96.根据权利要求92所述的方法,其中在所述第一膜内形成多个通道包括:

在预定压力和预定温度下将所述第一膜加热预定时间;以及

用模具来模制所述多个通道。

97.根据权利要求96所述的方法,其中在所述模具中执行所述第二膜至所述第一膜的所述融合。

98.根据权利要求97所述的方法,其中所述模具包括阳模。

99.根据权利要求97所述的方法,其中所述模具包括阴模。

100.根据权利要求96所述的方法,其中所述预定温度是100°摄氏(C)至600℃。

101.根据权利要求96所述的方法,其中所述预定压力是2磅/平方英寸(psi)至140psi。

102.根据权利要求96所述的方法,其中所述预定时间是3分钟至30分钟。

103.根据权利要求96所述的方法,

其中所述预定压力是3.5psi,并且

其中所述预定温度是370℃。

104.根据权利要求92所述的方法,其中在所述第一膜内形成多个通道以及将所述第二膜融合至所述第一膜包括:

将所述第一膜和所述第二膜放置于框架中,其中所述第一膜与所述第二膜是大体上平行的、大体上对准的,并且隔开间隙距离;以及

用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点,其中所述融合工具被加热至设定的融合温度,并且其中所述融合工具在每次撞击期间与所述膜接触设定的融合时间。

105.根据权利要求104所述的方法,其中

撞击所述第一膜刺穿所述第一膜、所述第二膜或两者,并且

将所述第一膜的一部分融合至所述第二膜。

106.根据权利要求104所述的方法,其中所述框架包围所述第一膜和所述第二膜的外边缘的至少一部分。

107.根据权利要求104所述的方法,其中所述间隙距离是300μm至1,200μm。

108.根据权利要求104所述的方法,其中所述融合工具的撞击接触面积是至少0.07mm^2。

109.根据权利要求104所述的方法,其中所述用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点包括撞击所述一个或多个点中的每一者至多16次。

110.根据权利要求109所述的方法,其中所述用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点包括撞击所述一个或多个点中的每一者1至6次。

111.根据权利要求109所述的方法,其中所述设定的融合温度是250℃至1,600℃。

112.根据权利要求109所述的方法,其中所述设定的融合时间小于1秒。

113.根据权利要求92所述的方法,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是基本上平坦的。

114.根据权利要求92所述的方法,所述方法还包括在所述第一膜内形成所述多个通道之前对所述第一膜进行压印。

115.根据权利要求92所述的方法,所述方法还包括在所述多个通道内对所述第一膜和

所述第二膜的一部分进行激光切除。

116.根据权利要求115所述的方法,其中所述激光切除移除所述第一膜和所述第二膜的融合部分以形成开口。

117.根据权利要求116所述的方法,其中所述开口相对于所述通道的同心度是所述通道的直径的至多25%。

118.根据权利要求92所述的方法,其中所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA或其任何组合。

119.根据权利要求92所述的方法,所述方法还包括用亲水性聚合物来涂布所述装置。

120.根据权利要求92所述的方法,其中所述第一膜是烧结的。

121.根据权利要求92所述的方法,其中所述第二膜不是烧结的。

122.根据权利要求92所述的方法,其中用至少0.2N的融合剥离力来将所述第二膜和所述第一膜融合。

123.根据权利要求95所述的方法,其中用所述细胞群体填充所述装置的整个所述单个连续内部空间包括通过在压力下使所述细胞群体流过所述流体路径来用所述细胞群体填充所述装置。

124.根据权利要求123所述的方法,其中填充所述装置的整个所述单个连续内部空间进一步包括在压力下使所述细胞群体在整个单个连续内部空间内流动,以使所述细胞群体分布在整个单个连续内部空间内。

细胞容纳装置

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月29日提交的美国临时申请No.62/565,962以及2018年5月14日提交的美国临时申请No.62/671,297的利益,所述申请特此通过引用并入本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 可以使用递送生物产品的治疗装置来治疗代谢紊乱,诸如糖尿病。所述治疗装置可以是可植入的以在延长的时间段内提供生物产品,诸如胰岛素。这些装置可以包括细胞容纳装置和容纳在所述细胞容纳装置内的基质。所述基质可以包括用于产生所述生物产品的细胞。随着基质的尺寸增加,氧和其他营养物的可用性可能是离基质的边缘表面越远而越少,并且在基质内可能会存在氧和营养物浓度较低或没有氧和营养物的区域。氧和营养物浓度较低或没有氧和营养物的这些区域可能无法支持在基质中的细胞存活性和生物产品的合成。氧、营养物和其他剂的输送中的空间限制可以将装置的大小限制为氧、营养物和其他剂可以到达细胞的尺寸。因此,改善到此类装置以及容纳在细胞容纳装置内的基质的内部区域的质量输送可能是有益的。

发明内容

[0005] 本公开大体上涉及医疗装置和方法。在各种方面中,本公开提供包括细胞容纳装置的医疗装置、与之相关的装置以及制造和利用此类装置的方法。

[0006] 在某一方面中,本文中描述了一种细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:第一膜,所述第一膜具有包括多个通道的第一表面以及与所述第一表面相对的多个第二表面;以及第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述多个所述第二表面;其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭隔间,所述封闭隔间的表面积与体积比是至少约40cm-1,并且其中所述封闭隔间提供用于将细胞容纳在所述装置内的体积。

[0007] 在一些实施方案中,所述隔间包括单个连续的开放空间。在一些实施方案中,所述体积是约8uL至约1,000uL。在一些实施方案中,所述装置的长度和宽度中的至少一者是约0.25cm至约3cm。在一些实施方案中,所述装置的厚度是至少约300μm。在一些实施方案中,所述多个通道大体上垂直于所述第一膜。在一些实施方案中,所述多个通道布置成直线阵列。在一些实施方案中,所述多个通道布置成环形阵列。在一些实施方案中,所述通道的平均直径是约400μm至约3,000μm。在一些实施方案中,所述直径是在所述通道中的最窄点处测量。在一些实施方案中,每个通道的中心与另一个通道的中心隔开约75μm至约500μm的距离。在一些实施方案中,所述通道的高度与直径比是至少约0.2。在一些实施方案中,所述装置沿着横向平面的单位面积的通道数大于约50/cm2。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括由多个原纤维互连的多个节点。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA或其任何组合。在一些实施方案中,所述装置还包括在所述通道内贯穿所述第一膜和所述第二膜的开口。在一些实施方案中,所述开口相对于所述通道的同心度是所述通道的直径的至多25%。在一些实施方案中,所述装置还包括被配置成收纳所述装置的框架。在一些实

施方案中,所述框架被配置成收纳多个细胞容纳装置。在一些实施方案中,所述框架包括挠曲机构,所述挠曲机构被配置成防止所述细胞容纳装置的屈曲。在一些实施方案中,所述装置还包括细胞群体。在一些实施方案中,所述细胞群体是胰岛素分泌群体。在一些实施方案中,所述细胞群体是能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)的干细胞衍生细胞。在一些实施方案中,所述装置还包括涂层,所述涂层包括亲水性聚合物。在一些实施方案中,所述装置的胰岛素扩散系数是约2x10^-6cm^2/s至约1x10^-5cm^2/s。在一些实施方案中,所述装置的最大的胰岛素扩散距离小于约150μm。在一些实施方案中,所述第一膜与所述第二膜通过至少约0.4N的融合剥离力而融合。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是半渗透的。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的半渗透性被配置成保护所述细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的所述半渗透性被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下保护所述细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成实现所述装置内的所述细胞的血管化。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下实现所述装置内的所述细胞的血管化。

[0008] 本文中提供的另一个方面是一种细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:第一膜,所述第一膜具有包括多个通道的第一表面以及与所述第一表面相对的多个第二表面;以及第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述多个所述第二表面;其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭隔间,其中所述封闭隔间提供用于将100万个至10亿个胰岛素产生细胞容纳在所述装置内的体积,并且其中所述膜允许胰岛素从所述装置扩散,同时将所述胰岛素产生细胞保持在所述装置内。

[0009] 本文中提供的另一个方面是一种组合物,所述组合物包括胰岛素产生细胞以及容纳所述胰岛素产生细胞的装置,其中所述装置在植入于个体体内之后在将所述胰岛素产生细胞保持在所述装置中的同时释放胰岛素,并且促进所述装置中和周围的组织血管化。在一些实施方案中,在所述装置的植入或血管化期间不向个体施用免疫抑制剂。在一些实施方案中,所述装置包括100万个至10亿个胰岛素产生细胞。在一些实施方案中,所述装置的厚度是至少约300μm。在一些实施方案中,所述装置包括膜,所述膜包括由多个原纤维互连的多个节点。

[0010] 在另一个方面中,本文中描述了一种制造细胞容纳装置的方法,所述方法包括:提供第一膜,所述第一膜具有第一面和相对的第二面;在所述第一膜的所述第一面内形成多个通道;以及将第二膜融合至所述第一膜的所述第二面以形成用于将细胞容纳在所述第一膜的所述第二面与所述第二膜之间的隔间。

[0011] 在一些实施方案中,在所述第一膜内形成多个通道包括:在预定压力和预定温度下将所述第一膜加热预定时间;以及用模具来模制所述多个通道。在一些实施方案中,在所述模具中执行所述第二膜至所述第一膜的所述融合。在一些实施方案中,所述模具包括阳模。在一些实施方案中,所述模具包括阴模。在一些实施方案中,所述预定温度是约100°摄氏(C)至约600℃。在一些实施方案中,所述预定压力是约2磅/平方英寸(psi)至约140psi。在一些实施方案中,所述预定时间是约3分钟至约30分钟。在一些实施方案中,所述预定压力是约3.5psi,并且其中所述预定温度是约370℃。在一些实施方案中,在所述第一膜内形成多个通道以及将所述第二膜融合至所述第一膜包括:将所述第一膜和所述第二膜放置于

框架中,其中所述第一膜与所述第二膜是大体上平行的、大体上对准的,并且隔开间隙距离;以及用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点,其中所述融合工具被加热至设定的融合温度,并且其中所述融合工具在每次撞击期间与所述膜接触设定的融合时间。在一些实施方案中,撞击所述第一膜刺穿所述第一膜、所述第二膜或两者,并且将所述第一膜的一部分融合至所述第二膜。在一些实施方案中,所述框架包围所述第一膜和所述第二膜的外边缘的至少一部分。在一些实施方案中,所述间隙距离是约300μm至约1,200μm。在一些实施方案中,所述融合工具的撞击接触面积是至少约0.07mm2。在一些实施方案中,所述用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点包括撞击所述一个或多个点中的每一者至多约16次。在一些实施方案中,所述用融合工具撞击所述第一膜上的一个或多个点包括撞击所述一个或多个点中的每一者1至6次。在一些实施方案中,所述设定的融合温度是约250℃至约600℃。在一些实施方案中,所述设定的融合时间小于约1秒。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是基本上平坦的。在一些实施方案中,所述方法还包括在所述第一膜内形成所述多个通道之前对所述第一膜进行压印。在一些实施方案中,所述方法还包括在所述多个通道内对所述第一膜和所述第二膜的一部分进行激光切除。在一些实施方案中,所述激光切除移除所述第一膜和所述第二膜的融合部分以形成开口。在一些实施方案中,所述开口相对于所述通道的同心度是所述通道的直径的至多25%。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA或其任何组合。在一些实施方案中,所述方法还包括用亲水性聚合物来涂布所述装置。在一些实施方案中,所述第一膜是烧结的。在一些实施方案中,所述第二膜不是烧结的。在一些实施方案中,用至少约0.2N的融合剥离力来将所述第二膜和所述第一膜融合。

[0012] 本文中提供的另一个方面是一种方法,所述方法包括:使糖尿病或前驱糖尿病受试者的组织与包括胰岛素分泌细胞群体的装置接触,其中所述装置包括:第一膜,所述第一膜具有包括多个通道的第一表面以及与所述第一表面相对的多个第二表面;以及第二膜,所述第二膜与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的所述多个所述第二表面;其中所述第一膜和所述第二膜形成封闭隔间,所述封闭隔间的表面积与体积比是至少约40cm-1,并且其中所述封闭隔间提供用于将细胞容纳在所述装置内的体积;以及响应于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平而从所述胰岛素分泌细胞群体释放胰岛素,其中所述升高的血糖水平高于非糖尿病受试者体内的血糖水平。

[0013] 在一些实施方案中,所述胰岛素分泌细胞群体释放足以使所述糖尿病或前驱糖尿病受试者体内的血糖水平降低的量的胰岛素。在一些实施方案中,所述释放胰岛素在所述糖尿病受试者体内的所述血糖水平降低到正常水平时停止。在一些实施方案中,所述释放胰岛素在所述胰岛素分泌细胞群体再暴露于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平时重新开始。在一些实施方案中,所述胰岛素分泌细胞群体是干细胞衍生细胞群体。在一些实施方案中,所述胰岛素分泌细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者是半渗透的。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的半渗透性被配置成保护所述细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的所述半渗透性被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下保护所述细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少

一者被配置成实现所述装置内的所述细胞的血管化。在一些实施方案中,所述第一膜和所述第二膜中的至少一者被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下实现所述装置内的所述细胞的血管化。

[0014] 在某一方面中,本文中描述了一种细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:第一表面,所述第一表面限定所述装置的外表面并且具有表面积;第二表面,所述第二表面与所述第一表面相对,其中所述第二表面限定所述装置的内表面;以及隔间,所述隔间围封在所述第二表面内,其中所述隔间提供用于将细胞容纳在所述装置内的体积;其中所述表面积与所述体积的比等于或大于50cm^{-1}。在一些方面中,所述装置包括贯穿所述装置的横向平面的多个通道。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道包括等于或大于400μm的直径。在一些方面中,所述直径是在所述通道中的最窄点处测量。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道彼此隔开不大于450μm的距离。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道包括等于或大于0.2的高度与直径比。在一些方面中,沿着所述装置的横向平面测量的单位面积的通道数大于50/cm^2。在一些方面中,沿着所述装置的横向平面测量的单位面积的通道数大于100/cm^2。在一些方面中,所述表面积与所述体积的比大于80cm^{-1}。在一些方面中,所述表面积与所述体积的比大于100cm^{-1}。在一些方面中,所述表面积与所述体积的比大于120cm^{-1}。在一些方面中,所述装置包括具有所述体积的单个连续开放空间。在一些方面中,所述第一表面或所述第二表面包括由多个原纤维互连的多个节点。在一些方面中,所述装置包括沿着所述装置的横向平面测量的大于300μm的厚度。在一些方面中,所述第一表面或所述第二表面包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA或PLLA。在一些方面中,所述装置还包括框架,其中所述框架被配置成收纳所述装置。在一些方面中,所述框架被配置成收纳多个细胞容纳装置。在一些方面中,所述框架包括挠曲机构以防止所述细胞容纳装置的屈曲。在一些方面中,所述装置还包括细胞群体。在一些方面中,所述细胞群体是胰岛素分泌群体。在一些方面中,所述细胞群体是能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)的干细胞衍生细胞。

[0015] 在一些方面中,所述装置还包括具有亲水性聚合物的涂层。在一些方面中,用于容纳所述细胞的所述体积与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成反比。在一些方面中,所述装置的所述表面积与所述体积的比与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成正比。在一些方面中,所述装置的所述表面积与所述体积的比实现进和/或出所述装置的较大质量输送。在其他方面中,本文中描述了一种细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:基底;与所述基底相对的顶面;高度,所述高度沿着所述装置的横向平面从所述基底延伸至所述顶面,其中所述高度大于300μm;用于容纳细胞的隔间,其中所述隔间围封在所述基底与所述顶面之间;以及多个通道,所述多个通道沿着所述装置的所述横向平面延伸,其中所述装置的最大氧扩散距离小于150μm。在一些方面中,所述装置包括大于600μm的高度。在一些方面中,所述基底是基本上平坦的。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道包括等于或大于400μm的直径。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道彼此隔开不大于450μm的距离。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道包括等于或大于400μm的直径。在一些方面中,所述直径是在所述通道中的最窄点处测量。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道彼此隔开不大于450μm的距离。在一些方面中,所述多个通道中的每个通道包括等于或大于0.2的高度与直径比。在一些方面中,沿

着所述装置的横向平面测量的单位面积的通道数大于50/cm^2。在一些方面中,沿着所述装置的横向平面测量的单位面积的通道数大于100/cm^2。在一些方面中,所述装置包括用于容纳细胞的单个连续隔间。在一些方面中,所述第一表面或所述第二表面包括由多个原纤维互连的多个节点。在一些方面中,所述第一表面或所述第二表面包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA或PLLA。在一些方面中,所述装置还包括框架,其中所述框架被配置成收纳所述装置。在一些方面中,所述框架被配置成收纳多个细胞容纳装置。在一些方面中,所述框架包括挠曲机构以防止所述细胞容纳装置的屈曲。在一些方面中,所述装置还包括细胞群体。在一些方面中,所述细胞群体是胰岛素分泌群体。在一些方面中,所述细胞群体是能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)的干细胞衍生细胞。在一些方面中,所述装置还包括具有亲水性聚合物的涂层。在一些方面中,用于容纳所述细胞的所述体积与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成反比。在一些方面中,所述装置的所述表面积与所述体积的比与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成正比。在一些方面中,所述装置的所述表面积与所述体积的比与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成正比。在一些方面中,所述装置的所述表面积与所述体积的较大的比实现进和/或出所述装置的较大质量输送。

[0016] 在其他方面中,本文中描述了一种制造细胞容纳装置的方法,所述方法包括:提供第一膜;将所述第一膜周围的温度和/或压力调整为预定值;使所述第一膜变形;以及将第二膜融合至所述第一膜,其中所述第一膜与所述第二膜之间的隔间限定用于容纳细胞的隔间。在一些方面中,所述预定值小于170°摄氏(C)。在一些方面中,所述预定值小于140磅/平方英寸(psi)。在一些方面中,所述预定值小于370℃。在一些方面中,所述预定值小于5psi。在一些方面中,使所述第一膜变形包括用工具压低所述第一膜的部分。在一些方面中,所述工具包括:基本上平坦的表面,所述表面被配置成与所述第一膜平行;以及所述表面上的多个凸起,所述凸起被配置成压低所述第一膜的部分。在一些方面中,所述多个凸起中的每一者包括圆柱体。在一些方面中,所述工具包括尖端,其中所述尖端在自由端处具有接触面积。在一些方面中,所述接触面积等于或大于0.07mm^2。在一些方面中,用所述尖端来执行融合,其中所述尖端按压所述第一膜和所述第二膜使之彼此接触预定的时间。在一些方面中,用所述尖端在一个步骤中执行变形和融合,其中所述尖端接触第一膜、偏离所述第一膜朝向第二膜垂直地移动并且按压第一膜和第二膜使之彼此接触预定的时间。在一些方面中,将所述尖端调整为预定的温度值。在一些方面中,所述尖端以预定的压力值来按压。在一些方面中,所述预定时间等于或大于1秒。在一些方面中,所述圆柱体包括等于或大于300μm的直径。在一些方面中,所述圆柱体包括等于或大于300μm的高度。在一些方面中,使所述第一膜变形是在不会造成所述膜的破裂的情况下完成。在一些方面中,使所述第一膜变形包括在所述膜上形成多个特征。在一些方面中,所述多个特征中的每一者包括等于或大于300μm的直径。在一些方面中,所述多个特征中的每一者包括等于或大于300μm的深度。在一些方面中,所述方法还包括调整所述第一膜周围的温度和/或压力以控制所述特征的特性。在一些方面中,增加所述第一膜周围的温度和/或压力增加所述特征的深度。在一些方面中,将所述第二膜融合至所述第一膜包括将所述第二膜和所述第一膜融合成一个连续的层。在一些方面中,将所述第二膜融合至所述第一膜是在具有第二预定值的温度和/或压力下实施。

在一些方面中,所述第二预定值小于230°摄氏(C)。在一些方面中,所述第二膜是基本上平坦的。在一些方面中,在变形之后,对所述第一膜进行压印。在一些方面中,在融合之后,所述装置具有基本上平坦的表面以及与所述基本上平坦的表面相对的浮凸表面。在一些方面中,所述方法还包括经由激光切除来移除所述第一膜和所述第二膜的融合部分,由此形成横穿所述装置的通道。在一些方面中,所述方法还包括将所述装置安装在框架上。在一些方面中,所述方法还包括将所述框架上的所述装置植入到受试者体内。在一些方面中,所述方法还包括将所述细胞囊封在所述隔间内。在一些方面中,所述方法还包括将所述装置植入到受试者体内。在一些方面中,所述第一膜或所述第二膜包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA或PLLA。在一些方面中,所述方法还包括用亲水性聚合物来涂布所述装置。在一些方面中,所述第一膜是烧结的。在一些方面中,所述第二膜不是烧结的。

[0017] 在其他方面中,本文中描述了一种细胞容纳装置,所述细胞容纳装置包括:基底;与所述基底相对的顶面;高度,所述高度沿着所述装置的横向平面从所述基底延伸至所述顶面,其中所述高度等于或小于300μm;以及用于容纳细胞的隔间,其中所述隔间围封在所述基底与所述顶面之间。在一些方面中,所述高度小于250μm。在一些方面中,所述基底包括烧结膜。在一些方面中,所述顶面包括烧结膜。在一些方面中,所述基底包括涂层膜,其中所述涂层增加所述膜的亲水性。在一些方面中,所述装置包括至少一个融合点,其中所述点包括将所述基底的一部分融合至所述顶面的与所述基底的所述部分对应的一部分并且其中所述点被配置成限制所述高度的变化。在一些方面中,所述点的直径是约0.5mm至约3mm。在一些方面中,所述点的直径是至少约0.5mm。在一些方面中,所述点的直径是至多约3mm。在一些方面中,所述点的直径是约0.5mm至约0.75mm、约0.5mm至约1mm、约0.5mm至约1.25mm、约0.5mm至约1.5mm、约0.5mm至约1.75mm、约0.5mm至约2mm、约0.5mm至约2.25mm、约0.5mm至约2.5mm、约0.5mm至约2.75mm、约0.5mm至约3mm、约0.75mm至约1mm、约0.75mm至约1.25mm、约0.75mm至约1.5mm、约0.75mm至约1.75mm、约0.75mm至约2mm、约0.75mm至约2.25mm、约0.75mm至约2.5mm、约0.75mm至约2.75mm、约0.75mm至约3mm、约1mm至约1.25mm、约1mm至约1.5mm、约1mm至约1.75mm、约1mm至约2mm、约1mm至约2.25mm、约1mm至约2.5mm、约1mm至约2.75mm、约1mm至约3mm、约1.25mm至约1.5mm、约1.25mm至约1.75mm、约1.25mm至约2mm、约1.25mm至约2.25mm、约1.25mm至约2.5mm、约1.25mm至约2.75mm、约1.25mm至约3mm、约1.5mm至约1.75mm、约1.5mm至约2mm、约1.5mm至约2.25mm、约1.5mm至约2.5mm、约1.5mm至约2.75mm、约1.5mm至约3mm、约1.75mm至约2mm、约1.75mm至约2.25mm、约1.75mm至约2.5mm、约1.75mm至约2.75mm、约1.75mm至约3mm、约2mm至约2.25mm、约2mm至约2.5mm、约2mm至约2.75mm、约2mm至约3mm、约2.25mm至约2.5mm、约2.25mm至约2.75mm、约2.25mm至约3mm、约2.5mm至约2.75mm、约2.5mm至约3mm或约2.75mm至约3mm。在一些方面中,所述点的直径是约0.5mm、约0.75mm、约1mm、约1.25mm、约1.5mm、约1.75mm、约2mm、约2.25mm、约2.5mm、约2.75mm或约3mm。在一些方面中,所述点与另一个融合点相隔至少3mm。在一些方面中,所述点是用放置于所述基底的所述部分与所述顶面的所述部分之间的粘合剂形成。在一些方面中,所述隔间的体积与所述点的直径和所述装置的单位面积的点数中的至少一者成反比。在一些方面中,所述装置的表面积与所述装置的体积的比与所述点的直径和所述装置的单位面积的点数中的至少一者成正比。在一些方面中,所述装置的表面积与体积的较大的比实现进和/或出所述装置的较大质量输送。

[0018] 在其他方面中,本文中描述了一种方法,所述方法包括:a)使糖尿病受试者的组织与包括胰岛素分泌细胞群体的装置接触,其中所述装置包括:第一表面,所述第一表面限定所述装置的外表面并且具有表面积;第二表面,所述第二表面与所述第一表面相对,其中所述第二表面限定所述装置的内表面;以及隔间,所述隔间围封在所述第二表面内,其中所述隔间提供用于将细胞容纳在所述装置内的体积;其中所述表面积与所述体积的比等于或大于$50cm^{-1}$;以及b)响应于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平而从所述胰岛素分泌细胞群体释放胰岛素,其中所述升高的血糖水平高于非糖尿病受试者体内的血糖水平。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体释放足以使所述糖尿病受试者体内的血糖水平降低的量的胰岛素。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述糖尿病受试者体内的所述血糖水平降低到正常水平时停止。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述胰岛素分泌细胞群体再暴露于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平时重新开始。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体是干细胞衍生细胞群体。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

[0019] 在其他方面中,本文中描述了一种方法,所述方法包括:a)使糖尿病受试者的组织与包括胰岛素分泌细胞群体的装置接触,其中其中所述装置包括:基底;与所述基底相对的顶面;高度,所述高度沿着所述装置的横向平面从所述基底延伸至所述顶面,其中所述高度大于300μm;用于容纳细胞的隔间,其中所述隔间围封在所述基底与所述顶面之间;以及多个通道,所述多个通道沿着所述装置的横向平面延伸,其中所述装置的最大氧扩散距离小于150μm;以及b)响应于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平而从所述胰岛素分泌细胞群体释放胰岛素,其中所述升高的血糖水平高于非糖尿病受试者体内的血糖水平。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体释放足以使所述糖尿病受试者体内的血糖水平降低的量的胰岛素。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述糖尿病受试者体内的所述血糖水平降低到正常水平时停止。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述胰岛素分泌细胞群体再暴露于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平时重新开始。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体是干细胞衍生细胞群体。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

[0020] 在其他方面中,本文中描述了一种方法,所述方法包括:a)使糖尿病受试者的组织与包括胰岛素分泌细胞群体的装置接触,其中其中所述装置包括:基底;与所述基底相对的顶面;高度,所述高度沿着所述装置的横向平面从所述基底延伸至所述顶面,其中所述高度等于或小于300μm;以及用于容纳细胞的隔间,其中所述隔间围封在所述基底与所述顶面之间;以及b)响应于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平而从所述胰岛素分泌细胞群体释放胰岛素,其中所述升高的血糖水平高于非糖尿病受试者体内的血糖水平。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体释放足以使所述糖尿病受试者体内的血糖水平降低的量的胰岛素。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述糖尿病受试者体内的所述血糖水平降低到正常水平时停止。在一些方面中,所述释放胰岛素在所述胰岛素分泌细胞群体再暴露于所述糖尿病受试者体内的升高的血糖水平时重新开始。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体是干细胞衍生细胞群体。在一些方面中,所述胰岛素分泌细胞群体能够实现葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)。

[0021] 通过引用并入

[0022] 本说明书中提到的所有公布、专利和专利申请通过引用并入本文中,如同每个单独的公布、专利或专利申请特别地并且单独地被指示为通过引用并入。

附图说明

[0023] 在所附权利要求书中具体地陈述了本公开的新颖特征。通过参考以下详细描述将能获得对本公开的特征和优点的更好理解,所述以下详细描述陈述了说明性实施方案,在所述实施方案中利用了本公开的原理,并且本公开的附图:

[0024] 图1根据一些实施方案展示聚偏氟乙烯(PVDF)细胞容纳装置的高放大倍数图像;

[0025] 图2根据一些实施方案展示装载至装置中的细胞的量随着点间距和约束的存在而改变。

[0026] 图3根据一些实施方案示出双层平坦薄片和通道阵列装置内的具有不同氧压力的区;

[0027] 图4根据一些实施方案示出具有平坦构造的装置和具有通道阵列的装置的表面积和血管化可能性;

[0028] 图5根据一些实施方案示出具有平坦构造的装置或具有通道阵列的装置以及增加的血管化;

[0029] 图6根据一些实施方案展示大小不同的六边形通道阵列装置的计算机辅助设计(CAD)呈现。

[0030] 图7根据一些实施方案展示细胞容纳装置的CAD呈现以及细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片;

[0031] 图8根据一些实施方案示出膜从平坦构造至具有通道的成型构造的变形;

[0032] 图9根据一些实施方案示出在变形步骤之后的第一膜与平坦的第二膜的融合以及融合的第一和第二膜的图像。

[0033] 图10根据一些实施方案展示沿着细胞容纳装置的各种部分的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片以及较高放大倍数的扫描电子显微照片;

[0034] 图11根据一些实施方案展示在融合的第一膜与第二膜的界面处的细胞容纳装置的截面的低放大倍数和高放大倍数的扫描电子显微照片;

[0035] 图12根据一些实施方案展示在各种温度和压力下经历变形步骤之后的聚偏氟乙烯(PVDF)膜的截面的扫描电子显微照片;

[0036] 图13根据一些实施方案展示在各种温度和压力下经历融合步骤之后的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片;

[0037] 图14根据一些实施方案展示具有扇形周边以及通道尺寸的变化以实现各种SA:V比的细胞容纳装置的呈现。

[0038] 图15根据一些实施方案展示在加工之前、在快速冷却的情况下在173℃和100psi下加工之后以及在160℃和100psi下加工之后的PVDF膜的热流测量;

[0039] 图16根据一些实施方案展示细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片,其中变形步骤是在不同的压力和温度条件下执行。

[0040] 图17根据一些实施方案展示细胞容纳装置中的测量的通道深度,其中变形步骤是在不同的压力和温度条件下执行。

[0041] 图18根据一些实施方案展示细胞容纳装置的表面干涉测量轮廓。

[0042] 图19根据一些实施方案展示在各种温度和压力下执行的变形步骤之后的膨体聚四氟乙烯(ePTFE)的第一膜的低放大倍数和高放大倍数的扫描电子显微照片;

[0043] 图20根据一些实施方案展示在360℃和6psi下执行的变形步骤以及在370℃下在5分钟内执行的融合步骤之后的ePTFE细胞容纳装置的扫描电子显微照片;

[0044] 图21根据一些实施方案展示具有通过激光切除切割的融合部分的管腔的细胞容纳装置的扫描电子显微照片和图像;

[0045] 图22根据一些实施方案展示在制造之后的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片;

[0046] 图23根据一些实施方案示出装配有六边形通道阵列装置和装配有挠曲机构的宏装置的设计;

[0047] 图24根据一些实施方案展示在装置是安装至用于支撑的机械框架的配置下(左)并且在使用外部填充管和无框架设计的配置下(右)用含有细胞的基质对细胞容纳装置的填充。

[0048] 图25根据一些实施方案展示填充有具有细胞的基质的细胞容纳装置的苏木精和伊红(H&E)染色的组织切片。

[0049] 图26根据一些实施方案展示在植入于大鼠中20天之后在细胞容纳装置周围的脉管系统;

[0050] 图27根据一些实施方案展示在植入于大鼠中90天之后在细胞容纳装置周围的脉管系统;

[0051] 图28根据一些实施方案展示细胞容纳装置在大鼠体内的腹膜前、网膜内、肝上和皮下植入;

[0052] 图29根据一些实施方案展示在体内植入于大鼠体内之后在细胞容纳装置周围的血管化以及通道中的脉管系统的H&E染色的组织切片;

[0053] 图30根据一些实施方案展示在体内植入之后在具有低通道密度和高通道密度的细胞容纳装置周围的血管化;

[0054] 图31根据一些实施方案展示在体内植入之后在具有低通道密度和高通道密度的细胞容纳装置中观察到的每装置的血管和血管分支的数目;

[0055] 图32根据一些实施方案示出装置设计对胰岛素反应的作用以及表面积与体积比;

[0056] 图33根据一些实施方案示出针对直径为500μm的通道可通过通道密度的变化而实现的表面积与体积比以及估计的容许群集直径;

[0057] 图34根据一些实施方案展示通过使用尖端将两个膜点焊而进行的融合过程的示意图;

[0058] 图35根据一些实施方案展示在不同的温度下在不同长度的时间内融合的两个平坦ePTFE膜的断裂载荷;

[0059] 图36根据一些实施方案展示在345℃下在0.5秒内密封的装置的边缘的扫描电子显微照片;

[0060] 图37根据一些实施方案展示示例性剥离试验的应力-应变曲线;

[0061] 图38根据一些实施方案展示在水中进行亲水性涂层处理之后的ePTFE细胞容纳装

置;

[0062] 图39根据一些实施方案展示在爆裂之前一直被填充的不具有框架的ePTFE细胞容纳装置以及PVDF和ePTFE细胞容纳装置原型的破坏填充压力(psi)的图;

[0063] 图40根据一些实施方案展示组装至框架上以便人类使用的三个细胞容纳装置的原型;

[0064] 图41根据一些实施方案展示用于在膜的表面上形成亲水性涂层的方案的实例;

[0065] 图42根据一些实施方案展示在ePTFE和PVDF细胞容纳装置的连续内部空间被细胞完全填充的情况下的H&E染色的组织切片;

[0066] 图43根据一些实施方案展示用细胞填充至最大容量的ePTFE细胞容纳装置的图像;

[0067] 图44根据一些实施方案展示在体内植入于大鼠体内的腹膜前位点处90天之后的具有细胞的PVDF细胞容纳装置的H&E染色的组织切片;

[0068] 图45根据一些实施方案展示在植入于大鼠体内的皮下和腹膜前位点中90天之后的填充有SC胰岛细胞的PVDF细胞容纳装置的H&E染色的组织切片;

[0069] 图46根据一些实施方案展示包括三个超薄装置的宏装置的实例;

[0070] 图47根据一些实施方案展示可以用于超薄装置的不同ePTFE膜的扫描电子显微照片;

[0071] 图48根据一些实施方案展示响应于20mM葡萄糖刺激在具有选择性渗透膜并且填充有大鼠胰岛细胞的所植入的高通量超薄装置中的C肽的通量;

[0072] 图49根据一些实施方案展示在高葡萄糖刺激之前(LG或低葡萄糖)、期间(HG)和之后(LG)的具有高通量膜或选择性渗透膜并且填充有囊封的胰岛细胞的超薄装置中的静态C肽释放;

[0073] 图50根据一些实施方案展示具有AS-1膜的超薄装置的动态GSIS(葡萄糖刺激的胰岛素分泌);

[0074] 图51根据一些实施方案展示非烧结和烧结膜的扫描电子显微照片以及所述膜的微结构的变化,其中存在所述膜的节点和原纤维的融合和合并;

[0075] 图52根据一些实施方案展示导致接近$1x10^{-6}mol/m^2/s$的目标胰岛素通量的膜的亲水性涂层方法的比较;

[0076] 图53根据一些实施方案展示通过三种不同的涂布方法V1、V2和V3涂布的膜,所述膜已被H&E染料染色,作为膜亲水性的指示;

[0077] 图54根据一些实施方案展示膜、经历V1涂布方法的膜和经历V3涂布方法的膜的水力渗透性;

[0078] 图55根据一些实施方案展示用于扩大涂布方法的设置以及干燥和湿润的有涂层膜;

[0079] 图56根据一些实施方案展示在150mN的力之下用于两个细胞容纳装置的300μm厚的PEEK框架的机械性质的模拟;

[0080] 图57根据一些实施方案展示固持细胞容纳装置的PEEK框架的实例,其中在所述装置的中心具有融合点;

[0081] 图58根据一些实施方案展示单个框架模块的图像,所述单个框架模块具有在框架

上的具有居中的融合点的单个细胞容纳装置,其中所述单个细胞容纳装置被最大程度地填充;

[0082] 图59根据一些实施方案展示在最大程度地填充的细胞容纳装置中并且在20%氧和37℃的标准条件下储存2天、4天、8天和10天时的H&E染色的组织切片,其中经过10天的储存仍具有高细胞存活率;

[0083] 图60根据一些实施方案展示在具有AS-1膜并且填充有SC-胰岛细胞的超薄细胞容纳装置植入于NOD scid伽马(NSG)小鼠模型(免疫缺陷小鼠模型)中90天以上的血糖水平;

[0084] 图61A根据一些实施方案展示具有具有亲水性涂层的高通量ePTFE膜并且填充有8百万个SC胰岛细胞的超薄装置的图像;

[0085] 图61B根据一些实施方案展示在植入于NSG小鼠模型中90天之后在所述装置内(包括所述装置的核心)的高细胞密度的H&E染色图像;

[0086] 图61C根据一些实施方案展示在植入于NSG小鼠模型中90天之后在所述装置内(包括所述装置的核心)的高细胞密度的H&E染色图像;

[0087] 图62根据一些实施方案展示在体内植入于小鼠模型中30天之后的具有AS-1膜并且填充有SEM-01细胞的细胞填充的超薄装置的组织切片的低放大倍数图像;

[0088] 图63根据一些实施方案展示在体内植入于小鼠模型中30天之后具有AS-1膜并且填充有SEM-01细胞的细胞填充的超薄装置的组织切片的高放大倍数图像;

[0089] 图64根据一些实施方案展示在囊封和填充至细胞容纳装置中之前的内分泌细胞的微团块;

[0090] 图65根据一些实施方案展示在植入于小鼠体内3个月之后的填充有内分泌细胞的微团块的超薄装置的染色组织图像;

[0091] 图66根据一些实施方案展示植入有内分泌细胞或内分泌细胞填充的超薄装置的血清C肽的水平和总胰岛素含量;

[0092] 图67根据一些实施方案展示在裸小鼠体内的腹膜前位点处3个月之后包括有涂层的选择性渗透膜并填充有SC-胰岛细胞的超薄装置的移出物的H&E染色图像;

[0093] 图68根据一些实施方案展示在植入于裸小鼠模型中的腹膜前位点处12周之后填充有16百万个SC-胰岛细胞的超薄装置的H&E染色图像;

[0094] 图69根据一些实施方案展示在植入有填充有SC-胰岛细胞的超薄装置的4个不同小鼠体内的在60分钟内的血清C肽水平;

[0095] 图70A和图70B根据一些实施方案展示植入于免疫活性黑色6小鼠模型中的具有AS-1膜的空的超薄装置的H&E染色图像,所述空的超薄装置不会引发异物反应(FBR);

[0096] 图71根据一些实施方案展示在体内90天之后的具有存活的、完好无缺的大鼠胰岛细胞的超薄装置的H&E染色图像;

[0097] 图72根据一些实施方案展示在超薄装置植入于糖尿病小鼠模型中之前、期间和90天之后的血糖水平;

[0098] 图73根据一些实施方案展示被设计用于植入于小鼠体内的超薄装置,其中在所述装置的中心具有融合点;

[0099] 图74A和图74B根据一些实施方案展示用于固持多个细胞容纳装置的宏装置框架的各种配置;

[0100] 图75A根据一些实施方案展示具有融合点阵列的用于人类植入的超薄装置,所述融合点提供粘合约束;

[0101] 图75B根据一些实施方案展示具有多孔金属压板以为超薄装置提供外部约束的设置;

[0102] 图76A展示具有粘合约束的超薄装置的配置。

[0103] 图76B展示具有外部多孔约束的超薄装置的配置。

[0104] 图77根据一些实施方案展示从在具有或不具有外部多孔约束的情况下对具有3.3mm点间距的用于人类植入的超薄装置的填充中测量的质量流率;

[0105] 图78根据一些实施方案展示在具有粘合约束的整个超薄装置(与图75A中所示的装置类似)内的细胞分布的H&E染色图像;

[0106] 图79A根据一些实施方案展示不具有点的六边形超薄装置的示例性配置;

[0107] 图79B根据一些实施方案展示不具有点的六边形超薄装置的示例性配置的详细视图;

[0108] 图80根据一些实施方案展示可以填充不具有点(如在图79A中)并且具有3.3mm点阵列矩阵(如在图79B中)的单个超薄装置的细胞的量;

[0109] 图81A和图81B根据一些实施方案展示在不具有任何约束的情况下填充(图81A)并且在具有通过400μm间隔区间隔开的多孔压板的情况下填充(图81B)的具有3.3mm点阵列矩阵的六边形超薄装置的两种配置;

[0110] 图82根据一些实施方案展示在不具有任何约束(如在图81A中)以及在具有多孔约束(如在图81B中)的情况下可以填充单个超薄装置的细胞的量;

[0111] 图83A根据一些实施方案展示植入于小型猪体内的采取人类单个模块设计的具有2.6mm点间距的超薄装置的实例;

[0112] 图83B根据一些实施方案展示在小型猪体内的在远离中线约3英寸并且避开肋骨缘的目标腹膜前或皮下植入位点;

[0113] 图83C根据一些实施方案展示使用电烙器进行的皮下解剖以为装置的植入作准备;

[0114] 图83D根据一些实施方案展示用发光牵引器进行的腹膜前解剖以为装置的植入作准备;

[0115] 图84A根据一些实施方案展示超薄装置的皮下放置的实例;

[0116] 图84B根据一些实施方案展示超薄装置的腹膜前放置的实例;

[0117] 图85根据一些实施方案展示在超薄装置的皮下植入(SQ)和腹膜前植入(PP)2周两周之后的小型猪的图像;

[0118] 图86A根据一些实施方案展示用于通道阵列装置的示例性阳模的图像。

[0119] 图86B根据一些实施方案展示用于通道阵列装置的示例性阴模的图像。

[0120] 图87根据一些实施方案展示具有插入于框架上方的手动填充管的示例性啮齿动物通道阵列装置的图像;

[0121] 图88A根据一些实施方案展示具有填充口的通道阵列装置的质量流率;

[0122] 图88B根据一些实施方案展示具有集成的流体路径的通道阵列装置的质量流率;

[0123] 图89A根据一些实施方案展示通道阵列装置的示例性几何参数的图像;

[0124] 图89B根据一些实施方案展示具有高的纵横比(顶部)和低的纵横比(底部)的示例性通道试验装置的图示;

[0125] 图89C根据一些实施方案展示示例性通道试验装置的圆柱形设计参数的图示;

[0126] 图90A根据一些实施方案展示高密度通道阵列(150μm间距)的图示;

[0127] 图90B根据一些实施方案展示低密度通道阵列(270μm间距)的图示;

[0128] 图91A根据一些实施方案展示示例性激光钻孔通道阵列装置的详细图像;

[0129] 图91B根据一些实施方案展示示例性激光钻孔通道阵列装置的图像;

[0130] 图91C根据一些实施方案展示用于测量通道内的开口的同心度的图;

[0131] 图92展示示例性开口和通道的测量同心度的图

[0132] 图93A根据一些实施方案展示示例性激光钻孔通道阵列装置的图像;

[0133] 图93B根据一些实施方案展示通道阵列装置的密封界面的图像;

[0134] 图94A根据一些实施方案展示在所植入的通道阵列装置周围的血管化的高图像;

[0135] 图94B根据一些实施方案展示在所植入的通道阵列装置周围的血管化的低放大倍数图像;

[0136] 图95根据一些实施方案展示血管宿主整合的图;

[0137] 图96A根据一些实施方案展示在示例性通道阵列装置内的均衡0_2张力分布;

[0138] 图96B根据一些实施方案展示在示例性通道阵列装置内的均衡0_2张力分布;

[0139] 图97A根据一些实施方案展示示例性通道阵列装置的热成型通道的图像;

[0140] 图97B根据一些实施方案展示通道阵列装置的单个通道的内部腔室高度的图像;

[0141] 图98根据一些实施方案展示测量示例性膜的融合剥离力的图;

[0142] 图99A根据一些实施方案展示示例性爆裂和完全成型的膜通道的图像;

[0143] 图99B根据一些实施方案展示热成型膜的图像;

[0144] 图100根据一些实施方案展示展示示例性膜的特征高度的条形图;

[0145] 图101根据一些实施方案展示展示使用融合工具形成的示例性膜的融合剥离力的条形图;

[0146] 图102A根据一些实施方案展示使用融合工具形成的示例性膜的差示扫描量热分析的线图;

[0147] 图102B根据一些实施方案展示示例性烧结和非烧结膜的电子显微照片;

[0148] 图103根据一些实施方案展示用于通过点焊对膜进行热融合的非载荷单元允用工具的图示;

[0149] 图104根据一些实施方案展示使用非载荷单元允用的基于位置的融合工具制造的具有不一致融合的示例性通道阵列装置的图像;

[0150] 图105A根据一些实施方案展示使用非载荷单元允用的基于位置的融合工具制造的具有不一致融合的通道阵列弯曲的应力-应变曲线,其中融合强度跨通道阵列装置而减小;

[0151] 图105B根据一些实施方案展示在剥离试验中的示例性通道阵列装置的图像;

[0152] 图106A根据一些实施方案展示使用非载荷单元允用的基于位置的融合工具制造的示例性通道阵列装置的图像,其中融合区域不与激光钻孔区域对准;

[0153] 图106B根据一些实施方案展示使用非载荷单元允用的基于位置的融合工具制造

的示例性通道阵列装置的图像,其中在泄漏试验后融合中检测到泄漏并且使用粘合剂来修补所述泄漏;

[0154] 图107根据一些实施方案展示使用载荷单元允用的基于载荷/力的融合工具制造的具有单排的示例性通道阵列装置的图像;

[0155] 图108根据一些实施方案展示测量使用载荷单元允用的基于载荷/力的融合工具制造的通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)对融合时间的条形图;

[0156] 图109根据一些实施方案展示具有阵列设计和约0.4N至0.6N的融合强度的示例性通道阵列装置(左)的图像,以及具有单排设计和约0.45N的融合强度的示例性通道阵列装置(右)的图像;

[0157] 图110根据一些实施方案展示具有第一变形膜和第二平坦膜的示例性通道阵列装置的应力-应变曲线;

[0158] 图111根据一些实施方案展示使用2X、4X、6X或8X次融合撞击制造的示例性通道阵列装置的图像;

[0159] 图112根据一些实施方案展示在融合温度为800°F、融合时间为0.05秒并且融合力为6b的情况下测量融合强度/剥离力(N)对用于使用载荷单元允用的基于载荷/力的融合工具来融合第一变形膜与第二平坦膜的融合撞击的次数的条形图;

[0160] 图113根据一些实施方案展示在融合温度为800°F、融合时间为0.05秒并且融合撞击次数为1x的情况下测量具有第一变形膜和第二平坦膜的示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)对融合力的条形图;

[0161] 图114根据一些实施方案展示在拉力试验中的使用载荷允用的融合工具制造的具有第一变形膜和第二平坦膜的示例性通道阵列装置的图像,其中存在导致双融合点的膜拖拽;

[0162] 图115根据一些实施方案展示展示示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)对使用4X融合撞击的目标融合力的条形图;

[0163] 图116根据一些实施方案展示展示示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)的条形图;

[0164] 图117A根据一些实施方案展示根据本文中的一些实施方案的具有当前点的3x3阵列的示例性通道阵列装置的图像;

[0165] 图117B根据一些实施方案展示示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)的条形图;

[0166] 图118根据一些实施方案展示展示示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)的条形图;

[0167] 图119根据一些实施方案展示在剥离试验中的示例性通道阵列装置的图像,其中在膜撕裂时融合点保持完好无缺;

[0168] 图120根据一些实施方案展示使用非载荷单元允用的或载荷单元允用的融合工具制造的示例性通道阵列装置的应力-应变曲线;

[0169] 图121根据一些实施方案展示使用载荷单元允用的融合工具的膜的融合区域和非融合区域的图像;

[0170] 图122A根据一些实施方案展示使用载荷单元允用的融合工具制造的示例性通道

阵列装置的通道的图像,展示融合点的平均密封/搁板大小;

[0171] 图122B根据一些实施方案展示使用载荷单元允用的融合工具制造的示例性通道阵列装置的图像,展示融合点中的激光钻孔与融合区域之间的同心度;以及

[0172] 图123根据一些实施方案展示展示使用1代和2代融合工具制造的激光前通道阵列装置的融合力/剥离力(N)的条形图。

具体实施方式

[0173] 本公开大体上涉及医疗装置和方法。所述医疗装置可以包括细胞容纳装置、与之相关的装置以及制造和利用此类装置的方法。所述装置可以帮助在所述装置外部和内部的环境之间提供改善的质量输送。

[0174] 在一些情况中,所述细胞容纳装置可以包括高的表面积与体积比。高的表面积与体积比可以使所述装置能够提供进和/或出所述装置的改善的质量输送,使得营养物可以更有效地被递送到所述装置内的细胞。在一些情况中,细胞容纳装置可以包括第一表面。所述第一表面可以限定所述装置的外表面并且具有表面积。所述细胞容纳装置还可以包括与所述第一表面相对的第二表面,其中所述第二表面限定所述装置的内表面。所述细胞容纳装置还可以包括围封在所述第二表面内的隔间,其中所述隔间提供用于将细胞容纳在所述装置内的体积。所述装置可以包括具有所述体积的单个连续开放空间。所述装置的第一表面或第二表面可以包括由多个原纤维互连的多个节点。所述装置还可以包括贯穿所述装置的横向平面的多个通道。所述通道可以为所述细胞容纳装置提供高的表面积与体积比。每个通道可以包括等于或大于400μm的直径,其中所述直径可以是在所述通道中的最窄点处测量。所述多个通道中的每个通道可以彼此隔开不大于450μm的距离。所述装置可以包括沿着所述装置的横向平面测得的大于250μm的厚度。在一些情况中,所述通道可以使得所述细胞容纳装置的厚度对于(例如,营养物)进和/或出所述装置的质量输送不成问题。所述装置的第一表面或第二表面可以包括PVDF、PTFE、ePTFE、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA或PLLA。所述装置还可以包括框架,其中所述框架被配置成收纳一个或多个细胞容纳装置。所述框架可以包括挠曲机构以防止所述细胞容纳装置的屈曲。所述装置可以包括具有亲水性聚合物的涂层。用于容纳所述细胞的体积可以与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成反比。所述装置的表面积与体积的比可以与所述多个通道的直径和所述装置的单位面积的通道数中的至少一者成正比。所述装置的表面积与体积的比可以实现进和/或出所述装置的较大质量输送。

[0175] 在一些情况中,所述细胞容纳装置可以包括短的氧扩散距离。此低的氧扩散距离可以独立于所述细胞容纳装置的尺寸,诸如其厚度。举例来说,所述细胞容纳装置可以包括基底以及与所述基底相对的顶面。用于容纳细胞的隔间可以围封在所述基底与所述顶面之间,并且在一些情况中可以依赖于来自细胞外部的质量输送以接近营养物以维持生存。沿着所述装置的横向平面从所述基底延伸至所述顶面的高度可以具有高值,例如,大于300μm。无论如何,所述装置的氧扩散距离可以小于150μm。在一些情况中,这可以通过所述装置的各种通道或管腔来实现。在一些情况中,所述通道可以延伸跨越所述装置的横向平面并且可以使所述装置能够具有低的氧扩散距离,而不管所述装置的厚度是多少。所述基底可以是基本上平坦的。

[0176] 可以利用两个膜来制造本文中描述的细胞容纳装置。在一个步骤中,可以使用本文中描述的各种材料来提供第一膜。在一些情况中,第一膜可以设置于通道内,在所述通道中,温度和/或压力可以被设定和/或调整为预定值。可以使第一膜变形(例如,以形成用于容纳细胞的隔间或体积)。之后,可以将第二膜融合至所述第一膜以形成所述隔间。任选地,可以使用诸如激光等各种手段在所述装置的通道内产生孔隙以允许贯穿所述细胞容纳装置的连续通路。在一些情况中,可以调整温度和/或压力以使第一膜变形或将第一膜融合至第二膜。在这些过程中的每一者中利用的温度和/或压力可以是制造细胞容纳装置的整体部分。调整变形或融合区域的温度和/或压力可以控制所述特征的特性。在一些情况中,增加所述变形或融合区域的温度和/或压力可以增加所述特征的深度。在一些情况中,在变形之后,可以对所述第一膜进行压印。在一些情况中,在融合之后,所述装置可以具有基本上平坦的表面以及与所述基本上平坦的表面相对的浮凸表面。图1展示细胞容纳装置的高放大倍数图像,所述细胞容纳装置由PVDF膜制成并且在所述装置的通道内具有有规律地间隔开的孔隙阵列。使所述膜变形还可以包括或可选地包括去原纤维化,其中来自一个膜的节点解绕并且与来自另一个膜的原纤维相互作用,从而产生缠结和密封。

[0177] 如上文所描述,囊封产生各种生物产品的细胞的装置可以很有实用价值,例如,用于递送治疗。所述装置在本文中可以被称为细胞容纳装置并且可以包括容纳于其中的基质。基质可以是在细胞容纳装置的内部空间中的生物材料。基质可以包括水凝胶、多孔海绵、电纺纤维、聚合材料或其他多孔生物相容性材料。基质还可以包括生长因子、营养物或用于增强细胞活性和生物产品的合成的其他剂。基质可以充满细胞或其他蛋白质表达系统,诸如无细胞表达系统,以实现生物产品的产生。随着基质的厚度增加,氧和其他营养物的可用性可能是离基质的边缘表面越远而越少。举例来说,这可能会在氧和营养物的输送主要依赖于被动输送或扩散时发生。这可能会导致极少的营养物或无营养物被递送到基质中的远离表面的区域。营养物的可用性可能会在营养物传递通过基质时被细胞消耗而进一步耗尽。对于对氧或其他营养物具有高需求的细胞或系统,基质内的营养物的减少可能会成问题。细胞对氧的消耗在具有刺激的情况下可以增加超过基础状态,因为细胞在所述刺激之后变成极具活性。对于细胞存活率和活性很重要的营养物的可用性减小可能会限制基质以及围住所述基质的细胞容纳装置的尺寸的增加。基质内的质量输送限制可能会限制装置大小的增大而无法增加生物产品的输出。使基质内的细胞的密度减小以减少消耗大体上可能不是所要的,因为为了弥补较低细胞密度而使基质尺寸增大将是不切实际的。

[0178] 可以调整细胞容纳装置的设计以控制所述装置的表面积与体积(SA:V)比。在一些情况中,可以提供用于增大当前装置的SA:V比的设计。SA:V比的增大可以帮助改善(例如,营养物)至所述装置的内部区域中的输送。用于增大SA:V比的一个此类设计可以结合贯穿基质和细胞容纳装置的通道和/或其他几何形状。在一些情况中,所述通道可以帮助增大所述装置以及容纳于所述装置内的基质的SA:V比。所述通道可以包括从细胞容纳装置的一侧完全延伸至相对侧的通孔或管腔。所述通道可以布置成图案,或可以不被设置成明显图案。作为一个实例,所述通道可以设置成在通道之间具有预定间距的阵列图案。可选地,所述通道可以设置成随机图案。

[0179] 包括通往细胞容纳装置的通道可以允许所述装置的大小比不具有通道的装置更容易地增大。图3示出在双层平坦薄片和通道阵列装置内的具有不同的氧压力的区。如图3

中所示,具有通道阵列301的装置300(本文中也被称作通道阵列装置)可以具有延伸穿过基质和细胞容纳装置的通道。具有通道的细胞容纳装置300可以具有任何厚度,但仍可以避免具有低氧或营养物的区。传统的双层平坦薄片的厚度可以限制为300μm或更小以避免低氧或营养物的区。与双层平坦薄片设计或不具有通道的其他设计相比,具有通道的细胞容纳装置可以具有增强的质量输送以及增强的血管化可能性。这些特征可以允许通道阵列装置的大小比不具有通道的装置更容易地增大。

[0180] 具有通道的细胞容纳装置,也被称作通道阵列装置,可以提供表面积的增加以使质量输送发生。质量输送的增加可以提供所述基质和所述装置内的总扩散通量的增加。此增加可以允许具有较大尺寸的基质和装置具有较少的极少营养物或无营养物的区域。因此,所述装置可以具有小于150μm的最大氧扩散距离。任选地,具有通道的细胞容纳装置可以允许增加的血管化可能性。图4示出具有平坦构造的装置和具有通道的装置的表面积和血管化可能性。图5示出具有平坦构造的装置或具有通道的装置以及增加的血管化。图6展示大小增加但具有类似SA:V比的具有通道的六边形装置的计算机辅助设计(CAD)呈现。如图4中所示,与具有平坦构造的装置相比,具有通道的装置可以允许单位面积更多细胞,因为细胞在基质中可以被提供足够的营养物以支持其存活和活性。当植入于活体中时,与具有平坦构造的装置相比,所述通道可以允许脉管系统在通道周围以及之中生长,在具有平坦构造的装置中血管化被限于所述装置的顶面和底面,如图4和图5中所示。在一些情况中,通道的特性和/或通道的数目或密度可以允许增加的血管化。举例来说,通道的直径可以是通道的截面距离。通道的直径可以在与第二膜的平面平行的一个横向平面中在其最窄点处测量。所述装置的通道密度可以是所述装置的单位面积的通道数,其中所述通道可以被布置,使得沿着所述装置的横向平面存在单位面积一定数目个通道。如本文中描述的通道的大小、数目和/或密度可以提供增加的血管化并且实现营养物至细胞的增加的质量输送。所述细胞容纳装置可以保护基质以及所述基质的细胞或其他内容物免于与通道中的脉管系统直接接触。可以更改阵列的设计,包括其通道大小和间距,以改变表面积以及脉管系统生长模式和可能性。

[0181] 可以调整通道的尺寸以控制细胞容纳装置内的体积以及SA:V比。在一些实施方案中,可以增大通道的直径以减小细胞容纳装置内的体积。反过来,通道的增大的直径可以为细胞容纳装置提供较高的SA:V比。在一些实施方案中,通道的直径可以减小以增加细胞容纳装置内的体积。通道的直径的减小可以为细胞容纳装置提供较低的SA:V比。

[0182] 基质可以作为容纳于细胞容纳装置内的一件或多件而连接。基质可以包括在细胞容纳装置内的单个连续件。基质还可以具有在多个位置处延伸穿过其厚度的通道,在所述多个位置处所述通道延伸穿过细胞容纳装置。基质可以是细胞容纳装置的内部空间中的生物材料。基质可以包括水凝胶、多孔海绵、电纺纤维、聚合材料或其他多孔生物相容性材料。基质还可以包括生长因子、营养物或用于增强细胞活性和生物产品的合成的其他剂。基质可以充满细胞或其他蛋白质表达系统以实现生物产品的产生。图7展示细胞容纳装置的呈现以及具有连接的内部的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片,基质可以容纳于所述连接的内部内。

[0183] 细胞容纳装置可以具有适合于其应用的各种长度、宽度和高度。长度可以是所述装置的顶面上的最长尺寸。宽度可以是顶面上的垂直于长度的尺寸。所述装置的高度也可

以被称作所述装置的厚度并且可以沿着所述装置的横向平面从基底延伸至顶面。在一些情况中,所述细胞容纳装置的长度可以等于或大于约0.2cm、0.5cm、1.0cm、1.5cm、2.0cm、2.5cm、3.0cm、4.0cm、5.0cm、6.0cm、7.0cm、8.0cm、9.0cm、10cm、20cm、30cm、40cm、60cm、100cm、120cm、150cm、180cm或200cm。在一些情况中,所述细胞容纳装置的宽度可以等于或大于约0.2cm、0.5cm、1.0cm、1.5cm、2.0cm、3.0cm、4.0cm或5.0cm、6.0cm、7.0cm、8.0cm、9.0cm或10cm。在一些情况中,所述细胞容纳装置的沿着所述装置的横向平面测量的高度可以等于或大于约100μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm、1000μm、0.2cm、0.3cm、0.4cm、0.5cm、0.6cm、0.7cm、0.8cm、0.9cm、1.0cm、2cm、3cm、4cm或5cm。

[0184] 所述细胞容纳装置可以被设计成具有适合于营养物和所要产品输送通过所述装置的SA:V比。在一些情况中,所述SA:V比可以等于或大于50cm^{-1}。在其他情况中,所述SA:V比可以等于或大于约20cm^{-1}、40cm^{-1}、60cm^{-1}、80cm^{-1}、100cm^{-1}、120cm^{-1}、150cm^{-1}、200cm^{-1}、250cm^{-1}、300cm^{-1}或其间的任何值。所述装置的最大氧扩散距离可以小于50μm、100μm、150μm、200μm、250μm、300μm、350μm、400μm、450μm或500μm。

[0185] 在一些情况中,细胞容纳装置750的通道751的形状可以是大体上圆柱形的。图3、图6和图7示出细胞容纳装置内的圆柱形通道。虽然为了说明而在本文中主要描述具有圆柱形形状的通道,但应理解,通道可以是任何形状,例如,通道的壁可以是大体上直的、弯曲的、桶状的或其他形状。在一些情况中,通道的截面积可以从细胞容纳装置的第一膜711的顶面至第二膜720的基底发生变化。在一些情况中,所述装置可以包括融合部分754。举例来说,所述装置可以包括融合至第二膜720的第一膜711,从而在细胞容纳装置内提供隔间753。隔间753可以填充有细胞。在一些情况中,通道的融合部分(例如,第一膜与第二膜会合的部分)可以是大体上圆形的或其他形状。如本文中别处所描述,在一些情况中,可以在所述膜的融合部分中造出开口752以提供贯穿细胞容纳装置的通道。如本文中描述的通道可以包括截面距离或直径。可选地,在通道的截面是大体上圆形时,通道的截面距离可以被称作直径。通道的直径可以在与第二膜的平面平行的一个横向平面中在其最窄点处测量。可选地,可以沿着所述通道或装置的高度按通道宽度的平均值来测量所述直径。可选地,所述直径可以在与第二膜的平面平行的一个横向平面中在其最宽点处测量。在一些情况中,所述通道的直径可以等于或大于100μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm或1000μm。任选地,所述通道可以具有与直径成比例的高度。在一些情况中,通道的高度与直径比可以等于或大于约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0186] 多个通道可以贯穿所述装置的横向平面。所述通道可以被布置,使得沿着横向平面存在单位面积一定数目个通道。单位面积的通道数在本文中也可以被称作装置的通道密度。在一些情况中,沿着横向平面的单位面积的通道数可以等于或大于约10通道/cm^2、15通道/cm^2、20通道/cm^2、25通道/cm^2、30通道/cm^2、35通道/cm^2、40通道/cm^2、45通道/cm^2、50通道/cm^2、60通道/cm^2、70通道/cm^2、80通道/cm^2、90通道/cm^2、100通道/cm^2、110通道/cm^2、120通道/cm^2、130通道/cm^2、140通道/cm^2、150通道/cm^2、175通道/cm^2或200通道/cm^2。

[0187] 所述通道可以间隔开,以便去除接收较少氧或其他营养物或不接收氧或其他营养物的区域,氧或其他营养物对于细胞存活和活性是重要的。在一些情况中,所述通道可以彼此间隔开或分开一段距离,所述距离等于或不大于约100μm、200μm、300μm、400μm、500μm、

600μm、700μm、800μm、900μm或1000μm。任选地,可以从一个通道的中心至相邻通道的中心来测量所述距离。在一些情况中,所述细胞容纳装置在整个装置内可以具有一个距离的通道间距。可选地,所述细胞容纳装置可以跨越所述细胞容纳装置具有多个不同距离的通道间距。在一些情况中,所述通道可以布置成跨越所述装置具有规则的通道间距距离的规则阵列。举例来说,如图6上所示,所述通道可以被布置成六边形阵列。可选地,可以提供通道的其他布置,诸如圆形、正方形等。

[0188] 在一些情况中,通道的管腔的面积可以与通道的截面积成比例。可以从所述装置的融合区的一部分切出所述管腔。在一些情况中,所述管腔的面积可以等于或大于所述通道的截面积的约0、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%

[0189] 多个管腔可以贯穿所述装置的横向平面。所述管腔可以被布置,使得沿着横向平面存在单位面积一定数目个管腔。单位面积的管腔数在本文中也可以被称作装置的管腔密度。在一些情况中,沿着横向平面的单位面积的管腔数可以等于或大于约10管腔/cm^2、15管腔/cm^2、20管腔/cm^2、25管腔/cm^2、30管腔/cm^2、35管腔/cm^2、40管腔/cm^2、45管腔/cm^2、50管腔/cm^2、60管腔/cm^2、70管腔/cm^2、80管腔/cm^2、90管腔/cm^2、100管腔/cm^2、110管腔/cm^2、120管腔/cm^2、130管腔/cm^2、140管腔/cm^2、150管腔/cm^2、175管腔/cm^2或200管腔/cm^2。

[0190] 通道阵列装置可以应用于各种活体内和活体外应用。在一个实例中,所述装置可以将具有胰岛细胞样功能的细胞或表达系统容纳于其基质中。所述基质可以包括可以合成一种或多种生物产品的隔离的胰岛细胞、来自胰腺的隔离细胞、来自组织的隔离细胞、干细胞、干细胞衍生细胞、诱导性多能细胞、分化细胞、转化细胞或表达系统。任选地,所述基质可以包括支持第一类型的细胞的第二类型的细胞,所述第一类型的细胞合成一种或多种生物产品。所述细胞在放置于基质内之前可以被囊封。所述细胞可以囊封在微胶囊中或具有保形涂层。这种装置可以用于补充胰岛细胞功能。

[0191] 所述装置中的通道阵列的设计可以影响血管化可能性或可以贯穿所述装置生长并且在所述装置周围生长的血管的量。所述装置中的通道可以被设计成增加血管化可能性。此类装置可以具有改善的营养物输送以及容纳于其中的细胞缺氧的较低风险。此类装置可以具有较大的装置尺寸,并且容纳具有细胞或其他表达系统的较大基质。具有增加的输送的此类装置可以将细胞存活期增加到在最初产生之后一年以上。在一些情况中,细胞存活期可以是多于1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、12个月、14个月、16个月、18个月、20个月、22个月、24个月、36个月、48个月或更长时间。

[0192] 通道阵列装置的表面积的变化可以影响生物产品的动力学。所述生物产品可以包括人类细胞、动物细胞或转基因。由于表面积的增加,通道阵列装置可以增加生物产品的产生和释放。图32示出装置设计对胰岛素反应和表面积与体积比的影响。如图32中所示,如与不具有通道阵列的类似大小的装置相比,通道阵列装置可以增加生物产品的产生和释放。所述通道阵列装置可以具有比不具有通道阵列的类似大小的装置高的SA:V比。通道阵列装置中的SA:V比的增加可以允许比不具有通道阵列的类似大小的装置中的生物产品通量高的生物产品通量。对于具有具有胰岛细胞样功能的细胞的基质,SA:V比的增加可以允许单位面积的较高胰岛当量(IEQ)。在一些情况中,这允许增加的胰岛素产生和增加的胰岛素通量。图6展示具有类似SA:V比的大小增加的六边形通道阵列装置的呈现。图18展示具有类似的总体尺寸以及通道尺寸的变化以实现不同的SA:V比的细胞容纳装置的呈现。

[0193] 在一些情况中,如下文进一步描述,本文中描述的装置可以组装和/或安装至框架上。所述框架可以被配置成收纳一个细胞容纳装置或多个细胞容纳装置。任选地,除了框架之外,装置还可以安装至子框架。所述框架可以提供用于本公开的装置(例如,通道阵列装置)的柔性支撑件。所述框架可以防止所述装置的不想要的折叠。所述框架可以具有防止细胞容纳装置的屈曲的一个或多个挠曲机构。所述挠曲机构可以防止所述装置中的敏感装置区域的屈曲。所述挠曲机构可以具有允许所述框架弯曲的凹口。所述挠曲机构允许组件在其植入位置处沿着组织挠曲。可选地,可以在没有框架的情况下利用本文中描述的装置。举例来说,所述装置可以在不使用任何结构支撑件或框架的情况下单独地植入个体中。图50展示组装至框架上以供人类使用的三个细胞容纳装置的原型。所述装置以及固持所述装置的框架可以由引发低异物反应的材料制成。所述装置和所述框架的材料可以被选择为减少炎症或纤维化。所述装置和所述框架可以与抗炎或抗巨噬细胞疗法一起使用以进一步减少异物反应。

[0194] 可以使用简单的方法来制造细胞容纳装置。在一些情况中,可以通过使第一膜变形为通道阵列的形状并且将第二膜融合至变形的第一膜来制造细胞容纳装置。在一些情况中,工具可以用作使第一膜变形的引导件。在一些情况中,可以使用采取通道的形状的尖端来在尖端接触膜的位置处使膜变形。

[0195] 所述膜可以包括生物相容性多孔材料。所述膜的材料可以允许生物产品在制造步骤之后扩散约6kDa或更小。可选地,所述膜的材料可以允许生物产品在制造步骤之后扩散等于或小于约2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、200、300、400或500kDa。所述膜的材料在制造步骤之后可以具有等于或小于约1nm、2nm、3nm、4nm、5nm、6nm、7nm、8nm、9nm、10nm、12nm、14nm、16nm、18nm或20nm的平均孔径。

[0196] 可以使用一个或多个装置,诸如膜形成或融合装置,来执行膜形成、接合和切割的制造步骤。可以通过三维打印方法、微型加工或其他加工技术来制造所述装置。在一些情况中,所述装置可以是模块化的。在一些情况中,所述装置的形状可以影响通道的尺寸和/或形状。所述装置可以包括用于膜(例如,上述的第一膜)的阳模和/或阴模。所述装置可以由金属制成。

[0197] 所述装置可以包括用于所述膜的平台。在一些情况中,所述平台可以包括用于细胞容纳装置的模具(例如,阴模)。在一些情况中,所述平台可以包括板。所述平台还可以包括切口,或膜可以模制到其中的孔洞。所述切口可能会影响将针对细胞容纳装置制作的通道(或管腔)的直径。在一些情况中,所述平台可以放置于预定高度处以偏离不同表面。所述不同表面可以是膜被配置成使用本文中描述的装置被压向的表面。此偏离高度可以确定膜(例如,第一膜)中的通道的深度。

[0198] 所述装置可以包括各种工具。在一些情况中,所述工具可以包括用于使膜变形和/或融合的一个尖端或多个尖端。所述工具可以通过压低第一膜的部分来使第一膜变形。所述工具可以包括:基本上平坦的表面,所述表面被配置成与第一膜平行;以及所述表面上的一个或多个凸起,所述凸起可以使第一膜的部分变形或压低第一膜的部分。在一些情况中,所述工具可以包括多个凸起。多个凸起中的每一者可以包括圆柱体。

[0199] 一种用于制造细胞容纳装置的设备可以被配置成支撑膜(例如,上述第一膜)。所述平台可以包括在所述支撑件之内或下方的孔洞,第二膜可以位于所述孔洞内。包括多个

凸起的工具可以被配置成与平台联接。在一些情况中,所述工具可以往下压在支撑平台上。任选地,所述工具的凸起可以被配置成与所述平台的孔洞配合。在一些情况中,第一膜可以位于平台的顶部上(例如,在其孔洞上方)。所述工具可以往下压在第一膜上并且可以通过经由所述孔洞按压所述膜的部分而形成变形的膜。在一些情况中,利用本文中描述的恰当压力和/或温度,可以将变形的膜与第二膜融合在一起。

[0200] 固持用于制造细胞容纳装置的各种装置(例如,平台和上述工具)和膜的成型机器的腔室。所述腔室可以被密封。所述腔室可以被配置成固持所述平台和/或工具。所述腔室可以提供膜融合的发生所必需的预定或所要的温度。所述成型机器可以具有带有进气口和/或通风口的密封腔室。所述成型机器可以被配置成固持膜。举例来说,所述成型机器可以包括平台。平坦的第一膜可以放置于所述成型机器的密封腔室内。顺序地,或同时地,在腔室被加热至预定温度时,可以经由进气口将氮气或其他气体引入至密封腔室中,同时通风口闭合以达到预定压力。使用工具,可以使膜变形,并且可以产生变形的第一膜。在一些情况中,通风口可以在变形步骤完成之后打开以对密封腔室通风。

[0201] 如上文所描述,可以使用工具来使第一膜变形。所述工具可以包括单个尖端或多个尖端。在一些情况中,可以使用采取通道的形状的尖端来在尖端接触膜的位置处使膜变形。所述尖端的形状可以是圆柱形的、圆锥形的或锥形圆柱形的,或其他形状。所述尖端在自由端处可以具有接触面积。所述尖端的接触面积可以接触膜。所述尖端的面积可以等于或小于约0.5mm^2、0.6mm^2、0.8mm^2、1.0mm^2、1.2mm^2、1.4mm^2、1.6mm^2、1.8mm^2、2.0mm^2、2.2mm^2、2.4mm^2、2.6mm^2、2.8mm^2、3.0mm^2、4.0mm^2或5.0mm^2。所述尖端的面积可以等于或大于约0.2mm^2、0.3mm^2、0.4mm^2、0.5mm^2、0.6mm^2、0.7mm^2、0.8mm^2、0.9mm^2、1.0mm^2、1.2mm^2、1.4mm^2、1.6mm^2、1.8mm^2、2.0mm^2、2.2mm^2、2.4mm^2、2.6mm^2、2.8mm^2、3.0mm^2、4.0mm^2或5.0mm^2。尖端在与膜的最初接触之后行进的垂直距离可以帮助确定通道的高度。可以调整尖端在与膜的最初接触之后行进的垂直距离以大致达到通道的预定高度。

[0202] 可以使第一膜变形为通道阵列的形状。可以通过热成型来使第一膜变形。可以通过基于膨胀的热成型来使第一膜变形。使第一膜变形可以包括用工具压低第一膜的部分。在一个实例中,可以将第一膜放置于具有模具的成型机器的密封腔室中以形成通道阵列。第一膜在变形步骤之前可以是平坦薄片。可以将具有第一膜的成型机器加热至用于变形的临界预定温度。顺序地和/或同时地,可以经由进气口将气体引入至密封腔室中,同时通风口闭合以达到临界的预定压力并且产生变形的第一膜。在一些情况中,可以由泵入的氮气提供压力。临界压力可以作为正压力或负压力而施加。通风口可以在变形步骤完成之后打开以对密封腔室通风。图8展示膜从平坦构造至具有通道的成型构造的变形的近视图。平坦的第一膜810放置于密封腔室内的模具820顶上。在将腔室加热至预定温度且对膜施加预定压力之后,第一膜811在模具周围变形以形成通道。在一些实施方案中,热成型使得能够产生特定的内部几何形状,所述内部几何形状具有设定的高度和纵横比以实现并改善移植和血管化。

[0203] 在第一膜变形之后,可以将第二膜融合至第一膜以形成细胞容纳装置。所述第二膜可以是基本上平坦的。可以将第二膜放置于变形的第一膜的一侧上。可以将所述两个膜加热至用于融合的临界温度。当达到用于融合的预定温度和/或压力时,可以将所述两个膜压缩和/或融合在一起。所述两个膜的压缩可以在第一膜上的选定位置处发生。可以通过具

有采取通道阵列的形状和间距的特征的模具或板来促进所述压缩。可以在烤炉中执行加热。可选地,可以用具有加热元件的工具来执行所述加热。融合的第一和第二膜可以在界面处形成融合并且形成隔间。所述隔间可以互连,导致包括具有一定体积的单个连续开放空间的装置。所述隔间可以围封在所述装置的基底与顶面之间并且可以容纳细胞。图9展示成型的第一膜1211与平坦的第二膜1220的融合以及具有融合的第一和第二膜的所得装置1250。

[0204] 可以通过制造过程步骤来改变第一和第二膜的结构。图10展示沿着细胞容纳装置的各种部分的细胞容纳装置的截面,其中在材料变形或融合的情况下,PVDF膜的超微结构从主要是节点变为主要是细长的原纤维。第一膜或第二膜可以包括由多个原纤维互连的多个节点。在变形或融合步骤期间,节点结构中的一些可以改变为细长的原纤维。膜所经历的热量水平或压力水平可以影响节点结构的数目。大体上,在膜的未变形或未融合的区域中,例如,通道的顶面或顶部,可以观察到较多节点和较少原纤维。大体上,在膜的发生变形或融合的区域中,例如,在通道的底部或中间通道处,可以观察到比发生较少变形或融合的膜中多的原纤维。大体上,在膜的发生变形或融合的区域中,例如,在通道的底部或中间通道处,可以观察到比发生较少变形或融合的膜中少的节点。所述节点可以是材料贮藏点,所述材料在变形或融合步骤期间在加热和/或压力下可以伸展成原纤维。当没有材料从结构中的节点转变为原纤维时,膜在变形或融合步骤期间可能会发生破裂。在不会造成膜破裂的情况下执行变形和融合是重要的。节点和原纤维结构的数目以及节点和原纤维结构的数目变化对于膜的材料可能是特定的。

[0205] 可以在无额外粘合剂的情况下将第一膜与第二膜融合。第一膜与第二膜可以在用于融合的临界温度下在无粘合剂的情况下自我密封。第一膜与第二膜之间的融合可以提供高的密封完整性。所述融合的第一膜与第二膜之间的接缝可能难以视觉化,并且第一和第二膜的融合部分可以通过如图11中所示的扫描电子显微照片来呈现为一个连续的膜。高的密封完整性可以允许在较高压力下填充细胞容纳装置。任选地,可以在融合之前将粘合剂放置于第一膜与第二膜之间。在一些情况中,所述粘合剂可以是压力和/或温度敏感的。图38展示用于密封所述装置的周边的工具。图39展示在345℃下在0.5秒内密封的装置的周边边缘的扫描电子显微照片,其中所述膜之间的接缝难以在超微结构水平下进行识别。

[0206] 临界压力和临界温度的范围对于用作膜的材料可能是不同的。举例来说,对于ePTFE,可能存在使膜保持为变形形状所必需的所要温度。在一些情况中,所述所要温度可以是所述材料变成烧结的温度。在一些情况中,临界压力和/或临界温度的范围对于每一制造步骤可能是不同的。对于变形步骤,临界压力可以小于10psi、20psi、30psi、40psi、50psi、60psi、70psi、80psi、90psi、100psi、110psi、120psi、130psi、140psi、150psi、160psi、170psi、180psi、190psi或200psi。对于变形步骤,临界温度可以小于100℃、110℃、120℃、130℃、140℃、150℃、160℃、170℃、180℃、190℃或200℃。对于变形步骤,临界温度可以小于210℃、220℃、230℃、240℃、250℃、260℃、270℃、280℃、290℃、300℃、310℃、320℃、330℃、340℃、350℃、360℃、370℃、380℃、390℃、400℃、410℃、420℃或430℃。对于融合步骤,临界温度可以小于150℃、160℃、170℃、180℃、190℃、200℃、210℃、220℃、230℃、240℃、250℃、260℃、270℃、280℃、290℃、300℃、310℃、320℃、330℃、340℃、350℃、360℃、370℃、380℃、390℃、400℃、410℃、420℃或430℃。对于融合步骤,临界压力可以小于

10psi、20psi、30psi、40psi、50psi、60psi、70psi、80psi、90psi、100psi、110psi、120psi、130psi、140psi、150psi、160psi、170psi、180psi、190psi或200psi。可能需要针对所使用的每一制造步骤和材料来定制临界压力与临界温度的组合。对于每一种材料,可能存在所述材料可以在聚合物的结晶区不发生二次重排的情况下发生变形的临界压力和/或临界温度范围。在所述临界压力和临界温度范围下,热弹性材料中的节点可以伸展为更多原纤维结构以适应新的变形或融合形状。然而,在临界压力和临界温度范围之外,所述材料可能会在变形或融合期间变成结晶的并且破裂。

[0207] 所述膜如果在用于变形或融合的临界温度和压力范围之外变形或融合则可能会破裂。选择在用于变形的临界温度和压力范围之外的温度和压力可能会导致在融合步骤中可能不融合或不良地融合至第二膜的第一膜。第一膜中的此破裂可能在融合步骤之前都不会是明显的。当在临界温度或压力范围之外时,膜的材料的结晶度可能会增加。结晶度增加的第一膜的材料可以不良地融合或不融合至第二膜的材料。可以通过使用差示扫描量热仪(DSC)来计算材料的转变焓来测量相对结晶度。膜的DSC热流测量的次级峰值可以指示膜的结晶结构的重排并且可以指示膜可能不会容易地与另一个膜融合。此重排可能会在相对结晶度不会增加的情况下发生。所述重排也可能会在相对结晶度不会减小的情况下发生。膜的结晶区的排列在融合方面是重要因素,并且结晶结构的潜在重排在融合期间可能不会允许结晶区至另一个膜的链缠结。图15展示在100psi和160℃下变形的膜的DSC热流测量的另一个实例,所述膜与基线PVDF膜相比维持肩峰,这指示其结晶结构不会显著改变并且将融合至第二膜。在进行淬火冷却的情况下在100psi和173℃下变形的膜的热流测量在首次熔化吸热中具有不同的次级峰值,这指示此膜形成二次结晶区并且将无法融合至另一个膜。

[0208] 在一些情况中,可以使用尖端来使第一膜变形。所述尖端在与膜的初次接触之后可以行进预定的垂直距离以大致达到通道的预定高度。在一些情况中,可以使用尖端来在尖端接触膜的位置处将两个膜融合,其中第一膜先前已变形。可以用尖端来执行融合,其中所述尖端按压第一膜和第二膜使之彼此接触预定的时间。在一些情况中,可以在单个过程或步骤中使用尖端来使第一膜变形并且将第一膜融合至第二膜。在一些情况中,第一膜与第二膜在预定高度处垂直地偏离。此垂直偏离可以确定通道高度。可以用所述尖端在一个步骤中执行变形和融合,其中所述尖端接触第一膜、偏离所述第一膜朝向第二膜垂直地移动并且按压第一膜和第二膜使之彼此接触预定的时间。在一些情况中,可以对膜使用单个尖端。图42展示通过用2mm2尖端将两个膜点焊而进行的融合过程的示意图。在其他情况中,可以对膜使用多个尖端,例如,同时地。

[0209] 在一些情况中,在所述一个或多个膜固定时,所述尖端可以横向地(x-y方向)和垂直地(z方向)移动。在一些情况中,在固持所述一个或多个膜的台横向地移动时,所述尖端仅可以垂直地移动。在一些情况中,所述尖端可以相对于膜表面行进预定的横向距离并且随后向下行进预定的垂直距离进入膜中并且向上返回至中性垂直位置,所述中性垂直位置可以是其先前的垂直位置。此循环可以重复,直到使预定数目的通道变形和/或融合在所述一个或多个膜上。在一些情况中,固持膜的台可以横向地行进至在尖端下方的预定位置处的位置,并且尖端可以向下行进预定的垂直距离进入膜中并且向上返回至中性垂直位置。此循环可以重复,直到使预定数目的通道变形和/或融合在所述一个或多个膜上。所述尖端和/或固持膜的台的移动可以是被编程的和自动化的。所述尖端在循环之间在x和/或y方向

上可以横向地行进约100μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm或1000μm。所述尖端在接触膜之后可以垂直地行进约100μm、200μm、300μm、400μm、500μm、600μm、700μm、800μm、900μm或1000μm。

[0210] 在使用尖端来制造细胞容纳装置的过程中,可能存在用于膜的变形和/或融合的临界时间、温度和压力范围。尖端与膜接触的时间可以被称作尖端接触时间。在一些情况中,尖端接触时间可以是约0.1秒、0.2秒、0.3秒、0.4秒、0.5秒、0.6秒、0.7秒、0.8秒、0.9秒或1秒。尖端接触时间可以是约2秒、3秒、4秒、5秒、6秒、7秒、8秒、9秒、10秒、11秒、12秒、13秒、14秒、15秒、16秒、17秒、18秒、19秒、20秒、25秒或30秒。尖端可以被加热至高于用于变形和/或融合的临界温度的温度。基本上如上文所描述,尖端可以被加热至大致为用于变形和/或融合的临界温度的温度。尖端可以被加热至高于临界温度约0℃、1℃、2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃、15℃、20℃。尖端可以向膜施加小于10psi、20psi、30psi、40psi、50psi、60psi、70psi、80psi、90psi、100psi、110psi、120psi、130psi、140psi、150psi、160psi、170psi、180psi、190psi或200psi的压力以便变形和/或融合。

[0211] 在一些情况中,第一膜在融合之前可以是烧结的或非烧结的。在一些情况中,第二膜在融合之前可以是烧结的或非烧结的。在一个实例中,在融合之前,第一膜可以是烧结的,并且第二膜可以是非烧结的。所述膜可以在各种温度下并且在各种时间内进行烧结。烧结膜可以具有比相同类型的非烧结膜低的熔化温度。在一个实例中,第一膜可以在370℃下烧结7分钟。图37展示在370℃下烧结7分钟的ePTFE膜和在300℃下的非烧结ePTFE膜的DSC测量,其中与非烧结ePTFE膜的340℃至350℃相比,烧结膜具有320℃至325℃的较低熔化温度。任选地,膜是否烧结对于第一膜至第二膜的融合可能是重要的。在一些情况中,膜是烧结的可以帮助膜发生变形并且维持变形形状。任选地,烧结膜融合至非烧结膜可以提供所要的特性,诸如紧密密封、装置完整性和/或形状。

[0212] 可以修整融合的第一膜和第二膜的边缘以移除在细胞容纳装置的周边上的过多膜。在一些情况中,可以通过冲压来执行所述修整。可以使用对准框架来安装和对准细胞容纳装置,并且使用周边冲压来切割细胞容纳装置的过多周边。

[0213] 依照图20,可以切割第一膜与第二膜之间的融合部分以形成通道的管腔。可以经由激光切除来移除第一膜和第二膜的融合部分,由此形成横穿所述装置的通道。图21展示具有通过激光切除切割的融合部分2754的管腔2752的细胞容纳装置的扫描电子显微照片和图像与有框架的细胞容纳装置。图22展示在包括切穿所述通道以形成管腔的制造步骤之后的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片。可以通过激光蚀刻或激光切除来执行所述切割。所移除的部分可以是融合部分的区域的一部分以免有损第一膜与第二膜之间的密封。所移除的部分可以是融合部分的面积的约0、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。

[0214] 组装后的细胞容纳装置可以提供为模块化系统的一部分,所述模块化系统在本文中被称作宏装置。图23示出一个或多个细胞容纳装置2950,每个细胞容纳装置在内部可以填充有包括细胞的基质,所述细胞容纳装置可以被组装到框架2980上以形成所述宏装置。多个通道阵列装置或具有基质的细胞容纳装置可以以各种配置放置到框架上。每个装置可以具有填充口2955以便用基质填充所述装置的内部。所述填充口被设计成较小的以减少装置密封破裂的可能性。可以使用所述填充口来将细胞填充在所述装置内。在一些情况中,所

述框架可以包括柔性的背衬材料或结构支撑件。任选地,除了框架之外,还可以将通道阵列装置安装到子框架2981上。所述框架可以为通道阵列装置提供柔性支撑件。所述框架可以防止所述装置的不想要的折叠。所述框架可以具有防止敏感装置区屈曲的一个或多个挠曲机构。挠曲机构2982可以具有凹口,所述凹口允许框架在所述凹口处弯曲。所述挠曲机构允许组件在组件植入的位置处沿着组织挠曲。所述框架可以具有操纵凸片2956。所述操纵凸片可以用于手术操纵和/或组装后的装置的植入。所述框架可以具有孔洞以允许进行输送。

[0215] 所述框架可以具有挠曲机构以防止安装到所述框架上的细胞容纳装置的屈曲。所述挠曲机构包括小的凹口或切口,同时使框架的小部分保持完好无缺。在其他情况中,所述凹口可以在框架的顶面和底面上在大致相同的位置处,同时在所述两个凹口之间使所述框架的小部分保持完好无缺。在其他情况中,所述凹口可以在框架的所述表面中的一者上,同时使框架的小部分保持完好无缺。所述凹口可以具有各种形状,包括大体上圆锥形、圆柱形、金字塔形、矩形或移除所述框架的一部分的其他形状。所述凹口允许框架以各种角度弯曲,所述角度在任何给定方向上可以是从0°至90°。

[0216] 宏装置取决于其应用而可以具有若干配置和尺寸。在一些情况中,宏装置可以具有至少3cm、4cm、5cm、6cm或7cm的宽度。在一些情况中,宏装置可以具有至少5cm、6cm、7cm、8cm、9cm、10cm、11cm、12cm、13cm、14cm或15cm的长度。

[0217] 所述细胞容纳装置可以填充有基质。在一些情况中,所述细胞容纳装置可以通过压力来填充。在其他情况中,所述细胞容纳装置可以通过离心法来填充。图24展示具有含有细胞的基质的有框架(左)和无框架(右)PVDF细胞容纳装置的填充。在一些情况中,填充管可以连接到细胞容纳装置以填充无框架的装置。在其他情况中,在有框架的细胞容纳装置中,框架可以允许始于填充轮毂的流体路径连接至所述装置上的填充口。一旦装置被填充,则可以将所述装置与填充管或填充轮毂分离并密封。框架也可以被密封。可以用胶水或UV可固化胶水来密封所述装置和/或所述框架。基质可以包括产生生物产品的细胞或表达系统。基质还可以包括细胞培养基。基质还可以包括多孔生物相容性材料。可以通过仅使细胞容纳装置中的小区域未被密封以用于进行填充来降低密封破裂的风险。所述小区域可以在用基质填充细胞容纳装置之后被密封。图25展示如通过苏木精和伊红(H&E)染色的组织切片视觉化的填充有具有细胞的基质的细胞容纳装置。在一些情况中,可以利用以下过程来填充细胞容纳装置(例如,用细胞填充)。第一,可以使细胞悬浮在介质中。第二,可以在压力下将细胞施用至填充口中。第三,可以移除所述填充口。最后,可以密封所述填充口开口(例如,用UV固化胶)。

[0218] 可以处理组装后的通道阵列装置或其部件的表面。可以用材料来处理所述表面以促进血管化。涂层可以是VEGF,或其他促血管生成因子或物质。可以用赋予防污性质的材料来处理外表面。可以处理所述装置的表面,以降低在所述装置周围发生纤维化或形成结缔组织的可能性。可以选择所述装置的材料以降低纤维化的可能性。可以处理所述装置的表面以产生物理特征,或用化学方式来处理所述装置的表面以减少纤维化。可以用亲水性涂层来处理所述表面。所述亲水性涂层可以包括聚合物、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚多巴胺、oact。图41展示用于在膜的表面上形成亲水性涂层的方案的实例。所述亲水性涂层可以在涂层处理之前向疏水性表面赋予亲水性质。改善膜表面的亲水性可以改善亲水性分子在所述装置的内部环境与外部环境之间穿过膜的输送。图38展示在水中进行亲水性涂层处理之

后的ePTFE细胞容纳装置,其中气泡指示水填充所述装置内部并且将空气从所述装置内部置换的能力。

[0219] 细胞容纳装置的膜可以包括一种或多种多孔材料。所述膜可以包括PTFE、ePTFE、PVDF、PCL、PE/PES、PP、PS、PMMA、PLGA、PLLA或其他热弹性材料。所述膜的材料可以通过各种方法来合成。多孔材料的合成方法可以包括扩展、溶剂浇铸、浸没沉淀和相分离、电纺丝、得到同网状网络的方法、得到梁索网络的方法或其他方法。所述膜可以是多孔材料,所述多孔材料在制造过程之后允许分子量小于约3000kDa、2000kDa、1000kDa、500kDa、400kDa、300kDa、200kDa、100kDa、50kDa、40kDa、30kDa、20kDa、10kDa、6kDa、5kDa、4kDa、3kDa、2kDa、1kDa的材料输送通过所述材料。所述膜可以具有约5nm、10nm、15nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm、1100nm、1200nm、1300nm、1400nm、1500nm、1700nm、2000nm或2500nm的平均孔径。

[0220] 可以通过制造步骤中的参数来控制通道阵列的尺寸。可以使用模具或板来使第一膜变形为预定的通道阵列设计。可以使用变形步骤期间的温度来改变通道的深度。可以使用变形步骤期间的压力来改变通道的深度。可以使用变形步骤期间的温度与压力的组合来改变通道的深度。变形期间的温度和压力对于第一膜的材料可能是特定的。通道尺寸的变化可能会影响细胞容纳装置内的互连凹窝的三维形状。可以使用这些制造参数来调整通道阵列装置的细胞容纳的配置和尺寸。可以使用这些参数来改变细胞容纳的SA:V比。细胞容纳的SA:V比可以改善所述装置中和周围的血管化。

[0221] 所述装置可以活体内植入于受试者体内的各个位点处。在一些情况中,可以将框架上的装置植入于受试者体内。在一个实例中,可以通过腹膜前或直肌后植入来放置所述装置。在其他实例中,可以通过网膜内植入来放置所述装置。在另一个实例中,可以通过皮下植入来放置所述装置。在另一个实例中,可以通过肝上植入来放置所述装置。图28展示细胞容纳装置在大鼠体内的腹膜前、网膜内、肝上和皮下植入。

[0222] 所述装置可以活体内固定于植入位点处。在一个实例中,可以使用组织粘合剂来固定所述装置。所述组织粘合剂可以是纤维蛋白质、氰基丙烯酸盐、聚乙二醇、白蛋白基粘合剂或聚合物基粘合剂。在另一个实例中,可以使用富血小板血浆来固定所述装置。

[0223] 在体内植入之后,血管可以在所述装置周围形成并且在所述装置中的通道中形成。图31和图32展示在植入于大鼠体内的腹膜前位点之后20天和90天时在细胞容纳装置周围和在所述通道中的脉管系统。图29展示在体内植入于大鼠体内之后在细胞容纳装置周围的血管化以及通道中的脉管系统的H&E染色的组织切片。图30展示在体内植入之后在具有低通道密度和高通道密度的细胞容纳装置周围的血管化。所述血管可以具有平滑肌细胞,所述平滑肌细胞通常见于动脉中。所述血管可能具有动脉特征。图30和图31展示通道阵列装置中的通道的密度可能会影响血管化的程度。较高的通道密度可能会增加血管化的程度。较低的通道密度可能会减少血管化的程度。通道阵列装置中的通道的直径可能会影响血管化的程度以及血管的分支。

[0224] 细胞容纳装置可以被设计成实现各种功能目标。细胞容纳装置的目标之一可以是在体内植入之后为所述装置中的细胞提供至少一年的细胞存活期。在一些实施方案中,所述装置被设计成使至少$4x10^8$个细胞具有至少一年的细胞存活期。所述装置可以从受试者体内的活体内植入位点取回或移出以评估植入后的细胞存活率和其他功能评估。细胞容纳

装置可以被设计成改善所述装置内并且穿过所述装置的膜的质量输送。细胞容纳装置可以是有涂层的和/或植入于位点处以改善与宿主血管供应的接近度。细胞容纳装置可以被设计成使宿主-装置界面稳定以允许所述装置的柔韧性,而不会折叠于自身上。细胞容纳装置可以被设计成减轻组织整合以向所述装置提供稳定性,而不会有损所述装置的完整性。细胞容纳装置可以被设计成使用提供有利的非特定的生物材料反应的材料和涂层。

[0225] 超薄装置

[0226] 虽然在本文中主要描述包括通道的细胞容纳装置,但是细胞容纳装置不一定需要包括通道。举例来说,在一些情况中,满足细胞容纳装置的各种功能目标的另一种方法可以使用超薄的细胞容纳装置(本文中也被称作超薄装置)来满足。因此,针对细胞容纳装置的给定实施方案(例如,包括通道的细胞容纳装置)描述的各种参数、性质或描述(例如,涂层、材料等)可以同样适用于细胞容纳装置的另一个实施方案(例如,超薄装置)。

[0227] 所述超薄装置可以具有薄的总截面厚度。可选地或另外地,所述超薄装置可以具有薄的膜。所述超薄装置的膜可以是生物相容性聚合物或生物材料,诸如ePTFE、PVDF、PEEK、PS、PES、PAN/PVC、尼龙、聚氨酯、聚碳酸酯、聚丙烯腈、玻璃纤维、聚已酸内酯、水凝胶、聚酯、聚酸酐或纤维素。所述膜还可以由永久的、不可降解的材料制成,或可选地,由具有受控的降解概况的可生物降解材料制成。所述超薄装置的尺寸可以提供高的SA:V比。高的SA:V比可以增强分子输送至所述装置中和输送出所述装置外,诸如为了所述装置中的留置细胞将营养物和氧输送至所述装置中并且将胰岛素或其他分泌产物输送出所述装置外。到装有胰岛素产生细胞的此类超薄装置外的模型化胰岛素扩散可以是0.4-10ng/cm^2/10分钟。所述超薄装置可以不具有与通道阵列装置一样延伸穿过所述装置的厚度的通道。图57和图58展示具有250μm的截面厚度并且填充有细胞(黑圈)的超薄装置以及具有三个超薄装置的宏装置的示意图。

[0228] 所述超薄装置可以具有约250μm的总截面厚度。在一些实施方案中,所述超薄装置的总截面厚度可以小于5000μm、4000μm、3000μm、2000μm、1000μm、900μm、800μm、700μm、600μm、500μm、400μm、300μm、200μm、100μm或50μm。在一些实施方案中,所述超薄装置的总截面厚度可以是至少1000μm、900μm、800μm、700μm、600μm、500μm、400μm、300μm、200μm、100μm、50μm或10μm。

[0229] 所述超薄装置可以具有厚度是2μm至25μm的膜。在一些实施方案中,所述超薄装置的膜小于100μm、90μm、80μm、70μm、60μm、50μm、40μm、30μm、20μm、10μm、5μm或1μm。

[0230] 所述超薄装置可以被设计成具有适合于营养物和所要产物输送通过所述装置的SA:V比。在一些情况中,所述SA:V比可以等于或大于80cm^{-1}。在其他情况中,所述SA:V比可以等于或大于约20cm^{-1}、40cm^{-1}、60cm^{-1}、80cm^{-1}、100cm^{-1}、120cm^{-1}、150cm^{-1}或其间的任何值。所述装置的最大氧扩散距离可以小于50μm、100μm、150μm、200μm、250μm、300μm、350μm、400μm、450μm或500μm。

[0231] 可以选择所述超薄装置的膜的性质以增强其功能。一个此类性质可以是膜的通量选择性。各种膜性质,包括微结构、曲折度、孔径、孔隙率和/或厚度,可能会对所述通量选择性有贡献。所述通量选择性可以影响可以通过所述膜的分子。由于微结构影响膜的通量选择性,那么膜的处理可能会影响其微结构以及其通量选择性。

[0232] 可以选择所述超薄装置的膜的性质以改善其用于免疫保护的能力。举例来说,具

有高通量选择性的膜可以防止大量的抗体和补充蛋白质移动穿过所述膜。具有高通量选择性的膜还可以减少营养物通过膜扩散至细胞容纳装置的内部。具有中等通量选择性的膜可以具有良好的通量性质,以实现细胞存活、减少抗原从死亡细胞释放并且在一定程度上防止抗体移动穿过膜。具有低通量选择性的膜可以允许高通量以促进通过膜的营养物交换并且可以能够限制细胞输送穿过膜并且不输送比细胞小的分子。同样,具有中等或低通量选择性的膜可以允许抗体的潜在交换并且可以具有比具有较高通量选择性的膜低的机械性质。

[0233] 各种类型的膜可以用于超薄装置。图47展示可以用于超薄装置的具有不同孔隙厚度的ePTFE膜的扫描电子显微照片。表1展示各种膜性质,包括其通量、厚度、扩散选择性和胰岛素通量。所述扩散选择性被定义为抗体通量与胰岛素通量的比,其中较低的比指示更多选择性通量,因为胰岛素是远小于抗体的分子。C膜具有比A和B膜低的扩散选择性并且在允许较大分子(诸如抗体)输送穿过其膜方面更具选择性。

[0234]

表 1.超薄装置的膜

膜	通量类型	厚度 [μm]	扩散选择性 *较低值是更具选择性	胰岛素通量 [mol/m^2*s]
A	高	5	1.8%	1.3×10^{-6}
B	高	15	1.6%	9.5×10^{-7}
C	选择性渗透的	20	≤0.5%	7.1×10^{-7}

[0235] 如图48中所示,包括选择性渗透膜并且填充有大鼠胰岛细胞的高通量超薄装置能够响应于20mM葡萄糖刺激而产生并分泌胰岛素,如按照C肽到超薄装置外部的通量来测量。C肽,也被称作连接肽,是从胰岛素原分裂以形成胰岛素分子的多肽。C肽的水平提供所产生和所分泌的胰岛素的水平,因为C肽是与胰岛素以等摩尔量存在。使用从斯普拉-道来氏大鼠获得的胰岛来评估在囊封于超薄装置内之后的胰岛素输送动力学。填充有囊封的大鼠胰岛细胞的超薄装置如与填充有自由大鼠胰岛的超薄装置相比在胰岛素从超薄装置释放过程中展现出约5分钟至10分钟的延迟,这是按照一段时间内的动态GSIS(葡萄糖刺激的胰岛素分泌)来测量。囊封的胰岛细胞能够对葡萄糖刺激作出响应并且产生和释放胰岛素。囊封不会阻碍囊封的细胞接收葡萄糖刺激并且通过产生和分泌胰岛素来对葡萄糖刺激作出响应的能力。填充有胰岛细胞的超薄装置具有扩散动力学,所述扩散动力学允许分辨响应于其环境中的葡萄糖浓度而发生的双相胰岛素分泌和中断。在细胞暴露于葡萄糖中而分泌胰岛素时,发生GSIS。所分泌的胰岛素的量可以与葡萄糖暴露的水平成比例。在GSIS期间,胰岛素分泌可能会根据所述葡萄糖暴露的水平而减少、停止、开始和增加。一些方面还包括使胰岛素从细胞容纳装置中的细胞以足以减少受试者体内的血糖水平的量而释放。在一些方面中,释放胰岛素在受试者体内的血糖水平降低到正常水平时停止。在一些方面中,释放胰岛素在所述细胞容纳装置中的细胞再暴露于受试者体内的高血糖水平时重新开始。

[0236] 对膜的选择可能会影响来自超薄装置的胰岛素的通量动力学以及超薄装置对葡萄糖刺激的响应性。图49展示在高葡萄糖刺激之前(LG或低葡萄糖)、期间(HG)和之后(LG)的、包括填充有囊封的胰岛素细胞的高通量膜或选择性渗透膜的超薄装置的静态C肽释放。

所有三种类型的超薄膜中的囊封的胰岛细胞对葡萄糖刺激作出响应。具有高通量膜的超薄装置在HG条件下导致每装置约$1.7x10^5$pM C肽,而具有选择性渗透膜的超薄装置在HG条件下导致每装置约$5x10^4$pM C肽。对于超薄装置,在响应于HG条件而释放胰岛素过程中存在延迟。胰岛素释放的延迟可能归因于胰岛素保持在超薄装置内并且可以指示一些膜可能会卡住胰岛素。图50展示具有AS-1膜的超薄装置的动态GSIS。由于AS-1是高通量膜,因此这导致高通量超薄装置,所述高通量超薄装置通过产生和分泌胰岛素而对20mM的高葡萄糖刺激作出响应并且在移除了高葡萄糖刺激的情况下停止胰岛素产生和分泌。

[0237] 可以通过许多方法来制备超薄装置和细胞容纳装置。这些方法可以包括膜制作、膜涂布、装置组装和无菌细胞填充。可以制作和处理所述膜以实现目标性质。所述目标性质可以包括输送通量性质、机械性质、孔隙率、孔径、厚度、微结构或曲折度。所述制作方法可以包括膜拉伸或烧结。还可以用涂布方法来处理所述膜以赋予各种所要的性质。如上文所描述,这些涂层可以包括亲水性聚合物、VEGF或其他分子以促进血管化或蛋白质输送。随后,可以制作膜并将膜组装至所述装置中。可以使用机器人组件来组装所述超薄装置,所述机器人组件可以是自动的或半自动的组件。可以制作用于所述装置的框架。任选地,可以将一个或多个超薄装置组装至所述框架上,作为宏装置。可以用细胞无菌地填充所述超薄装置。所述无菌细胞填充可以是通过压力填充方法、离心法、重力填充、开口填充或其任何组合来进行。

[0238] 所述膜可以在制作至细胞容纳装置中之前进行烧结。可以使用所述膜的烧结过程来更改膜的孔隙率和通量性质。烧结可以增加膜的孔隙率,同时维持其孔隙结构。烧结可以改善膜的机械稳定性和胰岛素通量。图51展示非烧结膜和烧结膜的扫描电子显微照片并且展示膜的微结构的变化,其中在进行烧结的情况下可能存在膜的节点和原纤维的融合和合并。

[0239] 烧结过程可以与低批次间变化非常一致。表2展示如通过DSC测量的烧结膜的熔点温度,所述熔点温度是约326℃至333℃并且不同于约345℃的非烧结膜的熔点温度。烧结过程导致0.76%的批次间变化,指示与烧结过程的一致性。可以使用膜的烧结来更改膜的孔隙率,而这又可以用于调整细胞容纳装置的孔隙率和通量性质。烧结过程中的一致性可以提供用于在细胞容纳装置的大量制造中影响膜孔隙率和性质的有吸引力的选项。

[0240]

表 2.如通过 DSC 测量的烧结膜的熔化温度

膜	T_m [℃]
AU 参照(非烧结)	345.1
AS 第 1 轮	326.35
AS 第 2 轮	329.3
AS 第 3 轮	329.15
AS 第 4 轮	333.24
AS 第 5 轮	330.76

[0241] 在一些实施方案中,组装至框架上的细胞容纳装置可以用非烧结膜来制作并且随后经历后热固化以减少框架上的孔隙率。使用非烧结膜和后热固化进行组装的此制造方法可以减少整个制造过程中的步骤、时间和/或成本。

[0242] 在一些实施方案中,所述细胞容纳装置可以包括至少一个烧结膜和至少一个非烧结膜。细胞容纳装置的膜的此类不对称烧结可以提供具有受控制的几何形状的装置。在一个细胞容纳装置中使用不同类型的膜可能会归因于其不同的机械性质而在所述装置中导致弯曲,其中第一膜比第二膜可能更柔韧或有延性。在一些实施方案中,一个装置中的不同类型的膜可以是烧结膜和非烧结膜。

[0243] 膜的涂层提供调整细胞容纳装置的通量特性的另一种方法。所述膜在制作至细胞容纳装置中之前可以涂布有亲水性涂层。所述亲水性涂层可以允许膜润湿,从而允许进行超滤,所述超滤可以用于将细胞装载至所述装置中、实现扩散并且提供生物相容性的中性电荷表面。图52展示导致具有接近于$1x10^{-6}mol/m^2/s$的目标胰岛素通量的膜的亲水性涂层方法的比较。所述亲水性涂层方法导致约9%的批次内变化以及约8%的批次间变化。

[0244] 在一些实施方案中,疏水性膜可以涂布有亲水性涂层。所述亲水性涂层可以是生物相容性的并且可以改善胰岛素和其他分子的扩散。在一些实施方案中,无涂层的疏水性膜可能不允许胰岛素和其他分子的扩散。在一些实施方案中,纳米薄涂层方法可以为膜和细胞容纳装置提供适当水平的渗透性和胰岛素扩散。在一些实施方案中,膜的半渗透性被配置成保护细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述膜的半渗透性被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下保护所述细胞免受免疫攻击。

[0245] 由于ePTFE材料的疏水性质,亲水性聚合物可以在ePTFE微结构周围聚合以使膜能够润湿并且降低水力阻力。这可以在细胞装载过程中促进超滤并且使得能够使用较低压力来将细胞引入至所述装置中。这还可以产生中性亲水性表面以最小化宿主蛋白质和细胞的吸收或附接。

[0246] 可以将有框架和烧结的膜放置于100%乙醇中5分钟,之后在30%乙醇中浸泡约5分钟。随后可以将所述膜在室温下在涂布溶液中浸泡约5分钟,所述涂布溶液在30%乙醇中包含9g APS、27mL的HPA和18mL的TEGDA。所述聚合反应可以在以3℃/分钟的速率从室温缓升的70℃下进行,所述温度缓升是使用LabView软件来控制。将有框架有涂层的膜从涂布溶液移除并且传送至沸腾的100%乙醇以移除未反应的单体并且随后浸泡在具有若干变化的过量蒸馏水中。最后,在腔室中用连续的氮流对有涂层的膜进行干燥。

[0247] 图53展示通过三种不同的涂布方法V1、V2和V3涂布的膜,所述膜已被H&E染料染色,作为膜亲水性的指示。经历V1涂布方法的膜显现出染得很深的粉红色并且显现为被过度涂布。经历V2涂布方法的膜具有可变的H&E染料染色水平,所述染色水平在其边缘附近比中央要强并且显现为具有梯度涂布。经历V3涂布方法的膜已通过纳米薄涂布方法涂布并且显现为在其截面厚度上被均匀地涂布。图54展示膜、经历V1涂布方法的膜和经历V3涂布方法的膜的水力渗透性,其中V3涂布的膜展现出约$1.8x10^{-14}m^2$的高渗透性,而所述膜和V1涂布的膜具有小于$1x10^{-15}m^2$的较低水力渗透性。

[0248] 在一些实施方案中,超薄装置中的有涂层的膜可以具有至少$1x10^{-16}m^2$、$1x10^{-15}m^2$、$1x10^{-14}m^2$或$1x10^{-13}m^2$的水力渗透性。在一些实施方案中,超薄装置的第一膜和第二膜可以具有相同的水力渗透性。在一些实施方案中,超薄装置的第一膜和第二膜可以具有不同的水力渗透性。在一些实施方案中,可以对第一膜和第二膜使用不同的涂布方法以实现不同的水力渗透性。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的半渗透性被配置成保护所述细胞免受免疫攻击。在一些实施方案中,所述第一膜、所述第二膜或两者的所述半渗透

性被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下保护所述细胞免受免疫攻击。

[0249] 所述涂布方法可以被设计成和扩大至一次涂布多个膜或多个细胞容纳装置。在一些实施方案中,所述涂布方法可以扩大至一次涂布40个人类细胞容纳装置。图55展示用于扩大涂布方法的设置以及干燥和湿润的有涂层膜。通过对湿润的有涂层膜的透照而观察到的高的透光性表明有涂层膜的可湿性并且用作有涂层膜的亲水性质和渗透性的指示。

[0250] 用于细胞容纳装置的框架可以包括各种材料。在一些实施方案中,所述框架可以是生物相容性材料。如上文所描述,所述框架可以固持一个细胞容纳装置或多个细胞容纳装置。所述框架在体内植入之后可以具有与所述装置周围的宿主生物组织类似的机械性质。材料的机械性质的一个测量是其杨氏模量。图56展示各种生物材料和合成材料的杨氏模量以及候选膜、候选框架材料和整个装置(复合杨氏模量)的目标杨氏模量的范围。膜的目标杨氏模量可以是10^6Pa至10^9Pa。框架材料的目标杨氏模量可以是10^8Pa至10^9Pa。装置组合物(也被称作宏装置或具有框架的装置)的目标杨氏模量可以是10^7Pa至10^9Pa,在所述装置独自与所述框架独自的范围之间。在一些实施方案中,膜可以具有至少10^5Pa、10^6Pa、10^7Pa、10^8Pa或10^9Pa的杨氏模量。在一些实施方案中,框架可以具有至少10^7Pa、10^8Pa或10^9Pa的杨氏模量。在一些实施方案中,装置组合物可以具有至少10^7Pa、10^8Pa或10^9Pa的杨氏模量。

[0251] 在一些实施方案中,所述框架可以包括聚醚醚酮(PEEK)。图57展示在150mN的力之下的用于两个细胞容纳装置的300μm厚的PEEK框架的机械性质的模拟。所述模拟表明PEEK框架将具有约88MPa的最大应力(其低于约103MPa的屈服应力)、约0.014的最大应变以及约4.711mm的最大位移。

[0252] 图58展示固持细胞容纳装置的PEEK框架的实例,其中在所述装置的中央具有融合点。可以使用适合于实现框架的目标尺寸的方法来对所述框架进行微加工或加工。图59展示单个框架模块,所述单个框架模块包括在框架上的具有居中的融合点的单个细胞容纳装置,所述细胞容纳装置被最大程度地填充。在所述框架上的具有居中的融合点的已填充装置展示膜的受限的横向扩展。

[0253] 图89A和图89B展示具有由宏装置框架固持的多个装置的宏装置的各种配置。在一个设计中,宏装置框架可以是柔性的并且固持多个装置。在一些实施方案中,宏装置框架可以是用于固持多个装置的柔性的整合框架并且具有围绕单个细胞容纳装置的多孔结构。

[0254] 如图59中所示,所述细胞容纳装置可以最大程度地填充有细胞。图60展示在最大程度地填充的细胞容纳装置中并且在20%氧和37℃的标准条件下储存的至少10天的细胞存活期,如由在H&E染色的组织切片中细胞的存在证明。填充有细胞的细胞容纳装置可以在各种条件下储存以延长细胞容纳装置内的细胞在植入之前的存活期。填充有细胞的细胞容纳装置可以在各种温度(为4℃、23℃或37℃)下储存。在一些实施方案中,填充有细胞的细胞容纳装置可以在至少1℃、2℃、3℃、4℃、5℃、6℃、7℃、8℃、9℃、10℃、11℃、12℃、13℃、14℃、15℃、16℃、17℃、18℃、19℃、20℃、21℃、22℃、23℃、24℃、25℃、26℃、27℃、28℃、29℃、30℃、31℃、32℃、33℃、34℃、35℃、36℃、37℃、38℃、39℃或40℃的温度下储存。在一些实施方案中,填充有细胞的细胞容纳装置可以在含氧量低、含氧量正常或含氧量高的条件下储存。

[0255] 细胞容纳装置的两个膜可以沿着其表面融合至离散的点中。可以存在所述装置的

融合点形状、直径或距离和密度(例如,中心至中心间距)的各种配置。所述点可以是圆形的、矩形的、三角形的、直线的或其他形状。所述点可以具有各种截面距离或直径。在一些实施方案中,所述点直径可以是至少0.1mm、0.2mm、0.3mm、0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1.0mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2.0mm、2.1mm、2.2mm、2.3mm、2.4mm、2.5mm、2.6mm、2.7mm、2.8mm、2.9mm、3.0mm、3.1mm、3.2mm、3.3mm、3.4mm、3.5mm、3.6mm、3.7mm、3.8mm、3.9mm、4.0mm、4.5mm或5.0mm。

[0256] 所述装置可以具有一个融合点或多个融合点。所述点可以规则地间隔开。所述点可以规则地间隔开,成为矩阵阵列。所述点可以不规则地或随机地间隔开。在一些实施方案中,所述点可以中心至中心地相隔开至少0.5mm、1.0mm、1.5mm、2.0mm、2.5mm、3.0mm、3.5mm、4.0mm、4.5mm、5.0mm、5.5mm、6.0mm、6.5mm,、7.0mm、7.5mm、8.0mm、8.5mm、9.0mm、9.5mm或10.0mm。在一些实施方案中,所述点可以放置于彼此的顶部上并且重叠。

[0257] 所述点的总表面积可以覆盖细胞容纳装置的膜的表面积的一部分。细胞容纳装置的被所述点覆盖的膜的表面积可以是不会干扰其维持细胞存活性、细胞功能以及分子从装置内部释放的能力的一部分。在一些实施方案中,少于30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的膜表面积可以被所述点覆盖。

[0258] 所述点可以提供用于限制所述装置的膜弯曲远离彼此的粘合约束。点密度和直径可以被选择为在所述装置的填充期间限制所述装置的膜远离彼此而变形、弯曲或扩展。点直径和密度可以通过产生一连串对立物而影响容许的填充体积。对于具有相同尺寸的装置来说,具有较短点间距的装置可以具有比具有较长点间距的装置高的点密度。由于所述装置具有相同的点直径和装置尺寸,所以具有较短点间距的装置可以具有比具有较长短间距的装置小的可用于填充的内部体积。

[0259] 可以调整点的尺寸以控制细胞容纳装置内的体积以及SA:V比。在一些实施方案中,所述点的表面积可以增大以减小细胞容纳装置内的体积。反过来,通道的增大的表面积可以为细胞容纳装置提供较高的SA:V比。在一些实施方案中,所述点的表面积可以减少以增大细胞容纳装置内的体积。所述点的表面积的减小可以为细胞容纳装置提供较低的SA:V比。

[0260] 所述点可以按照各种图案产生。所述点可以按照均匀地并且在整个装置内填充装置的能力的图案来产生。点图案可以被设计成调整可以装载至所述装置中的细胞的体积和/或量。所述点图案可以被设计成在用细胞填充所述装置期间限制所述装置的膜扩展或弯曲。在一些实施方案中,所述装置可以具有一个点。在一些实施方案中,所述装置可以具有多个点。在一些实施方案中,所述装置可以具有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个点。

[0261] 还可以通过向所述装置的外表面施加外部约束来控制在填充期间的所述装置的厚度。所述外部约束可以放置于细胞容纳装置的膜的外表面上并且覆盖所述膜的大部分或整个表面。所述外部约束可以在填充期间在物理上限制所述装置的膜远离彼此的变形。所述外部约束可以是多孔的以帮助排出在所述装置被填充时从所述装置的内部移置的空气。所述外部约束还可以通过使用间隔区来进行调整,其中所述间隔区在所述多孔约束之间具有目标距离。所述间隔区可以对应于在填充之前的所述装置的总厚度。

[0262] 所述点可以通过各种方法来产生以将膜融合在离散的点中。所述点可以通过融合

方法使用本文中描述的点焊工艺来产生。所述点可以通过将粘合剂放置至第一膜上的所述点的所要位置上并且随后使第一膜与第二膜接触而产生。所述粘合点可以建置于多个层中。在一些实施方案中,所述粘合点建置于两个层中。在一些实施方案中,可以在自动或半自动过程中将粘合剂放置至膜上。在一些实施方案中,自动施配器可以被编程以在指定位置处施配指定体积或重量的粘合剂。在一些实施方案中,所述施配器可以被设置有关于膜的尺寸和点图案的信息以引导粘合剂施配至膜上。所述点可以通过粘合剂放置与点焊工艺的组合而产生。

[0263] 许多粘合剂可以适合于产生融合点。所述粘合剂可以是氰基丙烯酸盐、聚氨酯丙烯酸酯、UV固化环氧树脂、热固化环氧树脂或两部分环氧树脂,在所述两部分环氧树脂中,一种元素可以嵌入于膜内(单体),并且另一种元素可以在其周围以溶液施加(交联剂)。可选地或组合地,可以使用溶剂来使膜结部分地溶解以产生结合。

[0264] 可以使用粘合剂的性质以及粘合剂放置的图案来在填充期间调整所述装置的点直径和密度以及厚度。所述粘合剂性质可以影响粘合剂侵入膜中的速率。第一应用可以确定点的有效直径。侵入速率可以随着粘合剂的粘度而变。取决于粘合剂的化学性质,侵入速率可能会受膜的电荷和亲水化程度影响。涂层、膜和粘合剂性质一起可以调整点图案的密度。可选地或另外地,可以通过皮秒脉冲粘合剂施配器来控制点图案,所述施配器按照时间来调整这些参数,并且所述施配器进行的施配可以是非线性施配。

[0265] 在一些实施方案中,粘合剂的粘度是约200cP至450cP。在一些实施方案中,粘合剂的粘度是至少10cP、20cP、30cP、40cP、50cP、60cP、70cP、80cP、90cP、100cP、200cP、300cP、400cP、500cP、600cP、700cP、800cP、900cP或1000cP。

[0266] 细胞容纳装置可以缩放至各种大小,同时使各种参数维持恒定。所述装置可以缩放以如在用于人类植入的装置中一样例如在用于小鼠植入的装置中提供等效的小环境。可以使对所述装置的功能来说是重要的各种参数维持恒定。这些参数可以是相关分子(诸如胰岛素)的扩散距离,或SA:V比。由于装置的大小可以影响机械性质,因此所述装置可以被设计成在不会在目标植入位点中折叠的情况下维持所述装置的柔韧性。扩大的装置可以被设计成与以较高通过量对装置填充相容,因为填充过程也被扩大。缩放型装置设计可以结合更新的流体路径以改善在填充之后所述装置的最终密封。缩放型装置设计可以结合用于多个装置的整合式宏装置框架,替代如图74A和图74B中所示的基本柔性宏装置框架。

[0267] 本文中提供一种ePTFE细胞容纳装置,所述ePTFE细胞容纳装置包括第一膜以及与所述第一膜相对并且附接至所述第一膜的第二膜。所述第一膜可以包括第一表面和第二表面。所述第一表面可以包括多个通道以及具有表面积的相对的第二面。所述第一膜和所述第二膜可以形成封闭隔间,所述封闭隔间提供用于将细胞容纳于所述ePTFE装置内的体积。

[0268] 示例性PVDF通道阵列装置可能会在UV光下发生衰减。

[0269] 虽然示例性无框架ePTFE通道阵列装置可以实现ePTFE转录,但是在一些情形中,所述装置可能会在体内扭曲。示例性无框架ePTFE通道阵列装置采用稳定化框架以及分别采用直的和有角度的填充管。有角度的填充管可以提供改善的流体流。另外,有角度的填充管可能会增加附接至膜的填充管内的无效空间。最后,有角度的填充管可以减少在制造期间激光视觉的必要性。如所见,有角度的填充管相对于膜的对称二等分平面歪斜,而直的填充管与膜的对称二等分平面共面或平行。

[0270] 本文中还提供一种制造细胞容纳装置的方法。所述方法可以包括提供第一膜、在所述第一膜内形成多个通道以及将第二膜融合至所述第一膜。所述第一膜可以包括第一面和第二面。所述第二面可以与所述第一面相对。所述多个通道可以形成于所述第一膜的第一面内。所述第二膜可以融合至所述第一膜的第二面。所述第一膜的第二面与所述第二膜的融合可以形成隔间。所述隔间可以被配置用于将细胞容纳于所述第一膜的第二面与所述第二膜之间。

[0271] 在所述第一膜的第一面内形成多个通道可以通过模具1021、1022来执行。所述模具可以包括如图86A中所见的阳模1021以及如图86A中所见的阴模1022。阳模1021可以接触第一膜的第二面,而阴模1022可以接触所述膜的第一面。使用阴模1022可以改善膜的3D热成型以产生具有更佳的厚度和孔隙率的膜。

[0272] 示例性通道阵列装置的上部部分可以使细胞能够经由外部填充管插入至所述装置中。示例性通道阵列装置的下部部分包括所述膜。所述外部填充管如图所示可以包括有角度的填充管,其中所述填充管相对于膜的对称二等分平面歪斜。示例性通道阵列装置的上部部分还可以用作用于支撑的机械框架。示例性通道阵列装置可以具有约24μl的内部体积、约50的通道质量、约1x0.5cm的占地面积、1mm的通道以及约1mm的通道至通道(C-C)距离。如依照图87所见,示例性通道阵列装置包括框架。可以手动地将插入管1040附接在所述框架上。图87中所示的示例性通道阵列装置可以包括啮齿动物通道阵列装置。

[0273] 凹窝框架可以使得能够将流体路径结合在通道阵列装置内。另外,所述凹窝框架更易于制造,不需要手动添加插入管。可以一次形成多个这样的通道阵列装置。可以容易地填充、分离和密封所述多个共同形成的通道阵列装置以允许自主的和/或机械操作的制造。通道阵列装置内的凹窝框架可以通过选择性激光烧结(SLS)、注射成型、溶剂浇铸、加工或其任何组合形成。此类方法可以允许足够高程度地控制凹窝框架的几何形状和分辨率。

[0274] 另外,凹窝框架可以被配置成针对通道阵列装置经由其环向强度赋予扭转阻力、弯曲阻力或两者。此类阻力可以由具有可变厚度、宽度、截面形状或其任何组合的凹窝框架提供。另外,密封在第一膜与第二膜之间的凹窝框架可以被配置为气密的以防止污染。

[0275] 最后,分别依照图106a和图106b,通道阵列装置1050内的凹窝框架1051实现比具有填充口的通道阵列装置1050更大和更均一的质量流率。

[0276] 依照图107A至图107B,优化通道阵列装置1070的几何设计参数以实现增加的有效性。通道阵列装置1070中的通道的几何形状可以由细胞腔室高度(A)、融合面积(B)、开口直径(C)、通道直径(D)和通道间距(E)限定。

[0277] 可以按照第一膜1071的内表面与第二膜1072的内表面之间的最大法向距离来测量细胞腔室高度(A)。可以按照通道阵列装置1070中的所有通道1073的在第一膜1071的内表面与第二膜1072的内表面之间的最大法向距离的平均值来测量细胞腔室高度(A)。在一些实施方案中,细胞腔室高度(A)是至少约300μm。依照下表3,可以优化细胞腔室高度(A)以更改所述装置的扩散通量、异物反应、血管化、无损伤细胞装载以及体积/占地面积。

[0278] 可以按照第一膜1071与第二膜1072融合的总表面积来计算融合面积(B)。可选地,可以按照第一膜1071的与第二膜1072大体上平行的上表面的表面积来测量或关联融合面积(B)。依照下表3,可以优化融合面积(B)以更改所述装置的密封完整性、异物反应和血管化。

[0279] 在一些实施方案中,装置1070还包括在通道1073内贯穿第一膜1071和第二膜1072的开口1074。开口1074可以具有开口直径(C)。可以按照开口1074的平均、最大或最小内径来测量所述开口直径(C)。可以按照装置1070内的多个通道1073内的多个开口1074的平均、最大或最小开口直径(C)来测量开口直径(C)。在一些实施方案中,开口1074相对于通道1073的同心度是通道直径(D)的至多25%。依照下表3,可以优化开口直径(C)以更改所述装置的密封完整性、异物反应和血管化。

[0280] 在一些实施方案中,按照通道1073的最大、最小或平均内径来测量通道直径(D)。在一些实施方案中,按照通道1073的最大、最小或平均法向内径来测量通道直径(D)。在一些实施方案中,在通道中的最窄点处测量通道直径(D)。在一些实施方案中,所述通道的平均直径是约400μm至约3,000μm。依照下表3,可以优化通道直径(D)以更改所述装置的扩散通量、异物反应、血管化、无损坏细胞装载和体积/占地面积。

[0281] 可以按照两个相邻通道1073的内表面之间的最大、最小或平均距离来测量通道间距(E)。可以按照两个相邻通道1073的内表面之间的最大、最小或平均法向距离来测量通道间距(E)。可以按照多个通道1073中的每一者的在两个相邻通道1073的内表面之间的最大、最小或平均距离的平均值来测量通道间距(E)。在一些实施方案中,每个通道的中心与另一个通道的中心隔开约75μm至约500μm的距离。依照下表3,可以优化通道间距(E)以更改所述装置的扩散通量、无损伤细胞装载和体积/占地面积。

[0282] 还可以依照图89B通过其纵横比来表征通道1073。可以按照细胞腔室高度(A)与通道直径(D)之间的比来计算所述纵横比。所述纵横比可以是至少约0.5。

[0283]

表 3:通道设计参数和作用

设计参数	密封完整性	扩散通量(SA:V)	异物反应	血管化	无损伤细胞装载	体积占地面积
细胞腔室高度(A)		X	X	X	X	X
融合面积“搁板”(B)	X		X	X		

[0284]

激光孔洞直径(C)	X		X	X		
通道直径(D)		X	X			X
通道间距(E)		X			X	X

[0285] 依照图107C,通道的几何形状可以被设计和优化以便使用。通道1073相对于第一膜1073的第一表面的均一柱面性、圆形性和垂直性实现最佳的使用和细胞生长。

[0286] 图108A至图108B展示通道阵列的示例性第一膜的内面,借此所述通道的间距和大小实现增加的表面与体积比,如下表4中所描述。图90A显示具有150μm的通道间距的示例性通道阵列,并且图90B显示具有270μm的通道间距的示例性通道阵列。

[0287] 在一些实施方案中,通道阵列装置1070的长度和宽度中的至少一者是约0.25cm至约3cm。在一些实施方案中,多个通道1073中的每一者大体上垂直于第一膜。在一些实施方案中,通道1073布置成直线阵列。在一些实施方案中,通道1073布置成环形阵列。在一些实施方案中,所述装置沿着横向平面的单位面积的通道数大于约50/cm2。在一些实施方案中,所述装置的表面积与体积比是至少约40cm-1。在一些实施方案中,通道阵列装置1070包括在第一膜与第二膜之间的隔间。所述隔间可以包括单个连续开放空间。所述隔间可以具有约8uL至约600uL的体积。

[0288] 在一些实施方案中,所述产生通道阵列的方法还包括在所述多个通道内对第一膜和第二膜的一部分进行激光切除。在一些实施方案中,所述激光切除移除第一膜和第二膜的融合部分以形成开口。

[0289] 在一些实施方案中,所述开口相对于所述通道的同心度是所述通道的直径的至多25%。图91A(左)展示示例性激光钻孔的通道阵列装置的详细图像,借此所述开口具有大于约25%的相对于所述通道的不可接受的同心度。图91A(右)展示示例性激光钻孔的通道阵列装置的详细图像,借此所述开口具有小于约25%的相对于所述通道的可接受的同心度。依照图91C,增加的同心度改善每个开口周围的融合区域的宽度的均一性,这实现增加的结合强度和密封。另外,增加的同心度增加表面积与体积比并且减少强度和完整性所需的密封区域的所要求的大小,借此减少密封表面积减少刺激FBR并且产生集中血管的额外扩散距离的残余“搁板”。

[0290] 开口与通道跨越依照图91B的示例性阵列装置从左至右的对准展示于图92中,借此为0的同心度值对应于完美同心度。举例来说,用与试验894(中央)相关联的激光切除参数形成的开口具有比用与和试验898(右)相关联的切除参数相关联的参数高得多的同心度值。

[0291] 图93A展示示例性激光钻孔通道阵列装置的图像。图93B展示通道阵列装置的密封界面的图像。图94A至图94B展示所植入的通道阵列装置周围的血管化的高放大倍数和低放大倍数图像。图95根据一些实施方案展示血管宿主整合的图。在一些实施方案中,第一膜和第二膜中的至少一者被配置成实现所述装置内的细胞的血管化。在一些实施方案中,第一膜和第二膜中的至少一者被配置成在缺少免疫抑制疗法的情况下实现所述装置内的细胞的血管化。

[0292] 在通道直径为1,100μm、1,300μm和1,500μm并且通道边缘至边缘距离是150μm和250μm的情况下,在100mmHg的压力下示例性通道的静脉毛细血管的均衡0_2张力分布展示于图96A中。另外,在通道直径为1,100μm、1,300μm和1,500μm并且通道边缘至边缘距离是150μm和250μm的情况下,在45mmHg的压力下示例性通道的静脉毛细血管的均衡0_2张力分布展示于图96A中。

[0293] 在一些实施方案中,用模具来模制所述多个通道包括对所述多个通道热成型。图115A至图115B分别展示在3psi的负压下在360℃下在7分钟内热成型的示例性非烧结膜的顶部透视图像和截面图像。如所见,热成型工艺得到无裂缝或结构倒塌的成型通道。此类热成型工艺实现明显弯曲和约558μm的大细胞腔室高度1150,这样增大表面积与体积比并且提供用于容纳细胞的足够空间。虽然,示例性膜的热成型不会导致爆裂,但是依照图98,可选的膜和工艺归因于减少的烧结和较大的可锻性而可以实现更大的融合强度。此类方法和

膜还可以能够产生较大的细胞腔室高度1150。

[0294] 图99A展示具有爆裂(左)和无爆裂(右)的通道的阵列。如上文所见,在3.5psi和370℃下在7分钟内对示例性膜热成型得到依照118B所示具有最大的细胞腔室高度的通道。依照图100和下表6,118B的膜实现约672μm的良好的细胞腔室高度和约27ul的细胞体积。

[0295]

表 6: 膜类型以及相关联的参数

膜类型	特征高度(μm)	填充体积(μL)	理论细胞剂量
A	450	~16	1.34E+07
B	558	~21	1.77E+07
C	672	~27	2.27E+07

[0296] 另外,依照图101,在约370℃的温度下热成型实现膜的增加的融合剥离阻力,所述膜的通道是在温度为474℃、融合时间是0.05秒并且Z偏离是2.625mm的情况下使用图103A的融合工具来形成。

[0297] 另外,图102A展示在标准化焓是23.696J/g并且启动x是321.25℃的情况下并且在标准化焓是23.141J/g且启动x是321.14℃的情况下图99B的示例性膜的差示扫描量热图。另外,图102B展示在膜烧结(右)和膜不烧结(左)的情况下的膜的电子显微照片。所述膜的烧结可以增加细胞装置的稳定性。

[0298] 图122A和图122B展示示例性热融合工具的图示和图像。所述热融合工具可以包括基于位置的融合工具,所述基于位置的融合工具可配置以赋予设定数目次融合撞击,每次撞击持续设定的融合时间。在一些实施方案中,所述设定的融合时间小于约1秒。在一些实施方案中,融合工具1220撞击第一膜上的一个或多个点中的每一者1至6次。在一些实施方案中,融合工具1220撞击第一膜上的一个或多个点中的每一者至多约16次。另外,可以调整融合头的温度以更改由此形成的通道和融合的性质。在一些实施方案中,所述设定的融合温度是约250℃至约600℃。在一些实施方案中,融合工具1220具有至少约0.07mm^2的撞击接触面积。在一些实施方案中,融合工具1220接触第一膜的与热成型面相对的侧。

[0299] 在一些实施方案中,通过将第一膜和第二膜放置于框架1221中并且用融合工具1120撞击第一膜上的一个或多个点来形成通道。在一些实施方案中,所述框架包括第一膜和第二膜的外边缘的至少一部分。第一膜与第二膜在融合期间可以大体上平行。第一膜和第二膜可以大体上对准,借此整个或大部分的第二膜被第一膜覆盖。第一膜和第二膜可以相隔开间隙距离。在一些实施方案中,所述间隙距离是约300μm至约1,200μm。

[0300] 在一些实施方案中,撞击第一膜刺穿第一膜、第二膜或两者,并且将第一膜的一部分融合至第二膜。在一些实施方案中,第一膜和第二膜中的至少一者是基本上平坦的。在一些实施方案中,第一膜和第二膜中的至少一者包括非烧结的平坦薄片。

[0301] 可能需要优化融合撞击参数以防止不一致,诸如图104中所示的那些不一致,而所述融合的一些区域是未对准和不一致的。通过图105B中所示的示例性设备测量的依照图105B的拉伸剥离强度试验暗示融合强度与非平行性的量成反比。

[0302] 虽然依照图125A至图125B,后融合装置中的激光钻孔开口可以改善开口的同心度,但是此类激光钻孔工具的未对准可能会赋予额外的不一致。虽然依照图97B,可以通过

粘合剂来修整此类误差,但是载荷单元结合在融合探针内以及使用机器人制造和引导设备改进了制造方法以实现较少的返工时间、废料和泄漏。载荷单元的结合实现了独立于工具几何形状对融合力的精确校准。用于优化的机器人允用的融合参数的开发提高了处理速度并减少热收缩影响。视觉引导系统改善了融合相对于热成型通道的同心度。

[0303] 可选的示例性载荷敏感热融合工具可以包括尖端、载荷单元以及被配置为固持膜的框架。所述热融合工具可以包括基于位置的融合工具,所述基于位置的融合工具可配置以在设定数目的融合撞击内在设定的融合时间内赋予设定的融合力。所述载荷单元使得融合工具能够以相同的力融合每个点。在图107中展示包括通过热融合工具形成的单排通道的示例性阵列装置。

[0304] 依照图108,约0.05秒的最短的融合时间在膜之间形成最强的剥离力融合(.45N)。由于剥离力指示融合强度,因此较低的融合时间可以增加装置的稳定性和使用期限。在图109中展示在800°F的融合温度下在每位置一次撞击的情况下并且以约6磅的融合力通过热融合工具形成的完整装置。通道的圆形的均一形状以及图110中所示的装置的剥离力应力-应变曲线指示确认约0.45N的高融合强度。

[0305] 在图111中的具有由2次、4次、6次和8次融合撞击制作的通道的示例性通道阵列装置。依照图112,虽然8次融合撞击产生最强的融合,但是四次融合撞击产生最强融合,同时使通道为完好无缺的。

[0306] 图113展示在融合温度为800°F、融合时间为0.05秒并且进行一次融合撞击的情况下具有第一变形膜和第二平坦膜的示例性通道阵列装置的融合强度/剥离力(N)对融合力的条形图。虽然6磅和12磅的融合撞击力分别得到具有约0.4N和约0.36N的较高剥离力的装置,但是并未确定所述两个变量之间的可观察得到的关系。较高的融合撞击力归因于融合工具尖端和膜框架的相关联的恶化而可能不那么理想。依照图138A至图138B,此相关性得到确认,所述图表明用8磅的融合力形成的包括膜的示例性阵列通道装置展现出膜撕裂、起皱以及长圆形或双通道。因而,对于示例性膜来说低于8磅的融合力更理想。

[0307] 图115表明通道是以6磅的融合力由4次融合撞击形成的装置是比通道是以3磅的融合力由4次融合撞击形成的装置(0.47N)更强的装置(0.65N),其中所述两个装置都是在融合温度为800°F并且融合时间为0.05秒的情况下形成。另外,图116显示在融合温度为800°F并且融合时间为0.05秒的情况下以六磅的力由四次撞击(~0.65)以及以八磅的力由两次撞击(~0.7N)形成的装置得到比以六磅的力由1次或2次撞击形成的示例性装置(~0.47N)强的装置。

[0308] 图117A展示具有同时形成的3x3通道阵列的示例性阵列装置的图像,借此在一个通道被撞击第二次之前多个通道中的每个通道被撞击一次。依照图117A,同时撞击形成具有比通过在撞击另一个通道之前顺序地撞击(0.75N)每个通道两次而融合的装置大的剥离强度(0.9N)的示例性装置。

[0309] 在图118和下表7中展示示例性融合膜的剥离力的比较,而膜A是用载荷单元融合工具以8磅的力撞击2次而形成,而膜B是用载荷单元融合工具以6磅的力撞击4次而形成,而膜C是用非载荷允用单元融合工具形成。

[0310]

表 7:融合膜剥离力的比较			
膜	融合撞击	融合力(lb)	最高的平均剥离力(N)
A	1	12	~0.4N (单排)
B	2	8	~0.4-0.7N (单排)
C	4	6	~0.65N (单排)

[0311] 在图119中展示膜A和C,而膜A显示一致的均一融合。对于膜A,在所施加的融合力的范围内未发现测量的融合强度的显著差异。对于膜B,小于8磅的融合力得到具有较少撕裂、起皱和拖拽的最强膜。并且对于膜C,最高的融合强度是在6磅时测得。还在图121中对膜A与C进行比较,而膜C清楚地显示更一致和较高的剥离力。

[0312] 图120展示在800°F的温度下、在0.05秒的融合时间内、以6磅的融合力并且用四次融合撞击来融合的示例性膜部分的低分辨率和高分辨率显微镜检查图像。这些图像显示示例性膜具有约1.38N的融合强度,所述融合强度等于未融合膜的全强度。

[0313] 图121展示具有约170+/-8um的密封大小的膜的融合通道的详细图像。图122A显示激光切除区域和融合区域的高同心度。最后,图148展示使用非载荷单元允用(1代)和载荷单元允用(2代)融合工具制造的示例性预激光通道阵列装置的融合力/剥离力(N),而由膜通过载荷单元允用融合工具形成的示例性膜显示显著较高(1.52N)的剥离力。

[0314] 除非另外限定,否则本文中使用的所有技术术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的意义相同的意义。

[0315] 如本文中使用,除非上下文另外清楚地指示,否则单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数个指代物。除非另外规定,否则本文中对“或”的任何提及意欲包括“和/或”。

[0316] 如本文中使用,术语“约”是指接近所述量10%、5%或1%(包括其中的增量)的量。

[0317] 如本文中使用,术语“大体上垂直”是指彼此垂直误差在1度、2度、3度、4度、5度、6度、7度、8度、9度、10度或其间的增量之内的两个或更多个表面之间的关系。

[0318] 如本文中使用,术语“大体上平行”是指彼此平行误差是在1度、2度、3度、4度、5度、6度、7度、8度、9度、10度或其间的增量之内的两个或更多个表面之间的关系。

[0319] 如本文中使用,短语“至少一个”、“一个或多个”以及“和/或”是开放性表达,所述开放性表达在操作中是合取与析取的。举例来说,表达“A、B和C中的至少一者”、“A、B或C中的至少一者”、“A、B和C中的一者或多者”、“A、B或C中的一者或多者”以及“A、B和/或C”中的每一者表示A独自、B独自、C独自、A和B一起、A和C一起、B和C一起,或A、B和C一起。

[0320] 虽然已在本文中展示和描述本公开的优选实施方案,但是本领域的技术人员将显而易见此类实施方案仅以举例方式提供。在不脱离本公开的情况下,本领域的技术人员现在将能想到众多的变化、改变和替代。应理解,可以使用本文中描述的本公开的实施方案的各种替代例来实践本公开。希望以下权利要求限定本公开的范围并且由此涵盖在这些权利要求以及其等效物的范围内的方法和结构。

[0321] 实施例

[0322] 本公开还受以下非限制性实施例限制。

[0323] 实施例1

[0324] 用于在小动物中进行评估的六边形通道阵列装置

[0325] 这个实施例描述用于在小动物中进行评估的六边形通道阵列装置的配置。图6展示具有不同大小的六边形通道阵列装置的呈现。被设计用于在大鼠中进行试验的通道阵列装置具有细长的六边形形状并且尺寸是1.9cm x 0.8cm。大鼠装置具有93个通道、为82cm^{-1}的SA:V比、为97％的安全体积,并且可以保持43μl的体积。被设计用于在小鼠中进行试验的通道阵列装置具有六边形形状并且尺寸是0.64cm x 0.55cm。小鼠装置具有19个通道、为82cm^{-1}的SA:V比、为95％的安全体积,并且可以保持10μl的体积。中型装置是1.4cm x 0.55cm,具有49个通道、为83cm^{-1}的SA:V比、为96％的安全体积,并且可以保持24μl的体积。所述装置的大小可以被缩放,同时使SA:V比保持恒定。

[0326] 实施例2

[0327] 在变形步骤之后的PVDF膜的超微结构分析

[0328] 这个实施例描述在变形步骤之后的PVDF膜的超微结构分析。PVDF膜在压力与温度的组合下经历所述变形步骤。所述组合是65psi和135℃、65psi和150℃、65psi和165℃、100psi和135℃、100psi和150℃、100psi和165℃、140psi和135℃、140psi和150℃以及140psi和165℃。图12和图16展示在经历变形步骤之后的PVDF膜的截面的扫描电子显微照片。图17展示细胞容纳装置的测得的通道深度或特征深度(μm),其中变形步骤是在不同的压力和温度条件下执行。所述PVDF膜取决于所述温度和压力条件而具有不同的通道深度,其中为165℃的较高温度一般得到较深的通道。可以通过温度和压力条件来控制通道的尺寸。对通道尺寸的控制是重要的,因为其决定细胞容纳装置的SA:V比。

[0329] 实施例3

[0330] 在融合步骤之后的PVDF细胞容纳装置的分析

[0331] 这个实施例描述在融合步骤之后的PVDF细胞容纳装置的分析。第一PVDF膜在65psi和135℃、65psi和150℃、65psi和165℃、100psi和135℃、100psi和150℃、100psi和165℃、140psi和135℃、140psi和150℃或140psi和165℃下经历变形步骤。随后,在225℃下将变形的膜融合至第二PVDF膜。图13展示在经历融合步骤之后的PVDF细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片。在65psi和165℃、100psi和150℃、140psi和135℃以及140psi和150℃下变形的第一膜融合至第二膜。在那些温度和压力参数之外变形的第一膜具有不良融合,其中第一膜与第二膜之间的接缝在扫描电子显微照片中清晰可见。

[0332] 图19展示具有不良融合的细胞容纳装置的截面的扫描电子显微照片,其中变形步骤是在各种压力和温度下执行。由DSC进行的在165℃和140psi下变形的膜的热流测量在约175℃处展示次级峰值,这指示此变形膜的结晶重排。在150℃和100psi下变形并且成功地融合至第二膜的膜的热流测量并未展示次级峰值。

[0333] 实施例4

[0334] 融合条件与未融合条件的DSC分析

[0335] 这个实施例描述融合条件和未融合条件的DSC分析。第一PVDF膜在100psi和160℃或100psi和173℃下经历变形步骤,之后进行淬火。图20表明在100psi和160℃下变形的膜的热流测量具有小的肩峰并且与基线PVDF膜类似,这指示此膜保持结晶安排并且将融合至第二膜。在100psi和173℃下变形的膜的热流测量具有次级峰值,这指示此膜形成结晶区并且将不会融合至第二膜。

[0336] 实施例5

[0337] 细胞容纳装置的表面轮廓

[0338] 这个实施例描述细胞容纳装置的表面轮廓。图18展示细胞容纳装置的表面干涉测量,所述细胞容纳装置具有在其通道阵列中具有一致几何形状的光滑表面。作用区具有光滑、多孔表面,而融合区具有平坦表面。

[0339] 实施例6

[0340] 在变形步骤和融合步骤之后的ePTFE的超微结构分析

[0341] 这个实施例描述在变形步骤和融合步骤之后的ePTFE的超微结构分析。所述ePTFE膜在30psi和340℃、4psi和360℃或6psi和360℃下经历变形步骤。图19展示在经历变形步骤之后的ePTFE膜的扫描电子显微照片。所述ePTFE膜能够形成通道。大体上,随着温度增加,观察到更多变形和更少的节点。图20展示在6psi和360℃下经历变形步骤并且在370℃下在5分钟内经历融合步骤的融合ePTFE膜。与PVDF膜相比,所述ePTFE膜需要用于变形步骤和融合步骤的不同的温度和压力范围。本文中描述的制造步骤可以应用于不同材料的膜以成功地形成细胞容纳装置。

[0342] 实施例7

[0343] 细胞容纳装置在大鼠中的活体内植入

[0344] 这个实施例描述细胞容纳装置在大鼠中的活体内植入。这些装置具有约350μm的类似通道直径,但具有不同的通道间距。低密度装置具有约500μm的在通道之间的通道间距,而高密度装置具有约200μm的通道间距。如图28中所示,通过腹膜前、网膜内、肝上和皮下植入将具有高通道密度和低通道密度的细胞容纳装置活体植入于普通大鼠体内的各种位置中。图29展示在腹膜前植入之后的细胞容纳装置周围的血管化。在所述装置中的每个通道中观察到微血管。脉管系统的H&E组织学指示平滑肌细胞的存在,所述平滑肌细胞见于动脉中。图37展示如与低通道密度装置相比在高通道密度装置中观察到的更多血管化和血管的更多分支。图32展示低通道密度装置和高通道密度装置的血管和分支的每装置计数。如与低通道密度装置的每装置约500个血管相比,高通道密度装置具有每装置约1000个血管。如与低通道密度装置的每装置约300个分支相比,高通道密度装置还具有明显更多的分支,为每装置约500个分支。较高通道密度装置在所述装置周围导致更多血管化。在更多通道被添加至所述装置时,可能需要对如在较高通道装置中所见的增加的血管化的好处与所述装置的完整性进行平衡。通道密度可能会影响细胞容纳装置周围的血管化的程度。

[0345] 所述细胞容纳装置填充有细胞以为活体内植入作准备。图42展示在各种细胞容纳装置的连续内部空间被细胞完全填充的情况下的H&E染色的组织切片。由20μm厚的ePTFE膜5310(顶部)制成的装置在其单个连续内部空间中填充有细胞5320。这个装置可以具有每10分钟约11ng/cm^{2}的模型化胰岛素扩散速率。如底部所示,由125μm厚的PVDF膜5330制成的装置在其单个连续内部空间中填充有细胞5320。这个装置可以具有每10分钟约6ng/cm^{2}的模型化胰岛素扩散速率。图43展示用细胞填充至最大容量的ePTFE细胞容纳装置的图像。在顶部图片上,H&E染色的组织切片展示在整个装置中填充有细胞的所述装置的单个连续内部空间。在左下角,近视图像展示在高度为约150μm并且宽度为约400μm的内部空间的一个凹窝内容纳细胞的微组织。在右下角展示ePTFE细胞容纳装置的5x放大浅色显微照片,论证了在具有通道的所制造的细胞容纳装置中的对其内部空间的连续填充。这论证了用细胞填充细胞容纳装置的整个内部空间的能力。

[0346] 所述细胞容纳装置在延长的时间段内活体植入于大鼠体内,并且所述细胞容纳装置内的细胞在延长的活体内植入期间存活。图26和图27展示在植入于裸大鼠中的腹膜前位点之后20天(图26)和90天(图27)时在细胞容纳装置周围并且在所述通道中的脉管系统。图44展示在体内植入于大鼠中的腹膜前位点处90天之后的具有细胞5520的PVDF细胞容纳装置5510的H&E染色的组织切片。在植入于腹膜前位点中的装置5510内的SC胰岛细胞5520在90天时具有高的细胞含量以及在所述装置周围和在所述通道中的可见血管化5530。宿主组织在所述装置周围并且在所述装置的通道中形成新的组织。图45展示在植入于裸大鼠中的皮下和腹膜前位点中90天之后的填充有SC胰岛细胞5620的PVDF细胞容纳装置5610的H&E染色的组织切片,所述PVDF细胞容纳装置能够发生异物反应。植入于皮下和腹膜前位点中的装置5610内的SC胰岛细胞5620在90天时具有高的细胞含量,指示SC胰岛细胞在所述两个植入位点处在所述装置中存活90天。植入于皮下和腹膜前位点处的装置周围并且在装置的通道中观察到血管化5630。所述血管化中的一些呈现为具有小动脉样特征并且限定为多个细胞层厚的血管壁。所述装置的外表面呈现为在所述两个植入位点处整合至宿主组织中,其中在皮下位点中在所述装置周围具有较高密度的纤维化但不会对所述装置内的细胞的存活具有明显影响(顶部和左下方)。宿主组织还存在于装置的通道中,为血管组织提供支持并且为所述装置提供更多的机械稳定性。这论证了在多个植入位点中植入具有细胞的细胞容纳装置、在延长的时段内维持所述装置内的细胞的高细胞存活率并且在所述装置周围和之中具有血管化和新组织形成的能力。

[0347] 实施例8

[0348] 影响设计的群集大小

[0349] 这个实施例描述群集大小可以如何影响设计。群集大小是指装载至所述装置中的细胞团块的大小。

[0350] 实施例9

[0351] ePTFE膜的变形条件

[0352] 这个实施例展示变形条件对ePTFE膜的结果。图41展示通过在360℃和6psi下进行热变形而形成(已成形;顶部)并且随后用树脂进行硬铸造以便截面成像(底部)的ePTFE细胞容纳装置。已成型的ePTFE膜不会呈现为保持其通道形状并且具有比节点多的原纤维结构。用树脂硬铸造的ePTFE膜呈现为在变形步骤之后保持其通道形状。

[0353] 实施例10

[0354] 两个平坦ePTFE膜的T-剥离试验

[0355] 这个实施例描述用于测试融合ePTFE膜的结合强度的烧结和非烧结ePTFE膜的T-剥离试验。图43展示通过ASTM T-剥离试验测得的断裂载荷(N)-根据用于在不同温度下在不同的时间长度(1秒、5秒、15秒)内融合的两个平坦ePTFE膜的薄膜拉伸试验的ASTM D882-08标准。所述ePTFE膜在融合之前在370℃下在7分钟内烧结(AS)或为非烧结的(AU)。如由DSC测量,烧结ePTFE膜的融合温度是约320℃至325℃,并且非烧结ePTFE膜的熔化温度是约340℃至350℃。两个平坦ePTFE膜是在从302℃至427℃范围内的各种温度下在1秒、5秒或15秒内融合在一起。在经历ASTM T-剥离试验之后,记录断裂或破坏载荷(N)。大体上,如与在接近0N至约1N的范围内的非烧结-非烧结膜(AU/AU)或在约0.2N至0.7N的范围内的非烧结-烧结膜(AU/AS)相比,烧结-烧结膜(AS/AS)之间的融合具有在接近0N至约0.3N的范围内的

最低的破坏载荷。大体上,AU/AU膜的融合具有较高的破坏载荷。大体上,破坏载荷随着融合温度增加而增加。大体上,具有至少一个非烧结膜导致较高的破坏载荷。

[0356] 实施例11

[0357] ePTFE装置的T-剥离试验

[0358] 这个实施例描述ePTFE装置的T-剥离试验。图38展示根据用于薄膜拉伸试验的ASTM D882-08标准用于ASTM T-剥离试验的工具。使用所述工具来测试融合的细胞容纳ePTFE装置并且展示破坏时的受测装置。所述图展示具有烧结和变形的第一膜以及平坦和非烧结的第二膜的ePTFE装置的应力-应变曲线,所述第一膜与所述第二膜是在474℃下在0.05秒内融合。所述ePTFE装置的破坏应变大于60%并且实现约0.4N的载荷,所述0.4N的载荷是具有更多融合面积的融合平坦膜的载荷的约78%。此应力-应变曲线论证了即便在高的拉伸应变下,融合位点仍被融合并且保持融合。

[0359] 实施例12

[0360] ePTFE装置的爆裂压力

[0361] 这个实施例描述测量细胞容纳装置的爆裂压力。为了测试所述装置的密封的强度,在每10秒1psi下用水填充所述装置,并且测量破坏压力或爆裂压力。图39展示为了进行爆裂压力测试而被填充的无框架的ePTFE细胞容纳装置以及ePTFE细胞容纳装置(eCAD)原型的破坏填充压力(psi)的图。对于PVDF原型,破坏爆裂压力是约10psi。对于ePTFE原型,破坏爆裂压力是约11psi。此爆裂压力远高于所述装置在典型填充条件下可能会经历的为约2psi的最大载荷压力。

[0362] 实施例13

[0363] 细胞容纳装置原型

[0364] 这个实施例描述细胞容纳装置的原型。图14展示具有扇形周边以及通道尺寸的变化以实现各种SA:V比的细胞容纳装置的呈现。依照图14,所述细胞容纳装置可以由总高度1801、内高度1802、膜厚度1803、内部间距1804、内径1805、通孔内径1806和通孔间距1807来表征。

[0365] 在一些实施方案中,总高度1801是约400μm至约1,600μm。在一些实施方案中,总高度1801是至少约400μm。在一些实施方案中,总高度1801是至多约1,600μm。在一些实施方案中,总高度1801是约400μm至约600μm、约400μm至约850μm、约400μm至约1,000μm、约400μm至约1,200μm、约400μm至约1,400μm、约400μm至约1,600μm、约600μm至约850μm、约600μm至约1,000μm、约600μm至约1,200μm、约600μm至约1,400μm、约600μm至约1,600μm、约850μm至约1,000μm、约850μm至约1,200μm、约850μm至约1,400μm、约850μm至约1,600μm、约1,000μm至约1,200μm、约1,000μm至约1,400μm、约1,000μm至约1,600μm、约1,200μm至约1,400μm、约1,200μm至约1,600μm,或约1,400μm至约1,600μm。在一些实施方案中,总高度1801是约400μm、约600μm、约850μm、约1,000μm、约1,200μm、约1,400μm或约1,600μm。在一些实施方案中,内高度1802是约300μm至约1,200μm。在一些实施方案中,内高度1802是至少约300μm。在一些实施方案中,内高度1802是至多约1,200μm。在一些实施方案中,内高度1802是约300μm至约400μm、约300μm至约650μm、约300μm至约800μm、约300μm至约1,000μm、约300μm至约1,200μm、约400μm至约650μm、约400μm至约800μm、约400μm至约1,000μm、约400μm至约1,200μm、约650μm至约800μm、约650μm至约1,000μm、约650μm至约1,200μm、约800μm至约1,000μm、约800

μm至约1,200μm,或约1,000μm至约1,200μm。在一些实施方案中,内高度1802是300μm、约400μm、约650μm、约800μm、约1,000μm或约1,200μm。

[0366] 在一些实施方案中,膜厚度1803是约50μm至约250μm。在一些实施方案中,膜厚度1803是至少约50μm。在一些实施方案中,膜厚度1803是至多约250μm。在一些实施方案中,膜厚度1803是约50μm至约75μm、约50μm至约100μm、约50μm至约125μm、约50μm至约150μm、约50μm至约175μm、约50μm至约200μm、约75μm至约100μm、约75μm至约125μm、约75μm至约150μm、约75μm至约175μm、约75μm至约200μm、约100μm至约125μm、约100μm至约150μm、约100μm至约175μm、约100μm至约200μm、约125μm至约150μm、约125μm至约175μm、约125μm至约200μm、约150μm至约175μm、约150μm至约200μm,或约175μm至约200μm。在一些实施方案中,膜厚度1803是约50μm、约75μm、约100μm、约125μm、约150μm、约175μm、约200μm或约250μm。

[0367] 在一些实施方案中,内部间距1804是约40μm至约500μm。在一些实施方案中,内部间距1804是至少约40μm。在一些实施方案中,内部间距1804是至多约500μm。在一些实施方案中,内部间距1804是约40μm至约60μm、约40μm至约80μm、约40μm至约100μm、约40μm至约150μm、约40μm至约200μm、约40μm至约270μm、约40μm至约350μm、约40μm至约400μm、约40μm至约500μm、约60μm至约80μm、约60μm至约100μm、约60μm至约150μm、约60μm至约200μm、约60μm至约270μm、约60μm至约350μm、约60μm至约400μm、约60μm至约500μm、约80μm至约100μm、约80μm至约150μm、约80μm至约200μm、约80μm至约270μm、约80μm至约350μm、约80μm至约400μm、约80μm至约500μm、约100μm至约150μm、约100μm至约200μm、约100μm至约270μm、约100μm至约350μm、约100μm至约400μm、约100μm至约500μm、约150μm至约200μm、约150μm至约270μm、约150μm至约350μm、约150μm至约400μm、约150μm至约500μm、约200μm至约270μm、约200μm至约350μm、约200μm至约400μm、约200μm至约500μm、约270μm至约350μm、约270μm至约400μm、约270μm至约500μm、约350μm至约400μm、约350μm至约500μm,或约400μm至约500μm。在一些实施方案中,内部间距1804是约40μm、约60μm、约80μm、约100μm、约150μm、约200μm、约270μm、约350μm、约400μm或约500μm。

[0368] 在一些实施方案中,内径1805是约300μm至约1,600μm。在一些实施方案中,内径1805是至少约300μm。在一些实施方案中,内径1805是至多约1,600μm。在一些实施方案中,内径1805是约300μm至约500μm、约300μm至约700μm、约300μm至约900μm、约300μm至约1,100μm、约300μm至约1,300μm、约300μm至约1,600μm、约500μm至约700μm、约500μm至约900μm、约500μm至约1,100μm、约500μm至约1,300μm、约500μm至约1,600μm、约700μm至约900μm、约700μm至约1,100μm、约700μm至约1,300μm、约700μm至约1,600μm、约900μm至约1,100μm、约900μm至约1,300μm、约900μm至约1,600μm、约1,100μm至约1,300μm、约1,100μm至约1,600μm,或约1,300μm至约1,600μm。在一些实施方案中,内径1805是约300μm、约500μm、约700μm、约900μm、约1,100μm、约1,300μm或约1,600μm。

[0369] 在一些实施方案中,通孔内径1806是约100μm至约600μm。在一些实施方案中,通孔内径1806是至少约100μm。在一些实施方案中,通孔内径1806是至多约600μm。在一些实施方案中,通孔内径1806是约100μm至约200μm、约100μm至约300μm、约100μm至约400μm、约100μm至约500μm、约100μm至约600μm、约200μm至约300μm、约200μm至约400μm、约200μm至约500μm、约200μm至约600μm、约300μm至约400μm、约300μm至约500μm、约300μm至约600μm、约400μm至约500μm、约400μm至约600μm,或约500μm至约600μm。在一些实施方案中,通孔内径1806是

约100μm、约200μm、约300μm、约400μm、约500μm或约600μm。

[0370] 在一些实施方案中,通孔间距1807是约100μm至约400μm。在一些实施方案中,通孔间距1807是至少约100μm。在一些实施方案中,通孔间距1807是至多约400μm。在一些实施方案中,通孔间距1807是约100μm至约200μm、约100μm至约300μm、约100μm至约400μm、约200μm至约300μm、约200μm至约400μm,或约300μm至约400μm。在一些实施方案中,通孔间距1807是约100μm、约200μm、约300μm或约400μm。

[0371] 在一个实施例中,所述装置可以具有内径1805为800μm并且内高度1802为650μm的通道1810以及通孔内径1806为300μm的通孔1820。这个装置可以具有为850μm的总高度1801、100μm的膜厚度1803以及通道1810之间的为270μm的内部间距1804。这个装置可以具有为77cm^{-1}的SA:V比。在另一个实施例中,所述装置可以具有内径1805为650μm并且内高度1802为650μm的通道1810以及通孔内径为400μm的通孔1820。这个装置可以具有为850μm的总高度1801、100μm的膜厚度1803以及通道1810之间的为80μm的内部间距1804。这个装置可以具有为138cm^{-1}的SA:V比。可以调整通道1810的尺寸和间距以实现不同的SA:V比。所述装置可以具有约200μm的通孔间距1807。

[0372] 实施例14

[0373] 人类装置原型

[0374] 这个实施例描述组装至框架上以便人类使用的细胞容纳装置的原型。图40展示组装至框架上以便人类使用的三个细胞容纳装置的原型。所述细胞容纳装置的形状可以是六边形。所述框架可以具有约26.9mm x 75.6mm的尺寸并且形状可以是卵形的,其中在细胞容纳装置之间的空间中具有孔眼。所述细胞容纳装置可以是约850μm厚,具有20cm^2的占地面积。组装后的装置可以保持具有约350μL的细胞质量体积的约400百万个细胞。这些细胞可以能够产生胰岛素。

[0375] 实施例15

[0376] 膜的表面修改

[0377] 这个实施例描述修改膜表面的方法。可以处理膜以在具有疏水性表面的膜上赋予亲水性质。可以通过交联具有亲水性质的聚合物来修改膜的表面。所述聚合物还可以是生物相容性的并且在膜上形成生物相容性涂层。在一个实施例中,可以在热引发聚合过程中以过硫酸铵(APS)引发剂将丙烯酸羟丙酯(HPA)与四甘醇二丙烯酸酯(TEGDA)交联至膜上。图41展示用于在膜的表面上形成亲水性涂层的方案的实例。将ePTFE装置浸泡在100%乙醇中并且随后浸泡在30%乙醇中3分钟。将所述装置浸泡在30%乙醇中的3%HPA、2%TEGDA、1%APS中5分钟并且从室温加热至80℃。随后,将所述装置在100%乙醇中煮5分钟、浸泡在Milli-Q水或超纯水中30分钟,并且进行干燥。图38展示在亲水性涂层处理浸泡在水中之后的ePTFE细胞容纳装置。图41展示在表面修改之后的ePTFE装置的电子显微照片。

[0378] 实施例16

[0379] 所述装置的点直径和密度

[0380] 这个实施例描述所述装置的点直径和密度(例如,中心至中心间距)。所述粘合点建置在2个层中。用手翻转所述装置以产生用于在细胞填充期间限制所述装置的厚度的粘合点的图案。在2个连续层中沉积37个点的图案,每个点直径是约1.25mm,中心至中心间距是3.3mm。首先,通过在0.05秒的施加中施加粘合剂并且使每个点单独地固化1秒来在膜上

形成所述图案。用0.03秒施配时间来在第一图案的顶部上施加较小的第二层,并且使所述第二层为未固化的。随后如本文中所描述放置周边粘合剂,并且通过机器视觉将膜放置于未固化粘合剂的顶部上。在1秒的侵入时间之后,通过首先固化周边并且随后扫掠内部区域以分别使点图案固化28秒和112秒来使整个组件固化。随后从组装平台手动地移除完成的装置并且将其放置于二级容器中以便在37℃下在2个小时内进行后组装热固化。

[0381] 实施例17

[0382] 装置的点直径和填充的参数

[0383] 这个实施例描述具有各种点配置的装置的填充体积。点直径和密度(例如,中心至中心间距)可以通过产生一连串列来影响容许填充体积。如实施例16中所描述,所述装置被制备为具有各种点配置。所述装置被制备为具有成某点图案,每个点直径约1.25mm并且点间距是2.6mm、3.3mm或4.4mm,其中一个点的中心与其相邻点的中心相隔点间距距离来放置。对于相同尺寸的装置,具有较短的点间距的装置可能具有比具有较长点间距的装置高的点密度。由于所述装置具有相同的点直径和装置尺寸,因此具有较短的点间距的装置可以具有比具有较长的点间距的装置小的可用于填充的内部体积。随后,在装置外部无约束或具有外部约束时,对所述装置装载细胞悬液。所述外部约束可以防止装置的膜远离彼此向外扩展。图2展示装载至装置中的细胞的量随着点间距和约束的存在而改变。在点间距减小时,装载少量的细胞。细胞量是从点间距为4.4mm并且在无约束的情况下装载的装置中的$108x10^6$个细胞减少为在点间距为2.6mm并且在具有外部约束的情况下装载的装置中的$42x10^6$个细胞的细胞量。对于具有相同点间距的装置,当在具有外部约束的情况下装载时,装载至所述装置中的较大量细胞减少。

[0384] 实施例18

[0385] 细胞容纳装置上的粘合点

[0386] 在细胞容纳装置上产生点的过程中,可以用手翻转所述装置以产生用于在细胞填充期间限制所述装置的厚度的粘合点的图案。举例来说,在2个连续层中沉积37个点的图案,每个点直径是约1.25mm,中心至中心间距是3.3mm。首先,通过在0.05秒的施加中施加粘合剂并且使每个点单独地固化1秒来在膜上形成所述图案。用0.03秒施配时间来在第一图案的顶部上施加较小的第二层,并且使所述第二层为未固化的。随后将周边粘合剂放置至膜上,并且通过机器视觉将膜放置于未固化粘合剂的顶部上。在1秒的侵入时间之后,通过首先固化周边并且随后扫掠内部区域以分别使点图案固化28秒和112秒来使整个组件固化。随后从组装平台手动地移除完成的装置并且将其放置于二级容器中以便在37℃下在2个小时内进行后组装热固化。

[0387] 实施例19

[0388] 超薄装置的活体内植入

[0389] 这个实施例描述超薄细胞容纳装置到NOD scid伽马(NSG)小鼠模型(免疫缺陷小鼠模型)中的植入。在NGS小鼠中诱发糖尿病,其中如图61中所示,小鼠的血糖水平升高到400mg/dL以上。在糖尿病诱发之后,将超薄装置植入于小鼠的附睾脂肪垫中。图61A展示所植入的超薄装置的实施例。这些所植入的超薄装置包括具有亲水性涂层的高通量ePTFE膜以及8百万个SC胰岛细胞。在超薄装置的植入之后,如图61中所示,在90天内所有测试小鼠体内的血糖水平减小至约100mg/dL并且接近于在糖尿病诱发之前的水平,直到移除或移出

所述超薄装置为止。通过组织学来分析所移出的超薄装置。图62B和图62C展示在植入于NSG小鼠模型中90天之后在所述装置内(包括所述装置的核心)的高的细胞密度。填充有胰岛细胞的超薄装置可以植入于糖尿病受试者体内并且在延长的时段内使受试者体内的血糖水平降低并正常化。

[0390] 实施例20

[0391] AS-1超薄装置的活体内植入

[0392] 这个实施例描述在体内植入于小鼠模型中30天和3个月之后超薄装置内的细胞的条件。图62展示在体内植入于小鼠模型中30天之后细胞填充的超薄装置的组织切片的低放大倍数图像。所述超薄装置由AS-1膜制成并且填充有被称作SEM-01的SC-胰岛细胞。图63展示所述组织切片的高放大倍数图像。在体内30天之后所述细胞在所述装置中均匀分布并且存活。

[0393] 实施例21

[0394] 超薄装置中的内分泌细胞的活体内植入

[0395] 这个实施例描述在体内植入于小鼠模型中3个月之后超薄装置中的内分泌细胞的细胞原型。图64展示在囊封并且填充至细胞容纳装置中之前的内分泌细胞的微团块。图65展示在体内植入于小鼠中3个月之后填充有内分泌细胞的微团块的超薄装置的染色的组织学图像。蓝色染色指示细胞核,橙色-褐色染色指示C肽的存在,并且粉红色染色指示胰高血糖素的存在。图64中的微团块中的橙色-褐色和红色染色指示分泌C肽和胰高血糖素的活性内分泌细胞的存在。图65中的微团块中的橙色-褐色和粉红色染色指示在体内植入3个月期间超薄装置中的内分泌细胞保持存活和活性并且维持其内分泌原型,分泌C肽和胰高血糖素。

[0396] 实施例22

[0397] 用超薄装置进行的腹膜内葡萄糖耐量试验

[0398] 这个实施例描述用超薄装置的各种配置进行的腹膜内葡萄糖耐量试验。图66展示植入有内分泌细胞或内分泌细胞填充的超薄装置的小鼠体内的血清C肽的水平和总胰岛素含量。试验组是被膜下植入的D601mcRA2内分泌细胞(组A)、具有AS-1膜和填充有D601细胞的超薄装置(组B)以及具有A类ePTFE膜和填充有D601细胞的超薄装置(组C)。将所述细胞或装置植入于小鼠体内并经历腹膜内葡萄糖耐量试验。测量基线(蓝色)时以及在30分钟葡萄糖刺激(橙色)下的血清C肽水平以及测量移植物中的总胰岛素含量。所有的组都展示在葡萄糖刺激下血清C肽水平的增加,指示通过葡萄糖刺激的胰岛素产生。组A在基线时具有约100pM的血清C肽水平并且在葡萄糖刺激下具有约250pM的血清C肽水平,并且具有约700μg的总胰岛素含量。组B在基线时具有约100pM的血清C肽水平并且在葡萄糖刺激下具有约200pM的血清C肽水平,并且具有约500μg的总胰岛素含量。组C在基线时具有约50pM的血清C肽水平并且在葡萄糖刺激下具有约600pM的血清C肽水平,并且具有约550μg的总胰岛素含量。这个实施例展示使用如通过增加的血清C肽水平测量的胰岛素产生的增加来进行胰岛素控制的证据。

[0399] 实施例23

[0400] 裸小鼠模型中的宿主-超薄装置相互作用

[0401] 这个实施例描述在装置植入于裸小鼠模型中之后的宿主-超薄装置相互作用。图

67展示在裸小鼠中的腹膜前位点处3个月之后的包括有涂层的选择性渗透膜并填充有SC-胰岛细胞的超薄装置的移出物的H&E染色图像。所述图像展示具有选择性渗透膜的超薄装置中由于缺少巨噬细胞和巨噬细胞融合以及血管再生而减轻异物反应(FBR),所述选择性渗透膜具有亲水性涂层。所述图像还展示宿主组织从超薄装置的内部分离以及所述装置内的存活细胞的浓度。

[0402] 实施例24

[0403] 填充有SC-胰岛细胞的所植入装置中的细胞存活性和原型

[0404] 这个实施例描述在填充有SC-胰岛细胞的超薄装置植入于裸小鼠模型中12周之后的细胞存活性和原型的维持。图68展示在植入于裸小鼠模型中的腹膜前位点处12周之后填充有16百万个SC-胰岛细胞的超薄装置的H&E染色图像。所述图像展示在体内12周之后的装置核心中的高水平的细胞存活性。图69展示在将葡萄糖施用腹膜腔之后在植入有填充有SC-胰岛细胞的超薄装置的4个不同小鼠体内在60分钟内的血清C肽水平。血清C肽随着时间过去在所述四个小鼠中从0分钟时的约30pM至100pM增加至约1000pM或超过1000pM。这指示植入于小鼠中的超薄装置中的SC-胰岛细胞是活性的并且维持其产生胰岛素的能力。

[0405] 实施例25

[0406] 植入于免疫活性小鼠模型中的超薄装置的生物相容性

[0407] 这个实施例描述植入于免疫活性黑色6小鼠模型中的具有AS-1膜的超薄装置的生物相容性。将涂布有AS-1膜的空的小鼠大小的超薄装置皮下放置于黑色6小鼠中以评估对超薄装置的材料的基线宿主反应。在1个月之后,针对根据宿主组织和细胞对装置完整性的维持并且针对异物反应(FBR)来评估所述装置。图70A和图84B展示在装置内部细胞的缺少以及FBR的缺少。FBR已被描述为第一个月内达到峰值(Beets,1998)。所述图像指示在体内时维持所述装置的完整性并且装置材料和涂层是生物相容的并且不会引起FBR。

[0408] 实施例26

[0409] 超薄装置在糖尿病NSG小鼠模型中的植入

[0410] 这个实施例描述具有AS-1膜和囊封的大鼠胰岛细胞的超薄装置在糖尿病NSG小鼠模型中的植入。将具有AS-1膜并且填充有400IEQ大鼠胰岛细胞的超薄装置植入于糖尿病NSG小鼠中90天。图71展示在体内90天之后的具有存活的、完好无缺的大鼠胰岛细胞的超薄装置的H&E染色图像。图72展示在超薄装置植入之前和90天之后的血糖水平。在诱发糖尿病之后,对动物施用胰岛素小丸以在实验的前10天至20天内控制血糖。在植入超薄装置(被标为“移植物”)之后,在植入90天之后,血糖水平从超过400mg/dL减小至约100mg/dL至约300mg/dL之间。在所述装置从小鼠移出之后,血糖水平增加。这指示所植入的超薄装置可以提供延长的葡萄糖控制。

[0411] 实施例27

[0412] 超薄装置的细胞填充

[0413] 图87和图88展示超薄装置的各种配置。被设计用于植入于小鼠模型中的超薄装置可以填充有8百万个细胞并且在所述装置的中心具有融合点。被设计用于人类植入的超薄装置可以不具有融合点或点阵列并且填充有133百万个细胞。

[0414] 实施例28

[0415] 具有点的超薄装置的质量流率

[0416] 图75A展示具有点焊的阵列的用于人类植入的超薄装置,所述点焊提供用于在装置被填充时防止所述装置的两个膜远离彼此弯曲的粘合约束。图75B展示具有多孔金属压板以为超薄装置提供外部约束以在所述装置被填充时减少所述装置的两个膜远离彼此弯曲的设置。所述外部多孔约束可以用于填充任何细胞容纳装置,包括超薄装置以及具有点焊的超薄装置。图77展示在具有或不具有外部多孔约束的情况下从具有3.3mm点间距的用于人类植入的超薄装置的填充中测量的质量流率。以cm^3/分钟或标准毫升每分钟(sccm)为单位测量的质量流率在具有或不具有外部多孔约束的情况下是类似的,在约10秒时达到约7.5或8sccm的峰值并且随时间过去而减小。在达到初始峰值之后,质量流率在不具有外部多孔约束的情况下稍高。图78展示与图75A中所示的装置类似的在具有粘合约束的整个超薄装置内的细胞分布的H&E染色图像。这论证了在整个装置内均匀地填充具有粘合约束的装置的能力。

[0417] 实施例29

[0418] 不具有点或具有点的超薄装置的细胞填充

[0419] 这个实施例描述不具有点或具有点的超薄装置的细胞填充。图79A和图79B展示在所述装置内不具有点(A)和具有3.3mm点阵列矩阵(B)的六边形超薄装置的两个配置。图80展示可以填充不具有点(如图79A中)以及具有3.3mm点阵列矩阵(如图79B中)的单个超薄装置的细胞的量。不具有点的装置可以填充有约120百万个细胞,并且具有3.3mm点矩阵的装置可以填充有约80百万个细胞。这论证了可以使用点阵列矩阵来调整细胞装载并且在用细胞填充所述装置期间约束所述装置的膜扩展或弯曲。

[0420] 实施例30

[0421] 具有约束的超薄装置的细胞填充

[0422] 这个实施例描述具有或不具有多孔约束的超薄装置的细胞填充。图81A和图81B展示在不具有任何约束的情况下填充(A)以及在具有通过400μm间隔区间隔开的多孔压板的情况下填充(B)的具有3.3mm点阵列矩阵的六边形超薄装置的两种配置。图82展示在不具有任何约束(如在图81A中)以及在具有多孔约束(如在图81B中)的情况下可以填充单个超薄装置的细胞的量。不具有任何约束的装置可以填充有约87百万个细胞,并且具有多孔约束的装置可以填充有约80百万个细胞。这论证了多孔约束可以在装置的填充期间减少膜扩展和弯曲。所述约束还可以通过使用在多孔约束之间具有目标距离的间隔区来进行调整。

[0423] 实施例31

[0424] 小型猪模型中的活体内植入

[0425] 这个实施例描述人类大小的超薄装置的小型猪植入研究。十个小型猪在腹膜前或皮下位点处植入有空的超薄装置,或填充有SC-胰岛细胞(SEM-01)或猪胰岛的超薄装置。图83A展示植入于小型猪体内的采取人类单个模块设计的具有2.6mm点间距的超薄装置的实施例。图83B展示小型猪体内的在远离中线约3英寸并且避开肋骨缘的目标腹膜前或皮下植入位点。图83C展示使用Bovie电烙器进行的皮下解剖以为装置的植入作准备。图83D展示用发光牵引器进行的腹膜前解剖以为装置的植入作准备。可以针对不同的植入方法而制定对植入位点的解剖。图84A展示超薄装置的皮下植入的实例。图84B展示超薄装置的腹膜前放置的实例。图85展示在超薄装置的皮下植入(SQ)和腹膜前植入(PP)之后2周的小型猪的实例。所述图像没有展示在植入位点周围发炎的明确证据,并且动物没有展现出难受或疼痛

的迹象。

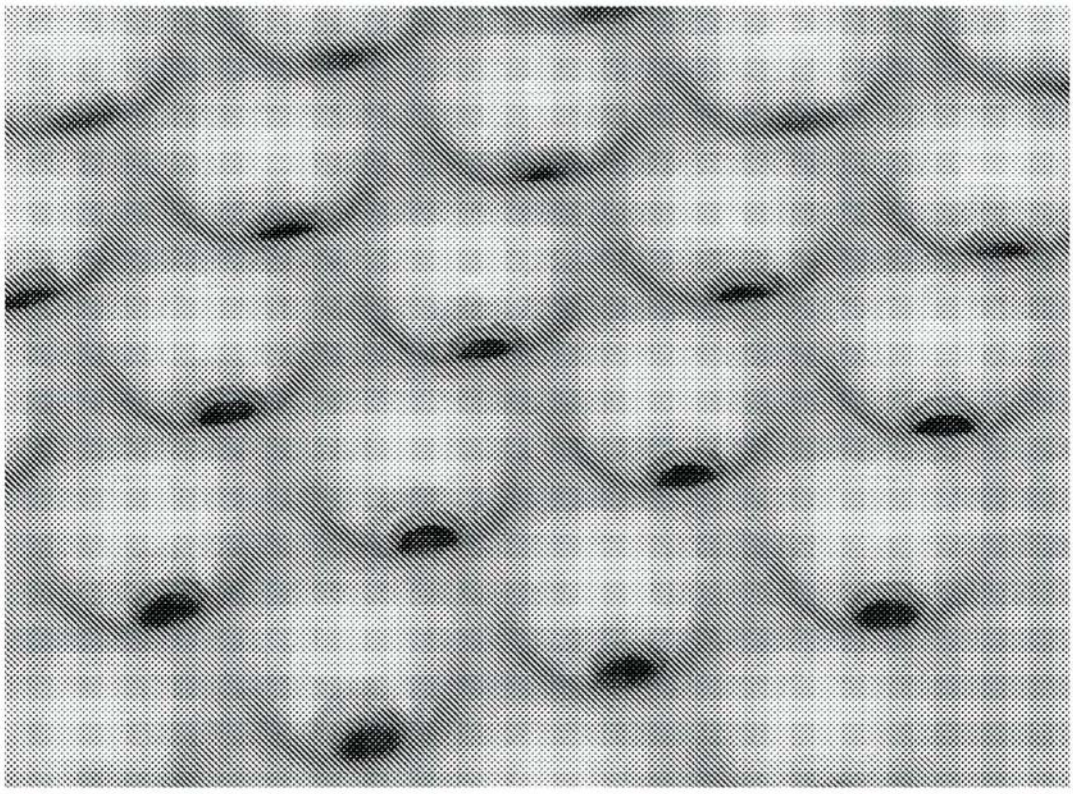


图1

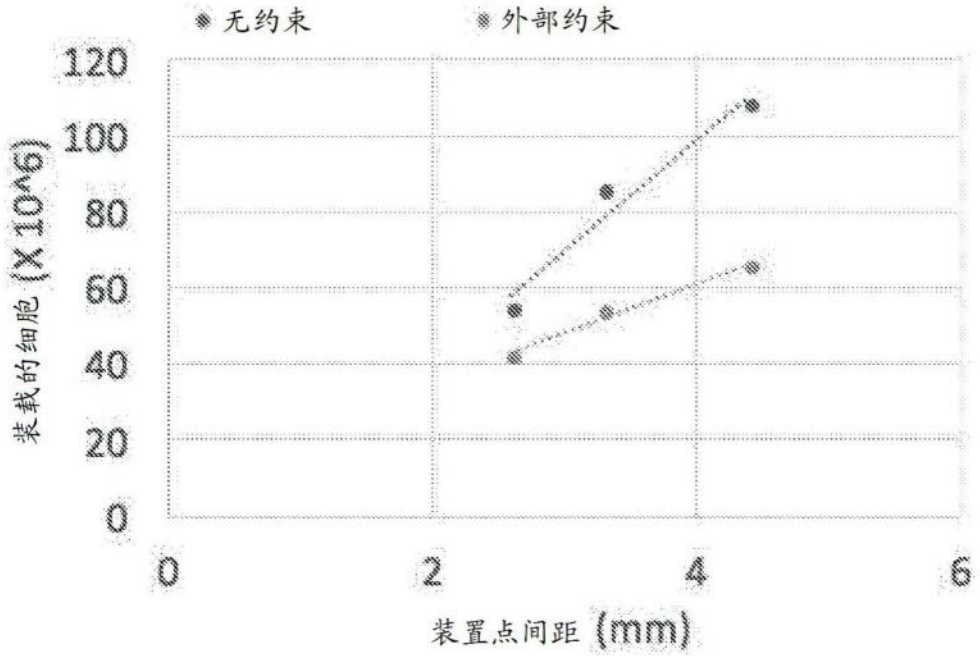


图2

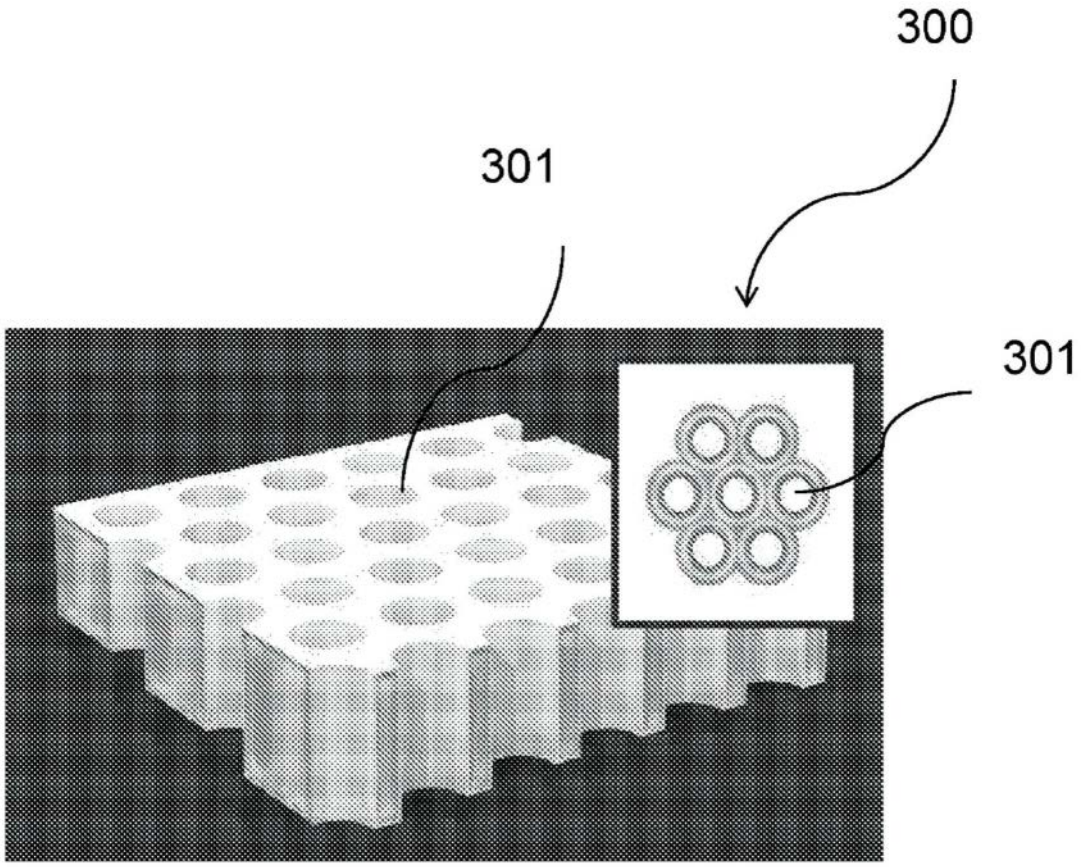


图3

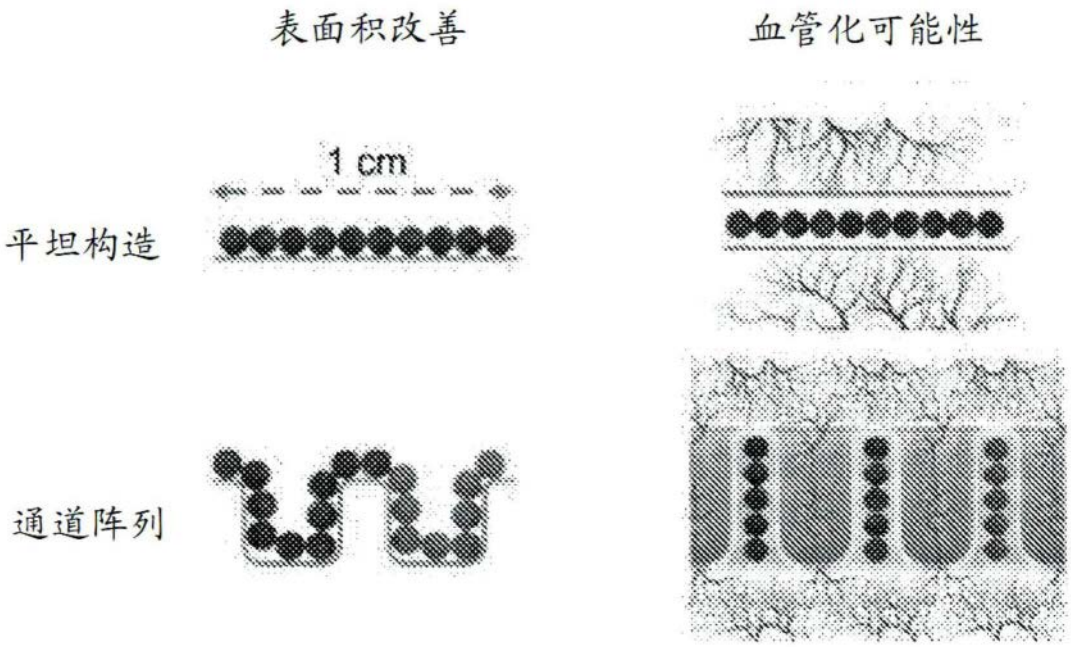


图4

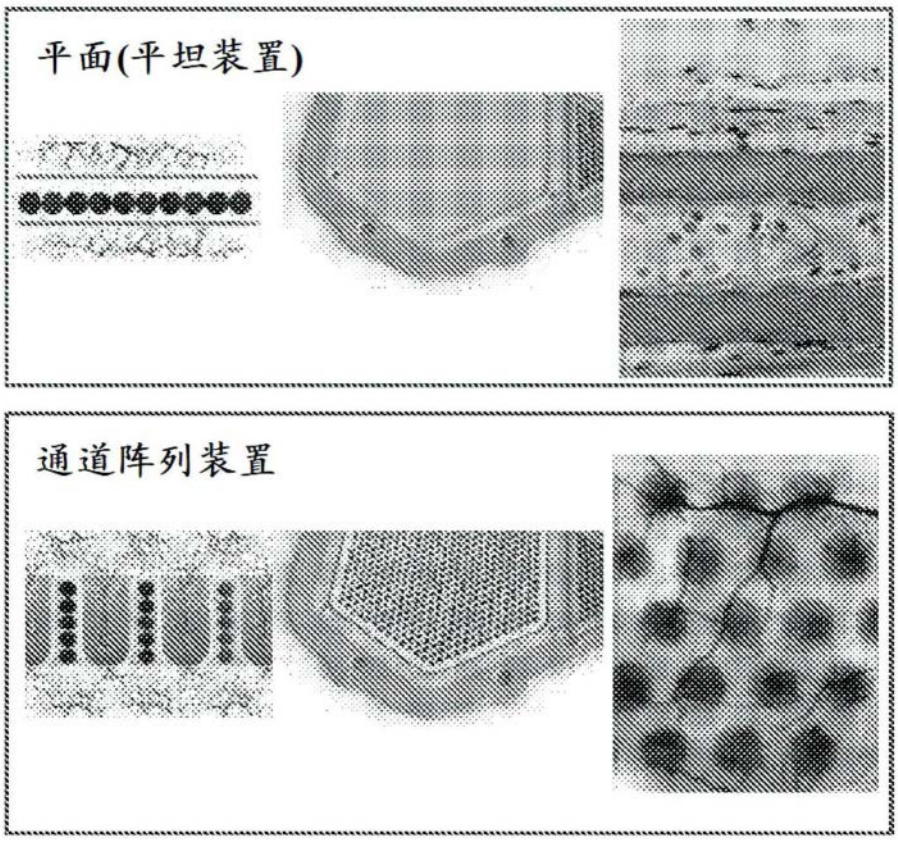


图5

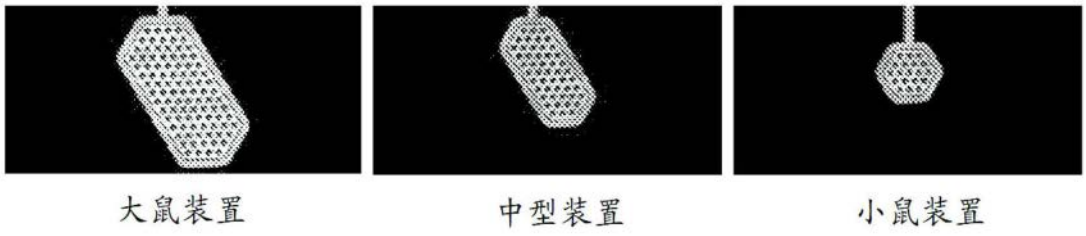


图6

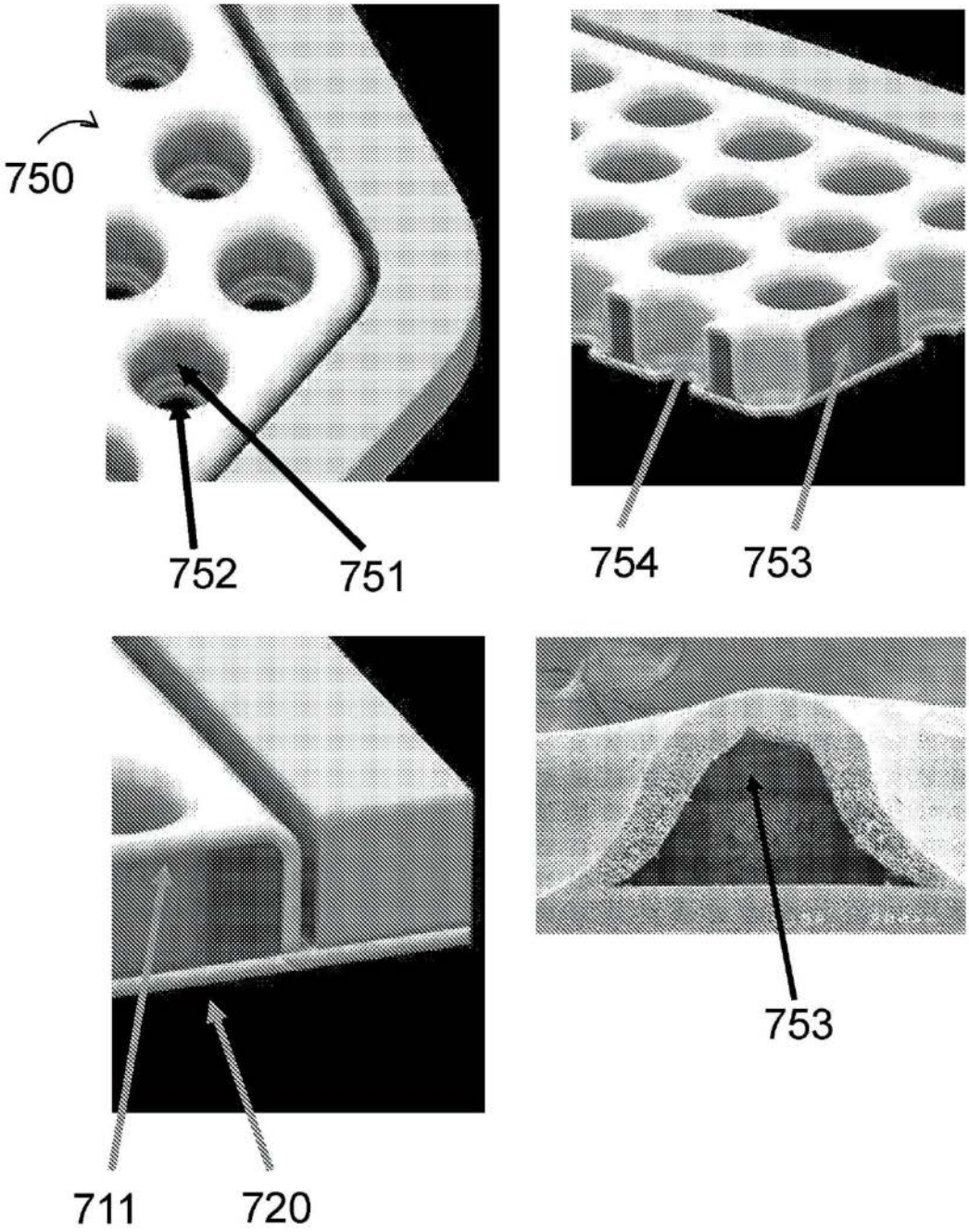


图7

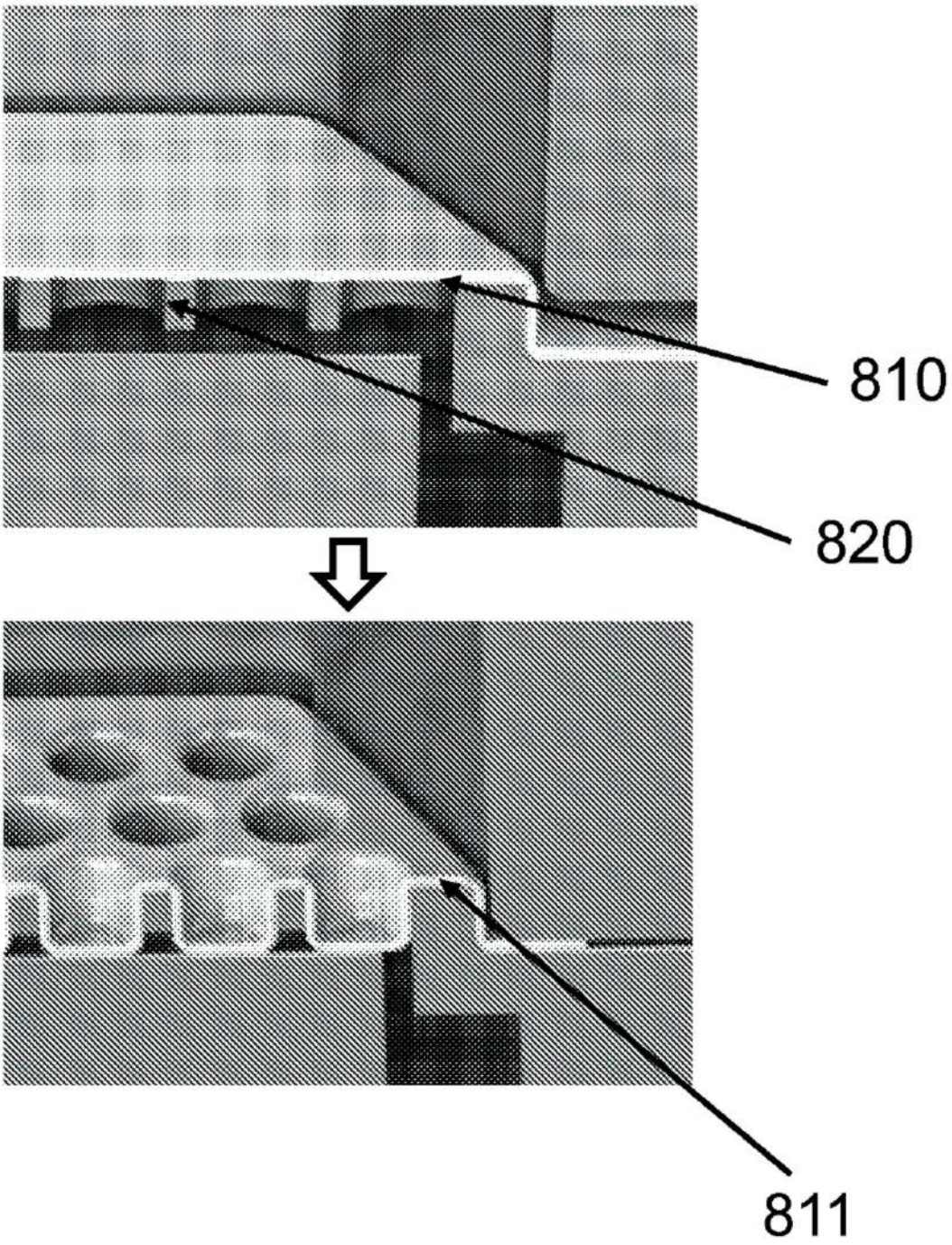
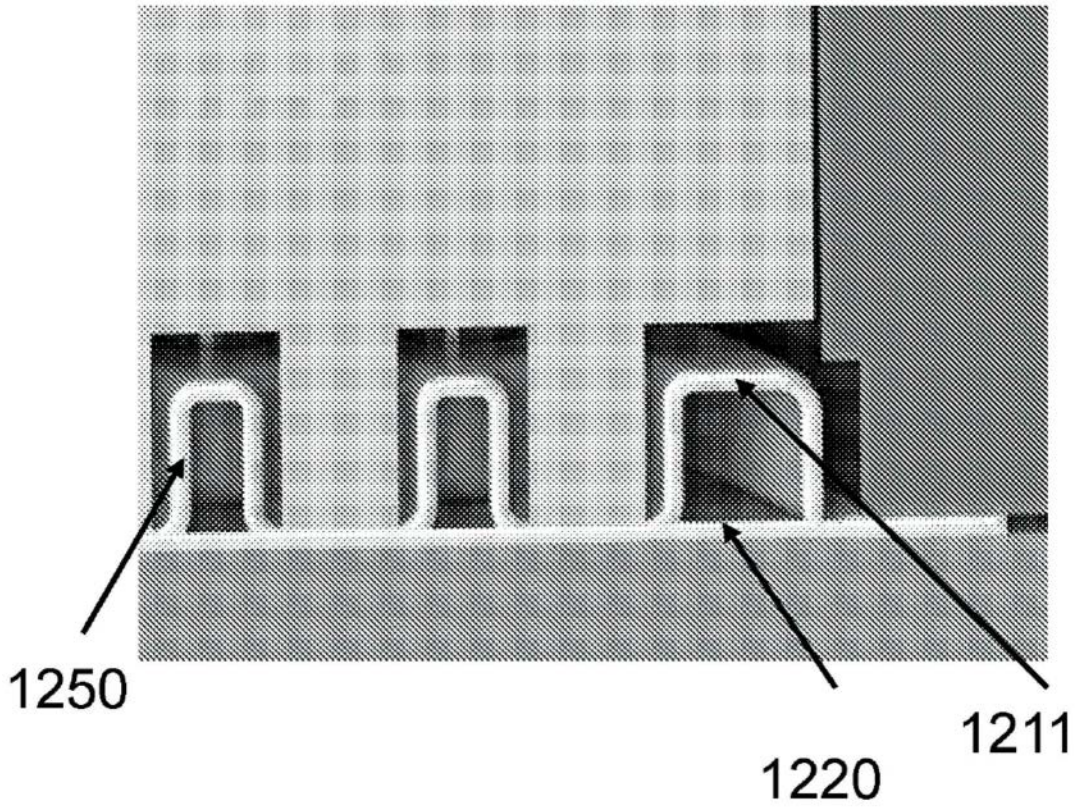


图8



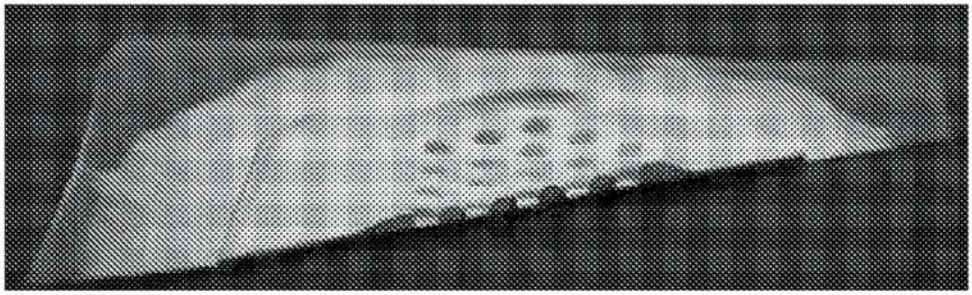


图9

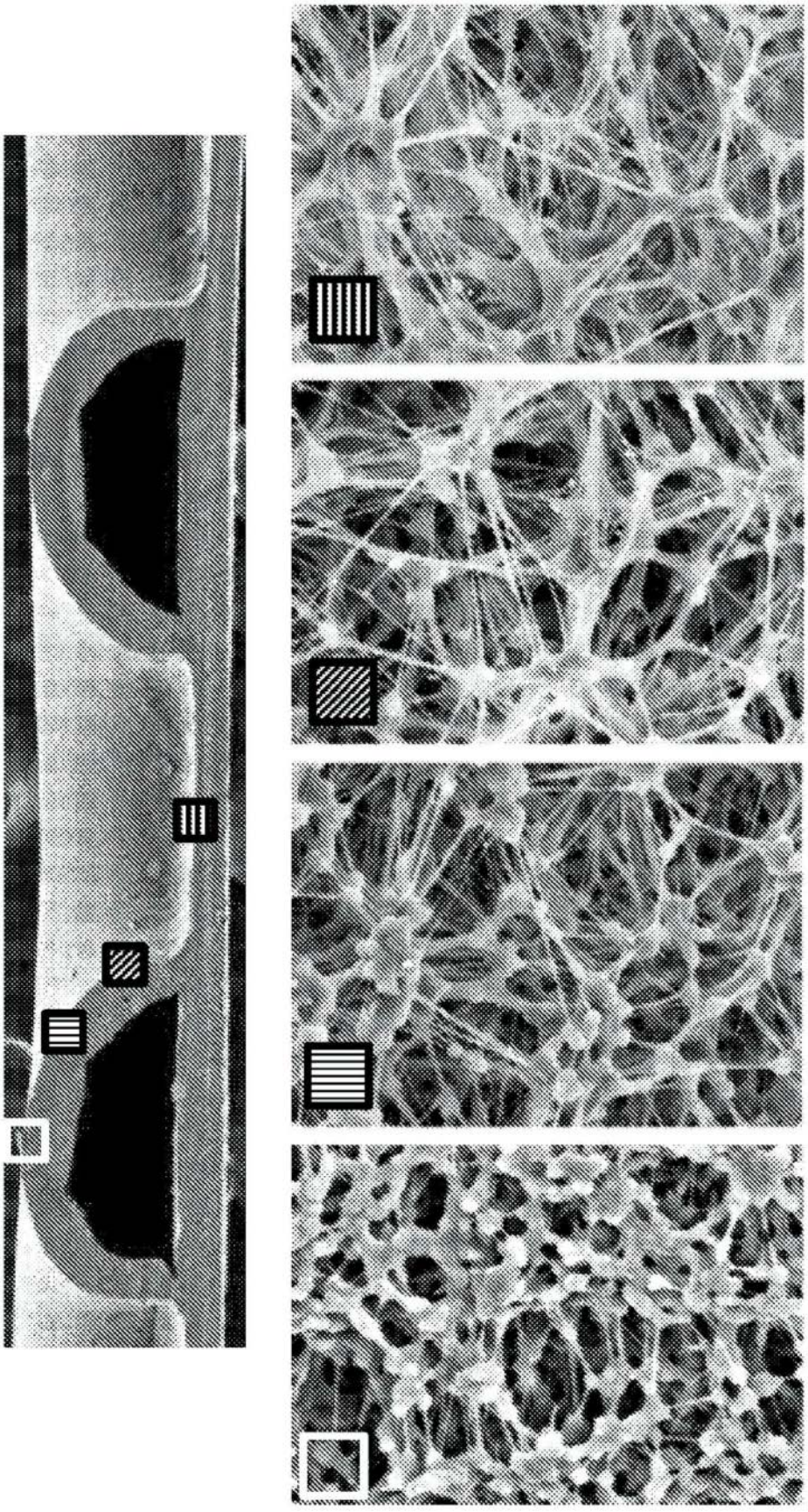


图10

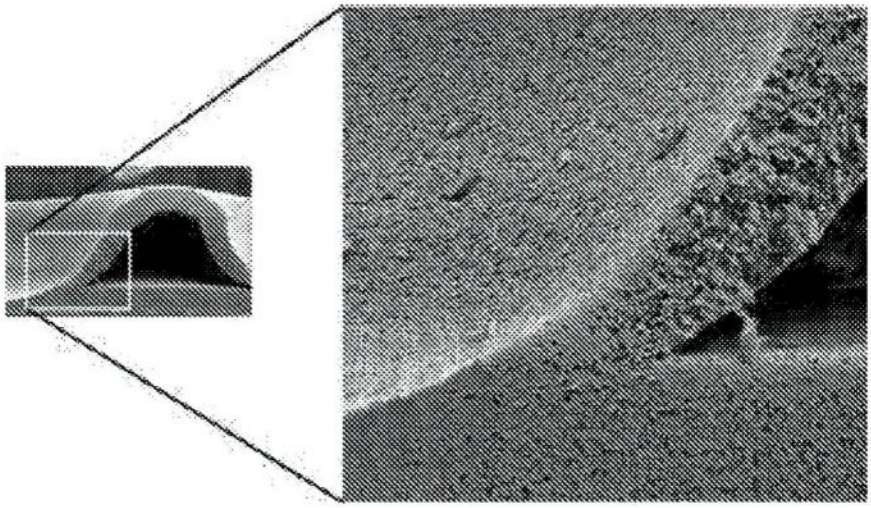


图11

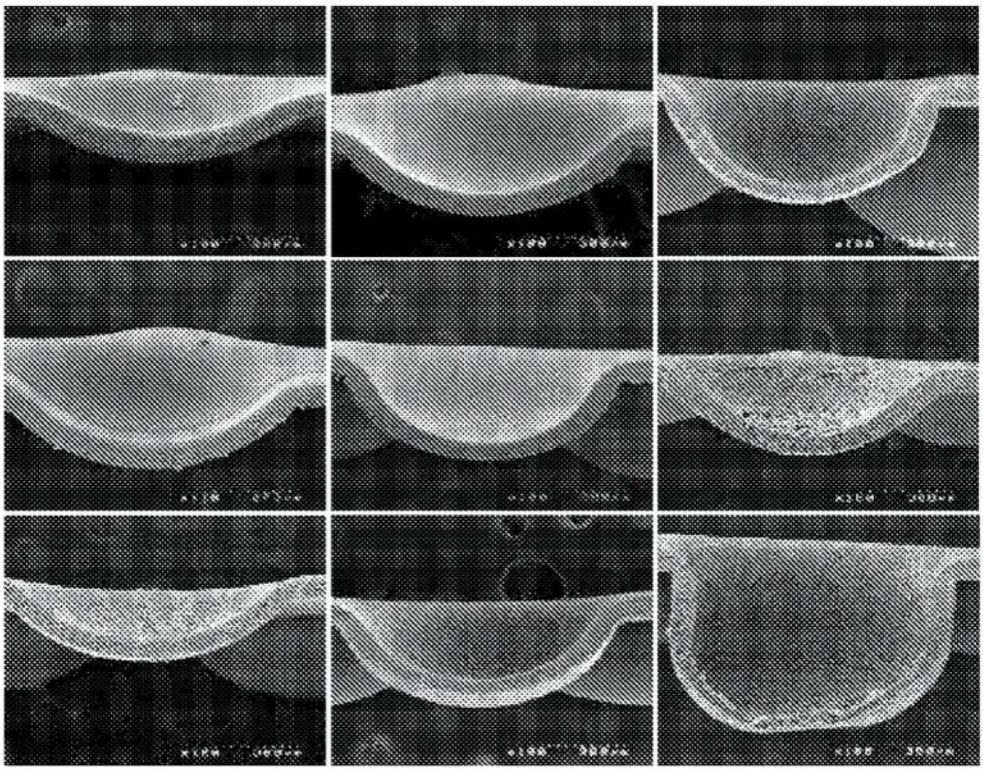


图12

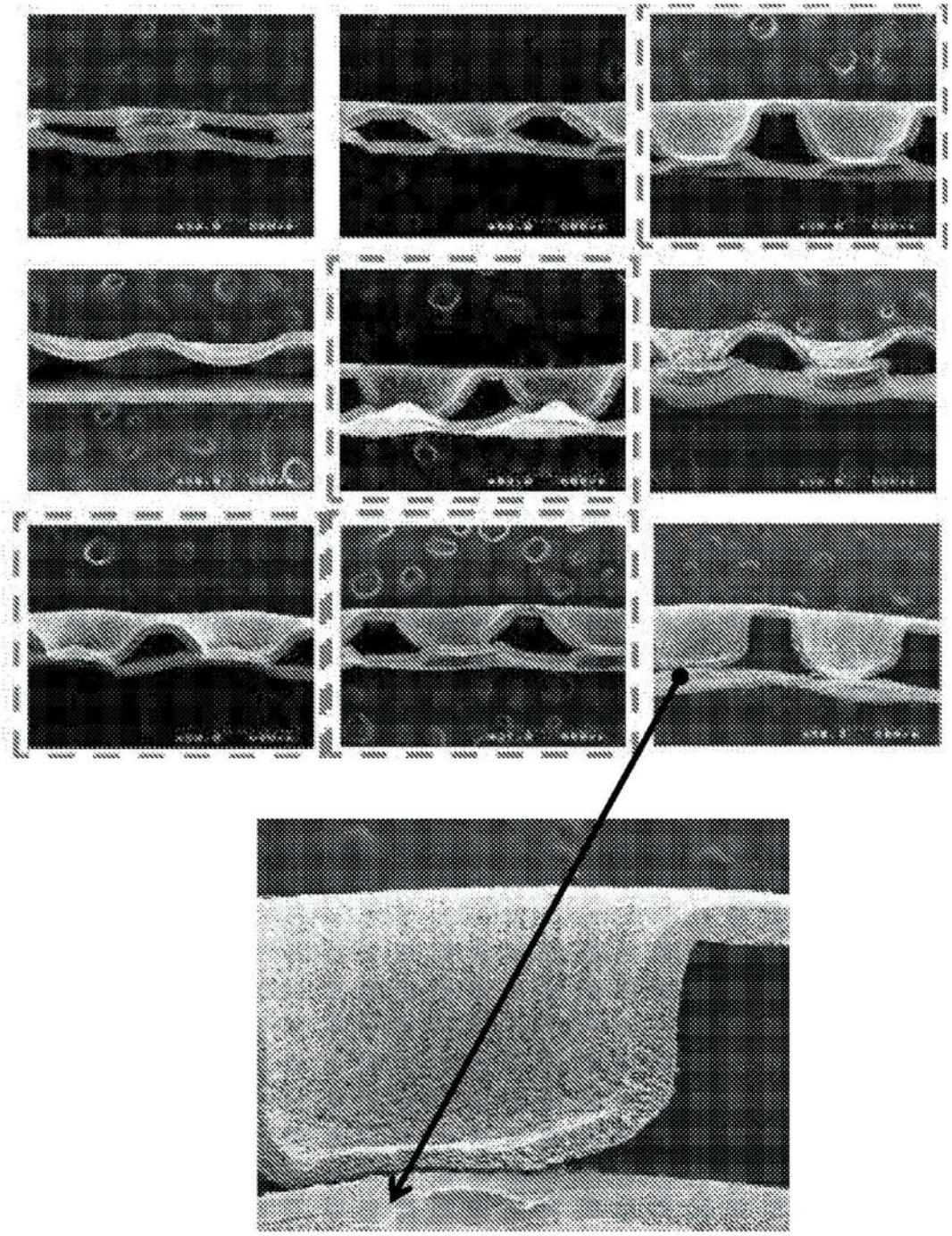


图13

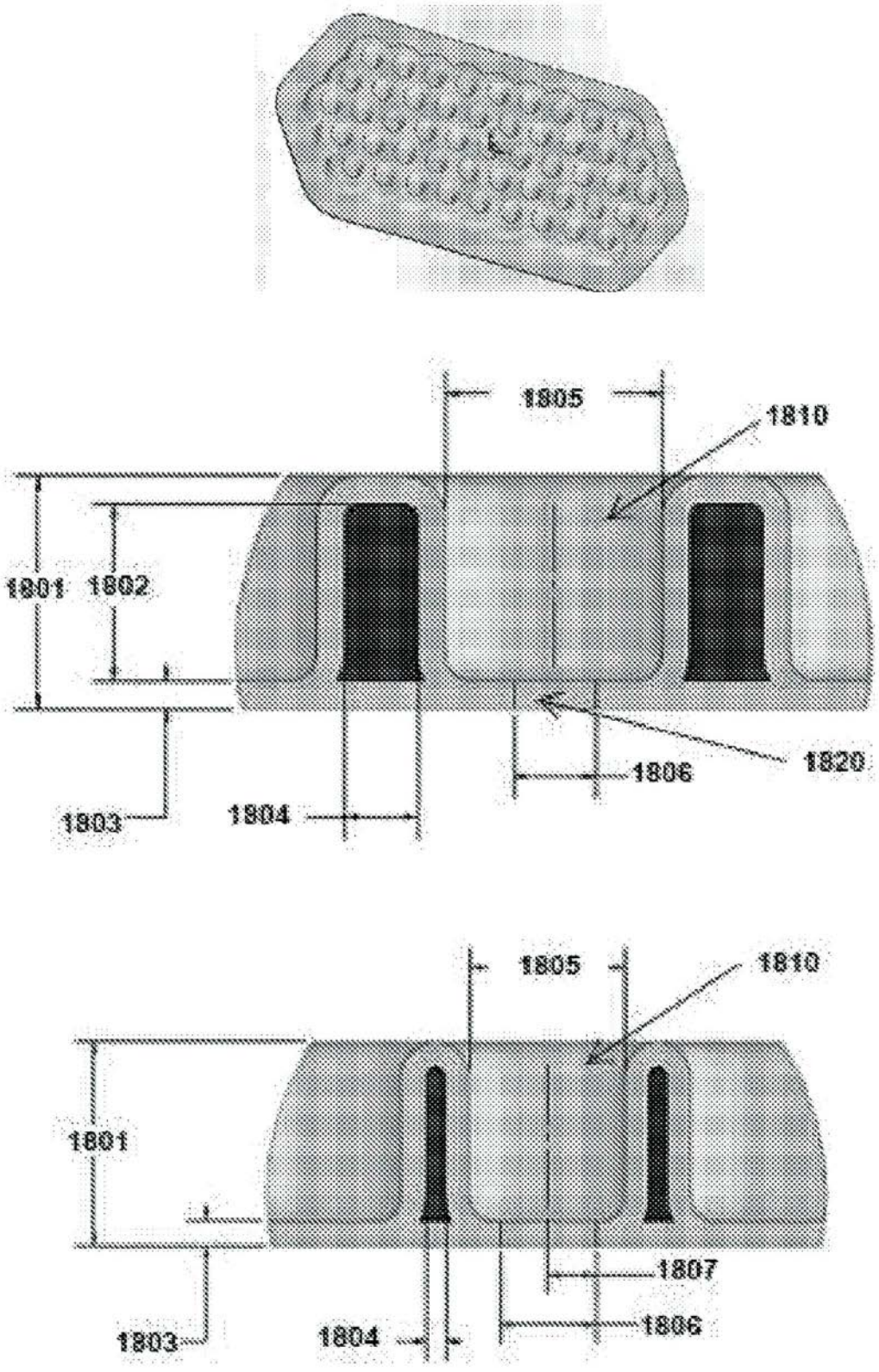

1805
1810
1801
1802
1803
1804
1806
1820
1805
1810
1801
1807
1803
1804
1806

图14

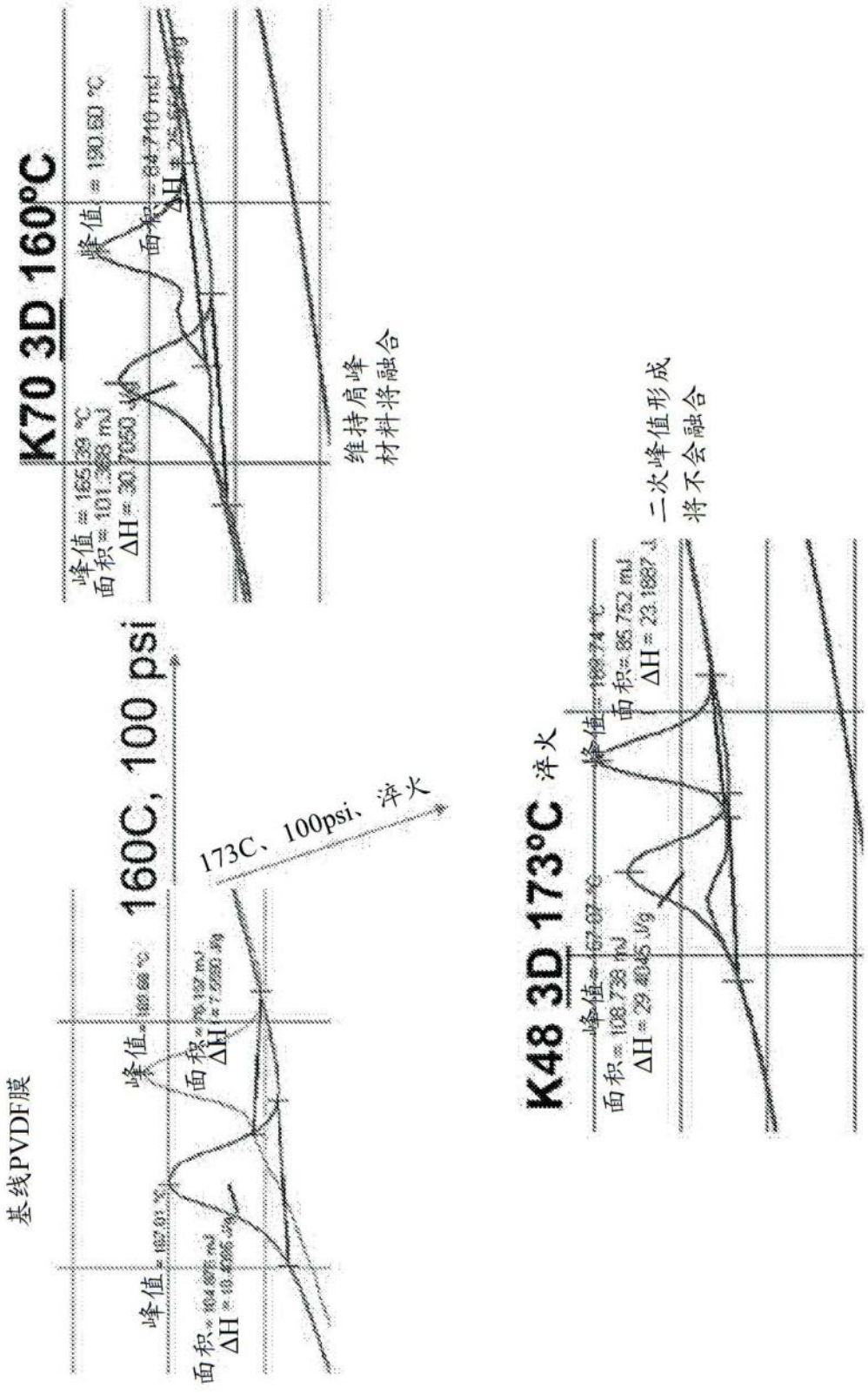

K70 3D 160°C
峰值 = 180.80 °C
面积 = 84.710 mJ
维持肩峰
材料将融合
基线PVDF膜
160C, 100 psi
173C、100psi、淬火
K48 3D 173°C 淬火
面积 = 85.752 mJ
ΔH = 23.1827 J/g
二次峰值形成
将不会融合

图15

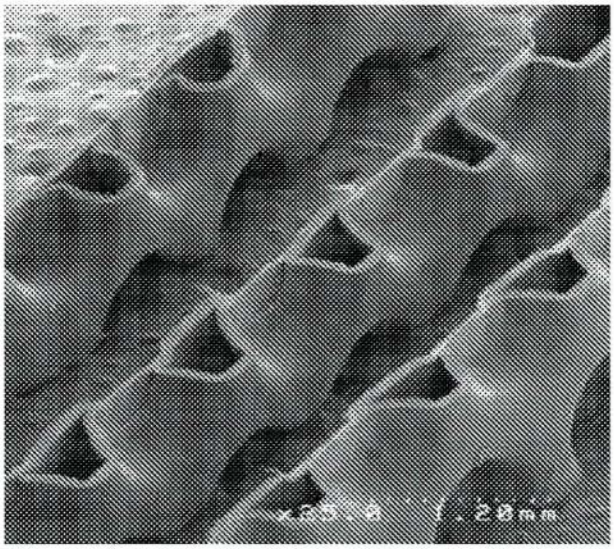


图16

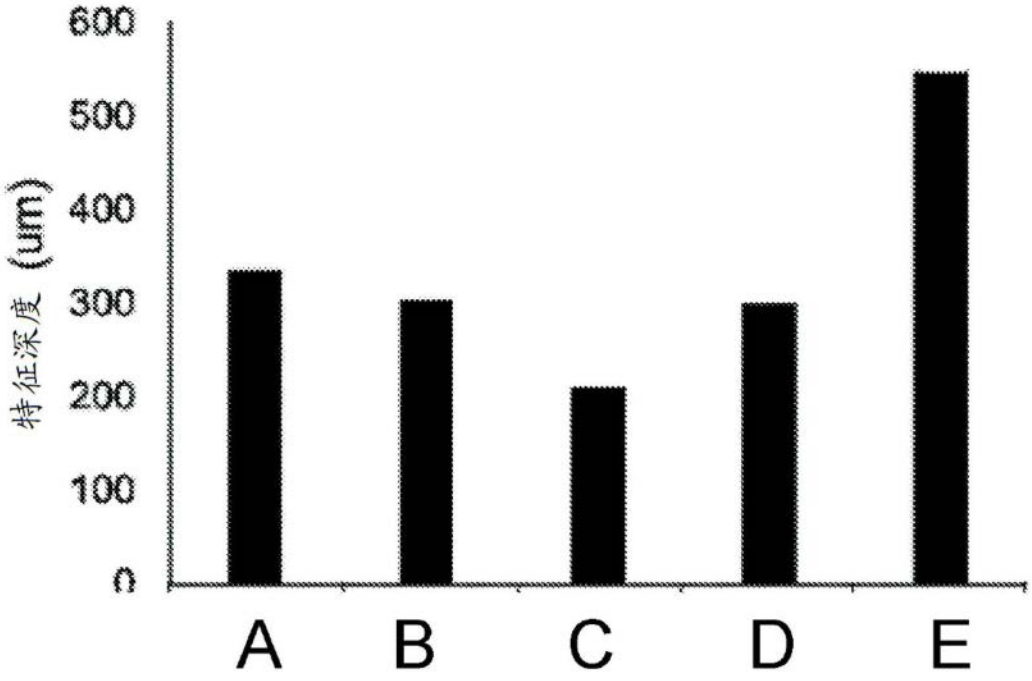


图17

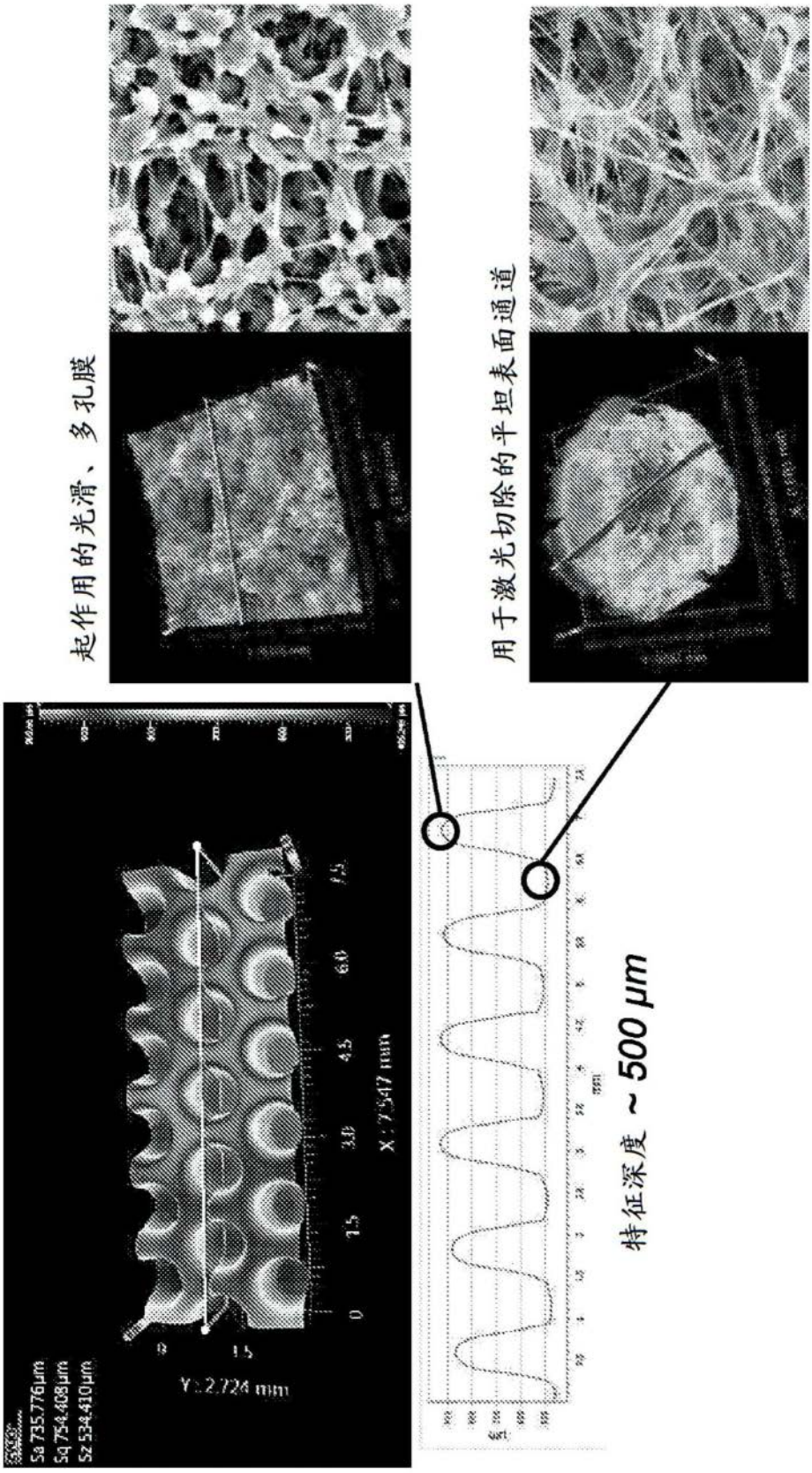

起作用的光滑、多孔膜
用于激光切除的平坦表面通道
特征深度 ~ 500 μm
Sa 735.776μm
Sq 754.408μm
Sz 534.410μm
Y : 2.224 mm
X : 7.547 mm

图18

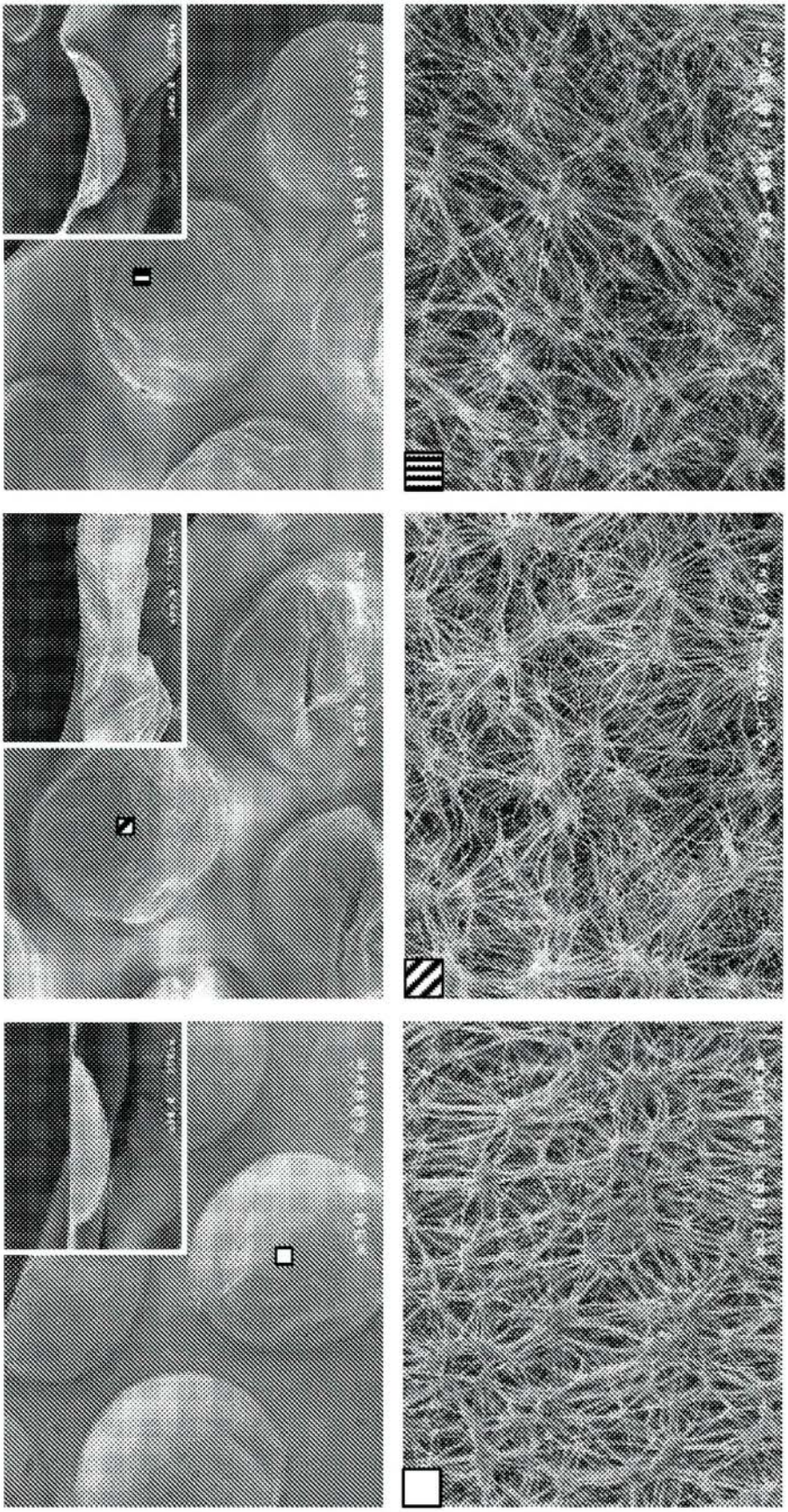


图19

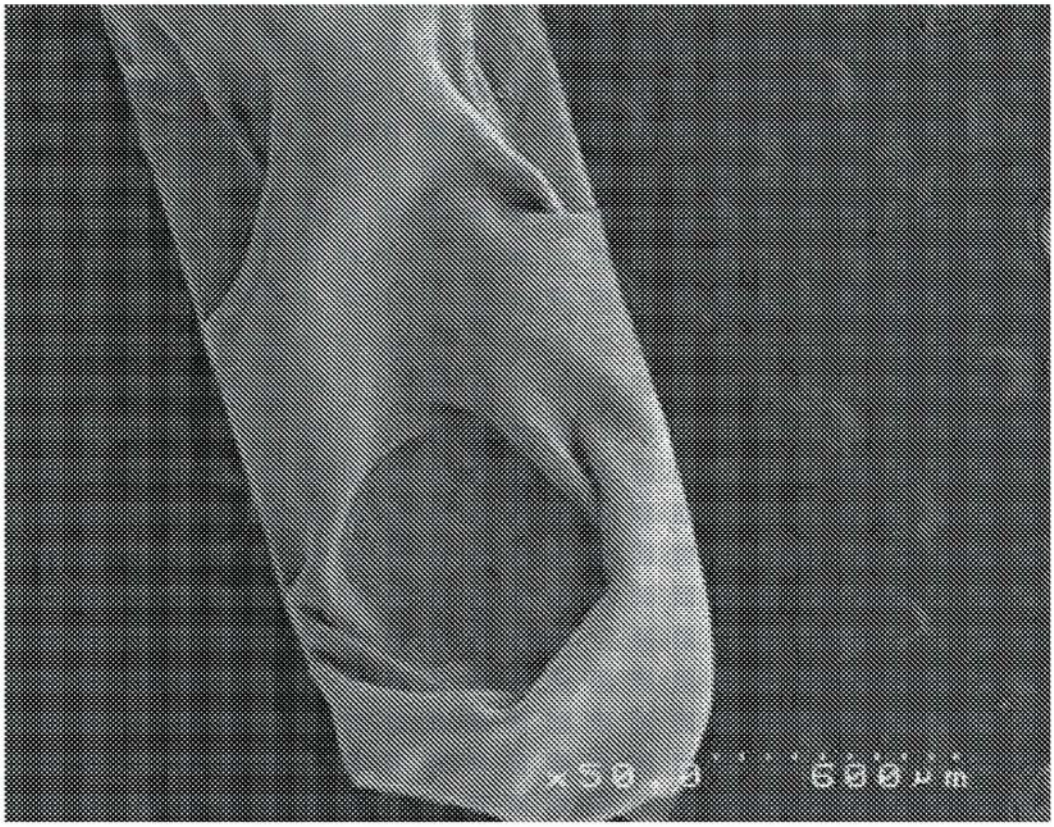


图20

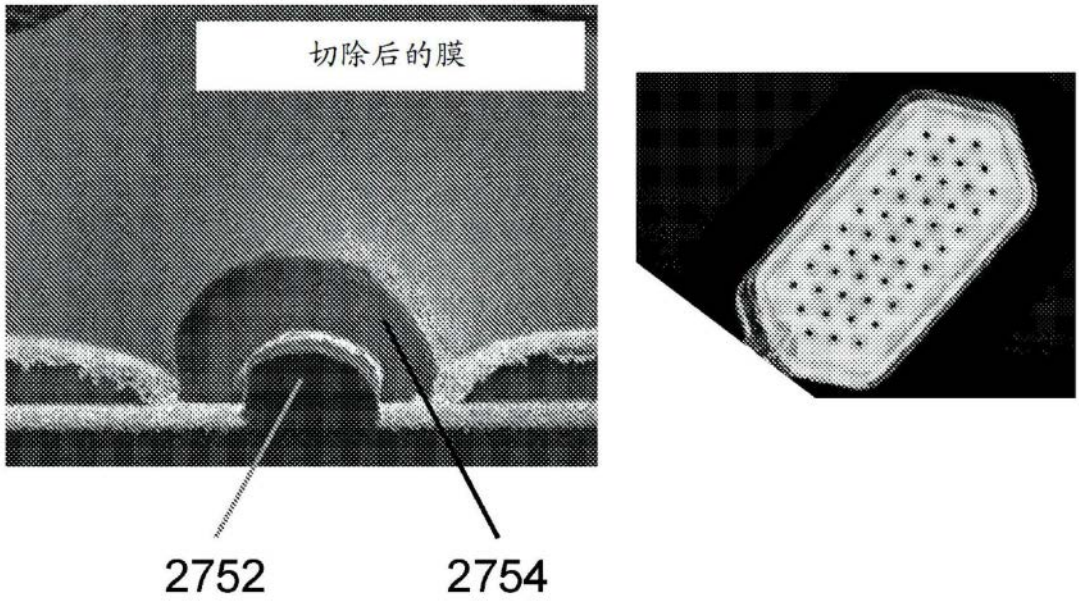


图21

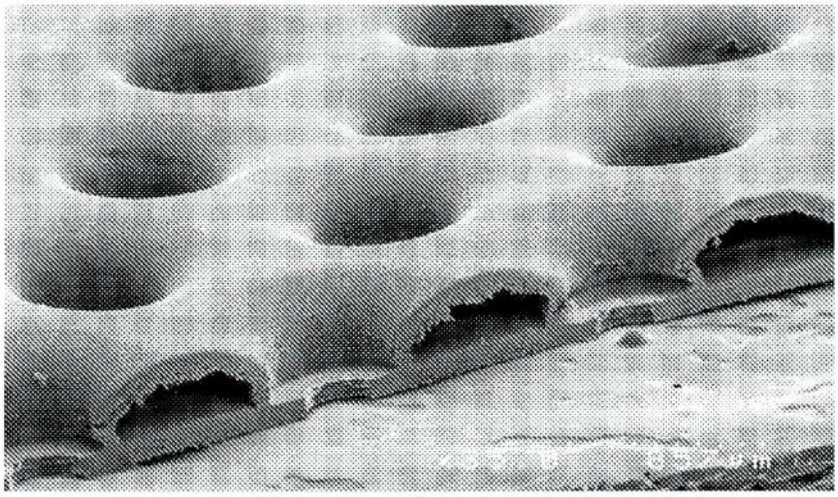


图22

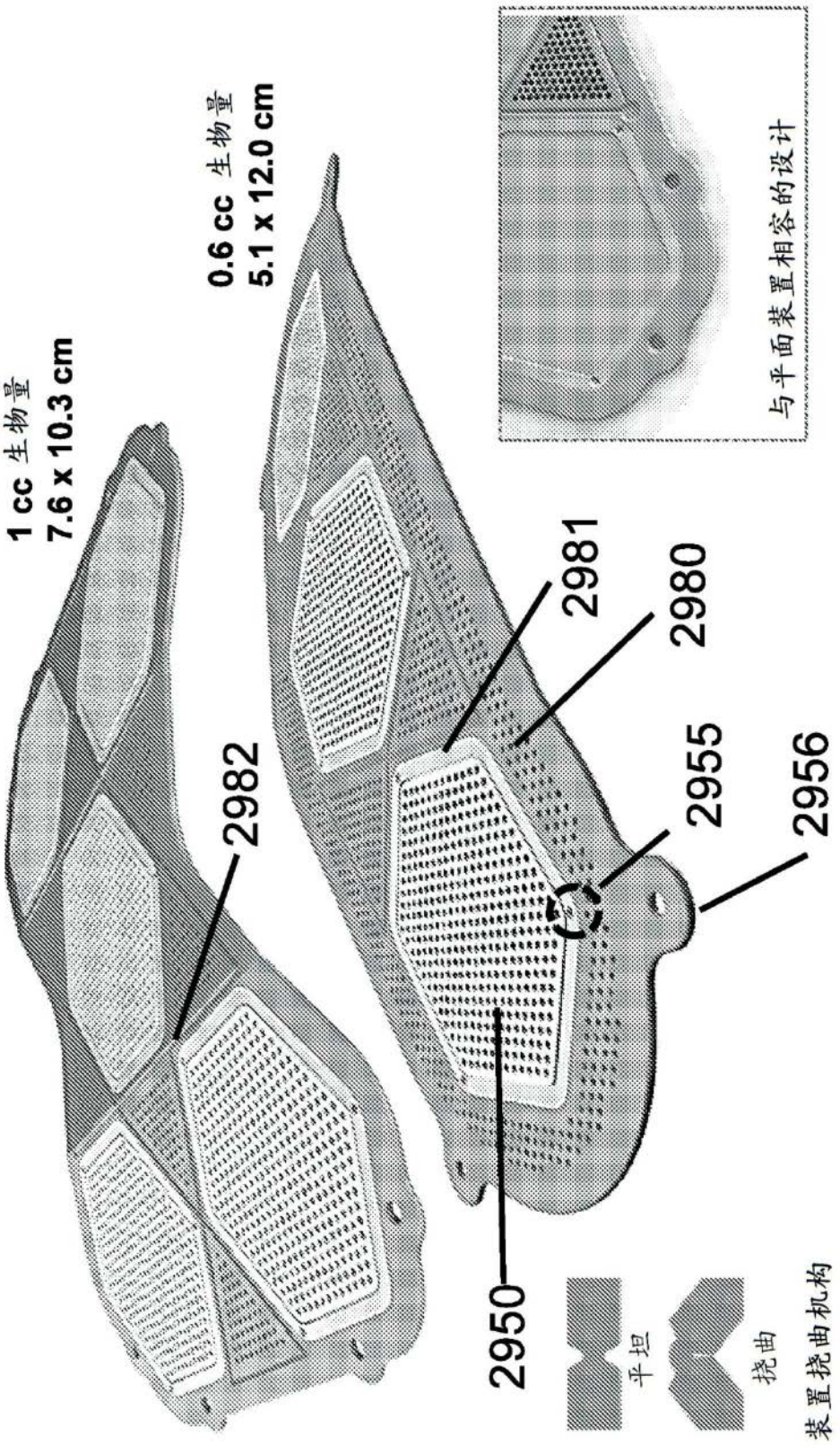

1 cc 生物量
7.6 x 10.3 cm
0.6 cc 生物量
5.1 x 12.0 cm
与平面装置相容的设计
2982
2981
2980
2955
2956
2950
平坦
挠曲
装置挠曲机构

图23

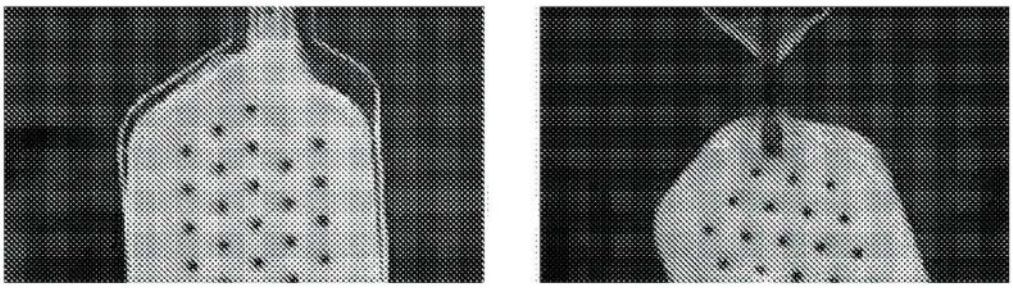


图24

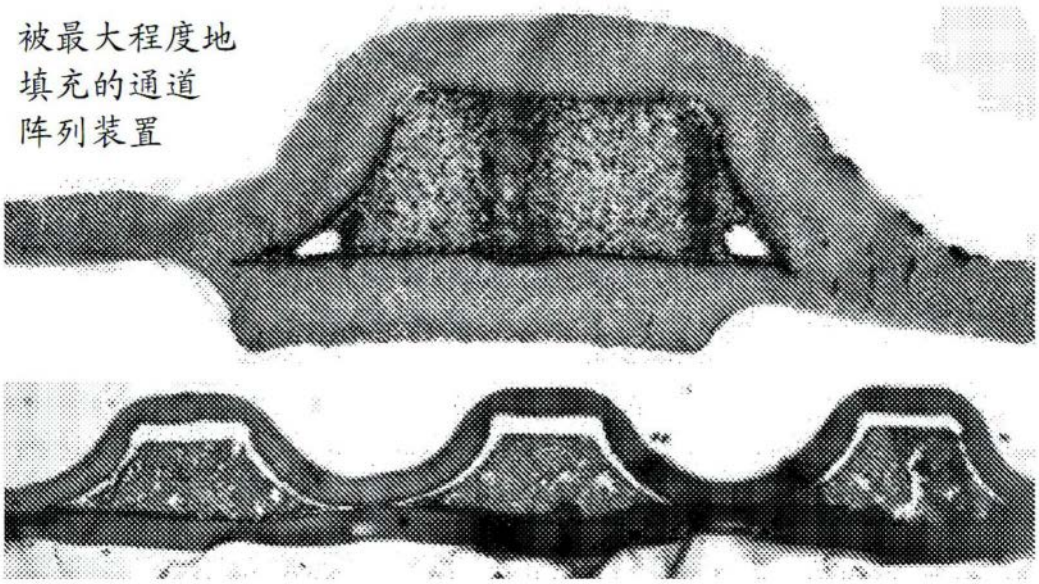


图25

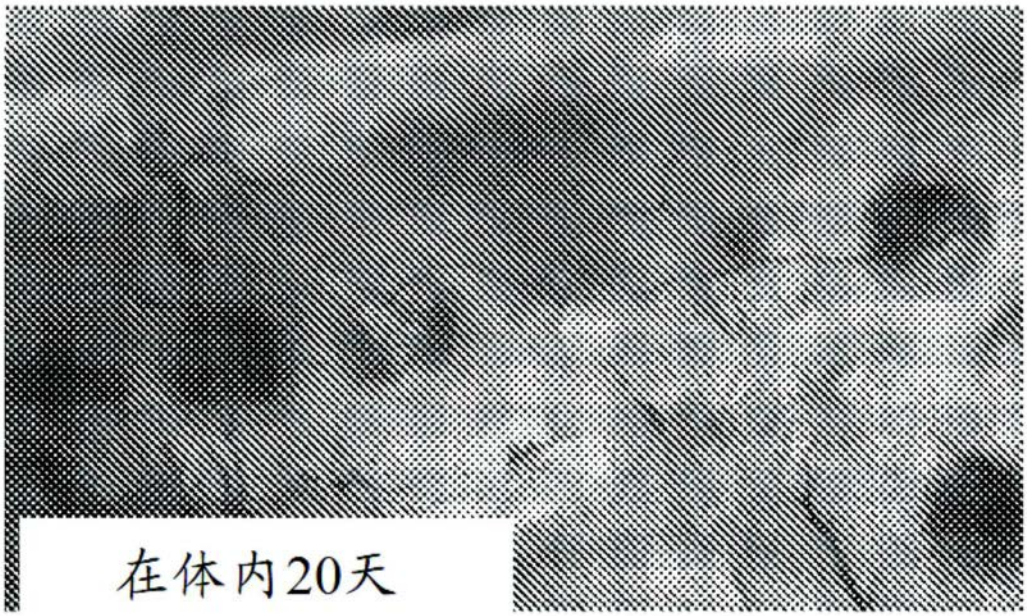


图26

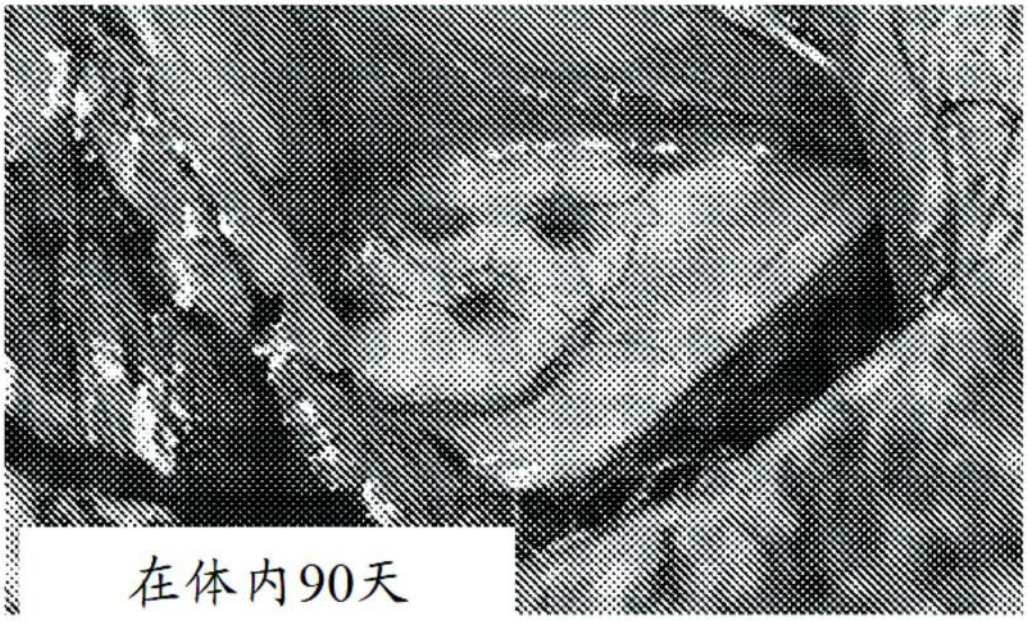


图27

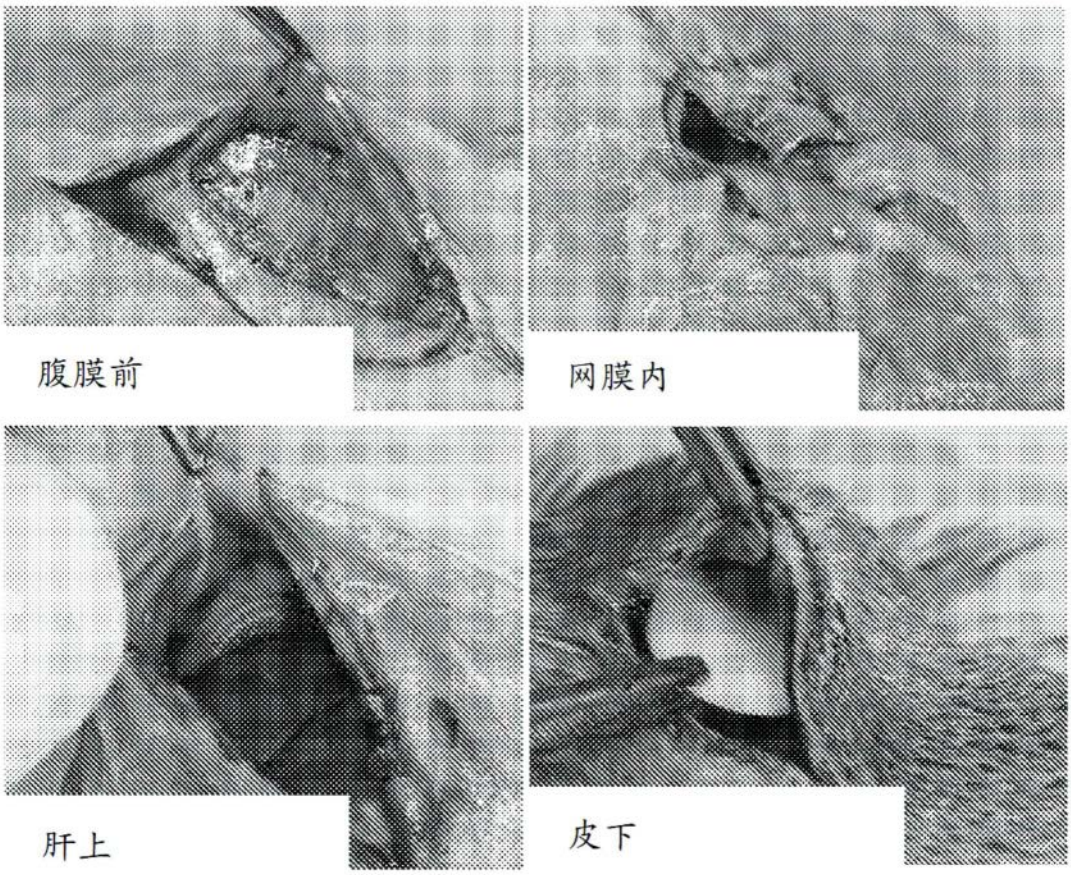


图28

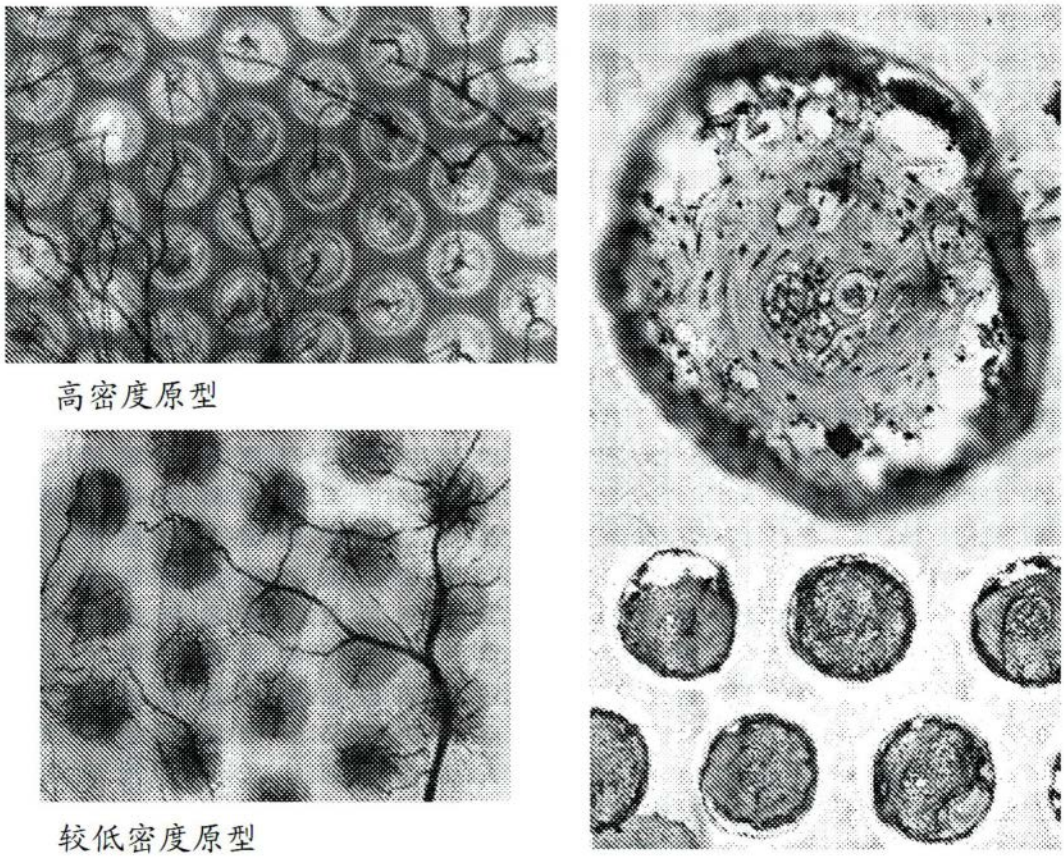


图29

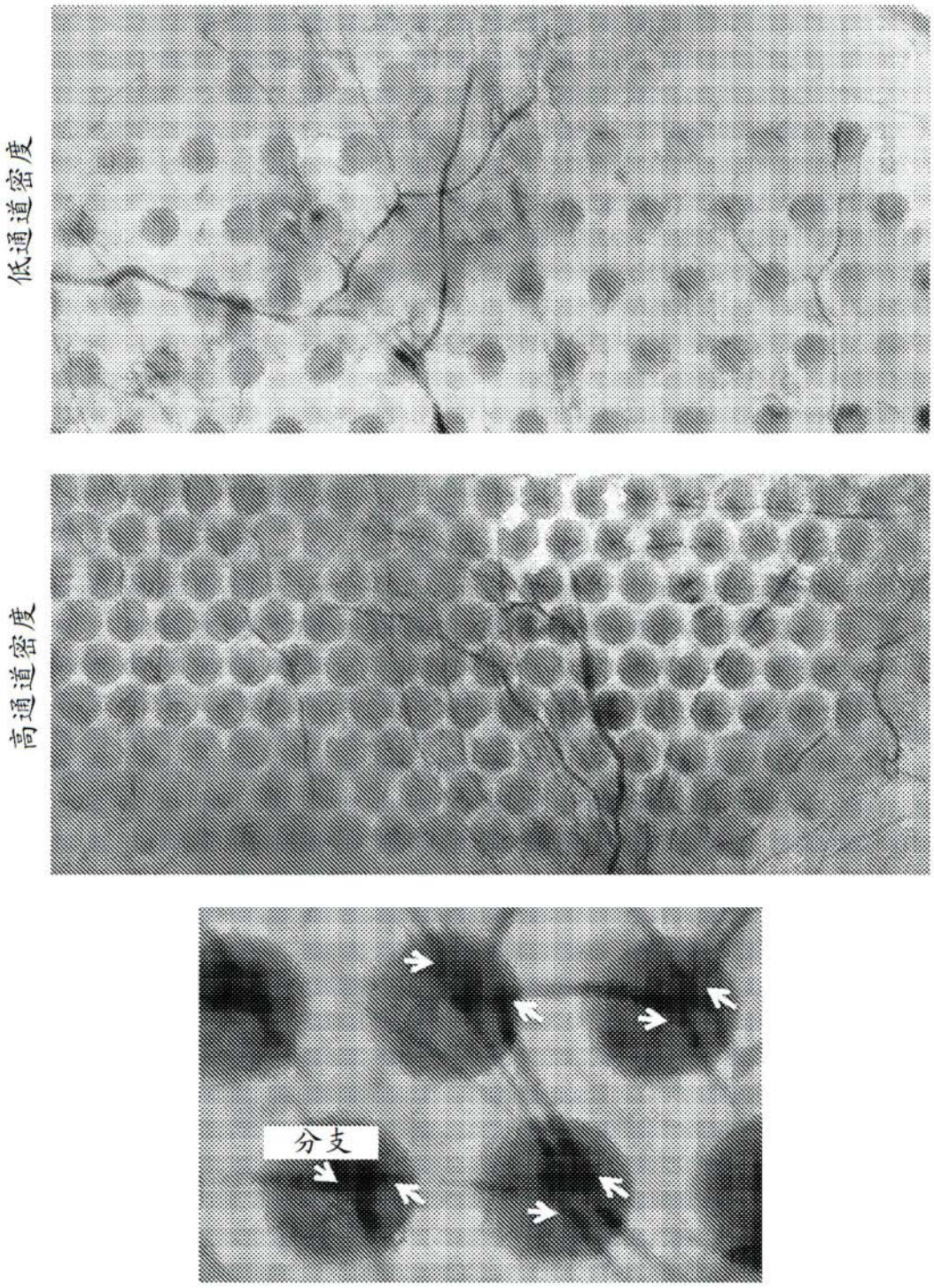


图30

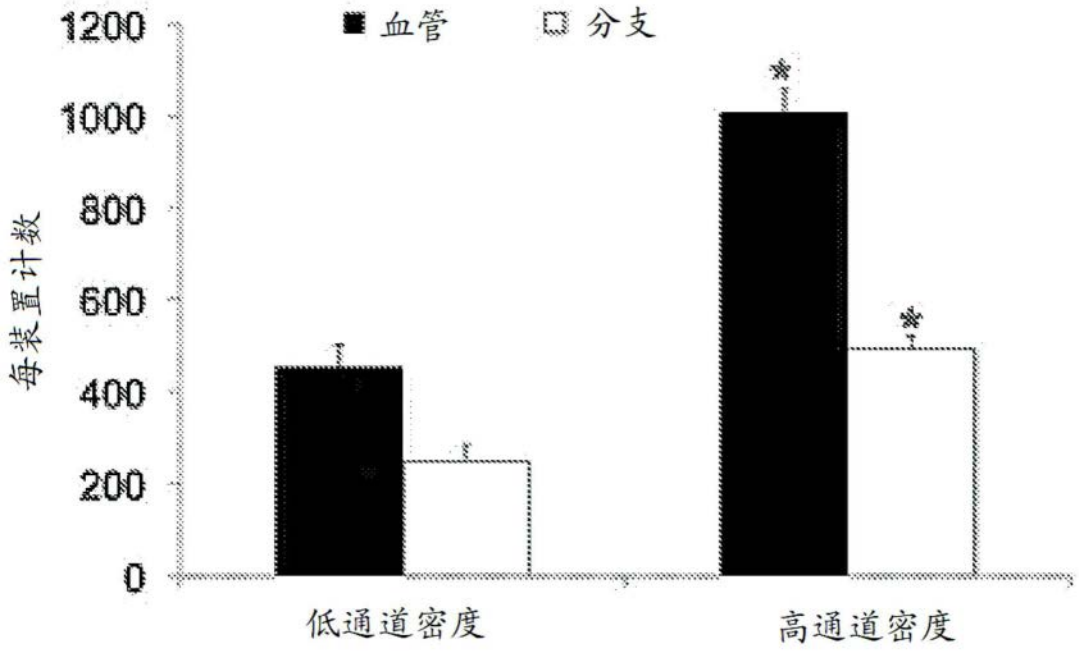


图31

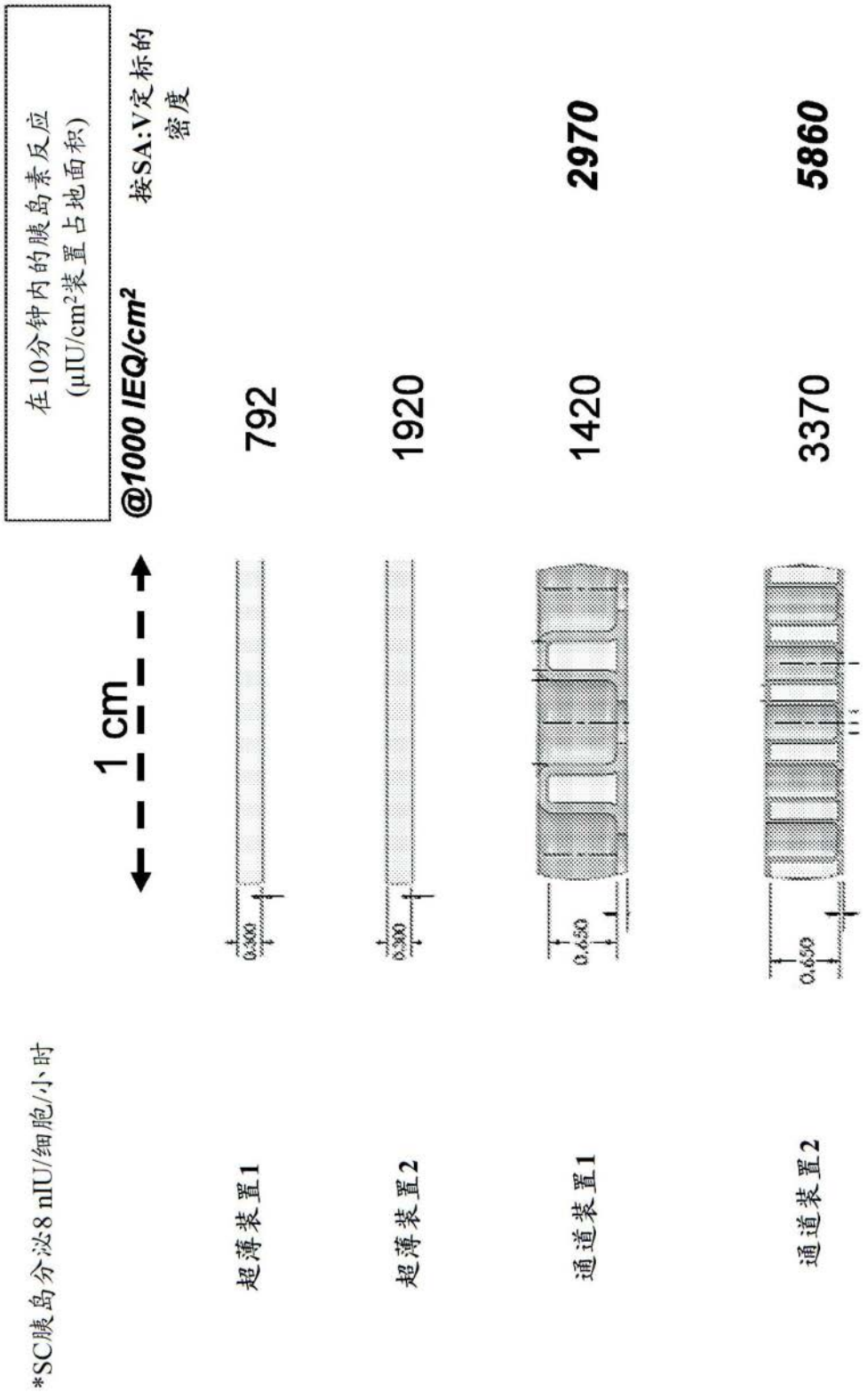

在10分钟内的胰岛素反应
(μIU/cm²装置占地面积)
@1000 IEQ/cm²
按SA:V定标的密度
1 cm
792
1920
2970
1420
5860
3370
0.300
0.300
0.650
0.650
超薄装置1
超薄装置2
通道装置1
通道装置2
*SC胰岛分泌8 nIU/细胞/小时

图32

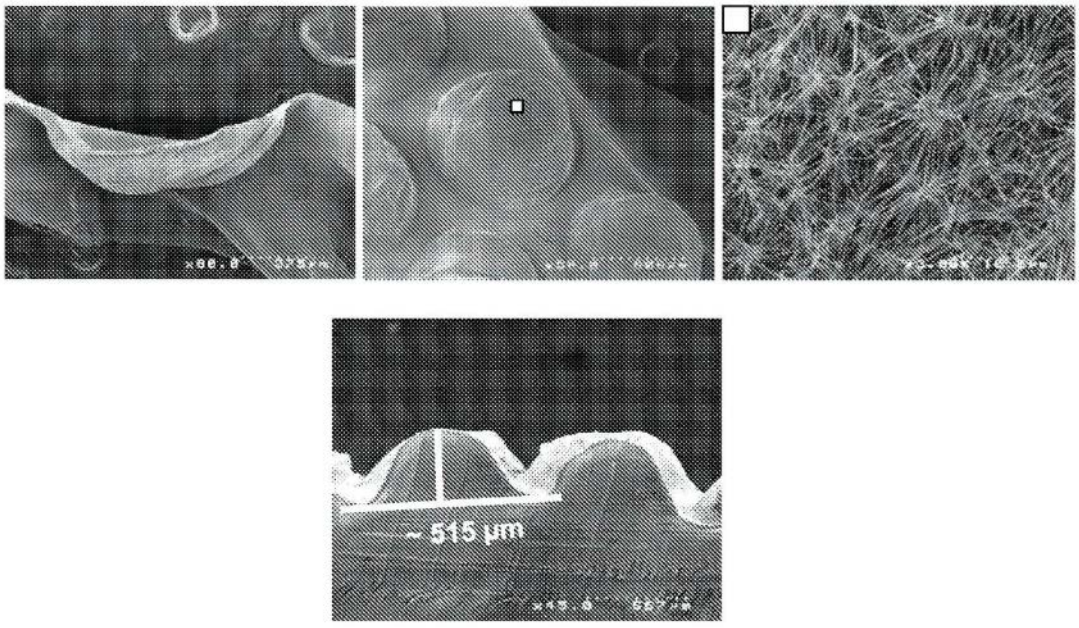


图33

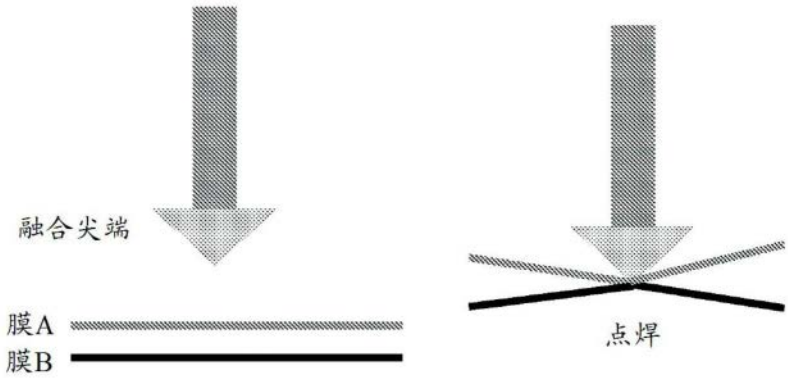


图34

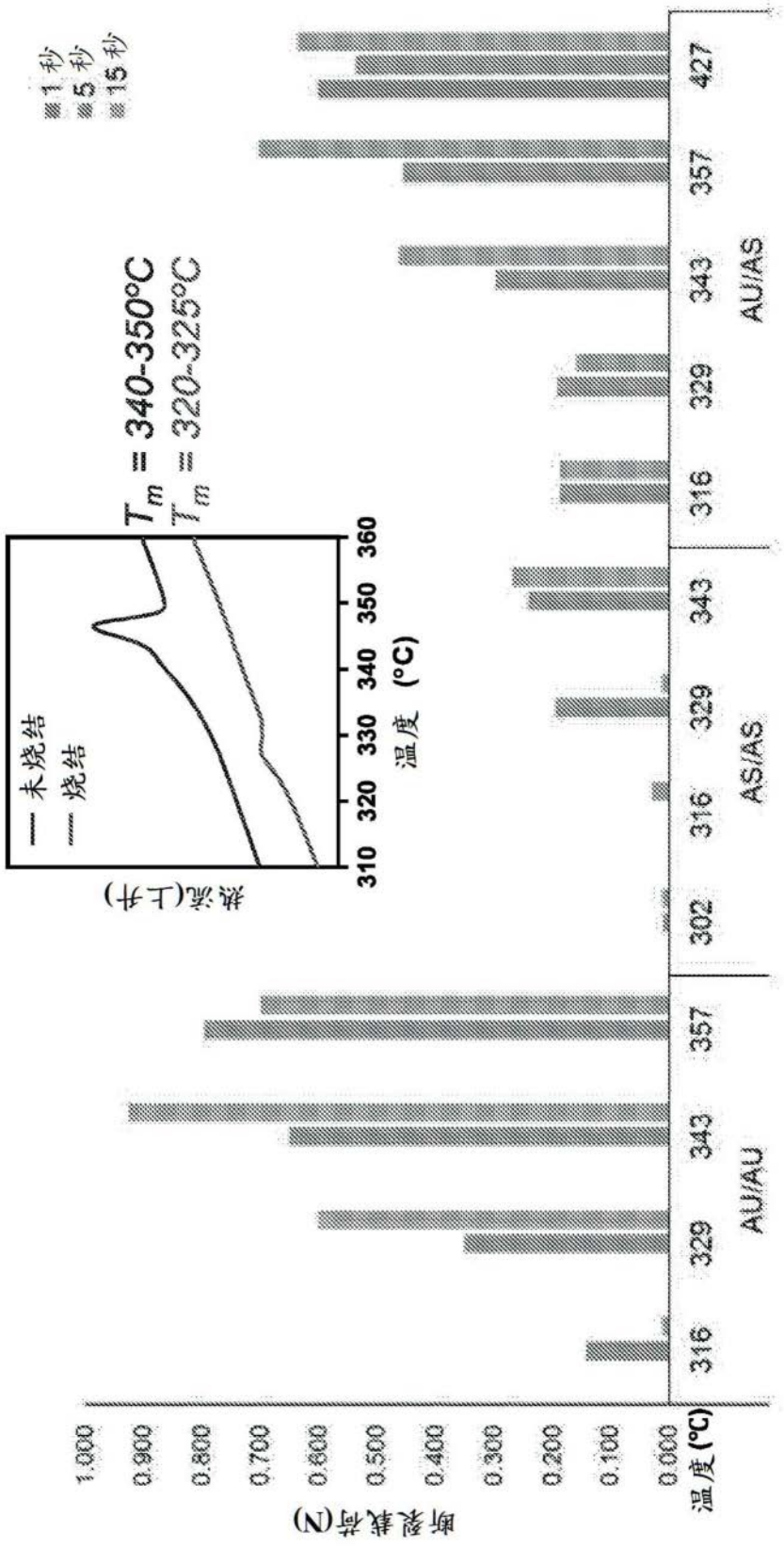

1秒
5秒
15秒
断裂载荷(N)
1.000
0.900
0.800
0.700
0.600
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
温度(°C)
316
329
343
357
AU/AU
302
316
329
343
AS/AS
316
329
343
357
427
AU/AS
热流(上升)
未烧结
烧结
T_m = 340-350°C
T_m = 320-325°C
310
320
330
340
350
360
温度 (°C)

图35

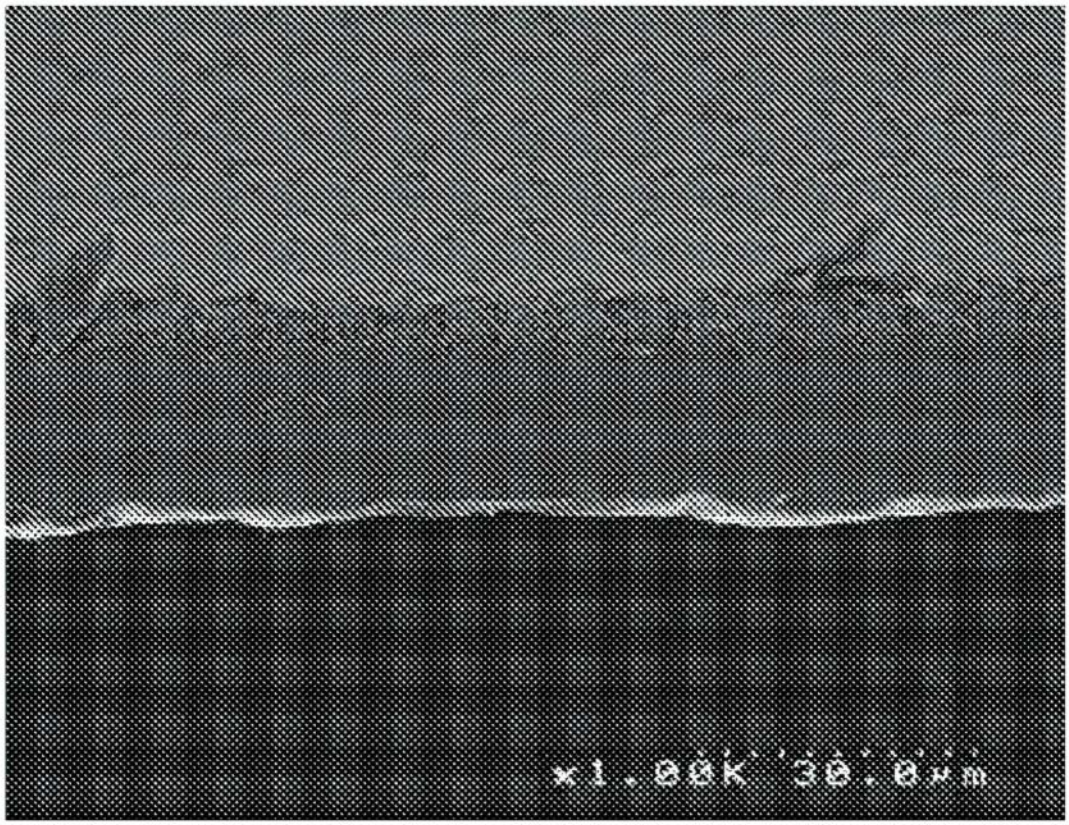


图36

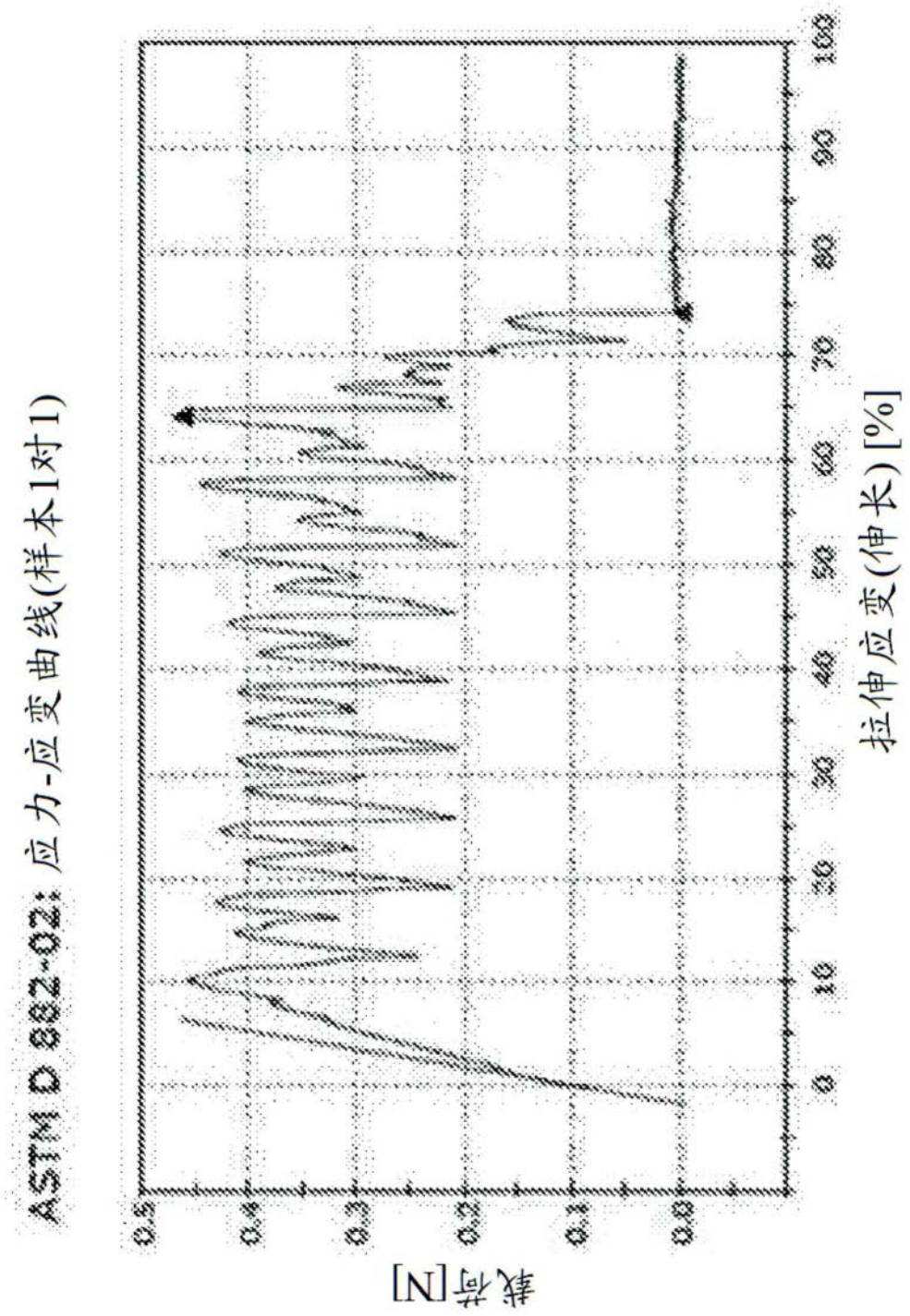

ASTM D 882-02: 应力-应变曲线(样本1对1)
载荷[N]
拉伸应变(伸长)[%]
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

图37

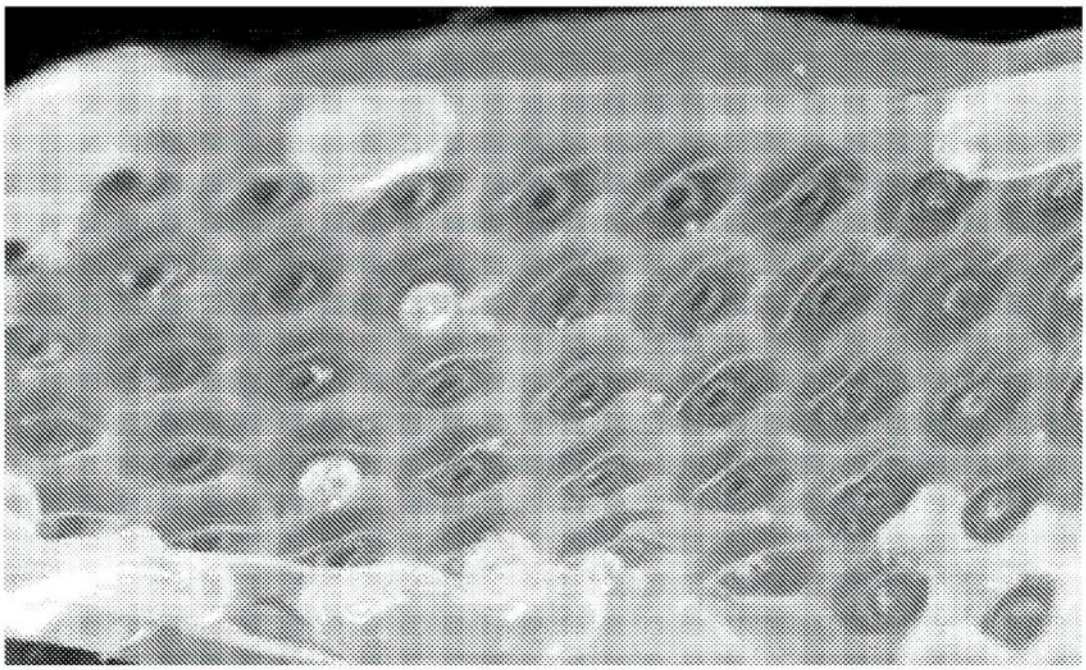
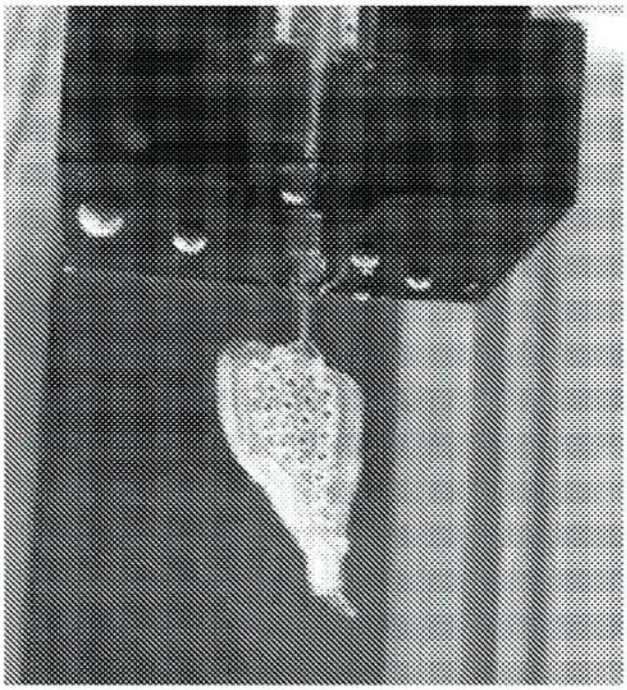


图38



装置爆裂压力

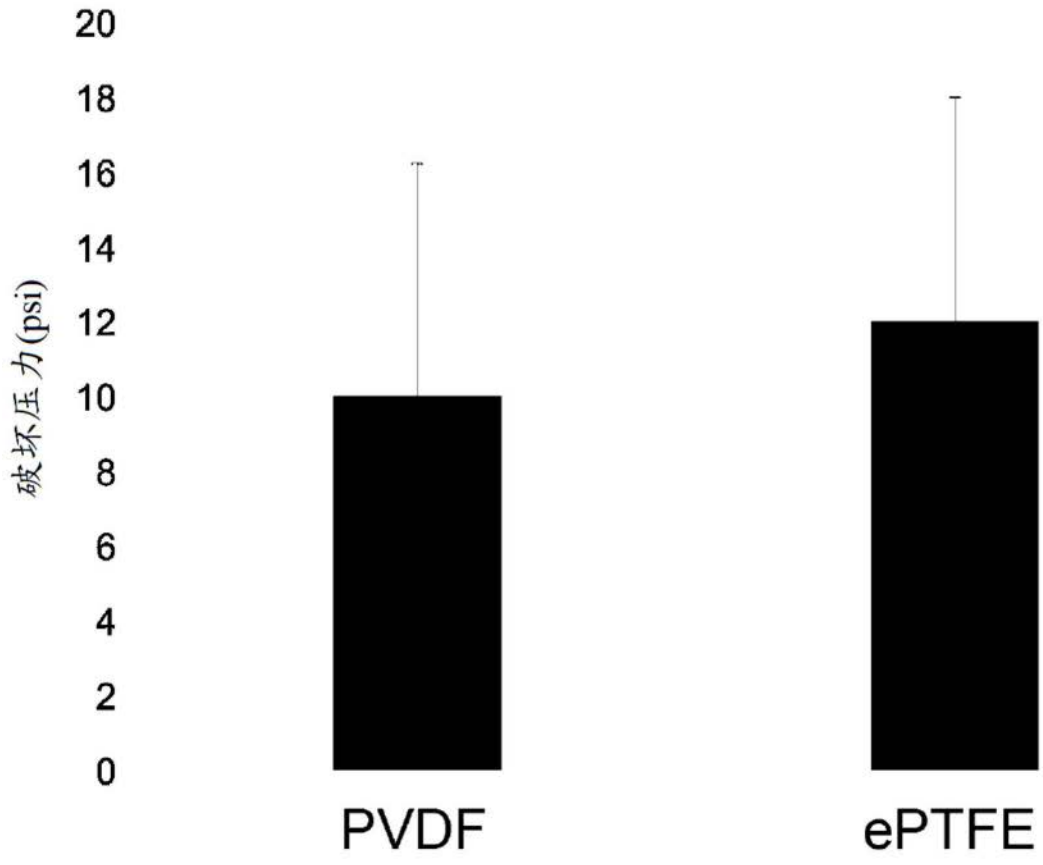


图39

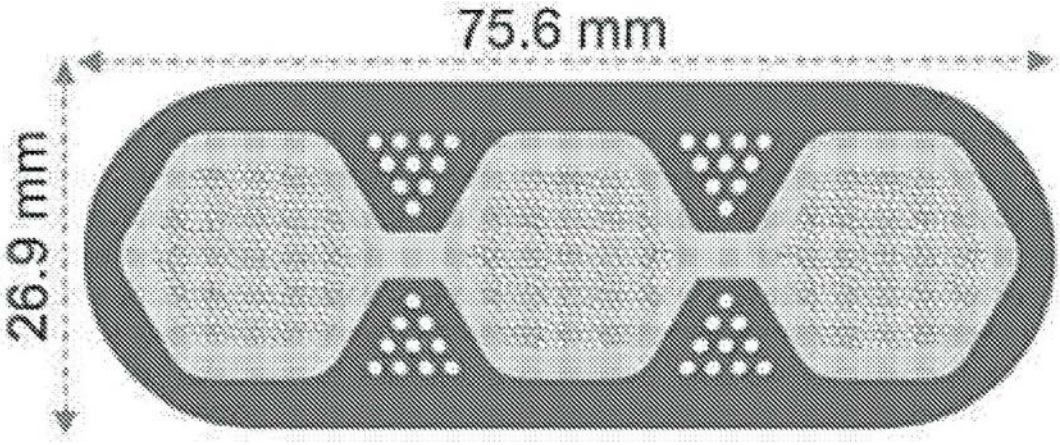


图40

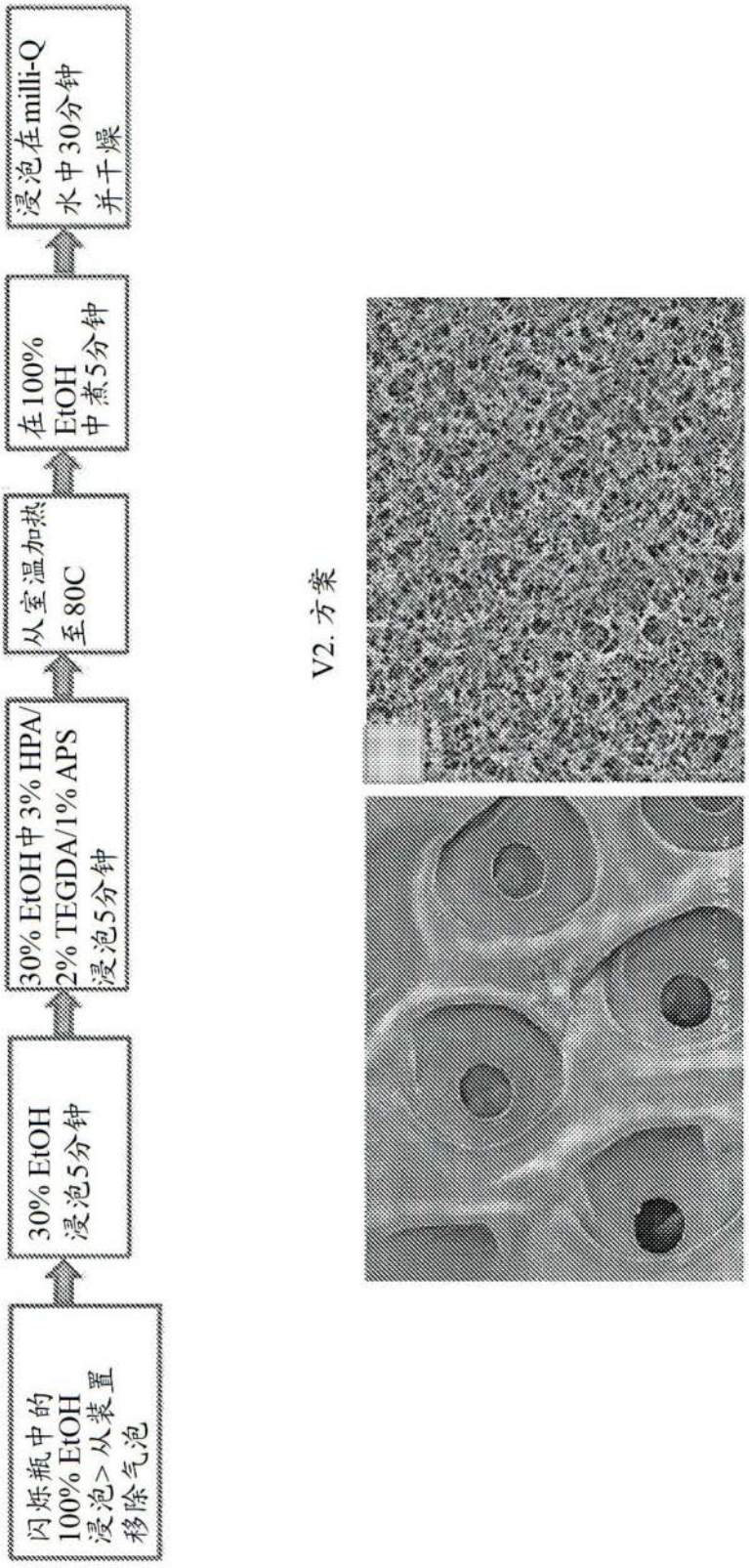

闪烁瓶中的
100% EtOH
浸泡>从装置
移除气泡
30% EtOH
浸泡5分钟
30% EtOH中3% HPA/
2% TEGDA/1% APS
浸泡5分钟
从室温加热
至80C
在100%
EtOH
中煮5分钟
浸泡在milli-Q
水中30分钟
并干燥
V2. 方案

图41

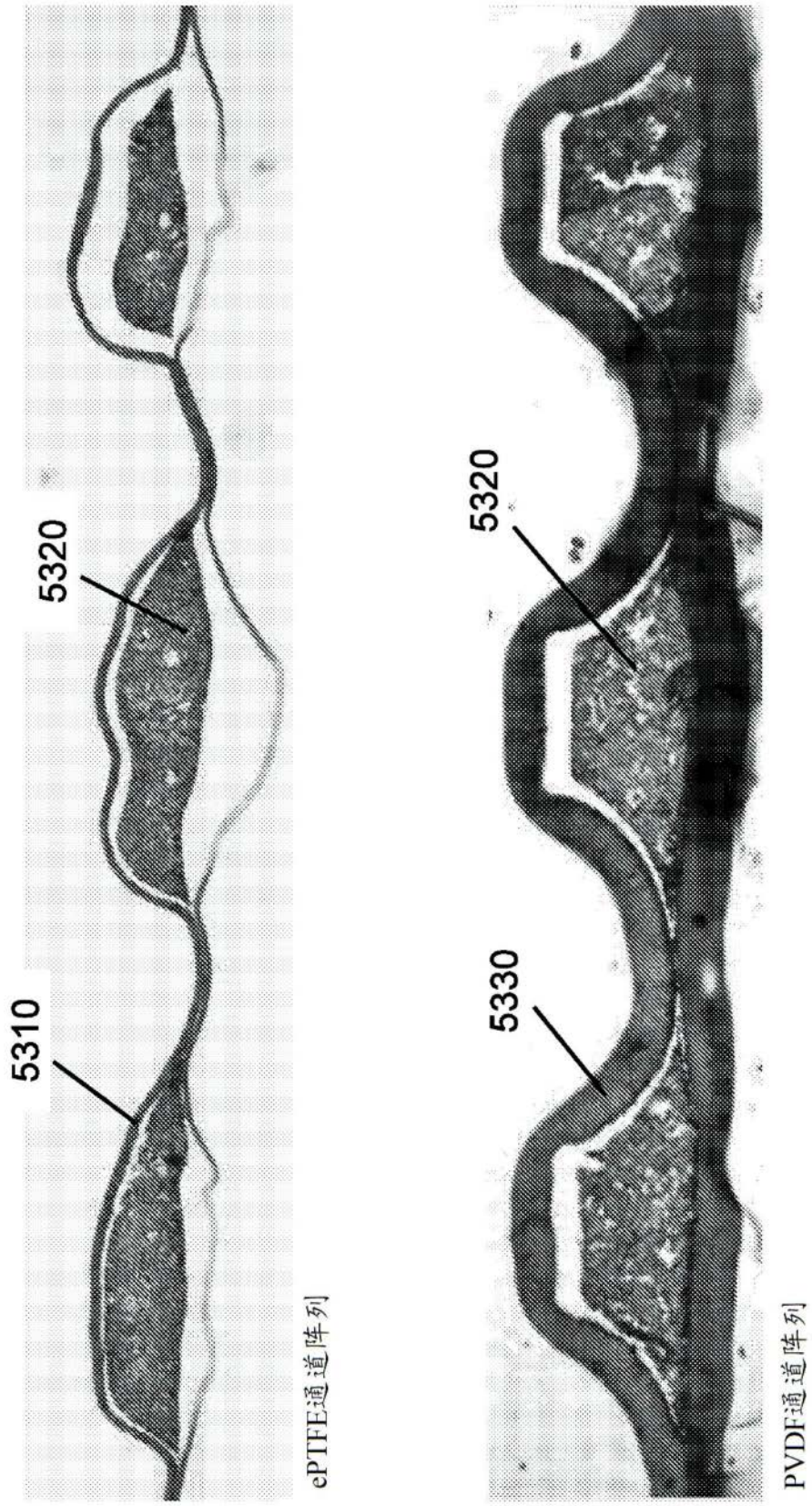


图42

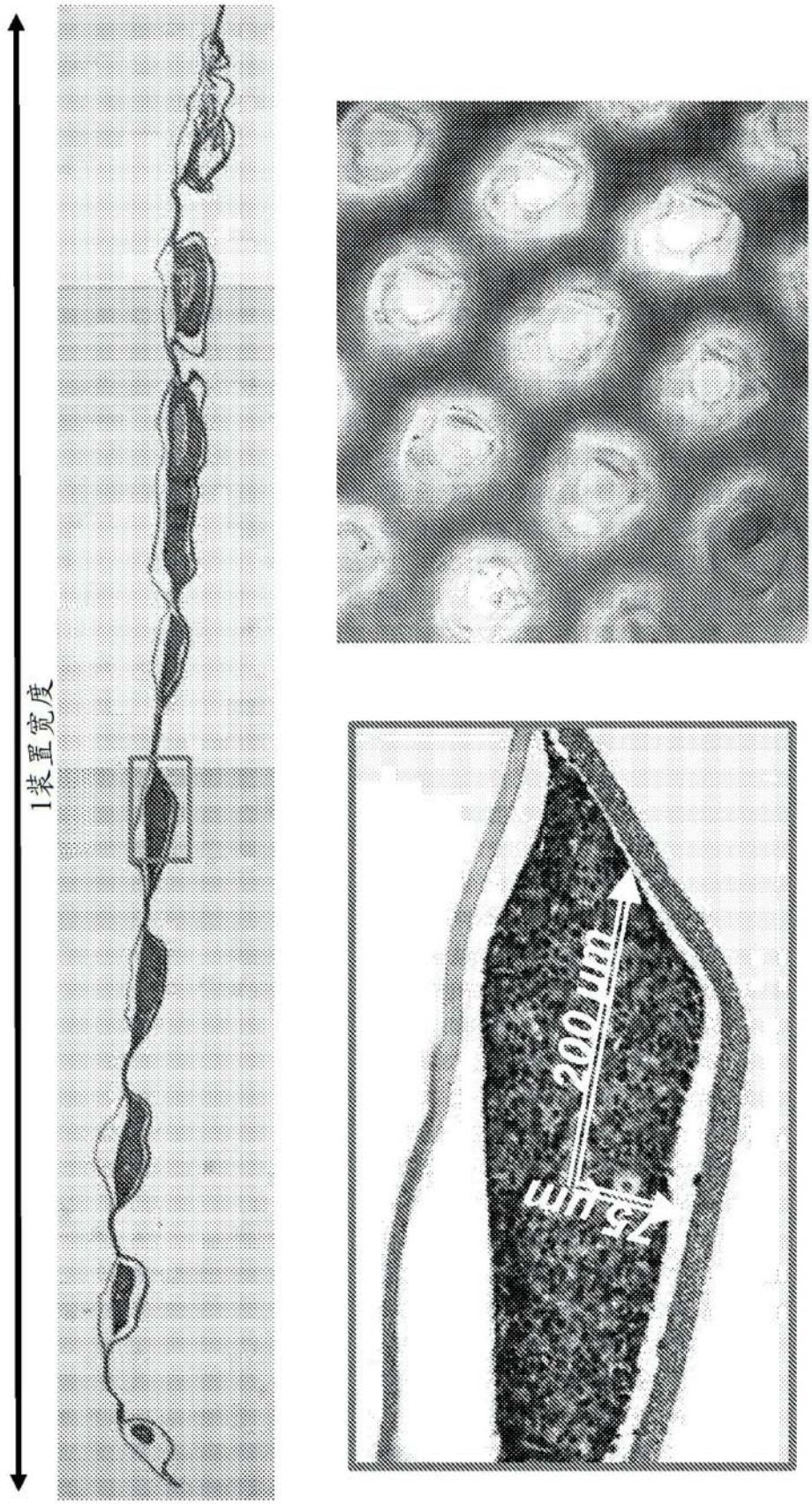


图43

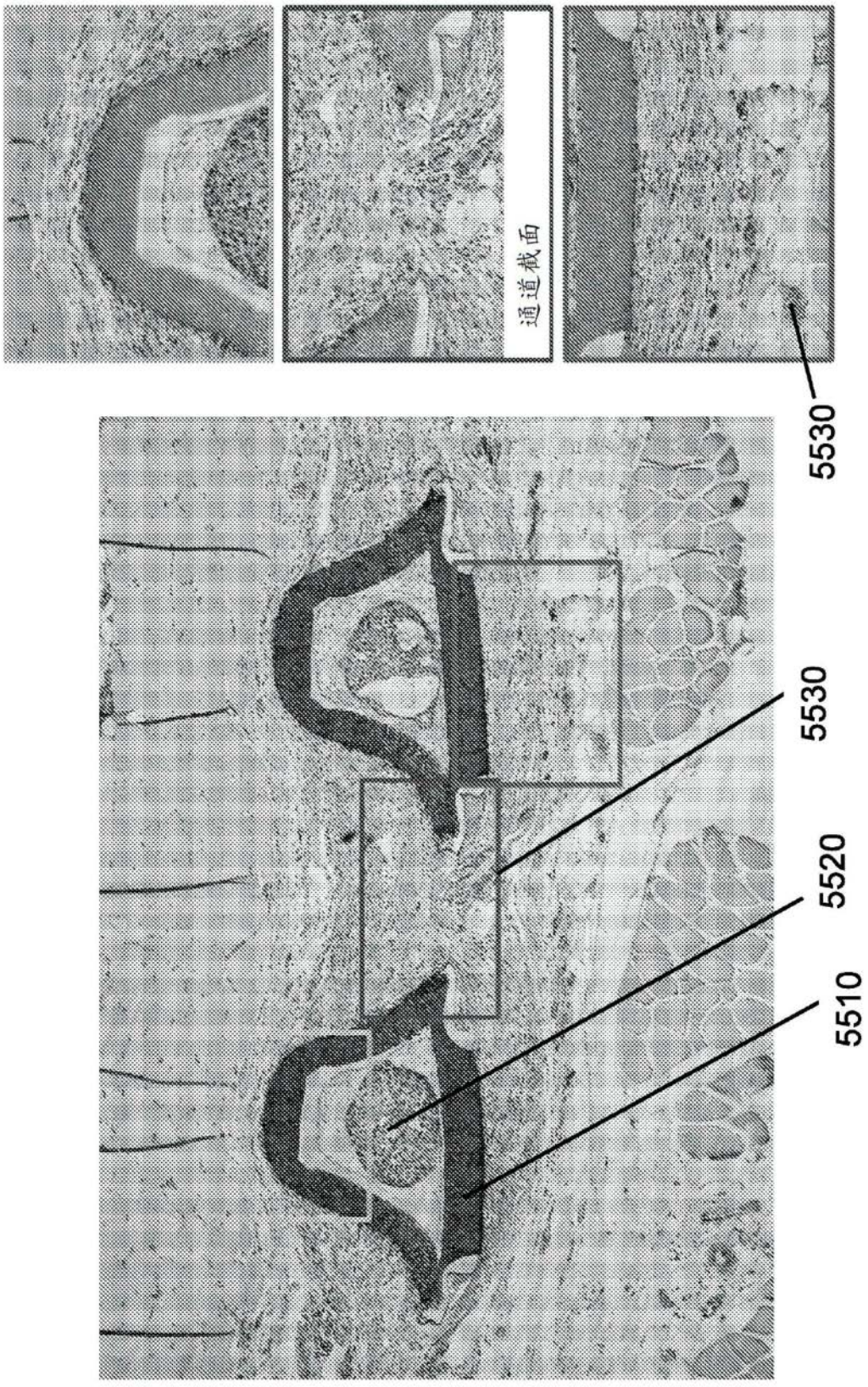


图44

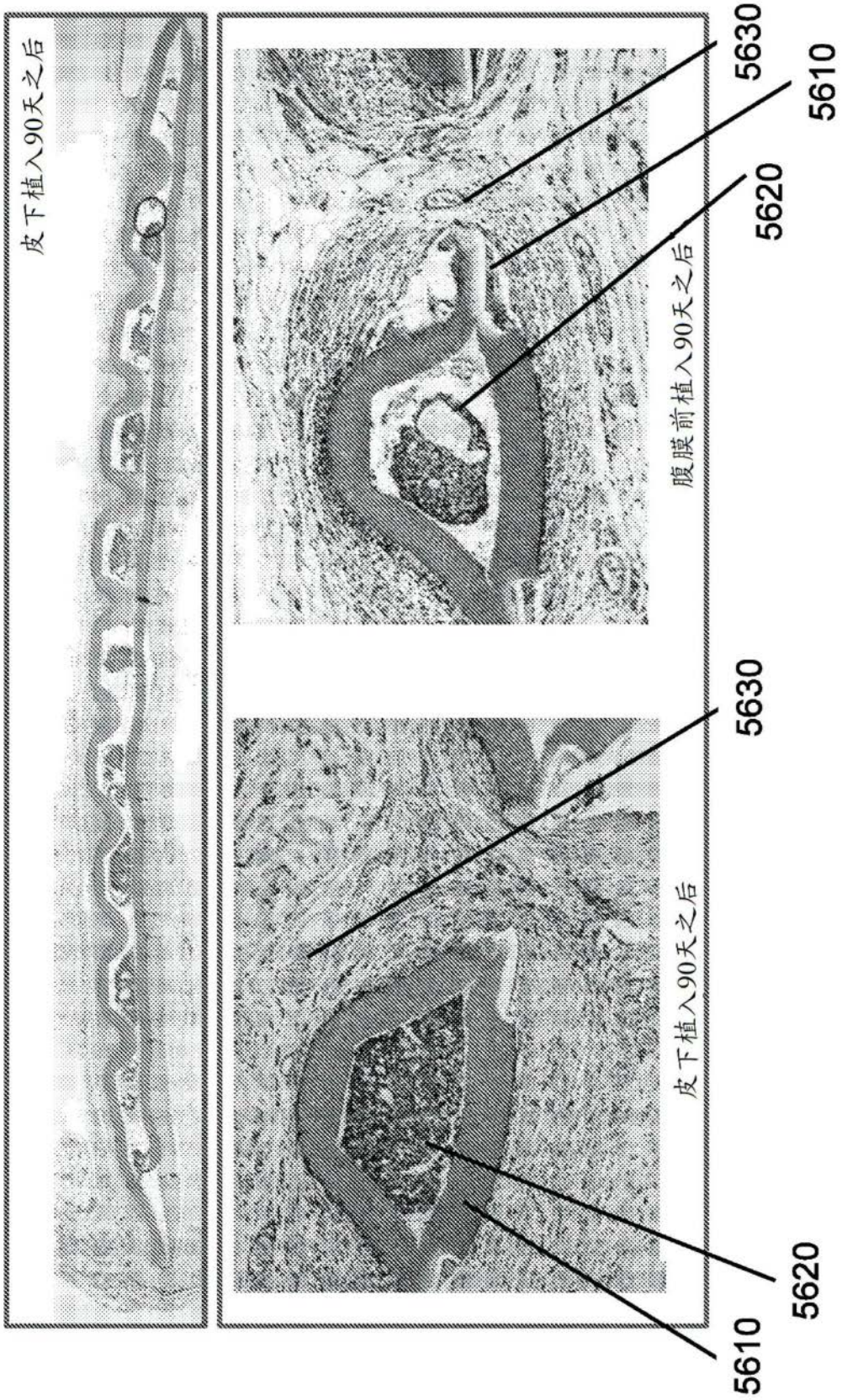

皮下植入90天之后
腹膜前植入90天之后
皮下植入90天之后
5630
5610
5620
5630
5620
5610

图45

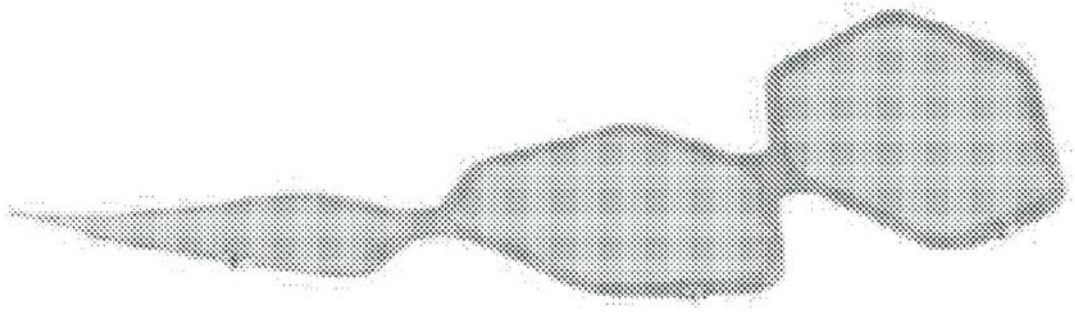


图46

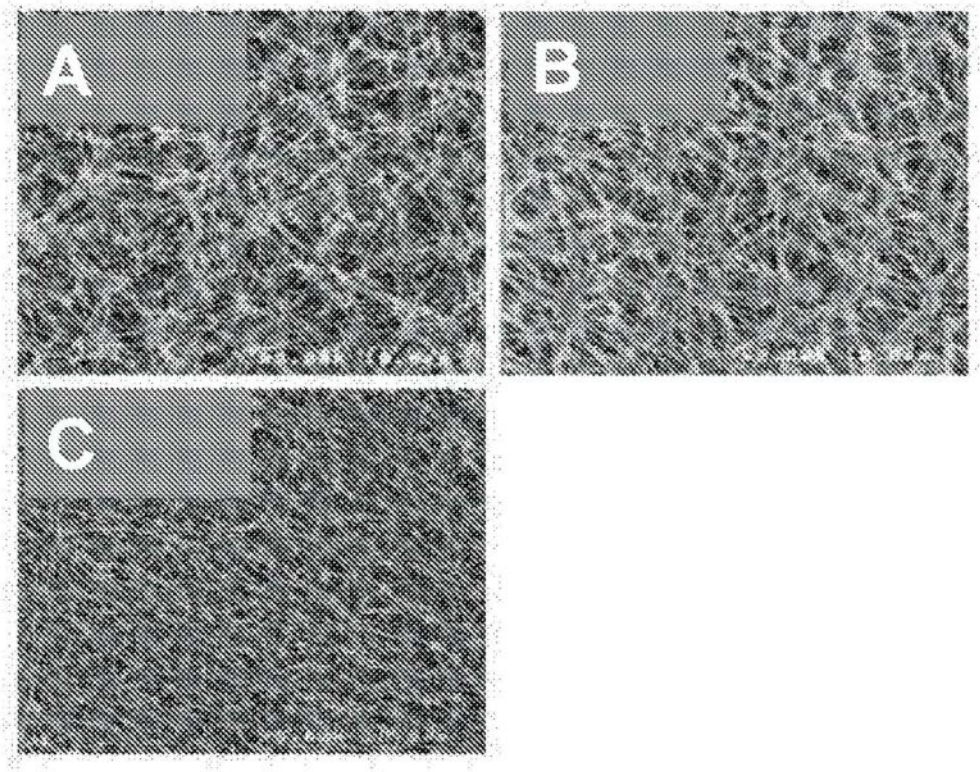


图47

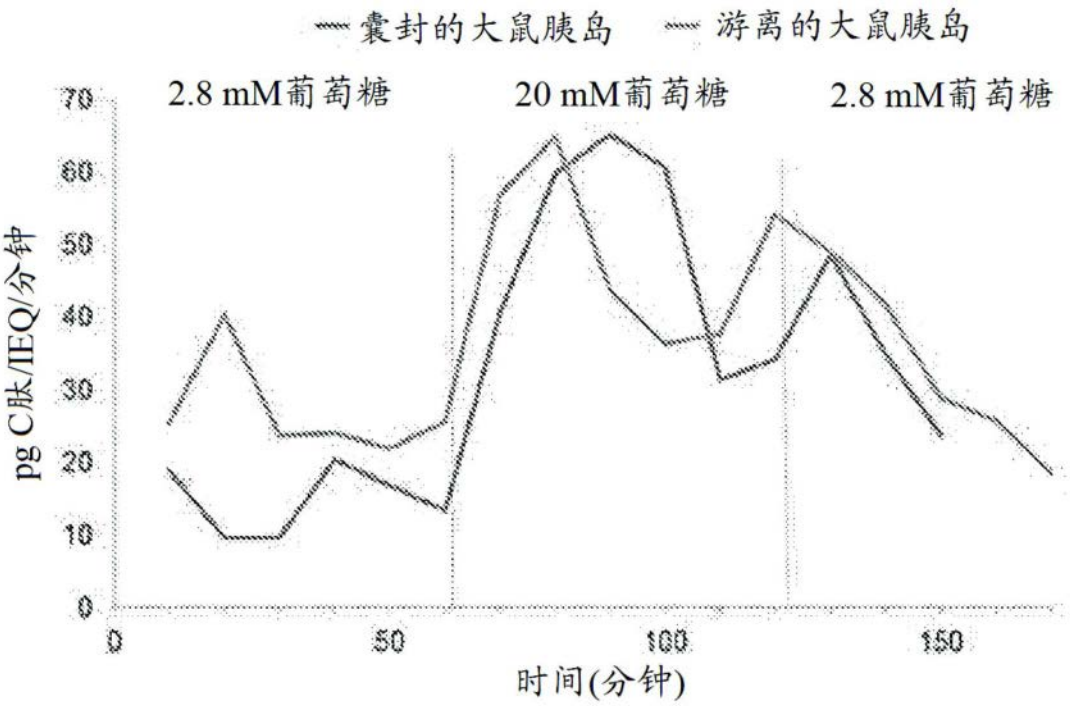

囊封的大鼠胰岛
游离的大鼠胰岛
2.8 mM葡萄糖
20 mM葡萄糖
2.8 mM葡萄糖
pg C肽/IEQ/分钟
70
60
50
40
30
20
10
0
0
50
100
150
时间(分钟)

图48

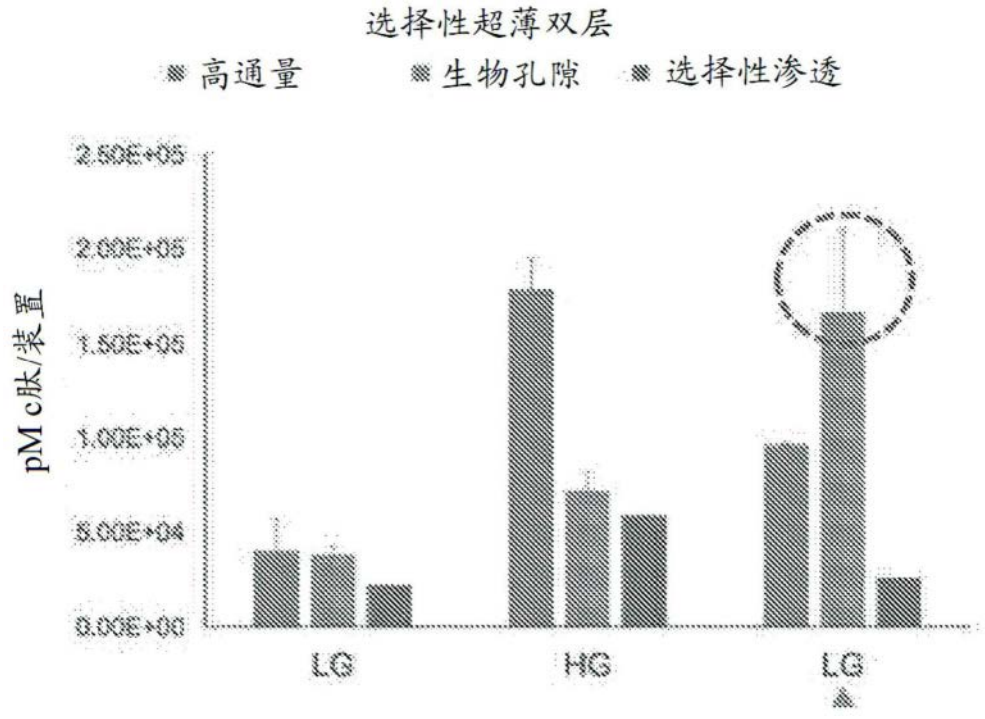

选择性超薄双层
高通量
生物孔隙
选择性渗透
pM c肽/装置
2.50E+05
2.00E+05
1.50E+05
1.00E+05
5.00E+04
0.00E+00
LG
HG
LG

图49

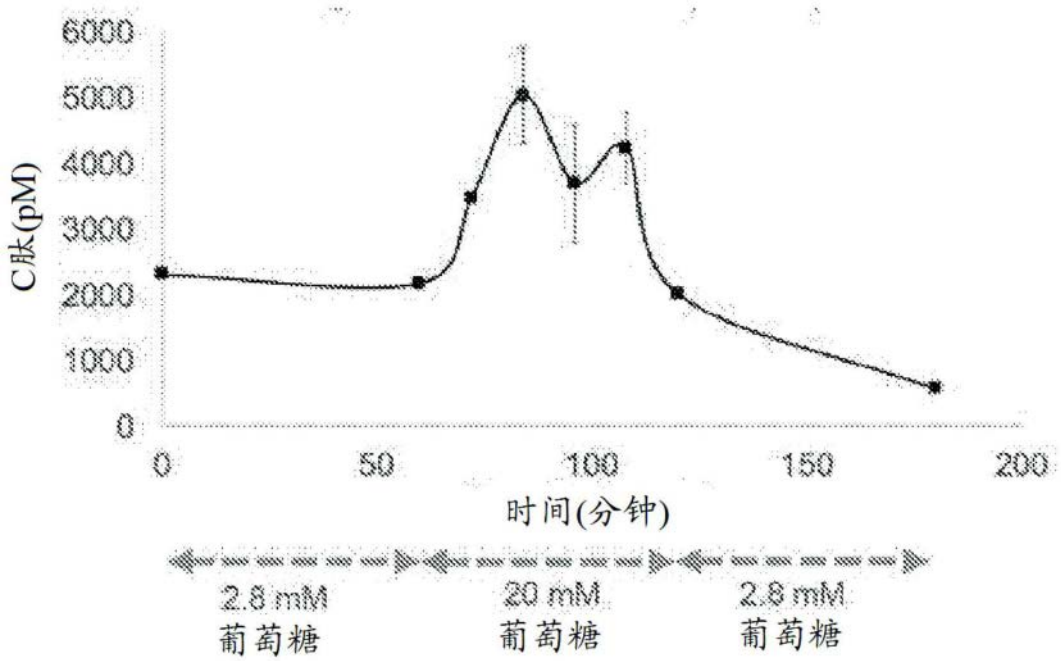

6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
C肽(pM)
0
50
100
150
200
时间(分钟)
2.8 mM
葡萄糖
20 mM
葡萄糖
2.8 mM
葡萄糖

图50

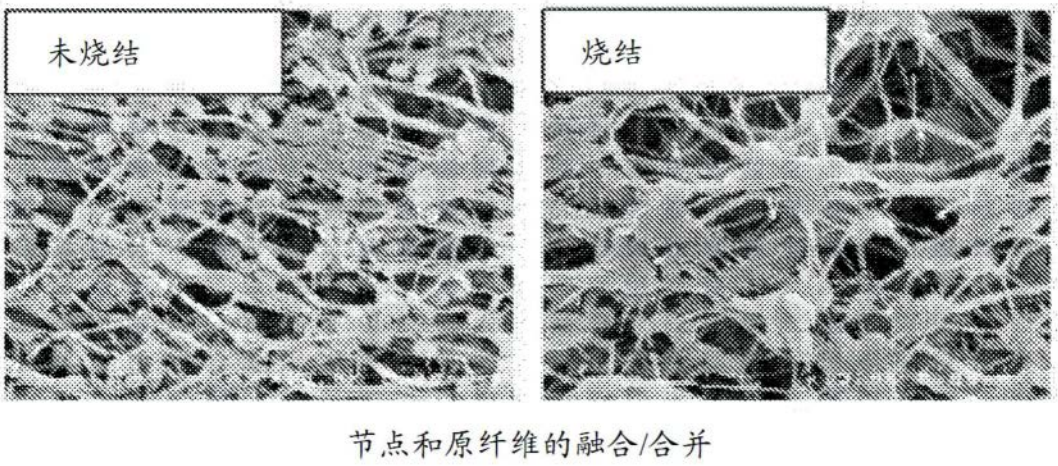

未烧结
烧结
节点和原纤维的融合/合并

图51

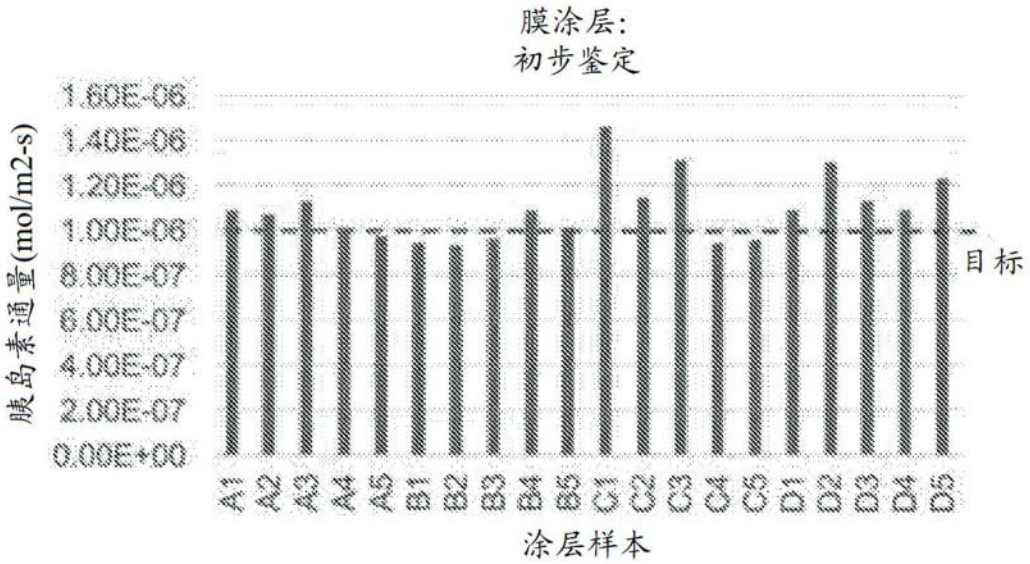

膜涂层:
初步鉴定
胰岛素通量(mol/m2-s)
1.60E-06
1.40E-06
1.20E-06
1.00E-06
8.00E-07
6.00E-07
4.00E-07
2.00E-07
0.00E+00
目标
涂层样本

图52

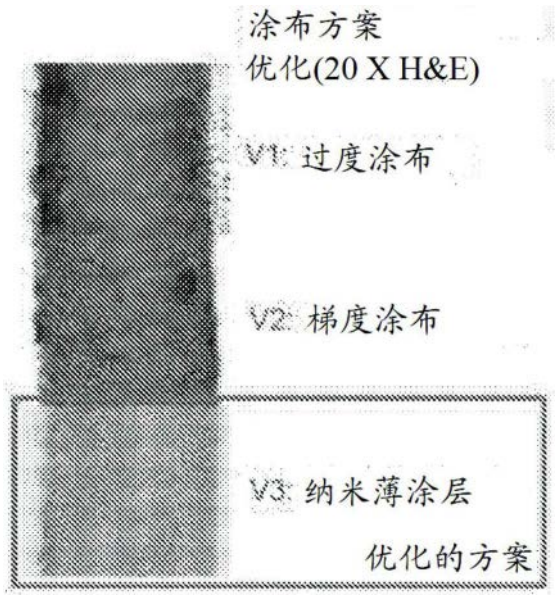

涂布方案
优化(20 X H&E)
V1: 过度涂布
V2: 梯度涂布
V3: 纳米薄涂层
优化的方案

图53

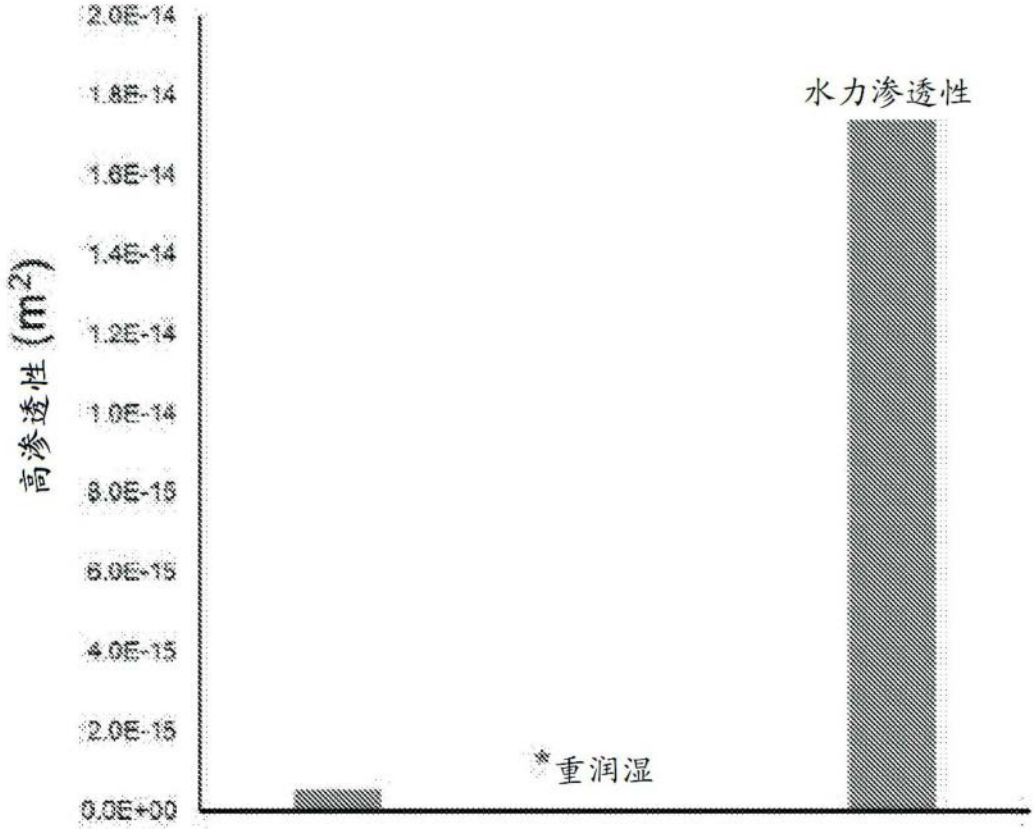

2.0E-14
1.8E-14
1.6E-14
1.4E-14
1.2E-14
1.0E-14
8.0E-15
6.0E-15
4.0E-15
2.0E-15
0.0E+00
高渗透性 (m^2)
水力渗透性
*重润湿

图54

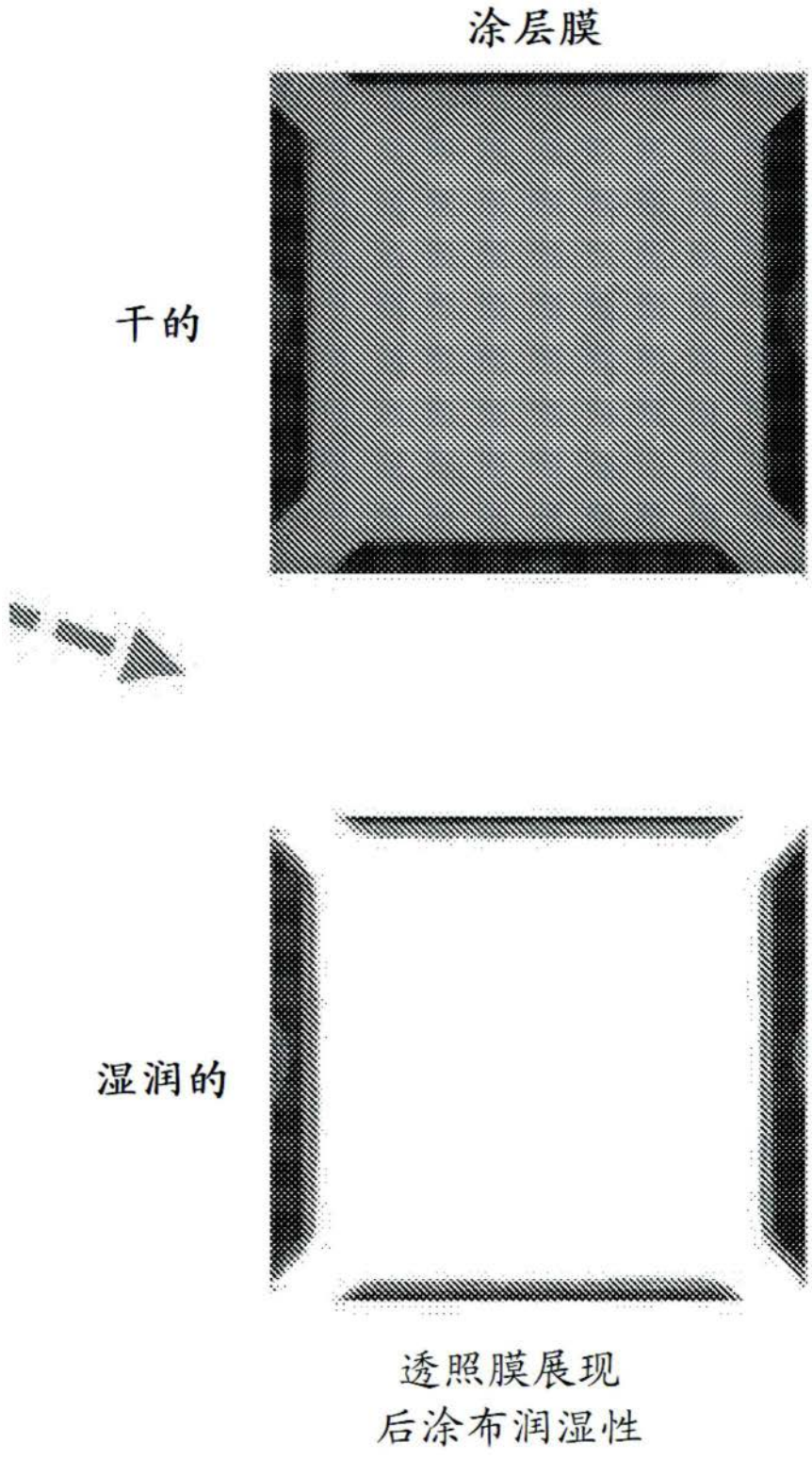


图55


最大应力
88 MPa (低于103 MPa的屈服应力)
最大应变
0.014
最大位移
4.711 mm
300 μm PEEK模拟:
150 mN

图56

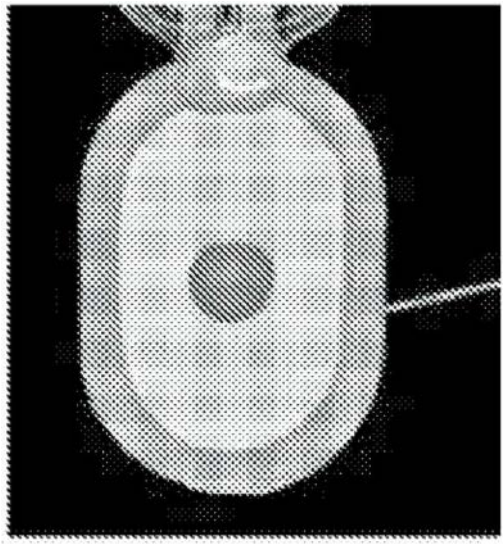


图57

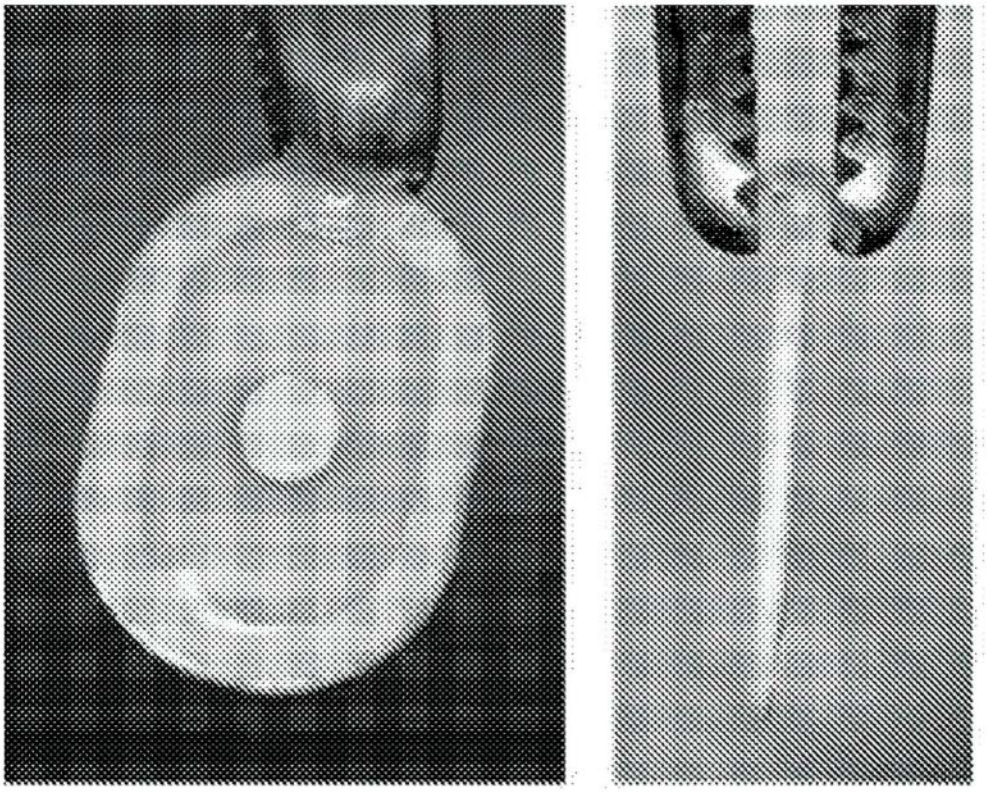


图58

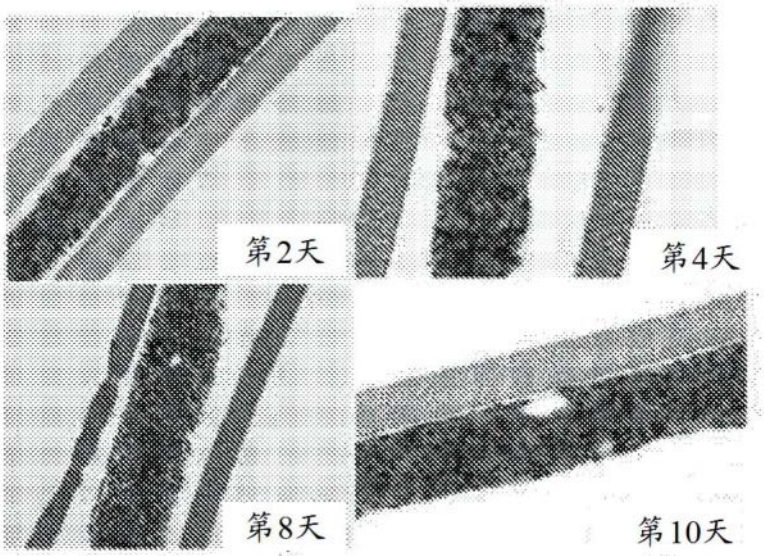

第2天
第4天
第8天
第10天

图59

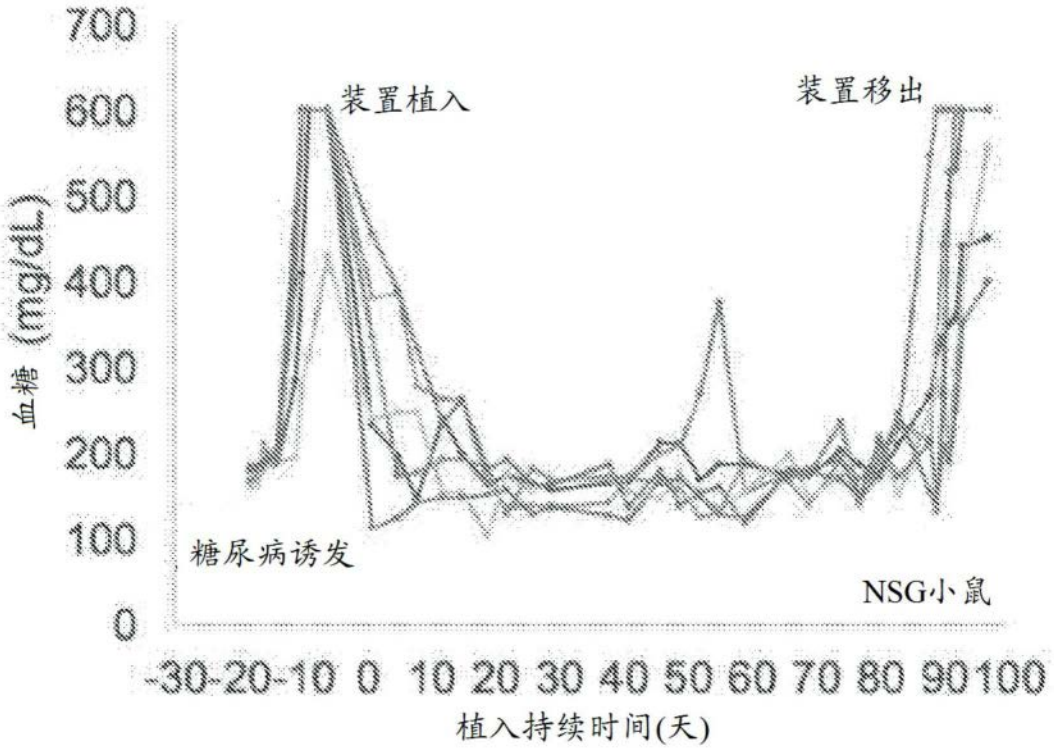

700
600
500
400
300
200
100
0
血糖 (mg/dL)
装置植入
装置移出
糖尿病诱发
NSG小鼠
-30-20-10 0 10 20 30 40 50 60 70 80 90100
植入持续时间(天)

图60

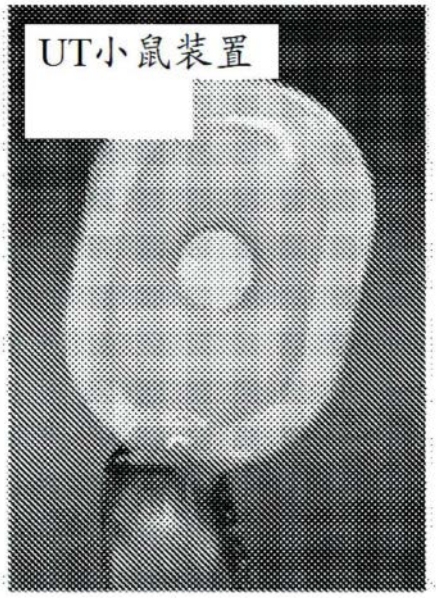


图61A

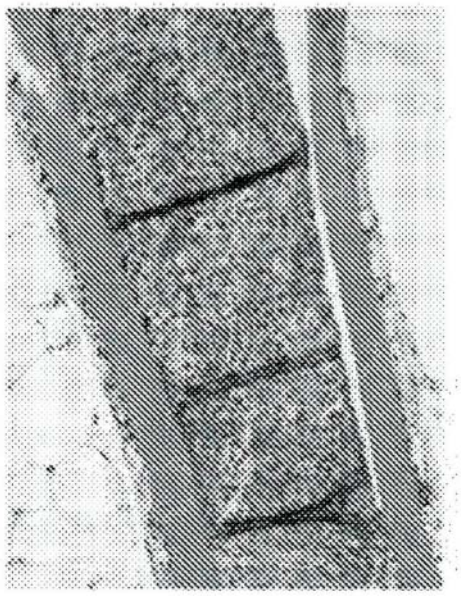


图61B

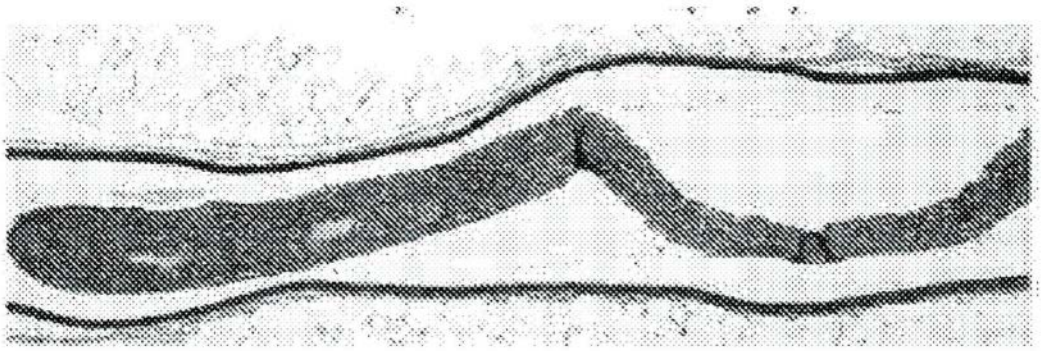


图61C

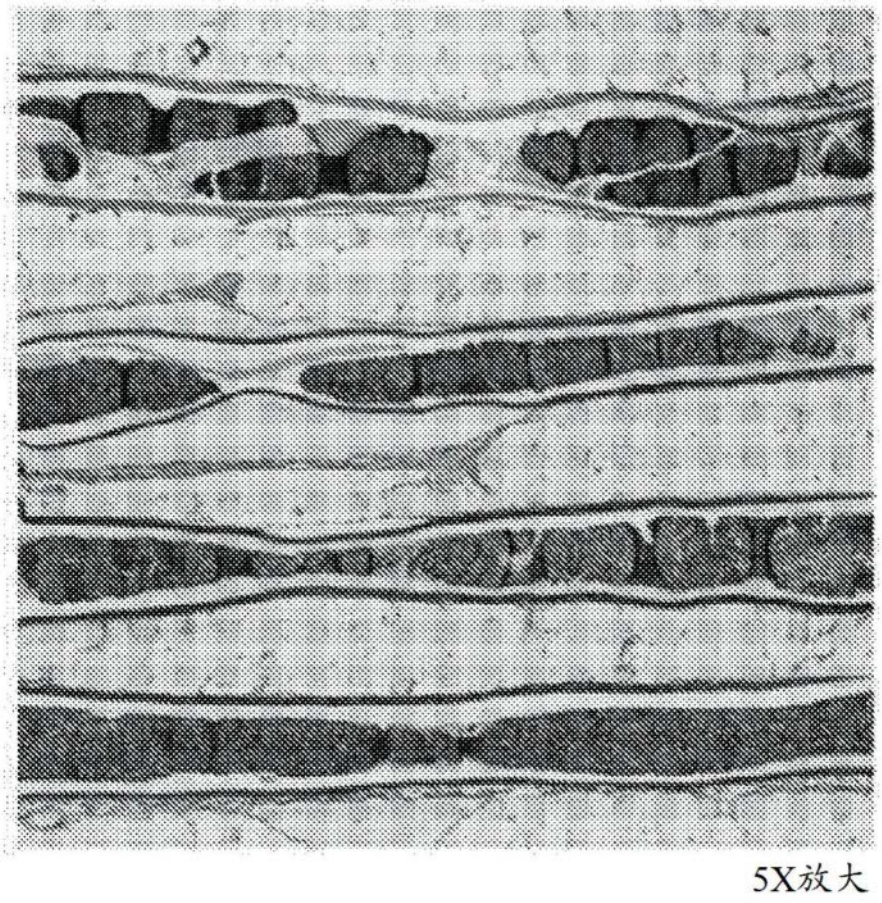


图62

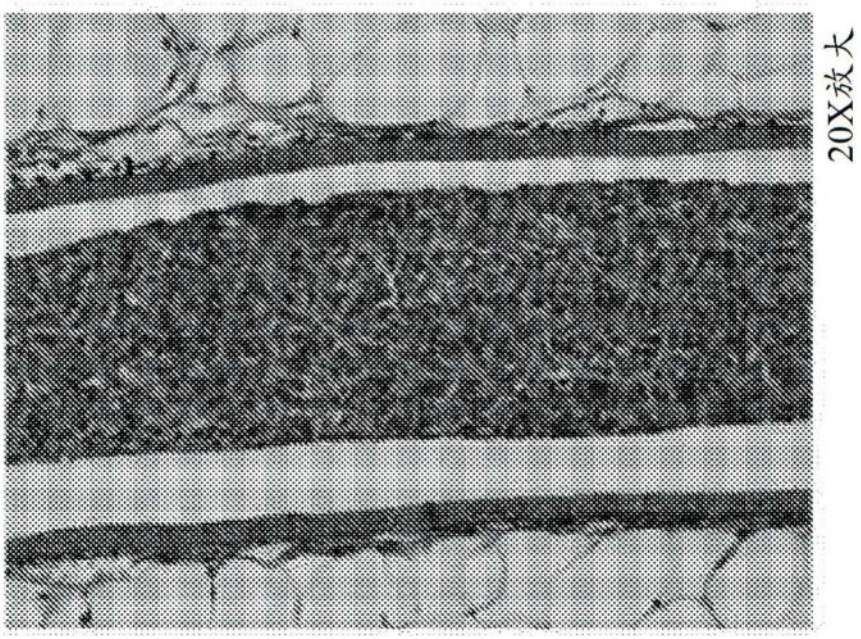


图63

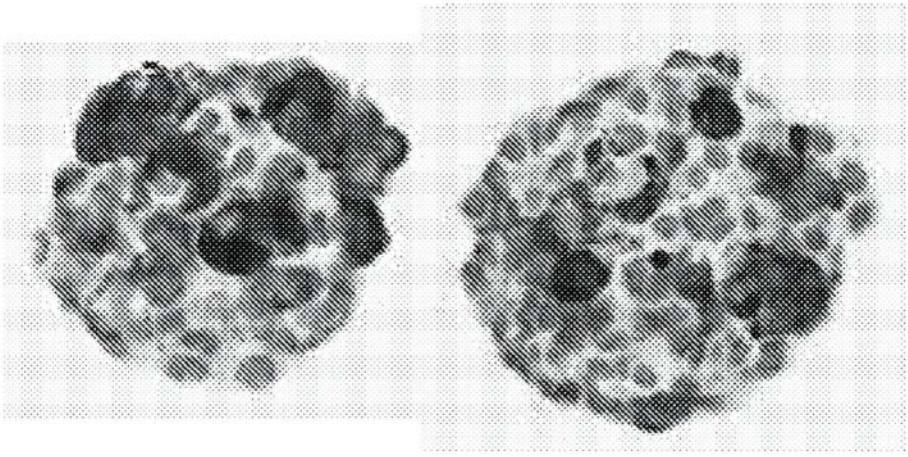


图64

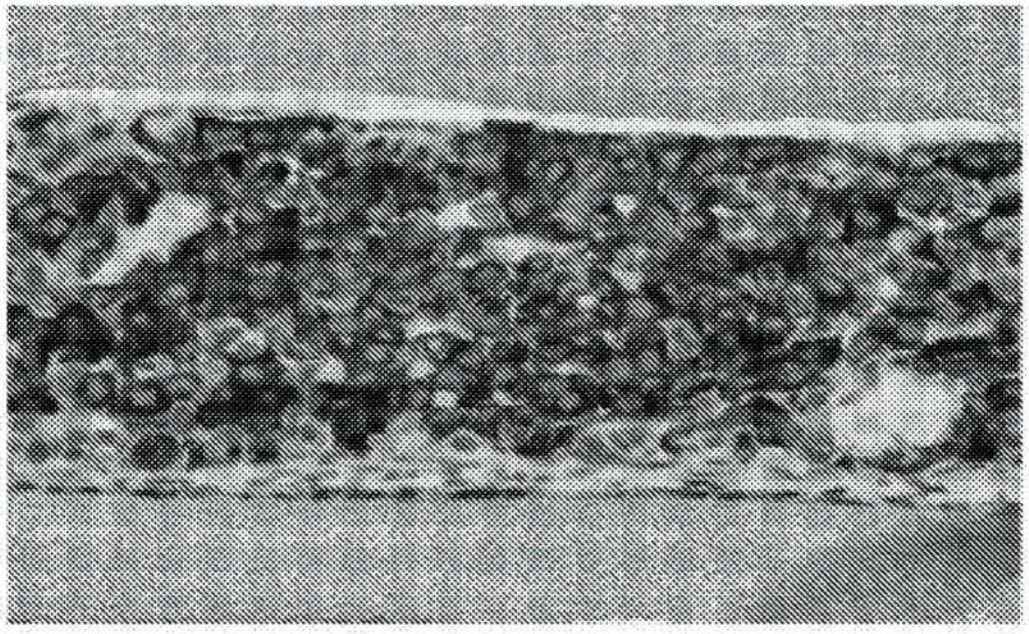


图65

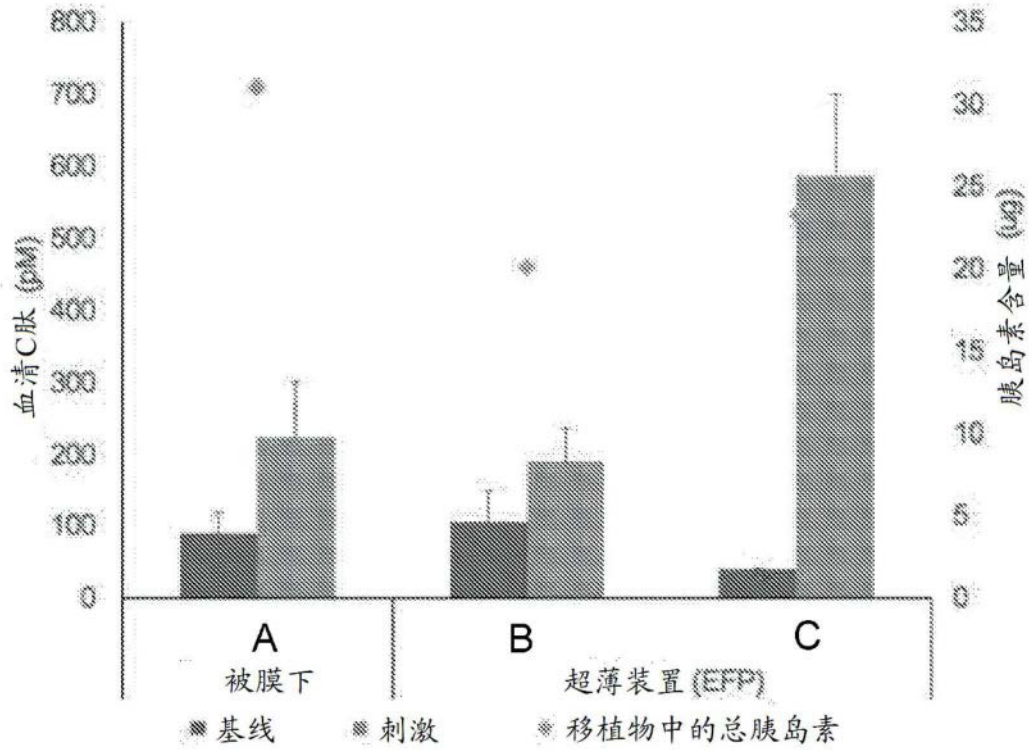

800
700
600
500
400
300
200
100
0
血清C肽 (pM)
35
30
25
20
15
10
5
0
胰岛素含量 (ug)
A
B
C
被膜下
超薄装置 (EFP)
基线
刺激
移植物中的总胰岛素

图66

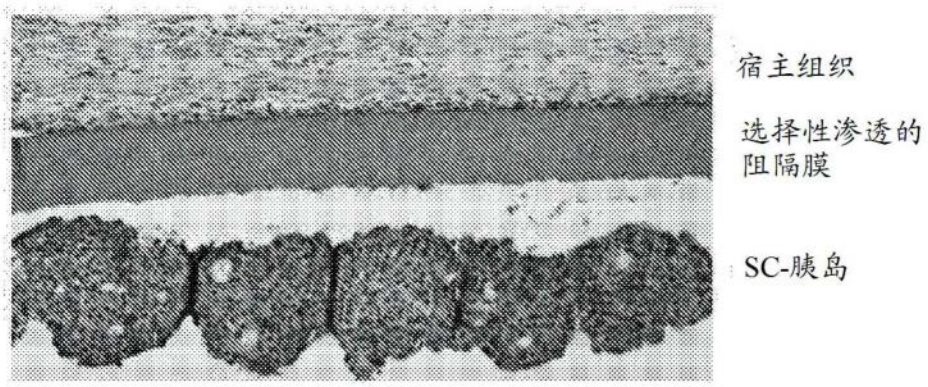


图67

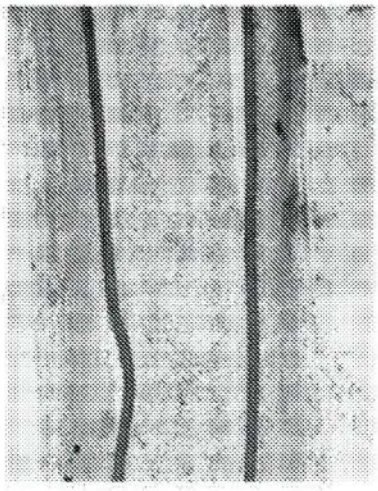


图68

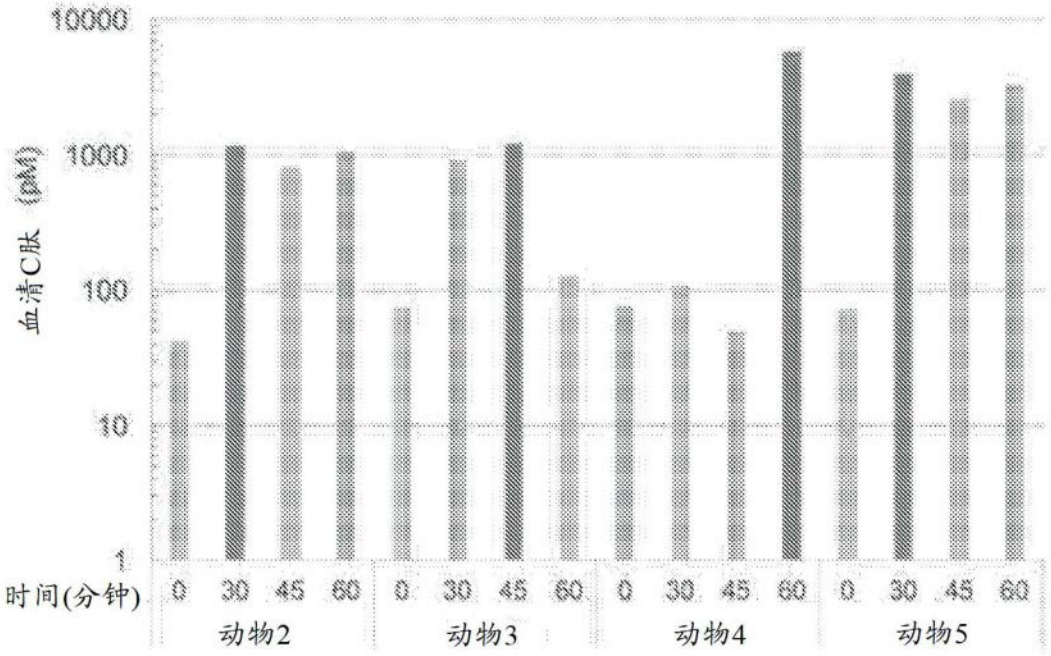

10000
1000
100
10
1
血清C肽 (pM)
时间(分钟)
0 30 45 60 0 30 45 60 0 30 45 60 0 30 45 60
动物2
动物3
动物4
动物5

图69

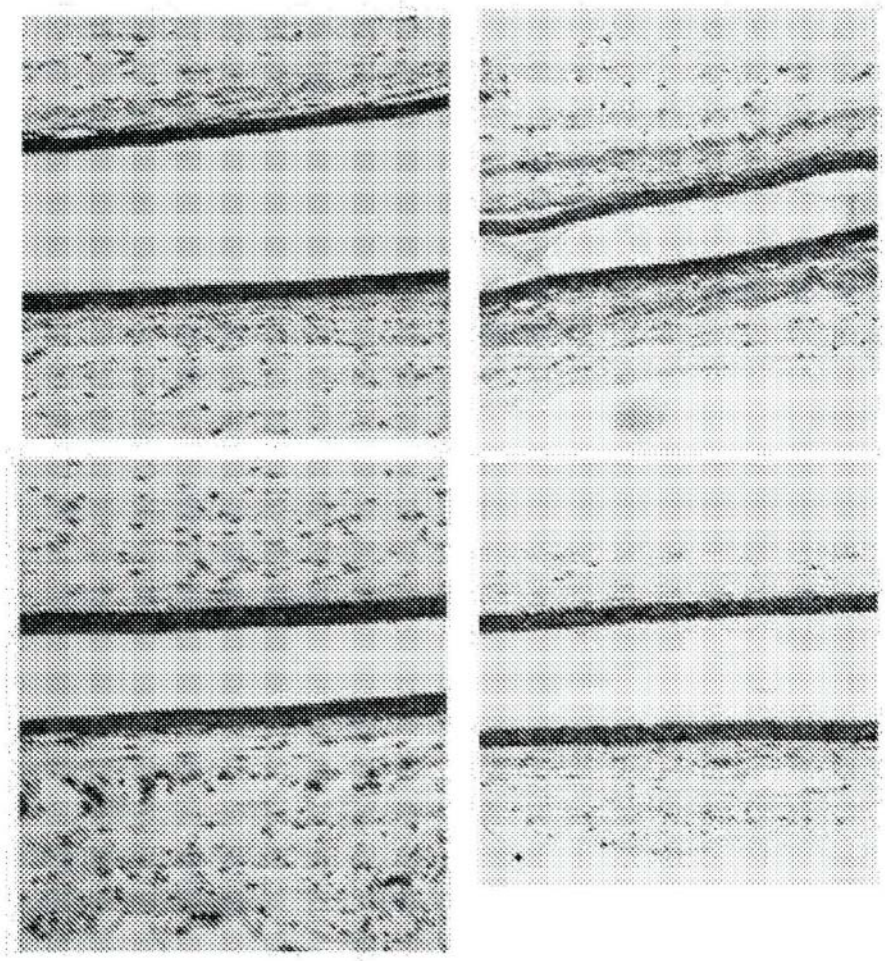


图70A

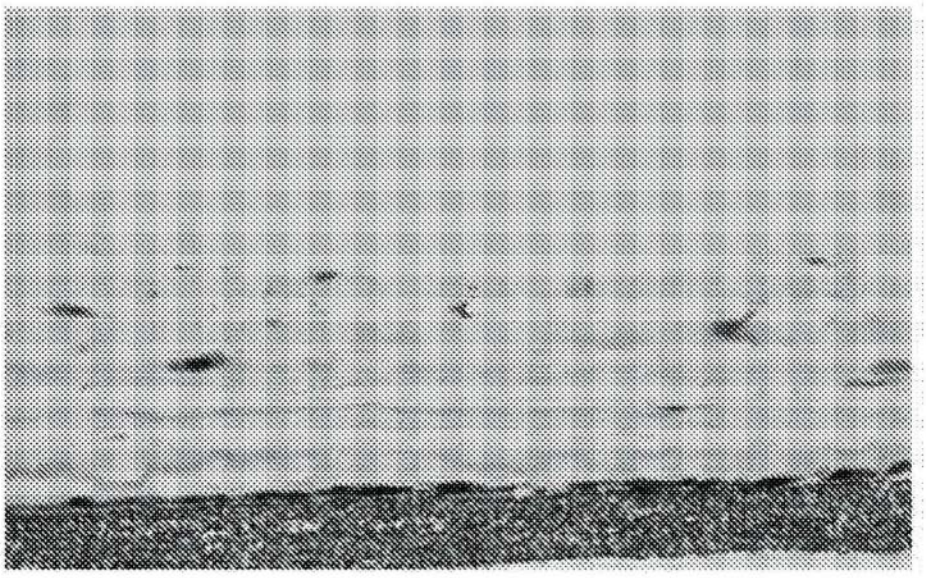


图70B

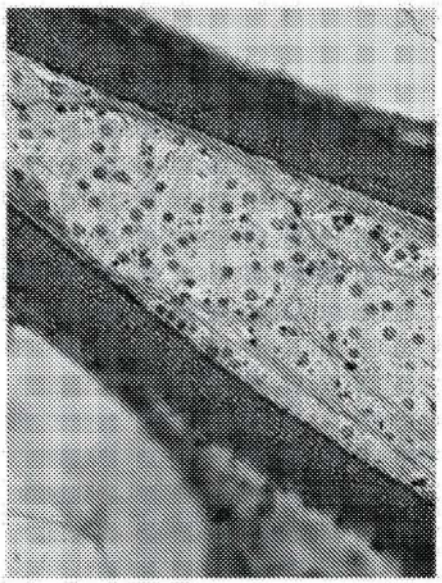


图71

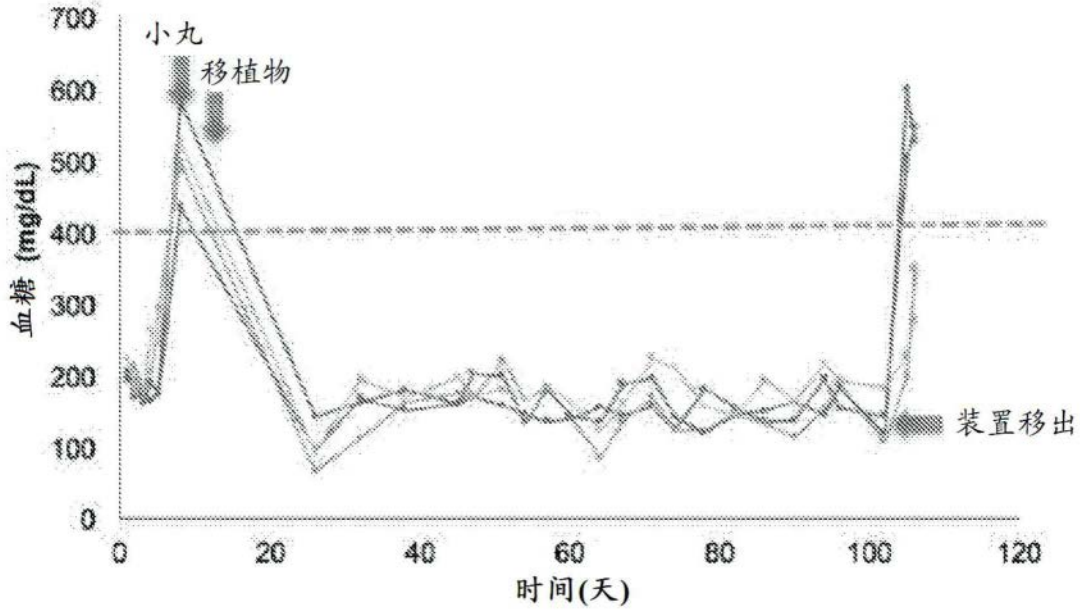

700
600
500
400
300
200
100
0
血糖 (mg/dL)
小丸
移植物
装置移出
0
20
40
60
80
100
120
时间(天)

图72

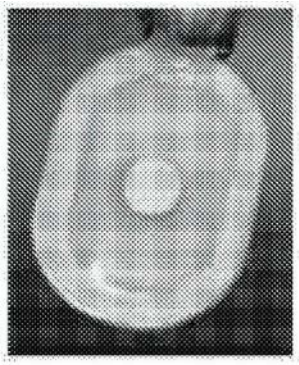


图73

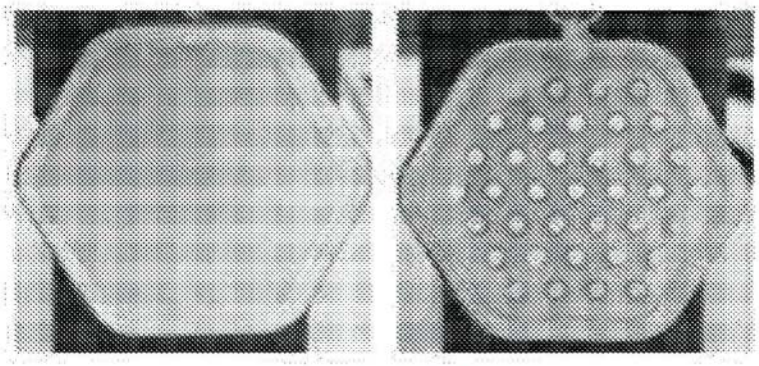


图 74A 图 74B

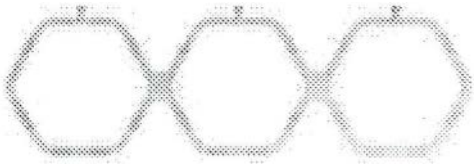


图75A

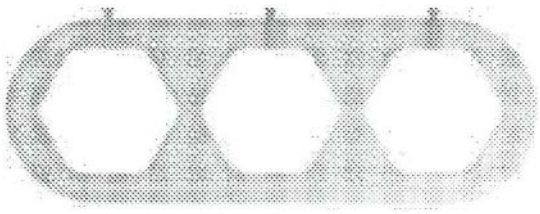


图75B

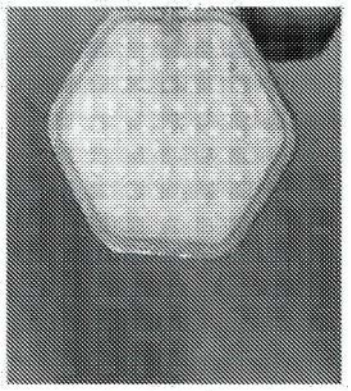


图76A

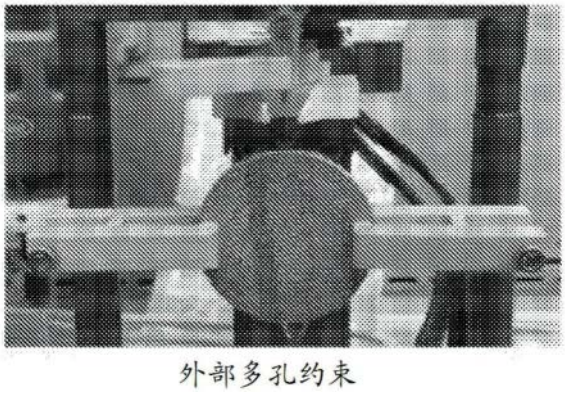


图76B

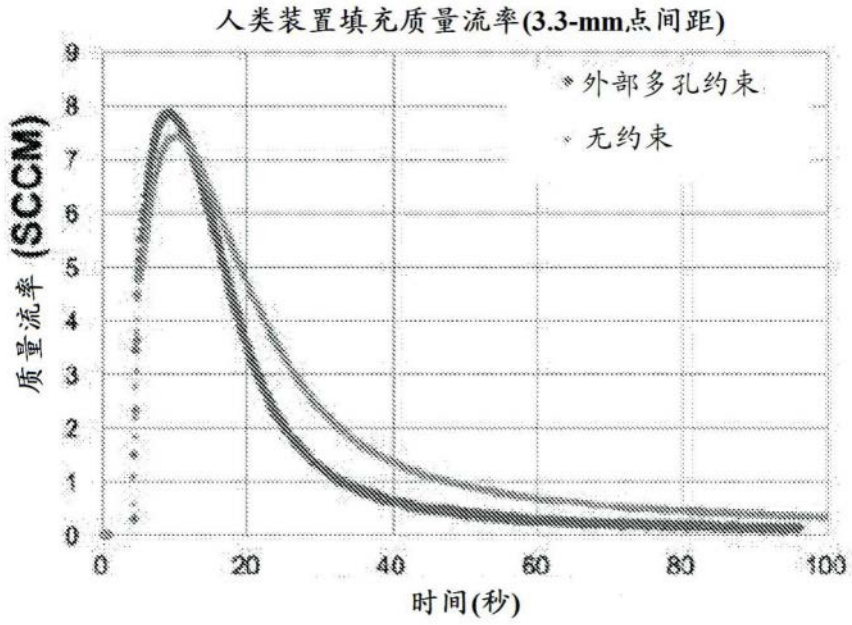
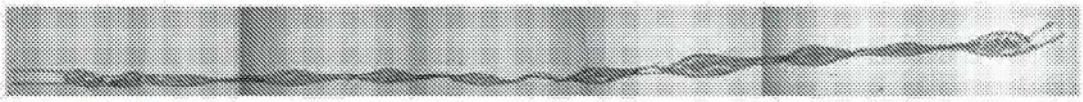
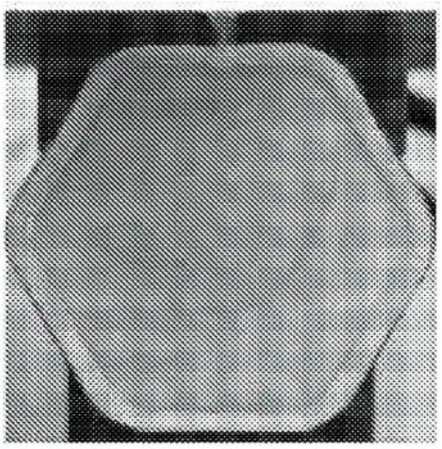


图77



粘合约束装置

图78



无点

图79A

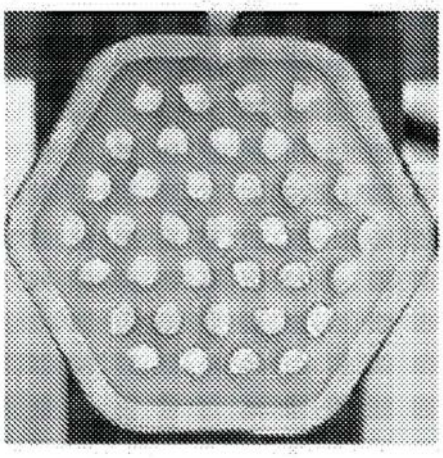


图79B

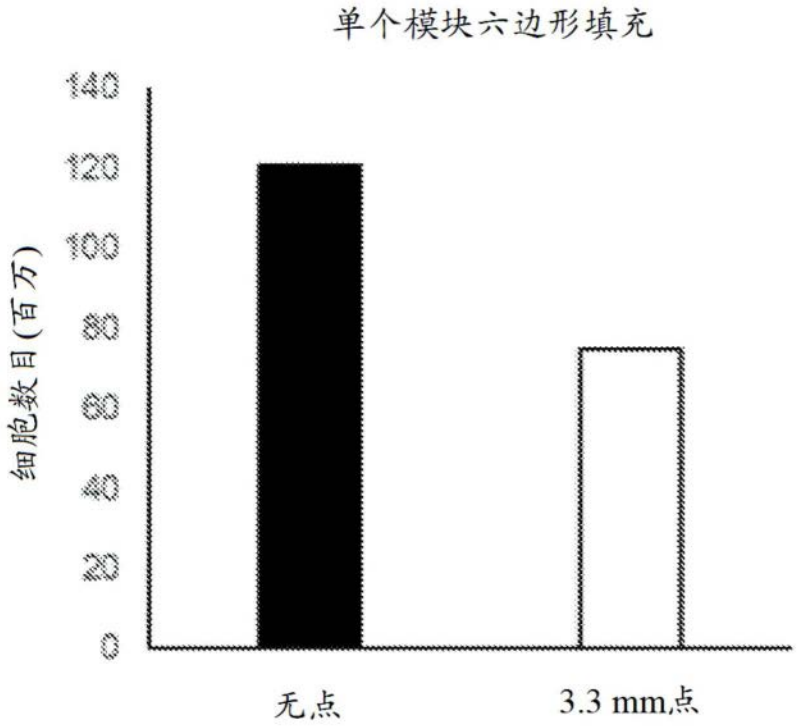


图80

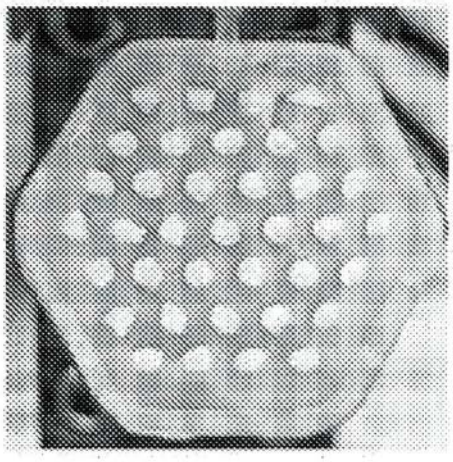


图81A

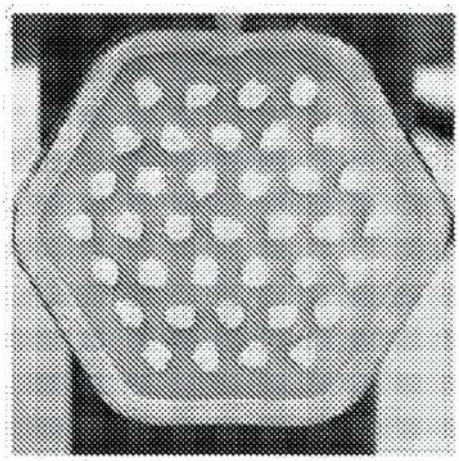


图81B

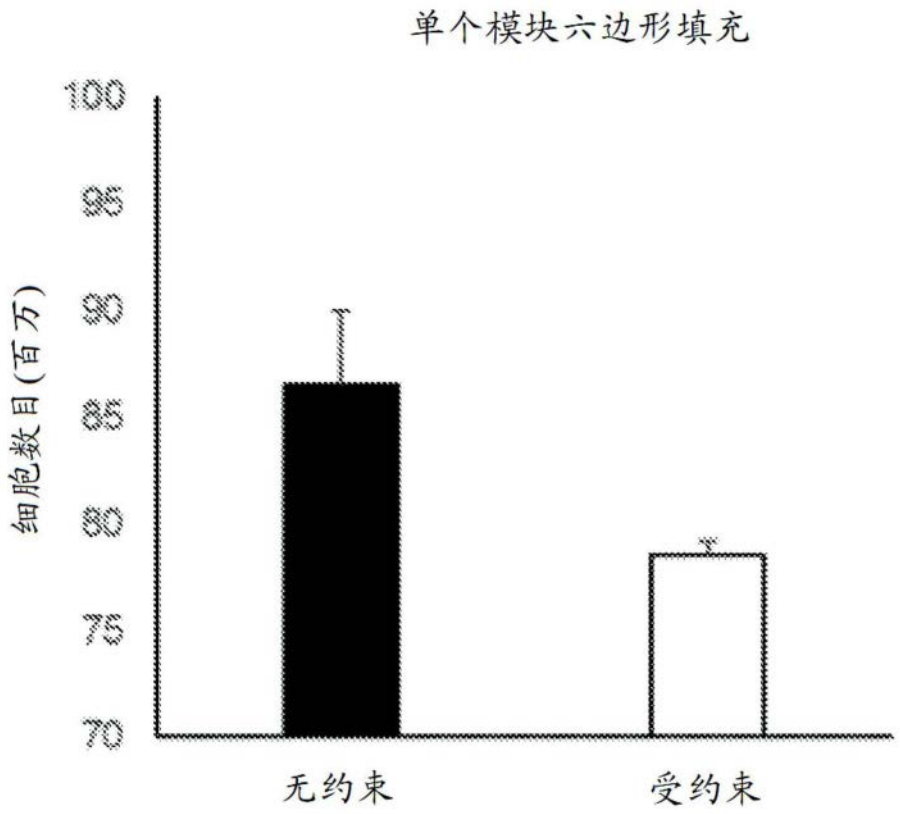


图82

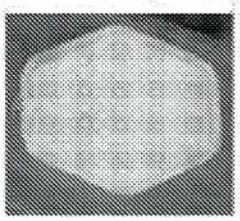


图 83A



图 83B

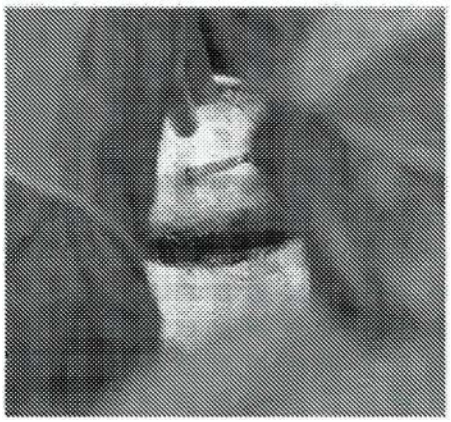


图83C

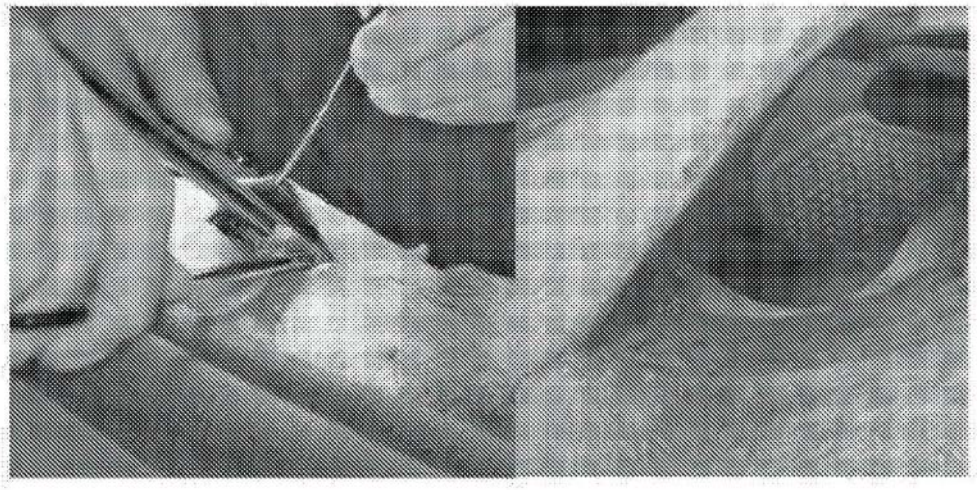


图83D

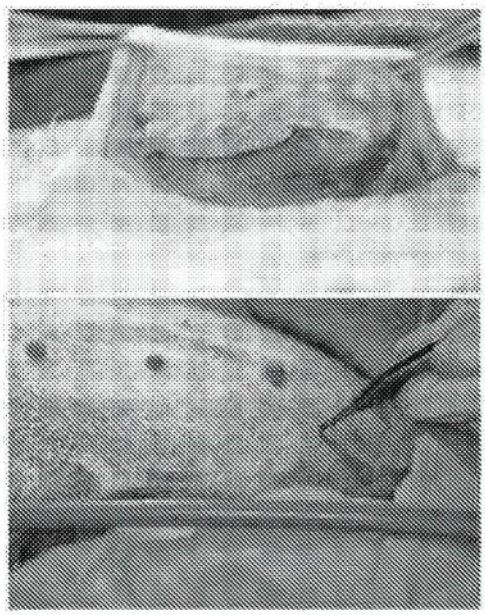


图84A

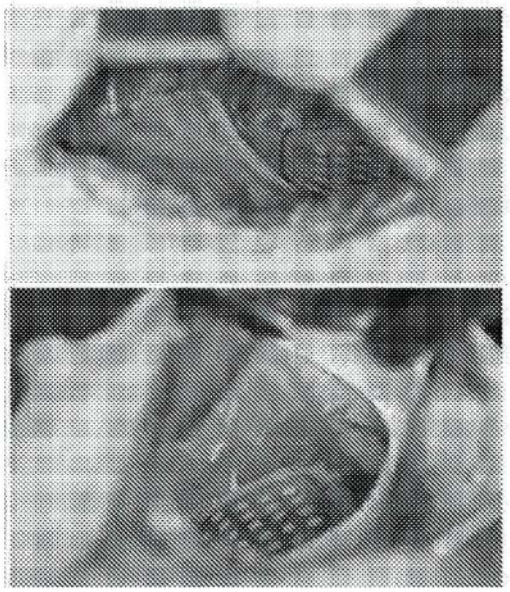


图84B

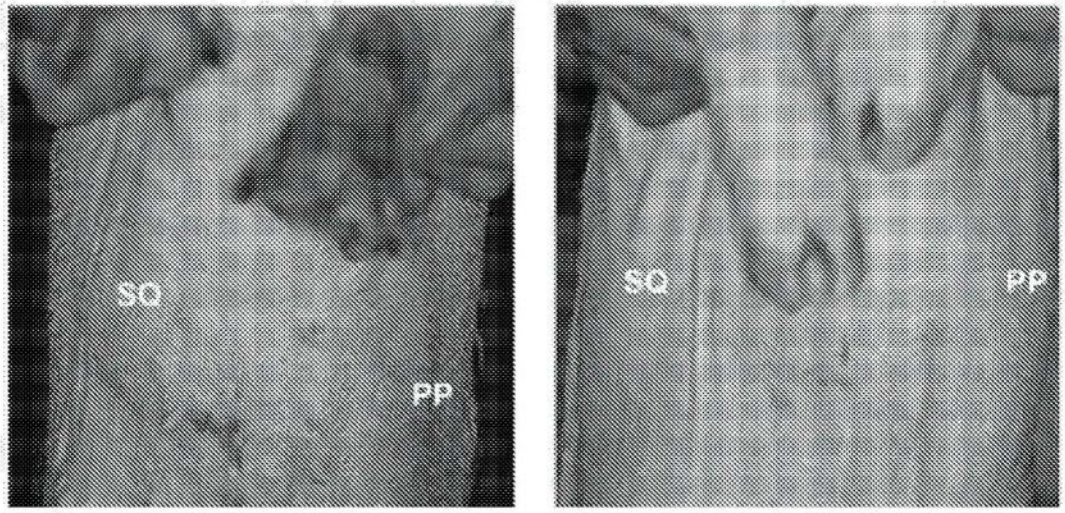


图85

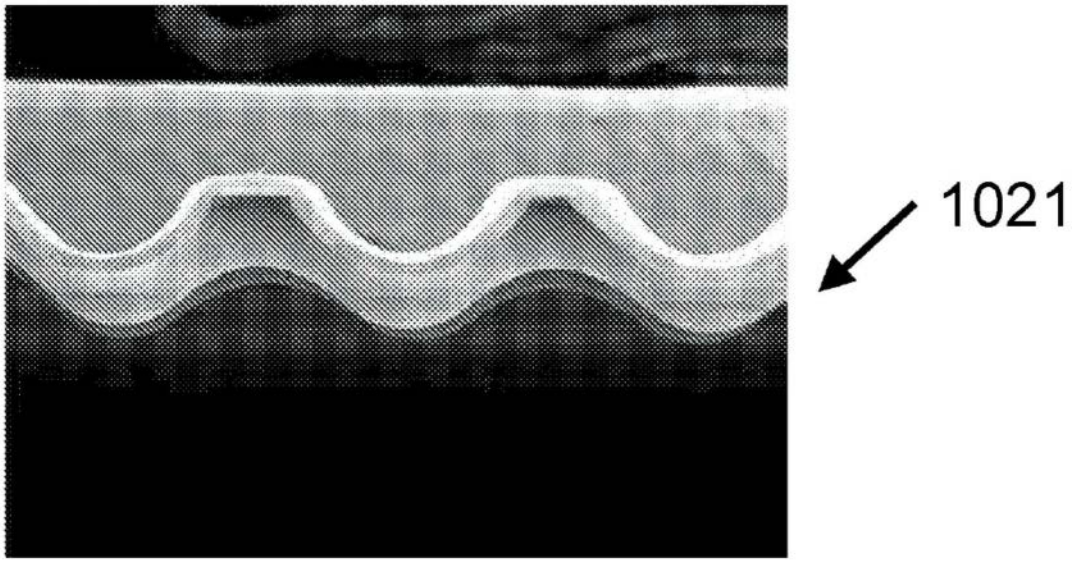


图86A

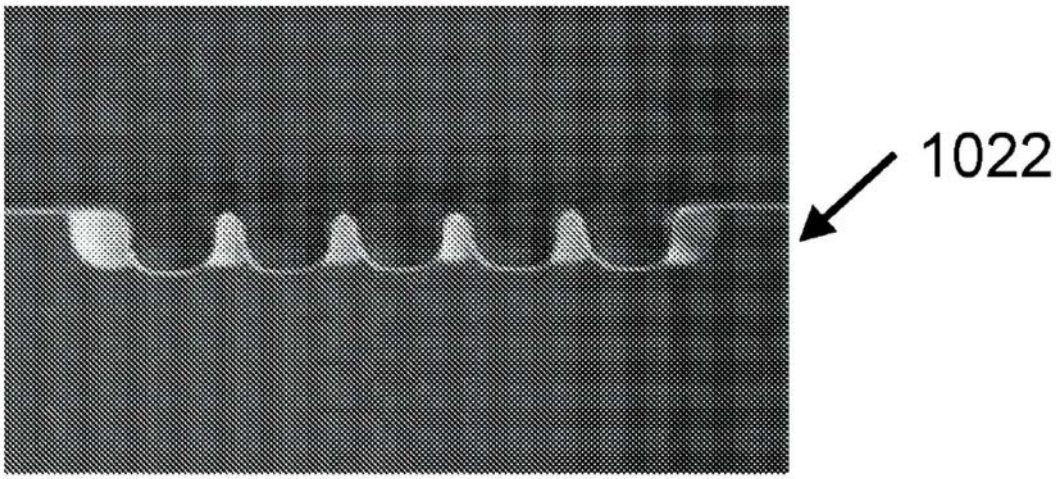


图86B

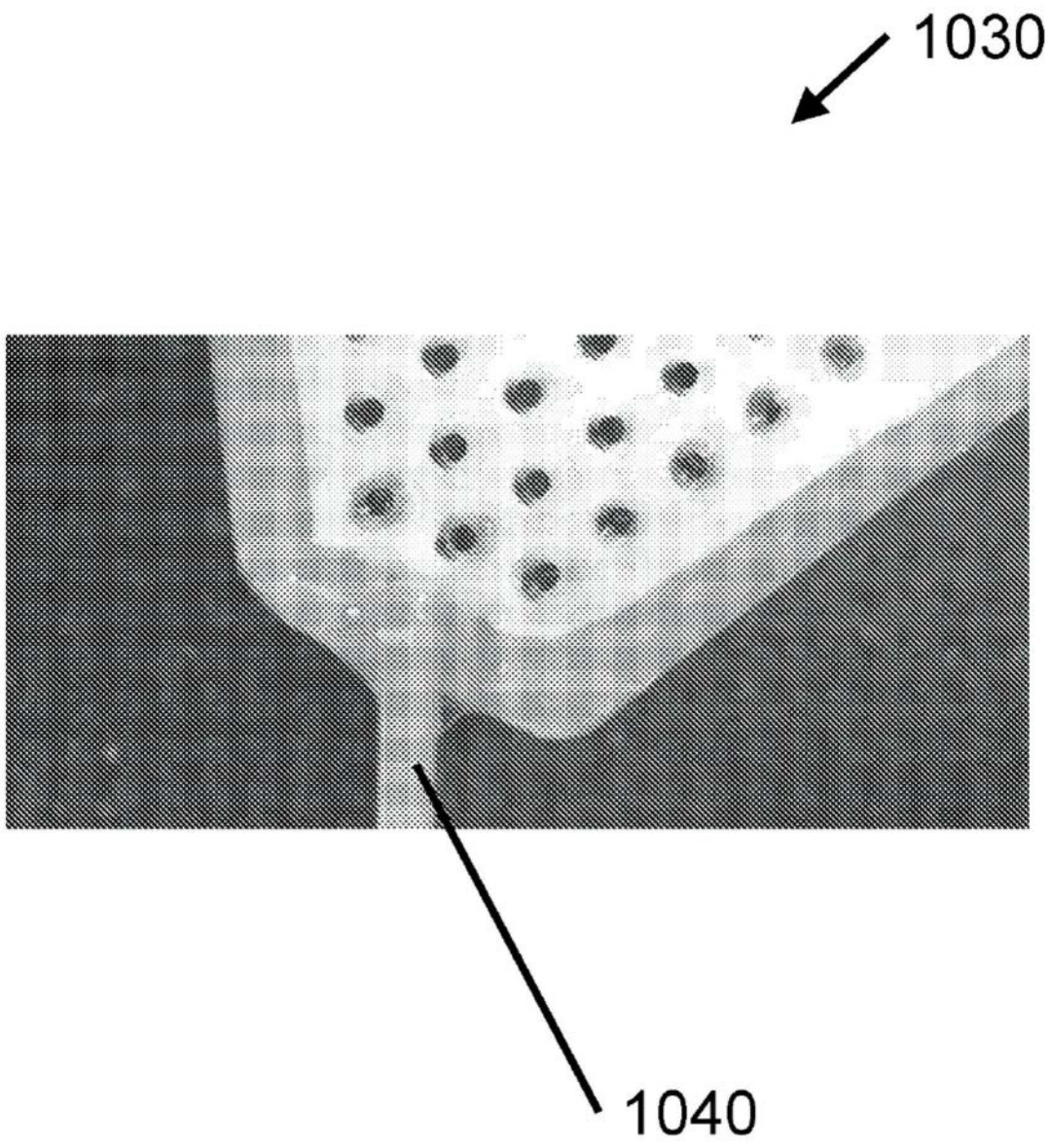


图87

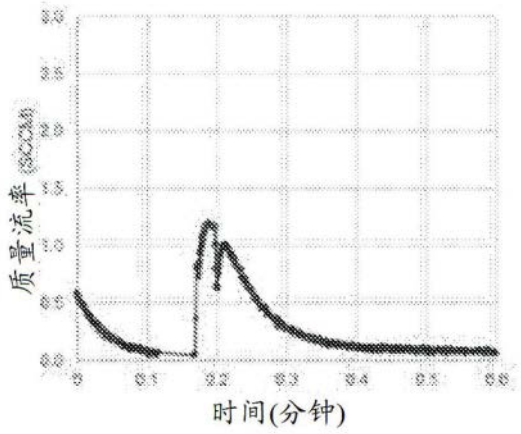


图88A

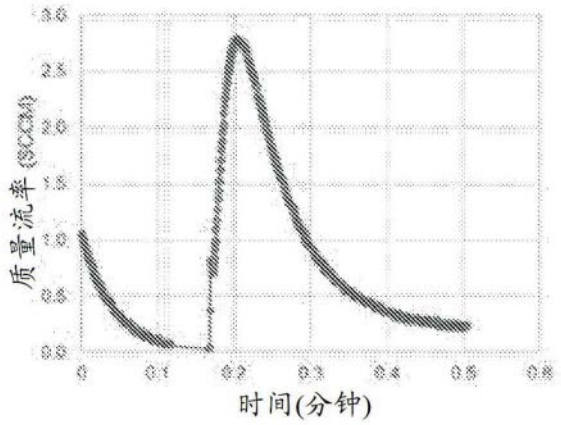


图88B

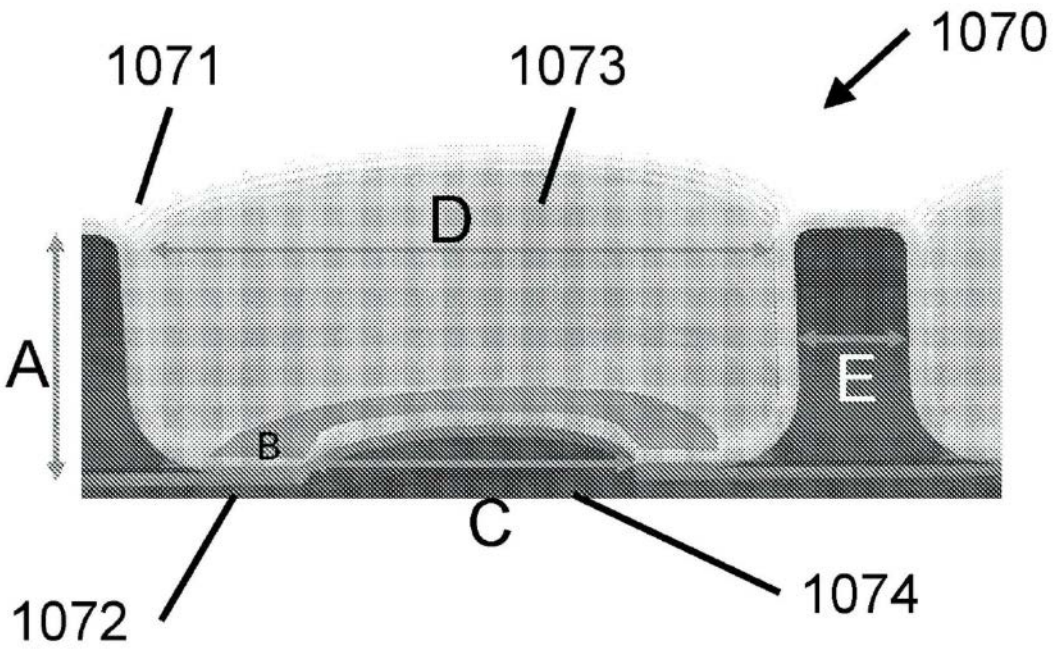


图89A

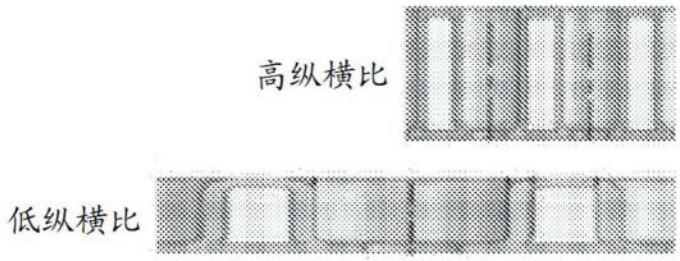


图89B

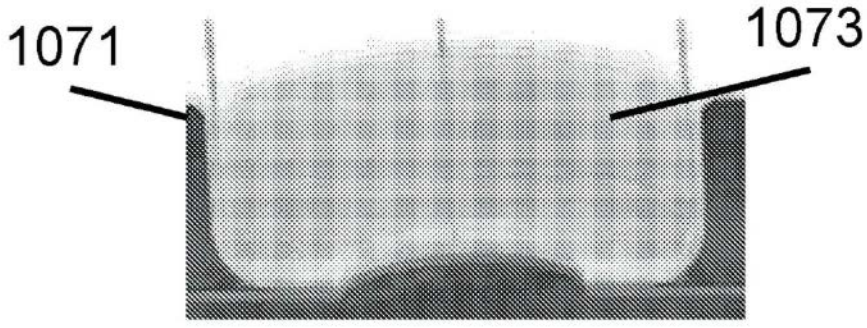


图89C

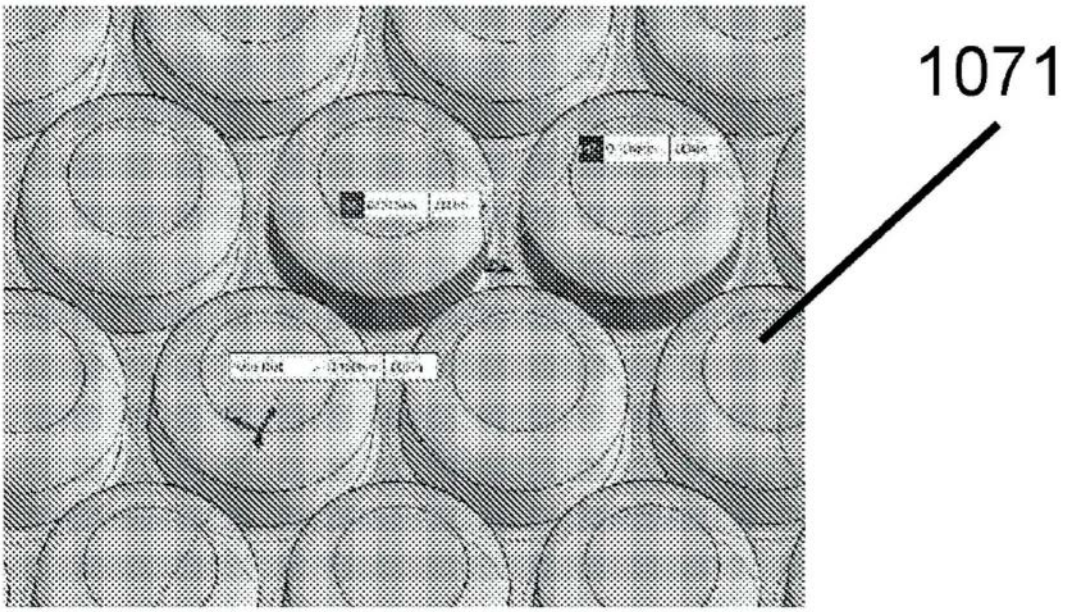


图90A

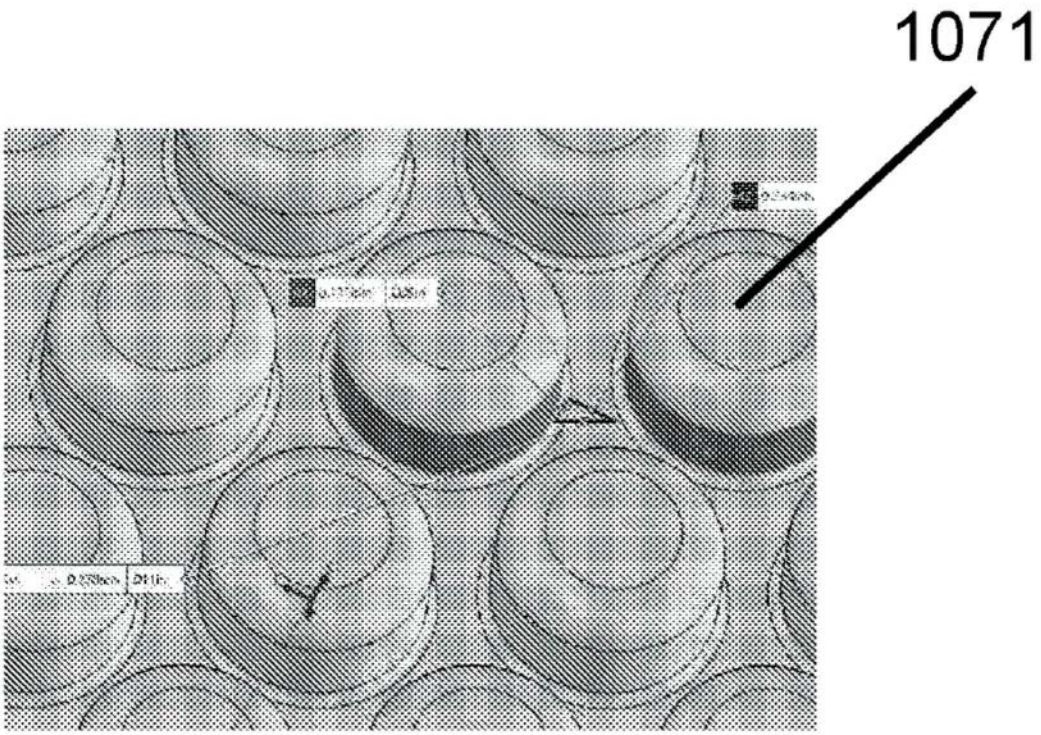


图90B

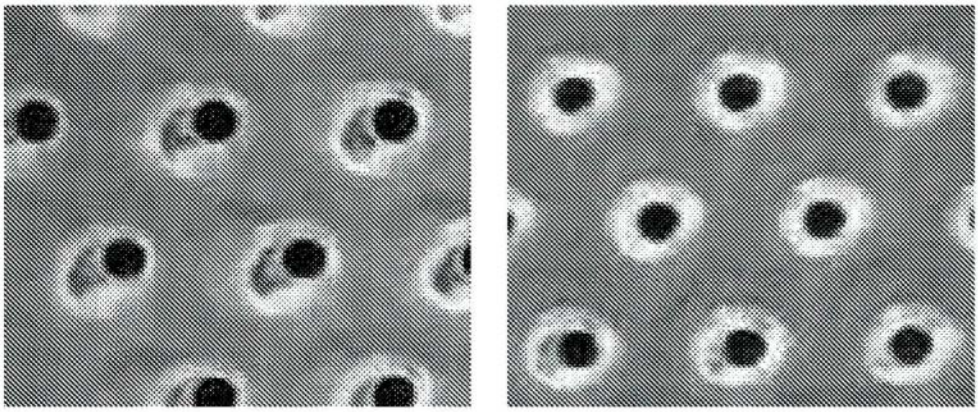


图91A

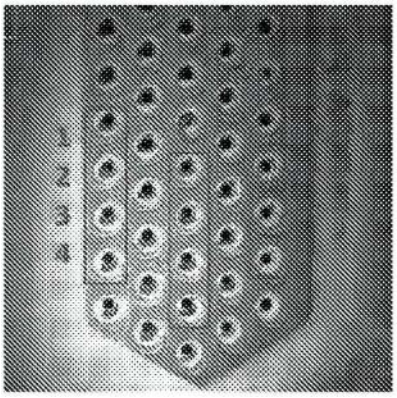


图91B

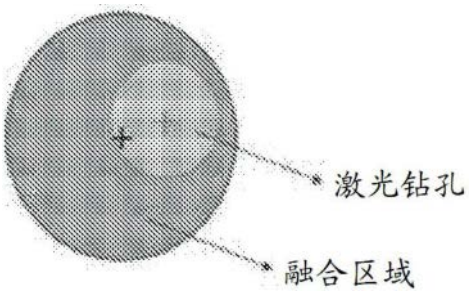


图91C

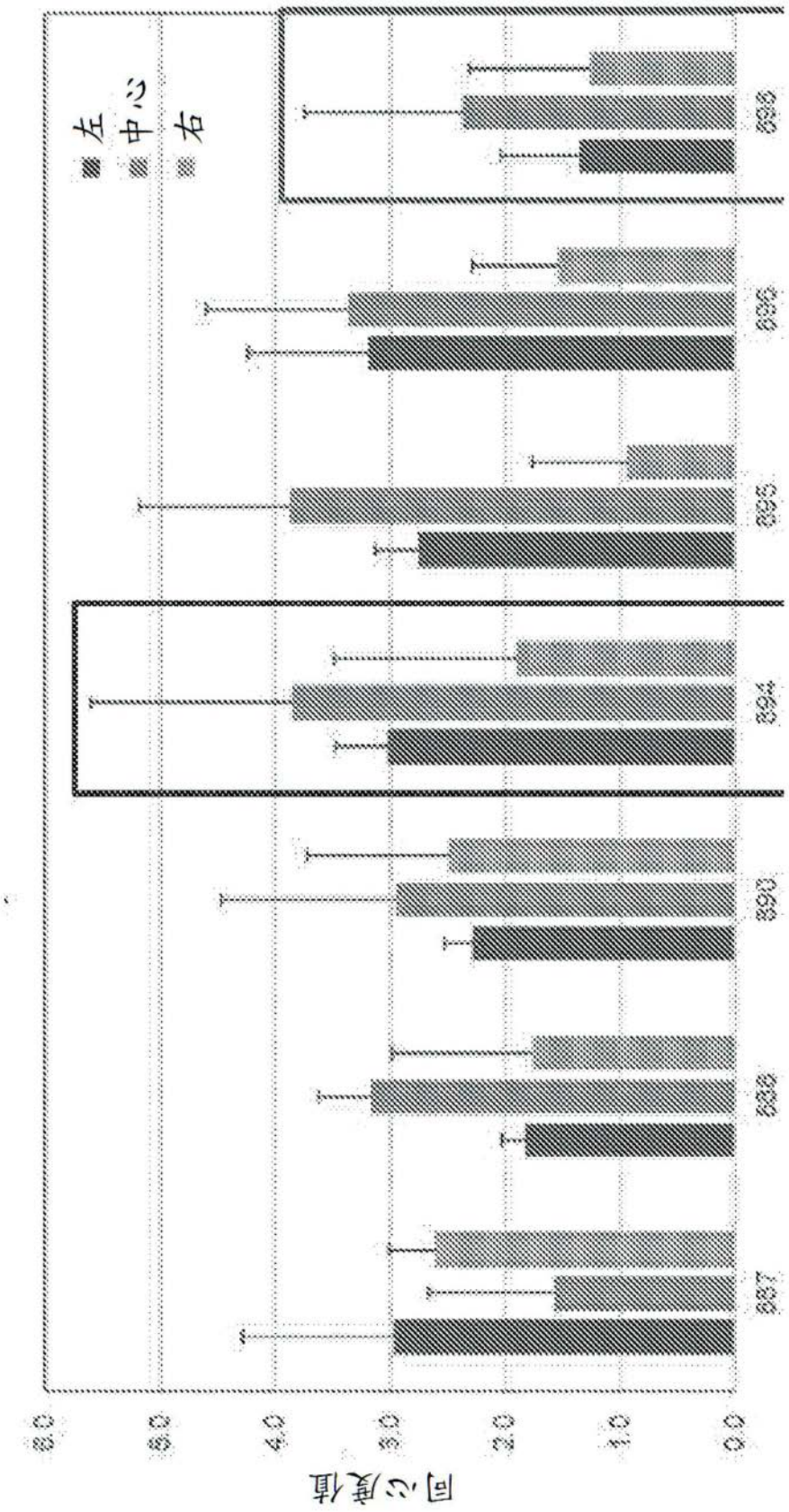


图92

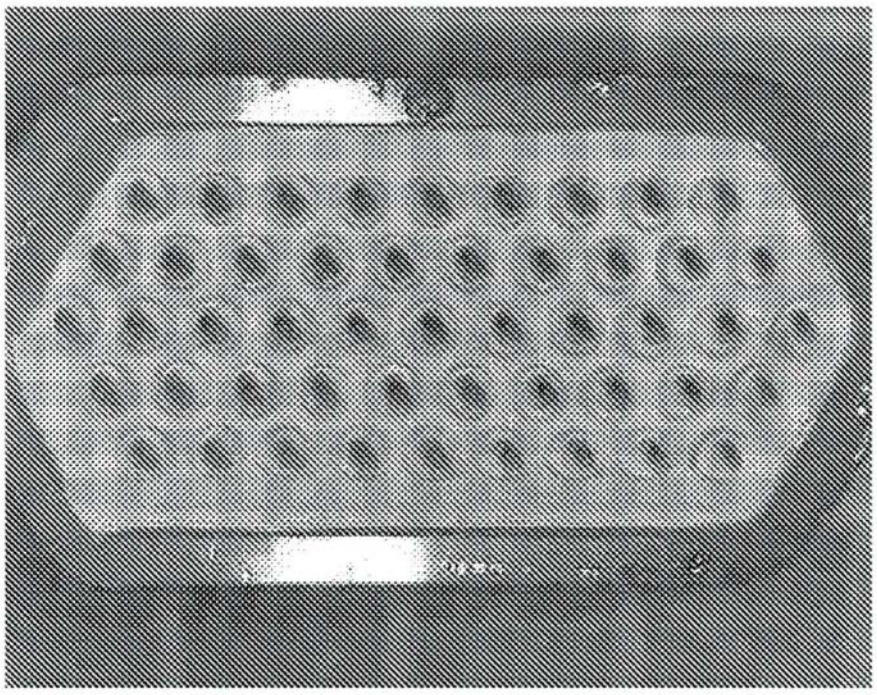


图93A

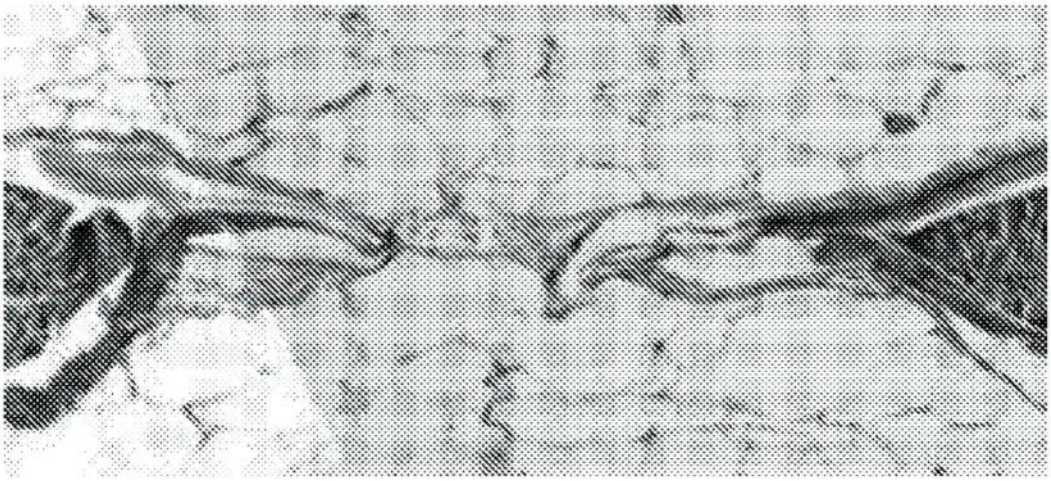


图93B

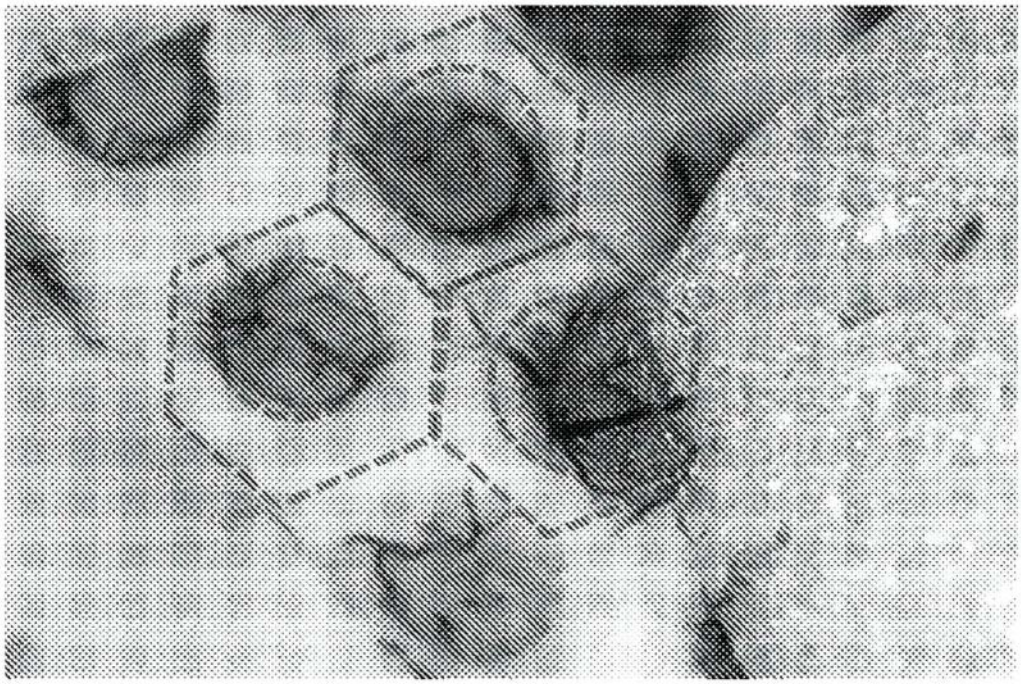


图94A

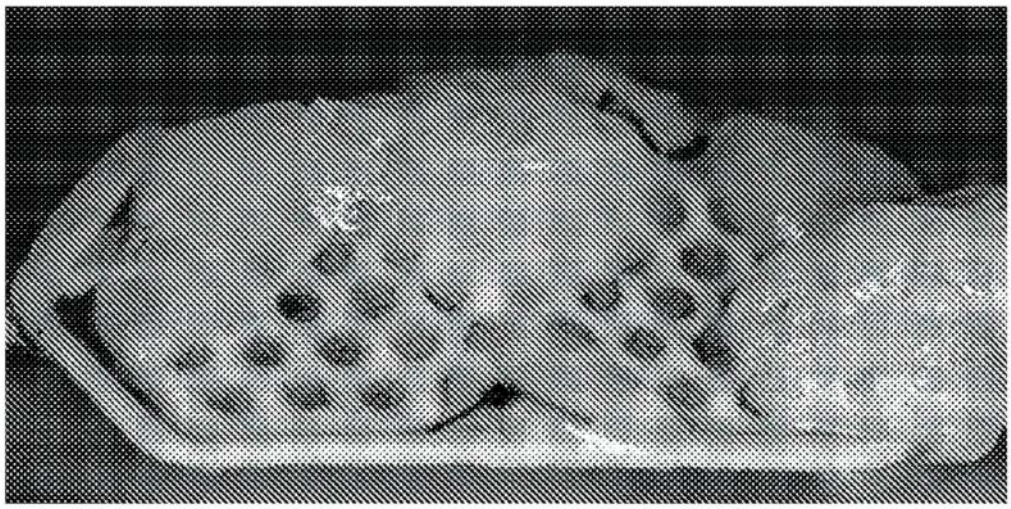


图94B

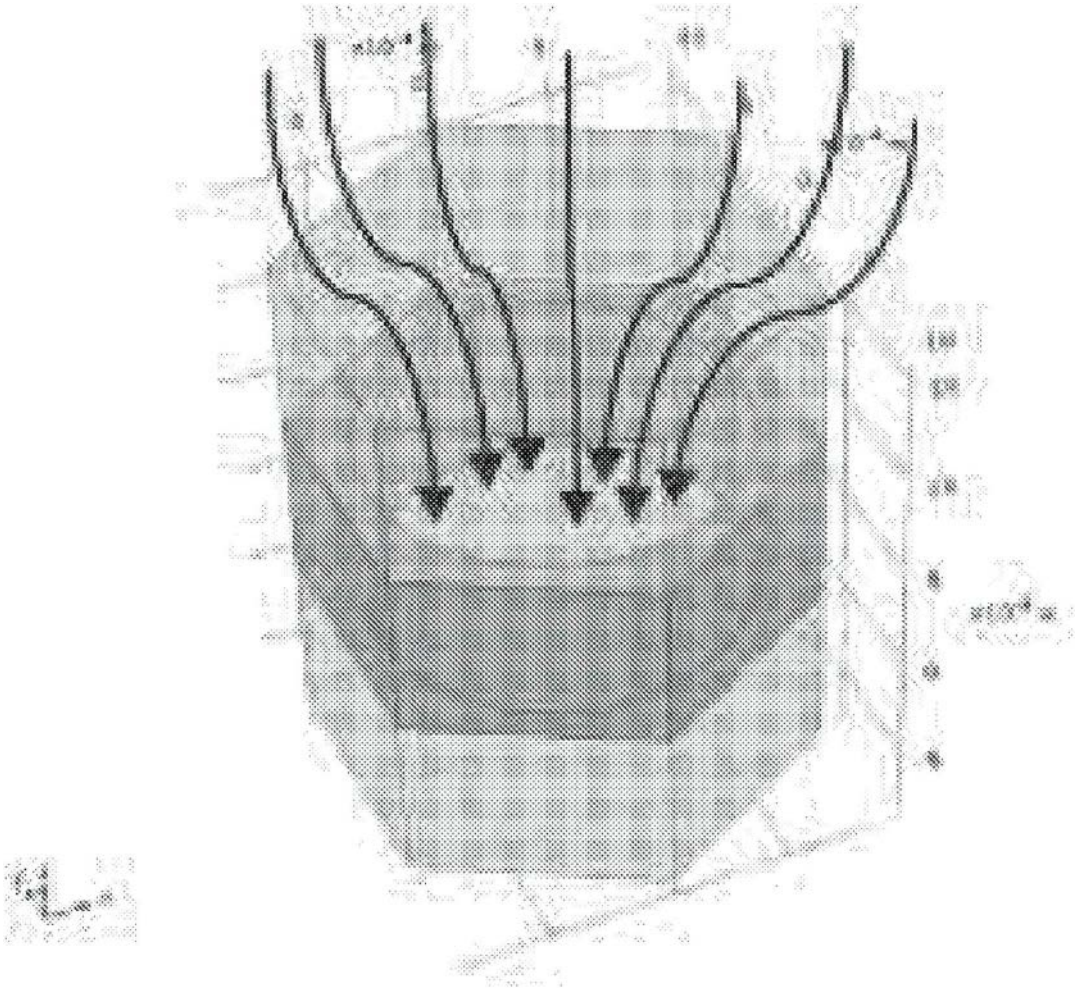


图95

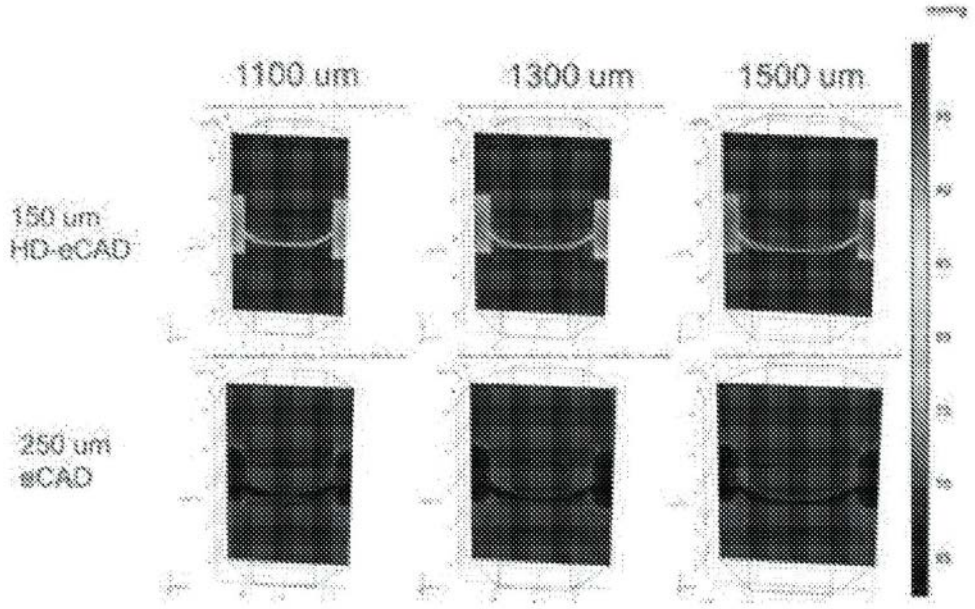


图96A

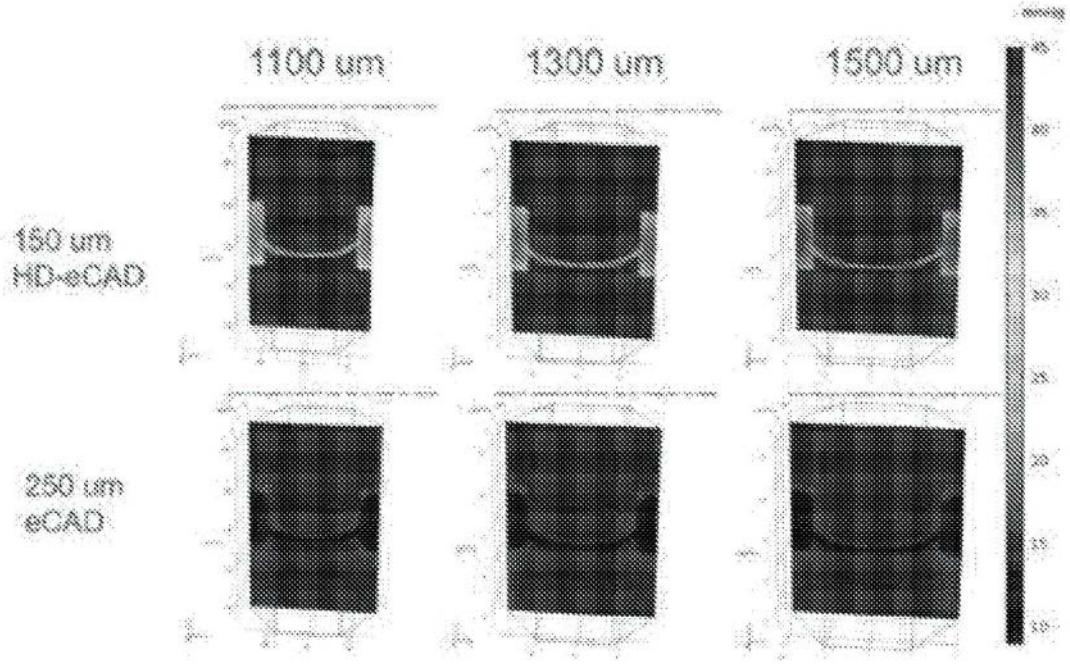


图96B

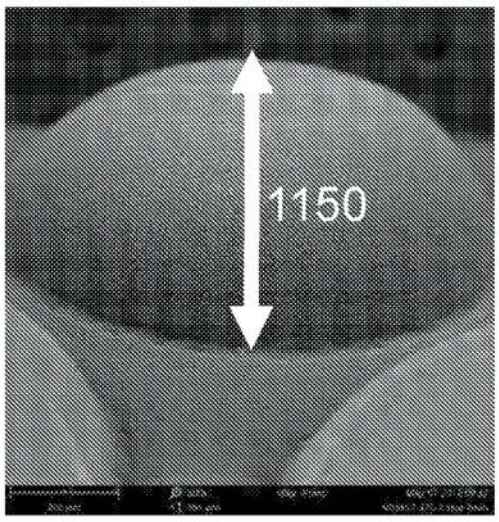


图97A

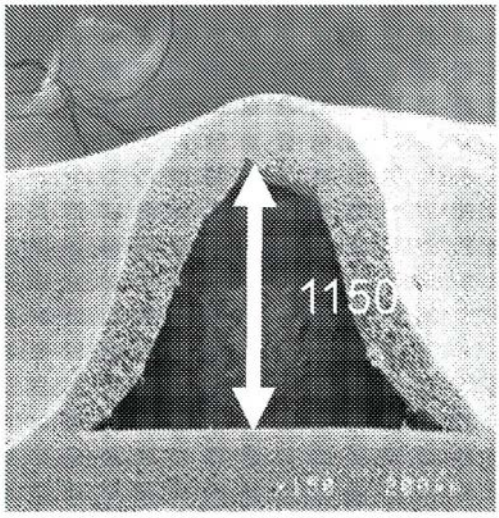


图97B

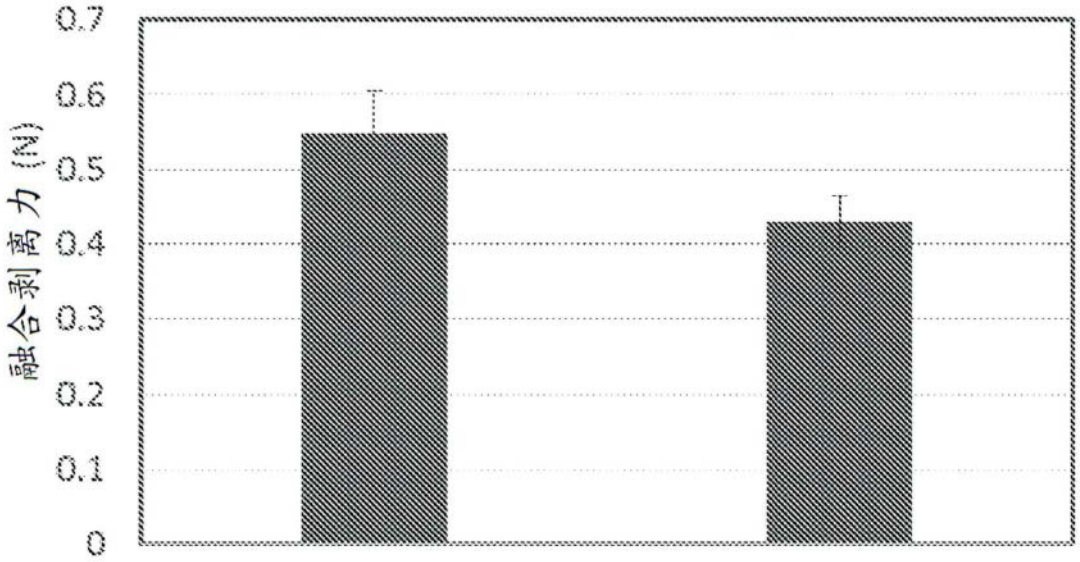


图98

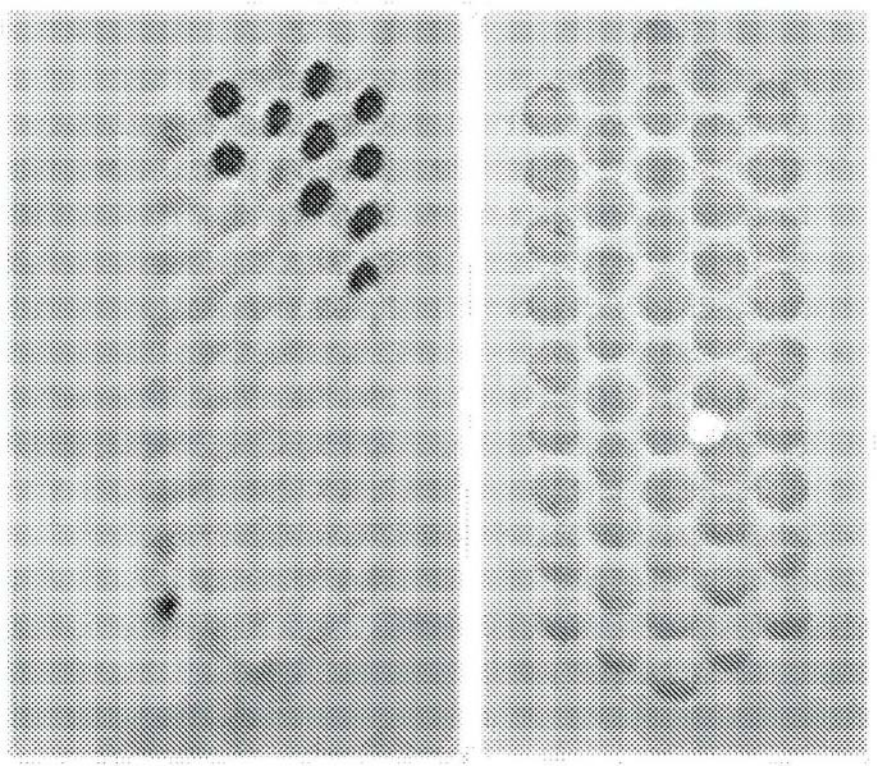


图99A

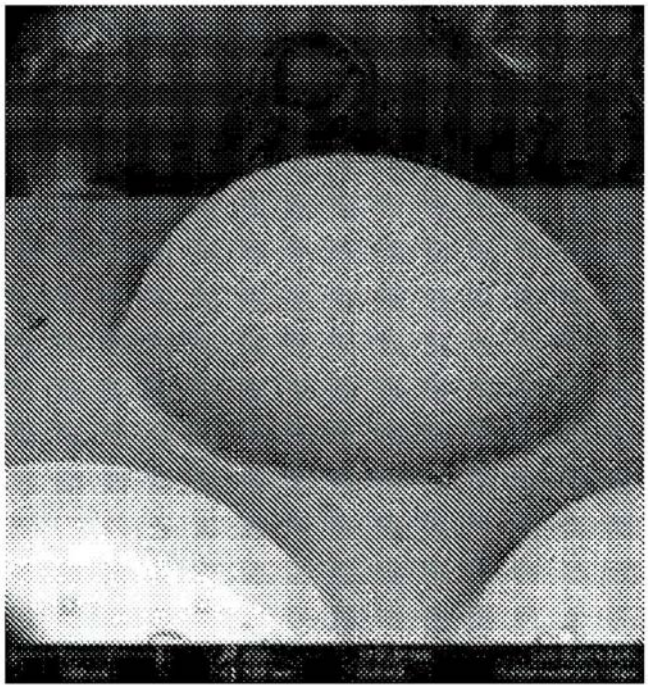


图99B

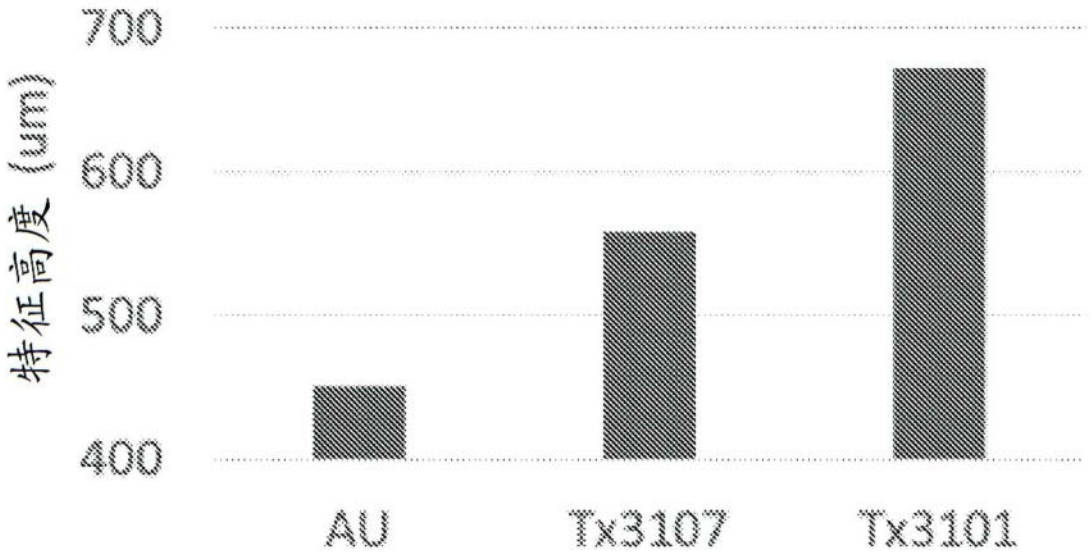

特征高度 (um)
700
600
500
400
AU
Tx3107
Tx3101

图100

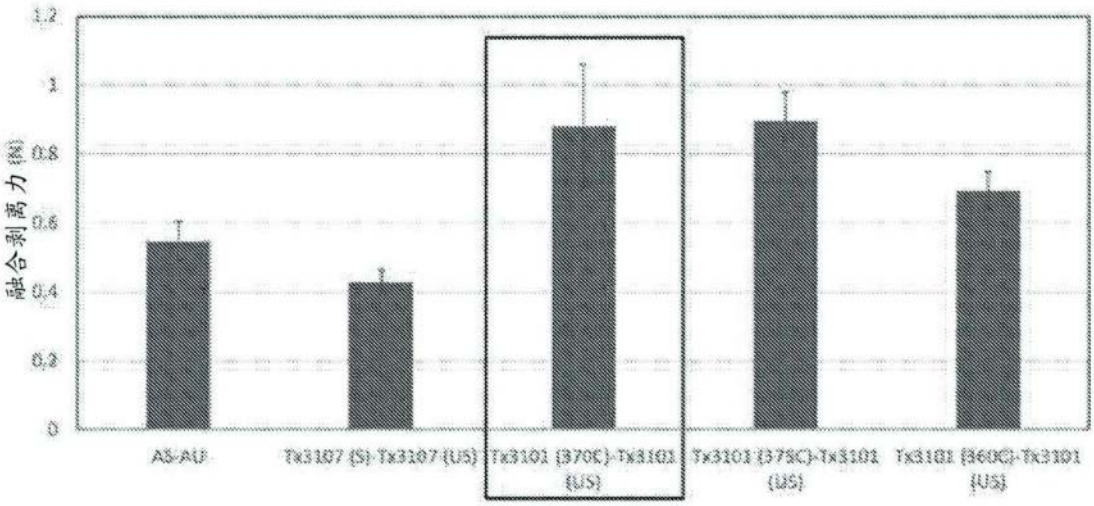

融合剥离力 (kN)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
AS-AU
Tx3107 (S)-Tx3107 (US)
Tx3101 (370C)-Tx3101 (US)
Tx3101 (375C)-Tx3101 (US)
Tx3101 (360C)-Tx3101 (US)

图101

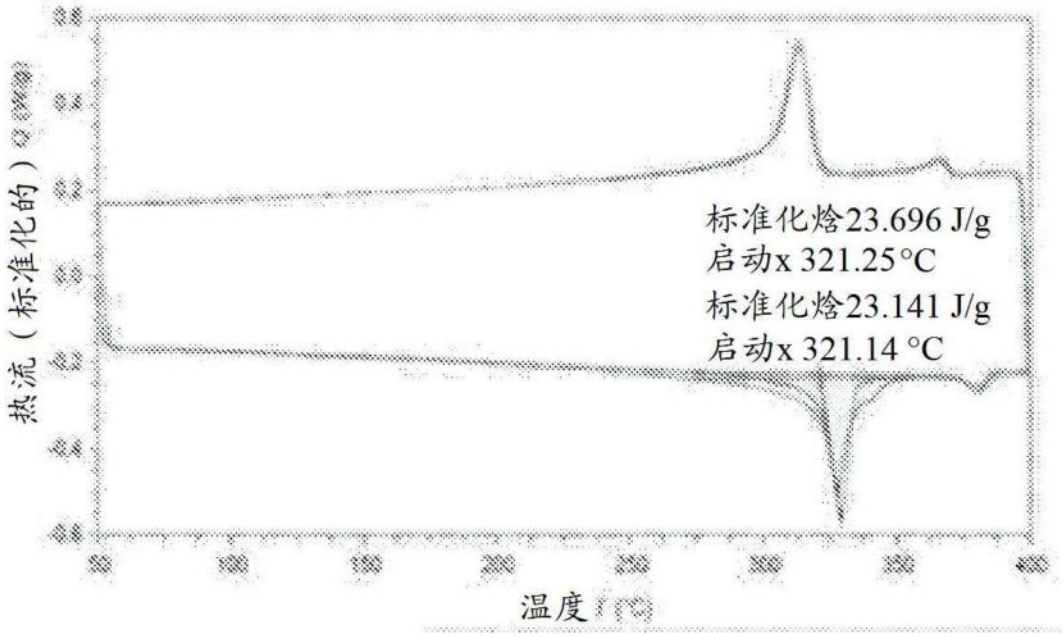

热流（标准化的）
标准化焓23.696 J/g
启动x 321.25°C
标准化焓23.141 J/g
启动x 321.14 °C
温度（°C）

图102A

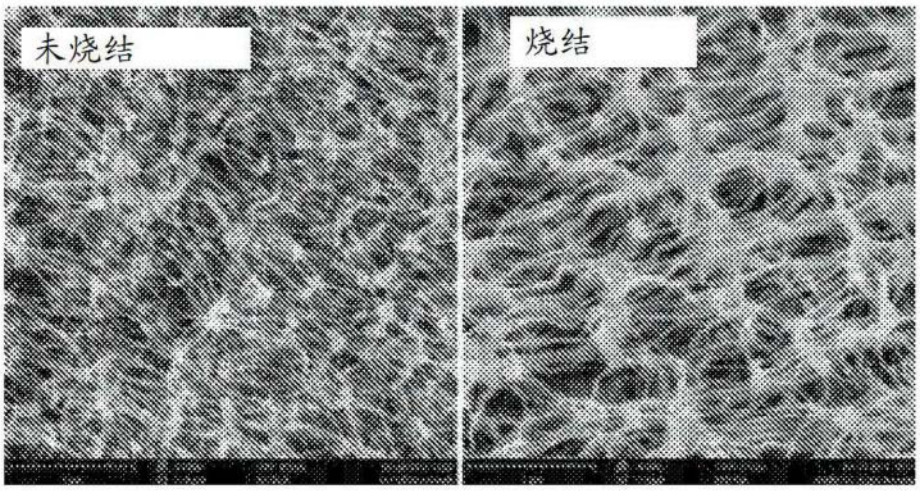

未烧结
烧结

图102B

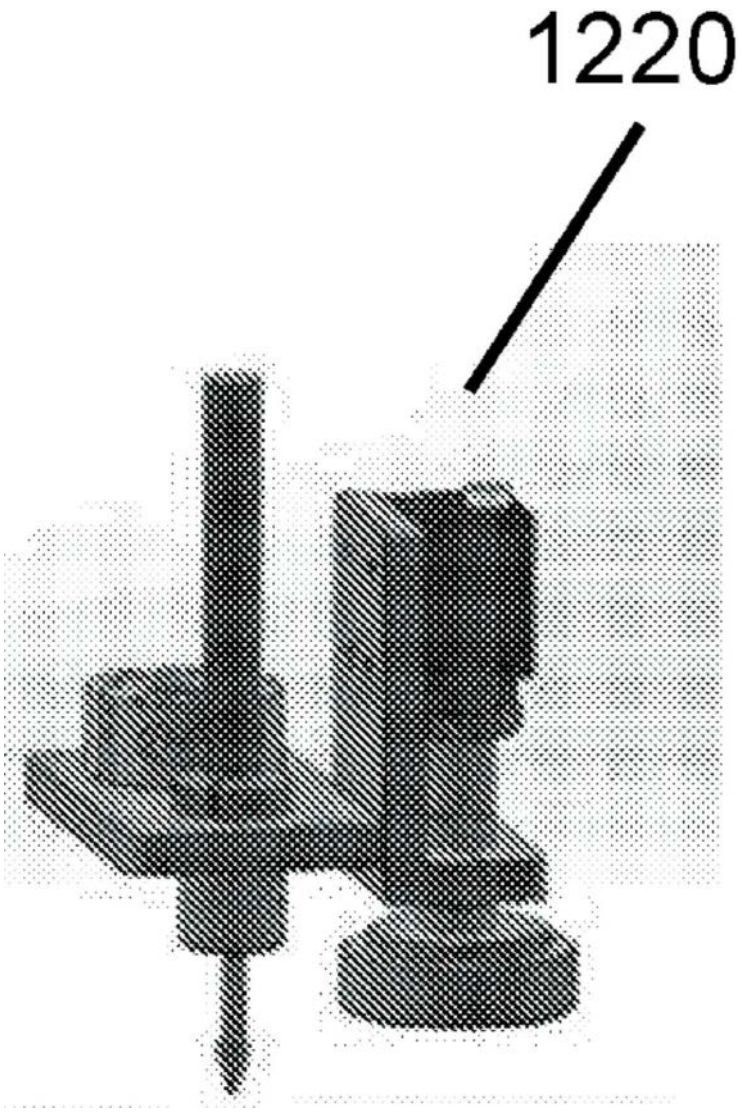


图103

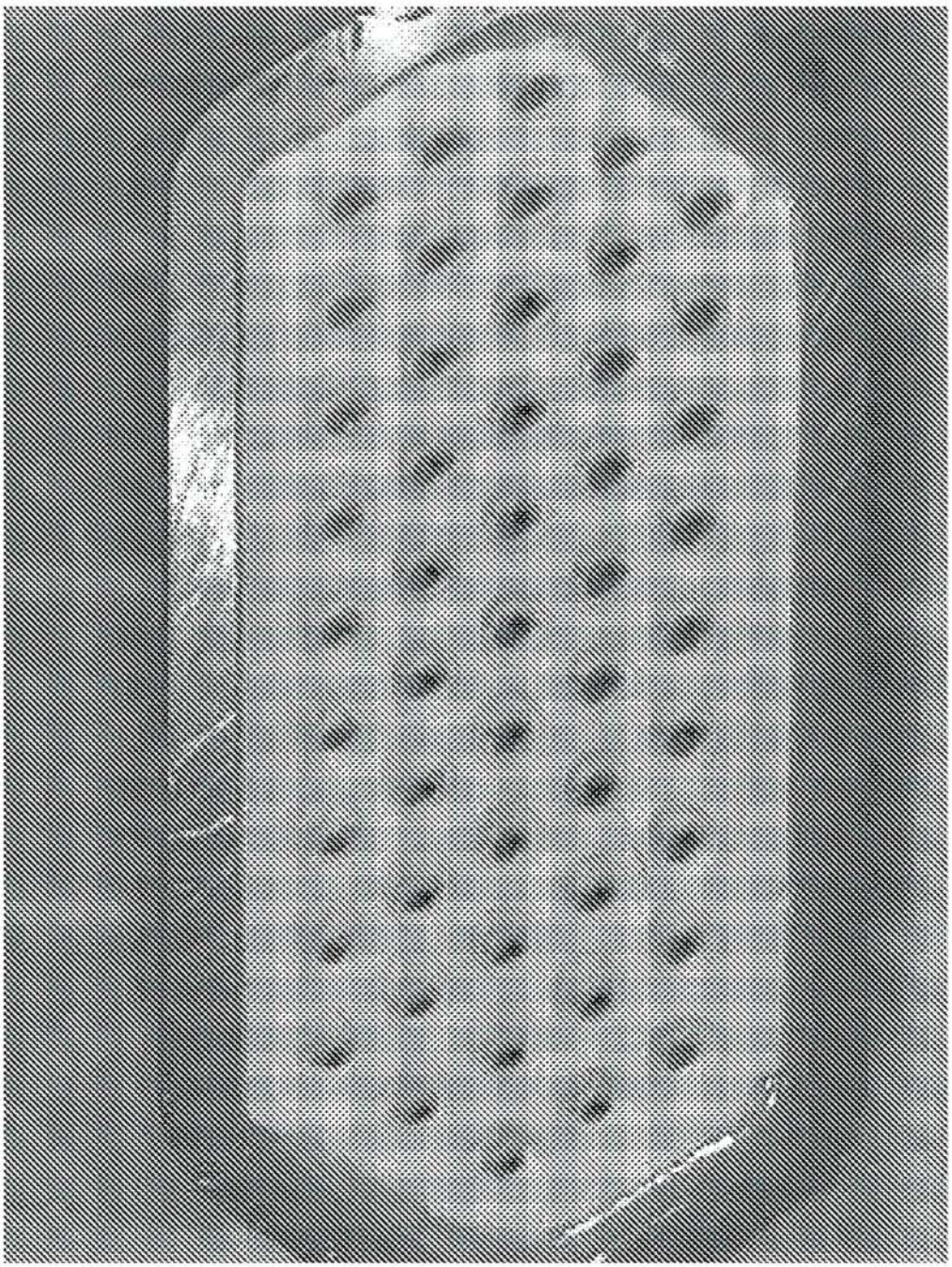


图104

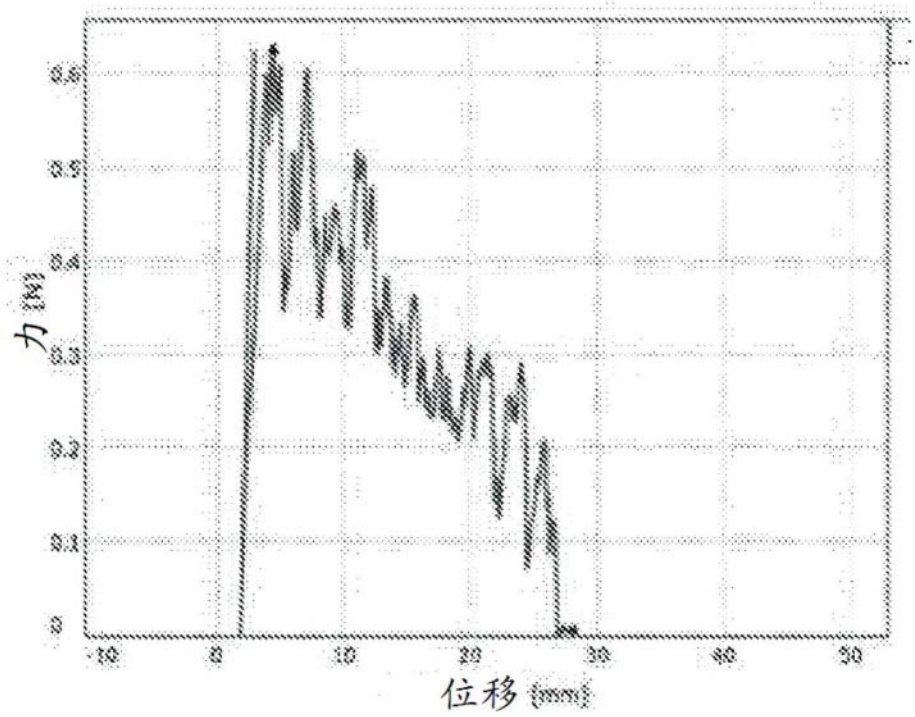


图105A

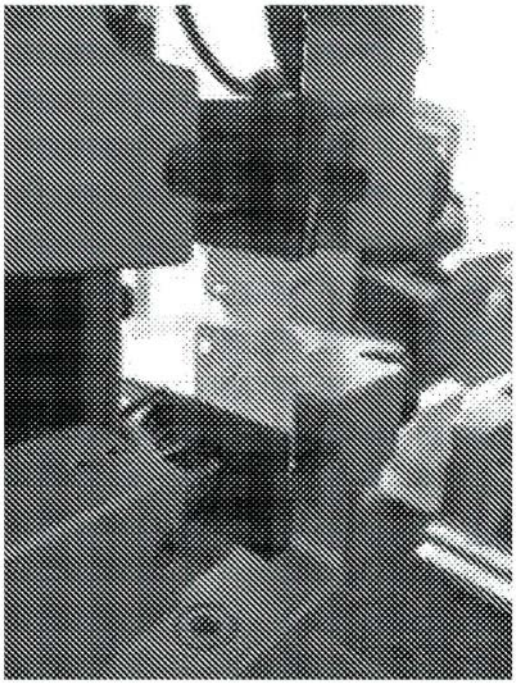


图105B

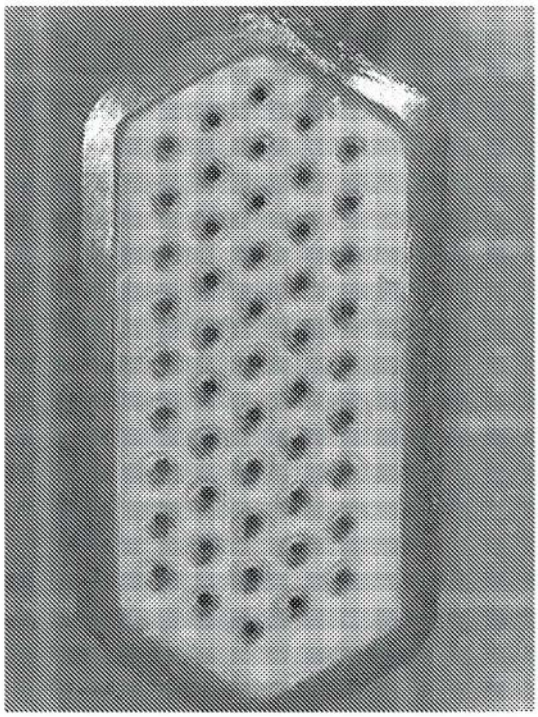


图106A

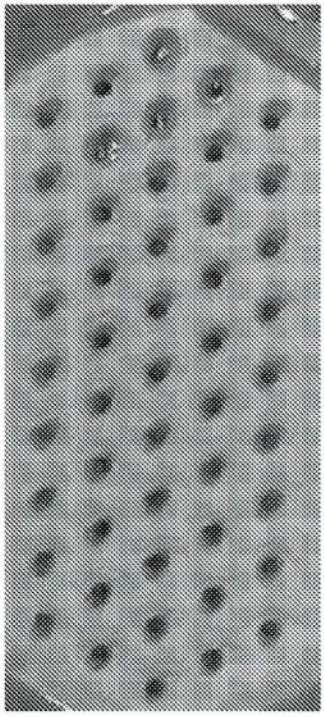


图106B

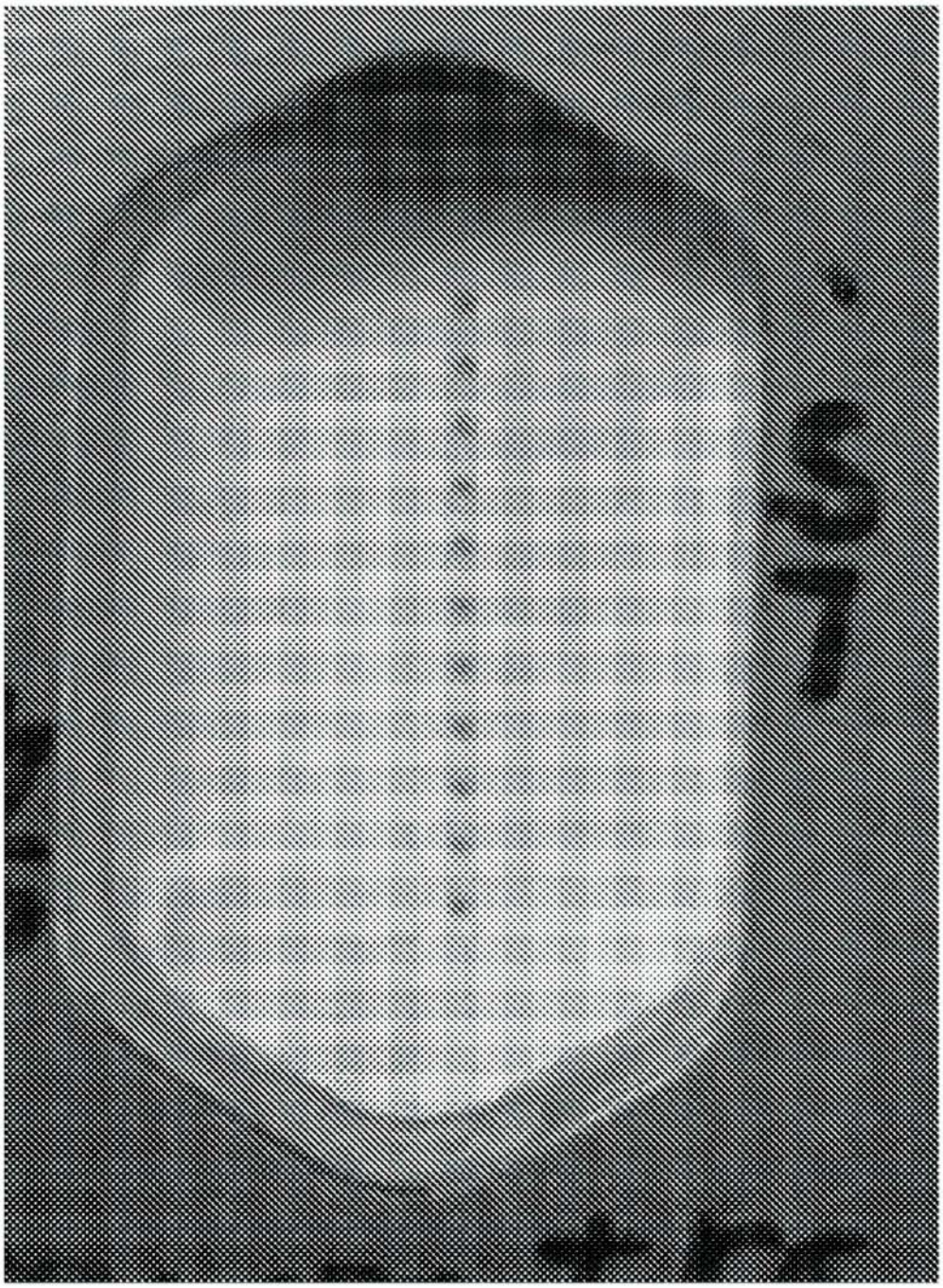


图107

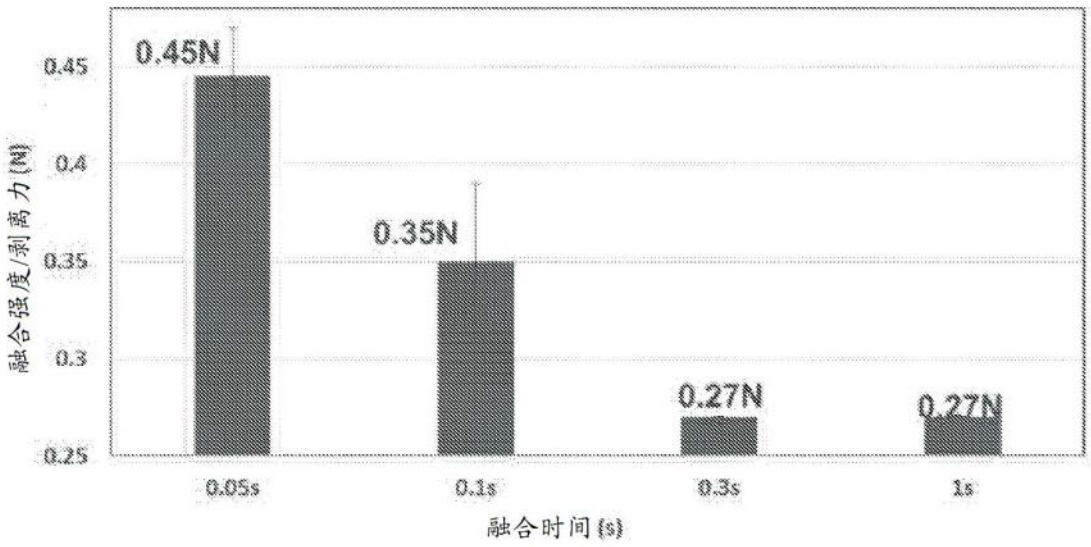

0.45N
0.35N
0.27N
0.27N
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
融合强度/剥离力(N)
0.05s
0.1s
0.3s
1s
融合时间(s)

图108

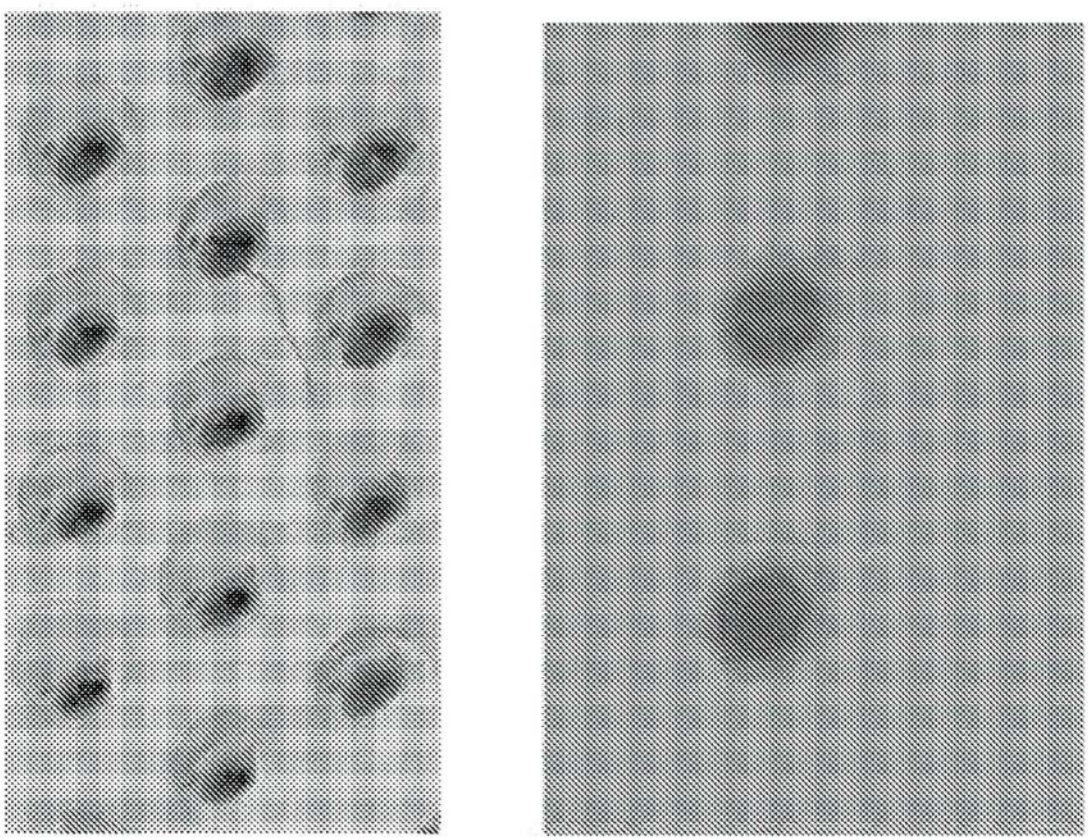


图109

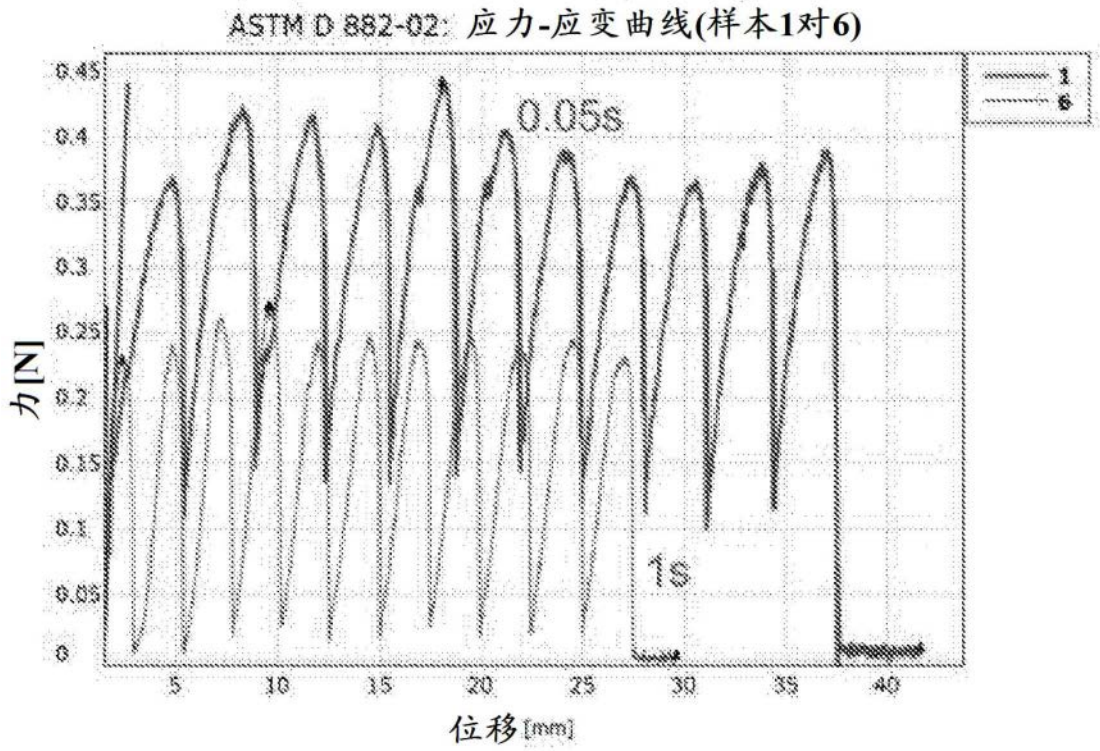

ASTM D 882-02: 应力-应变曲线(样本1对6)
0.05s
1s
1
6
力[N]
位移[mm]
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
5
10
15
20
25
30
35
40

图110

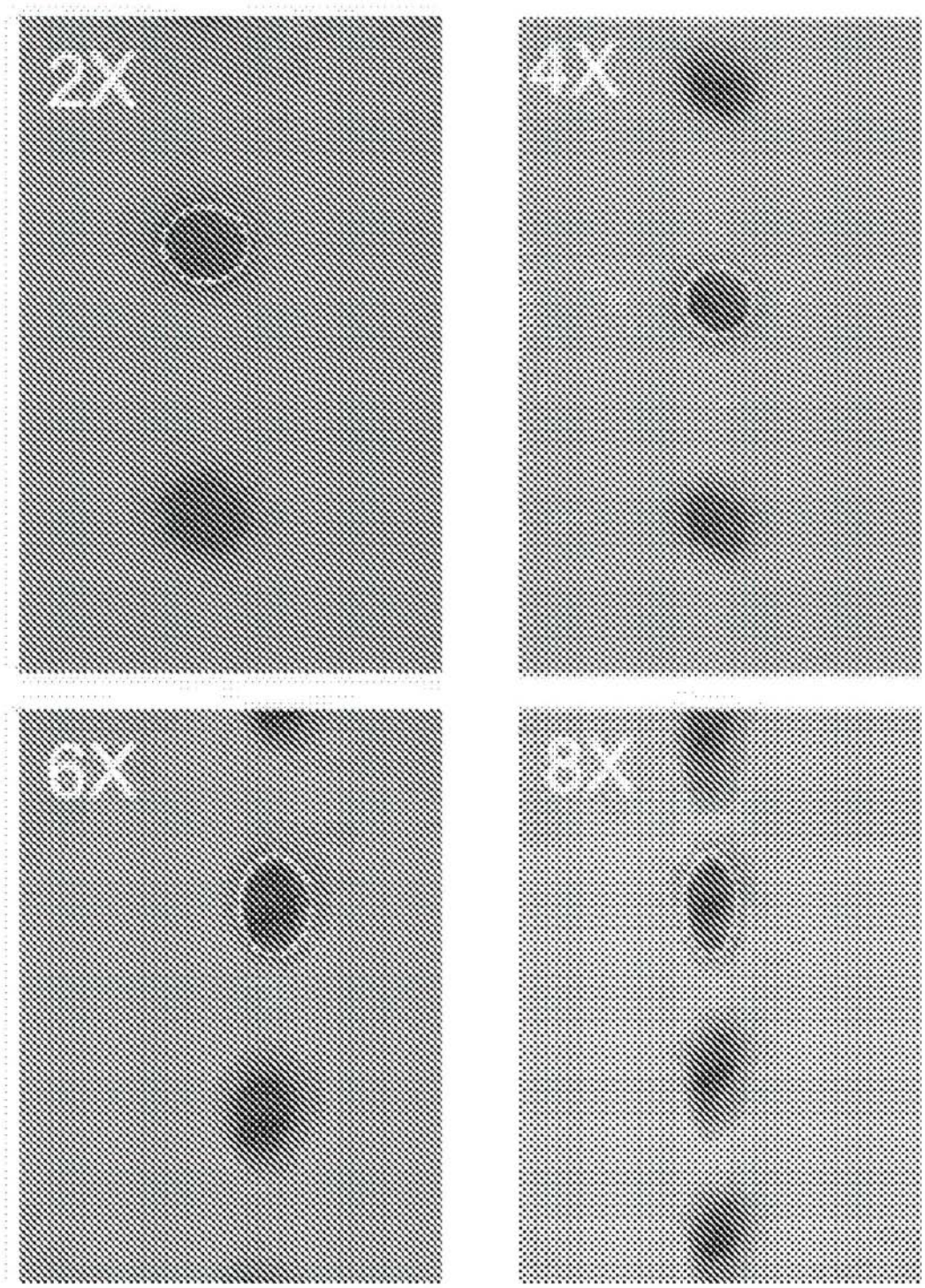


图111

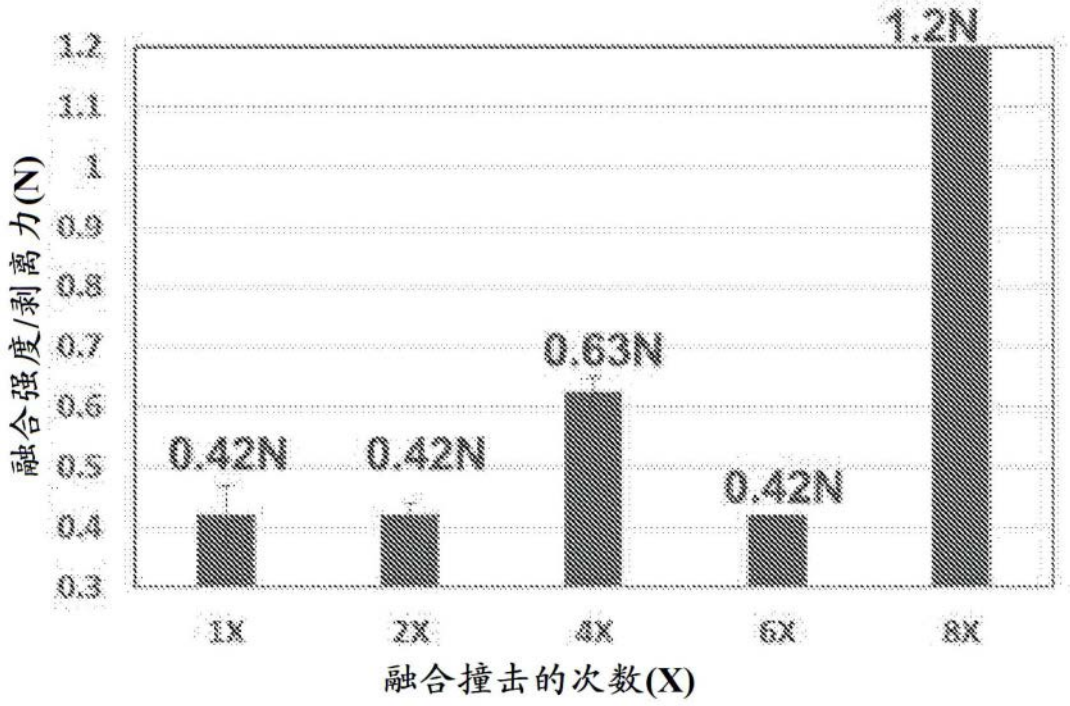

融合强度/剥离力(N)
1.2
1.1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.42N
0.42N
0.63N
0.42N
1.2N
1X
2X
4X
6X
8X
融合撞击的次数(X)

图112

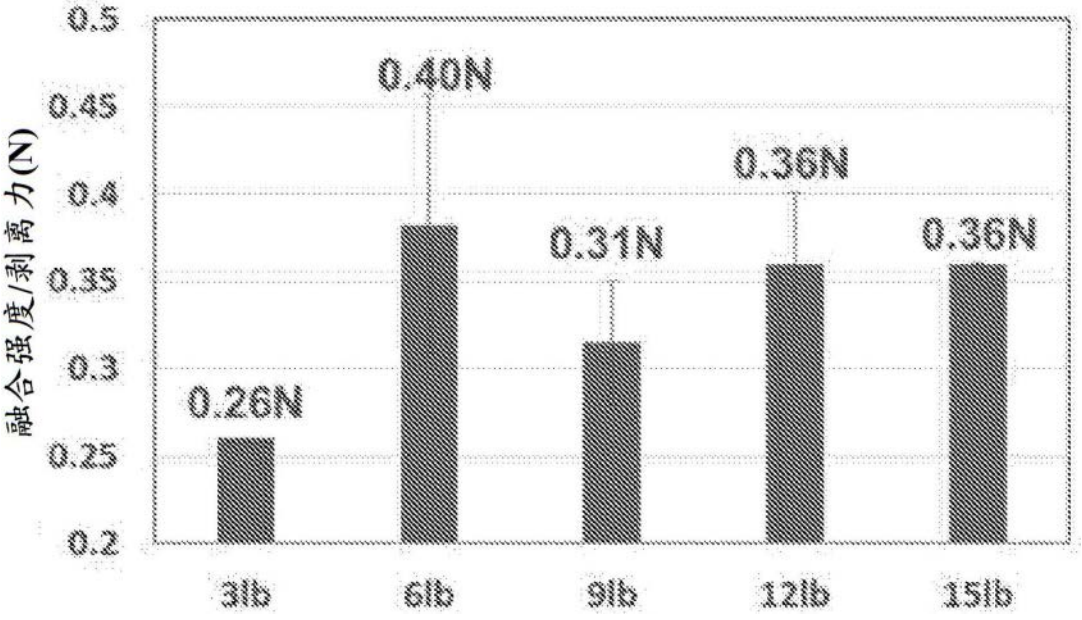

融合强度/剥离力(N)
0.5
0.45
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
0.26N
0.40N
0.31N
0.36N
0.36N
3lb
6lb
9lb
12lb
15lb

图113

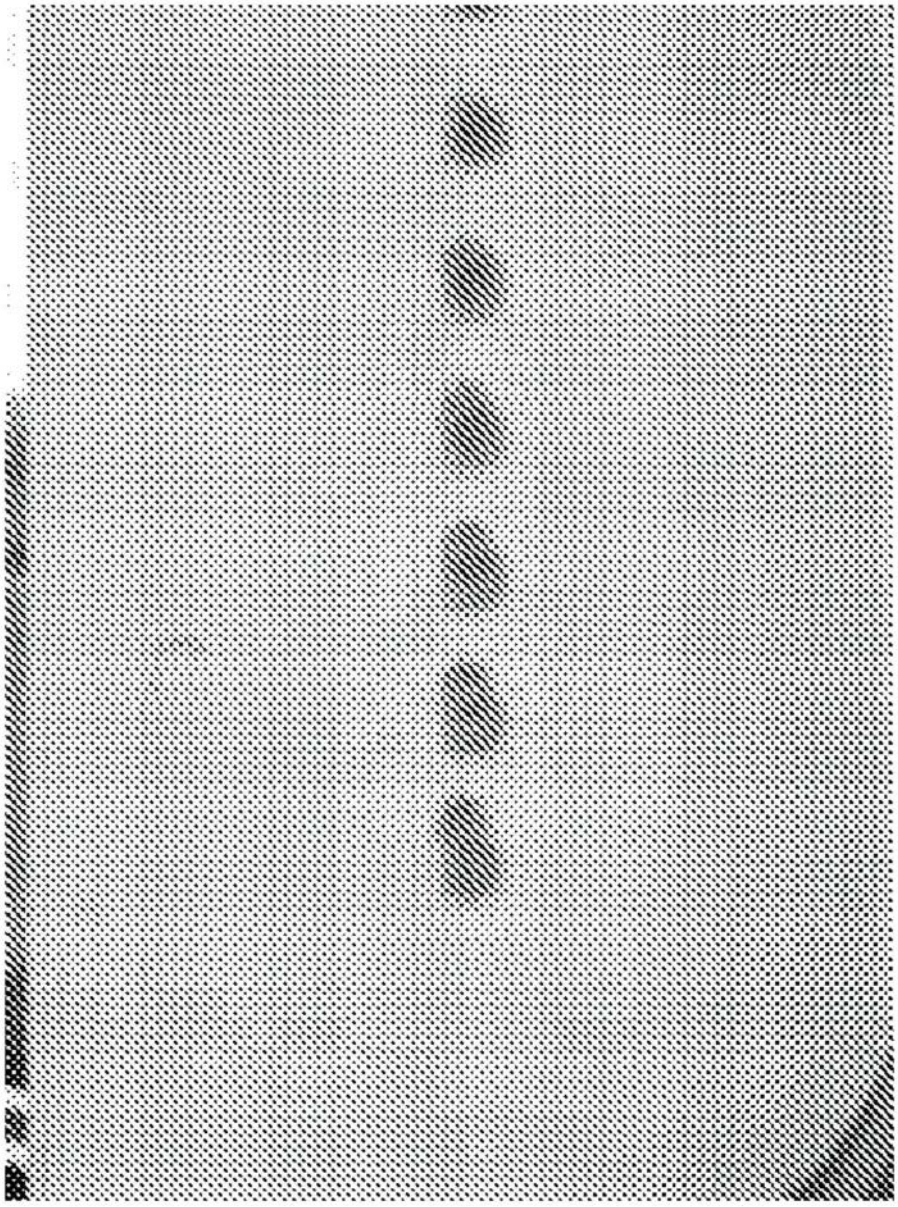


图114

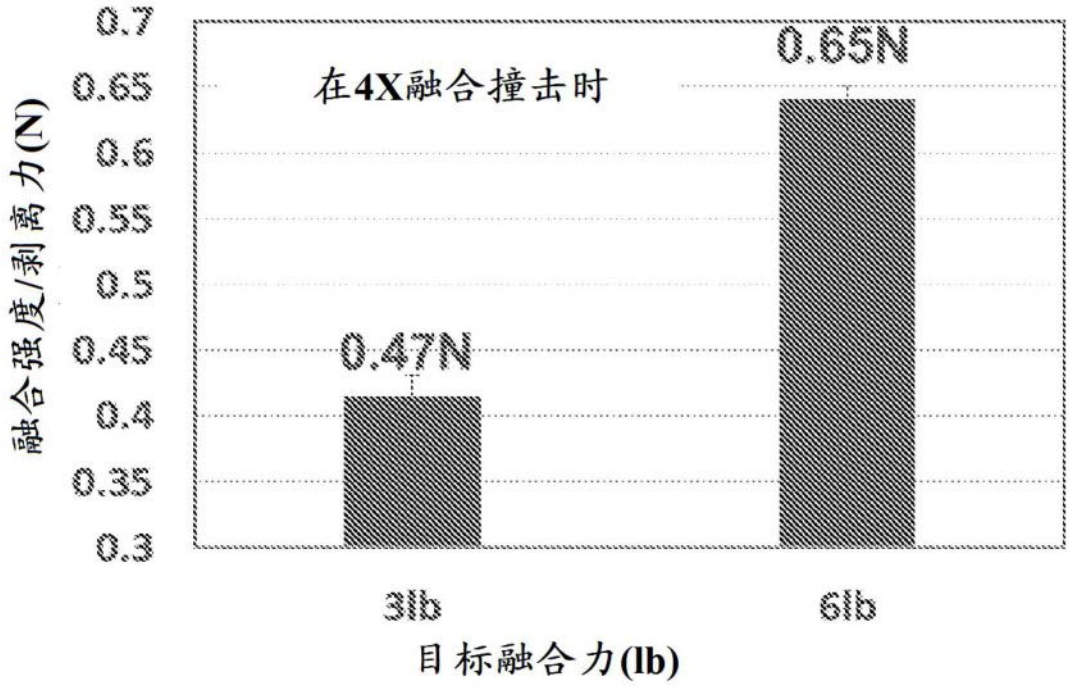

0.7
0.65
0.6
0.55
0.5
0.45
0.4
0.35
0.3
融合强度/剥离力(N)
在4X融合撞击时
0.65N
0.47N
3lb
6lb
目标融合力(lb)

图115

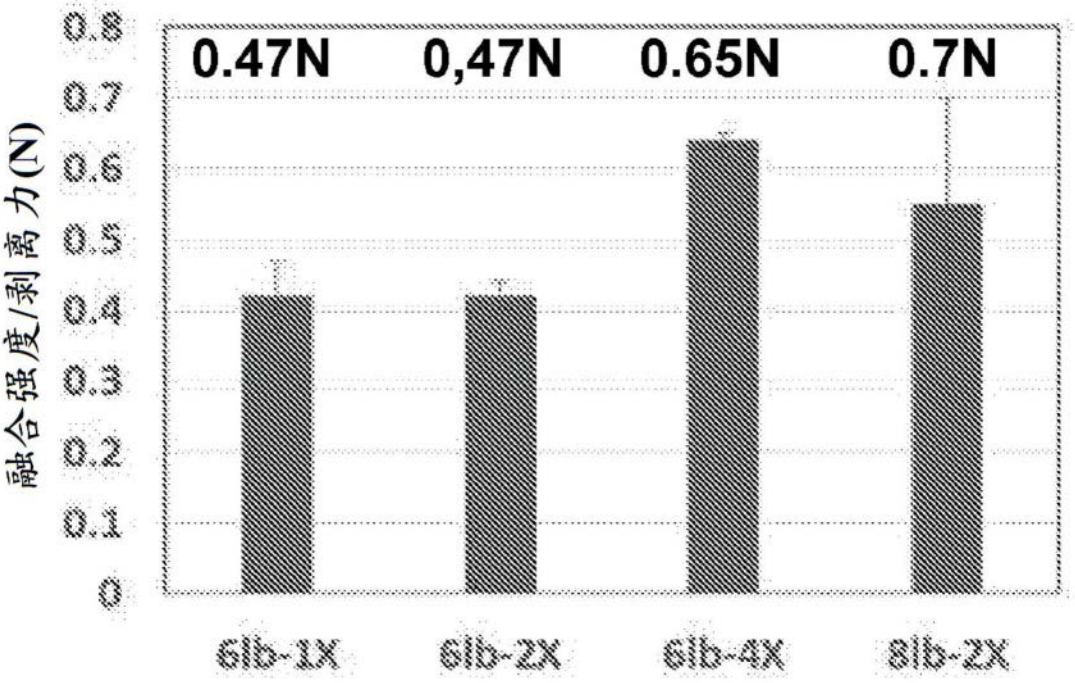

0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
融合强度/剥离力(N)
0.47N
0,47N
0.65N
0.7N
6lb-1X
6lb-2X
6lb-4X
8lb-2X

图116

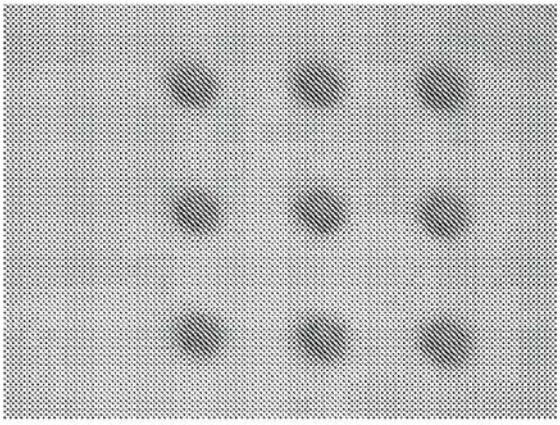


图117A

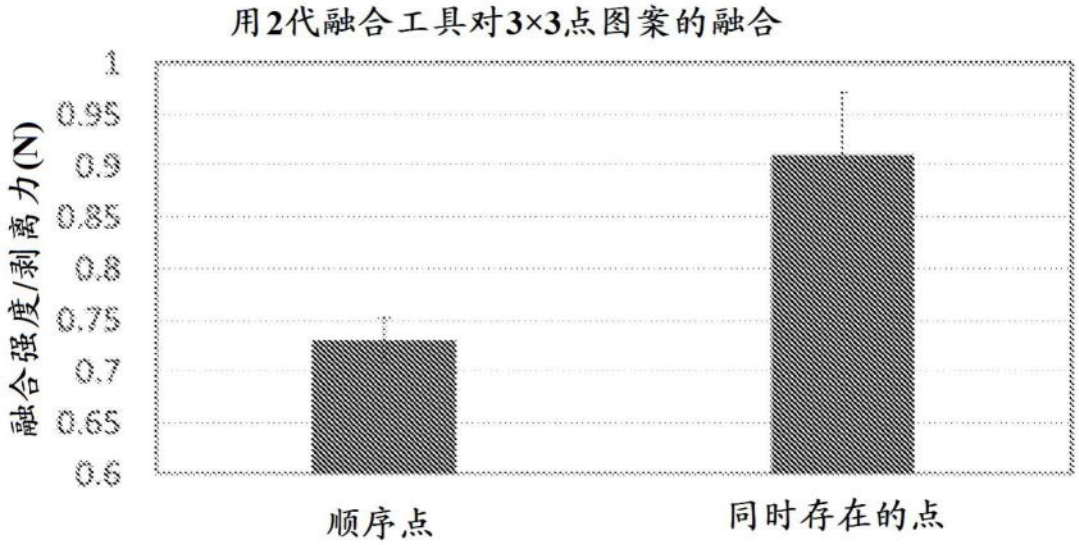

用2代融合工具对3×3点图案的融合
融合强度/剥离力(N)
1
0.95
0.9
0.85
0.8
0.75
0.7
0.65
0.6
顺序点
同时存在的点

图117B

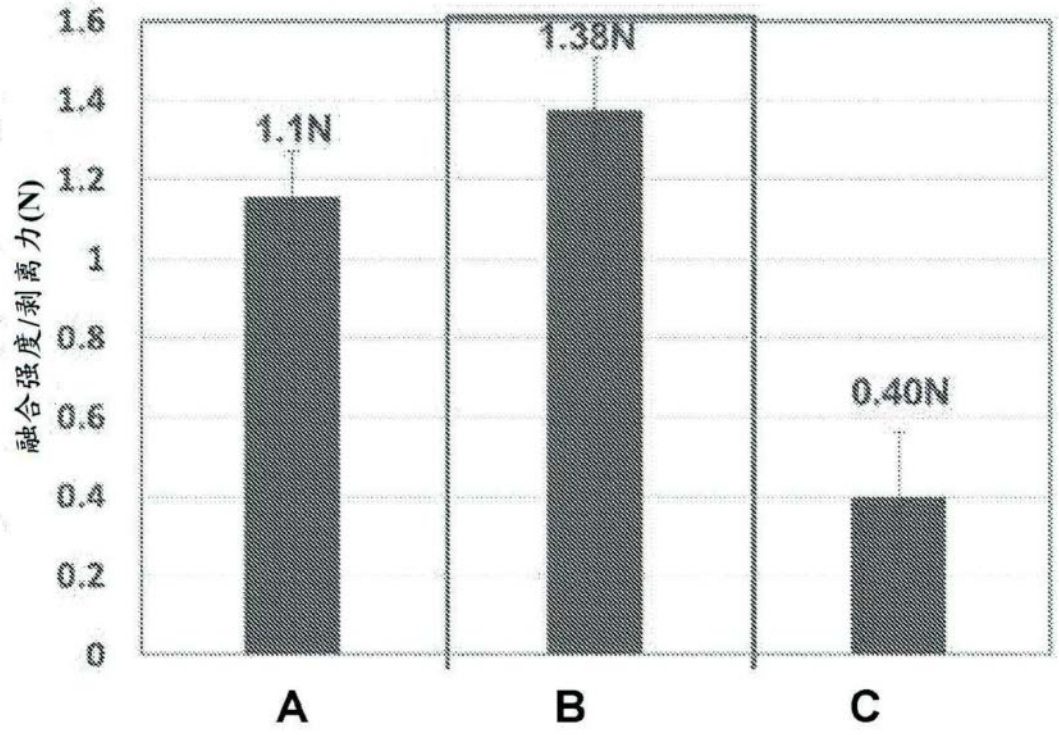


图118

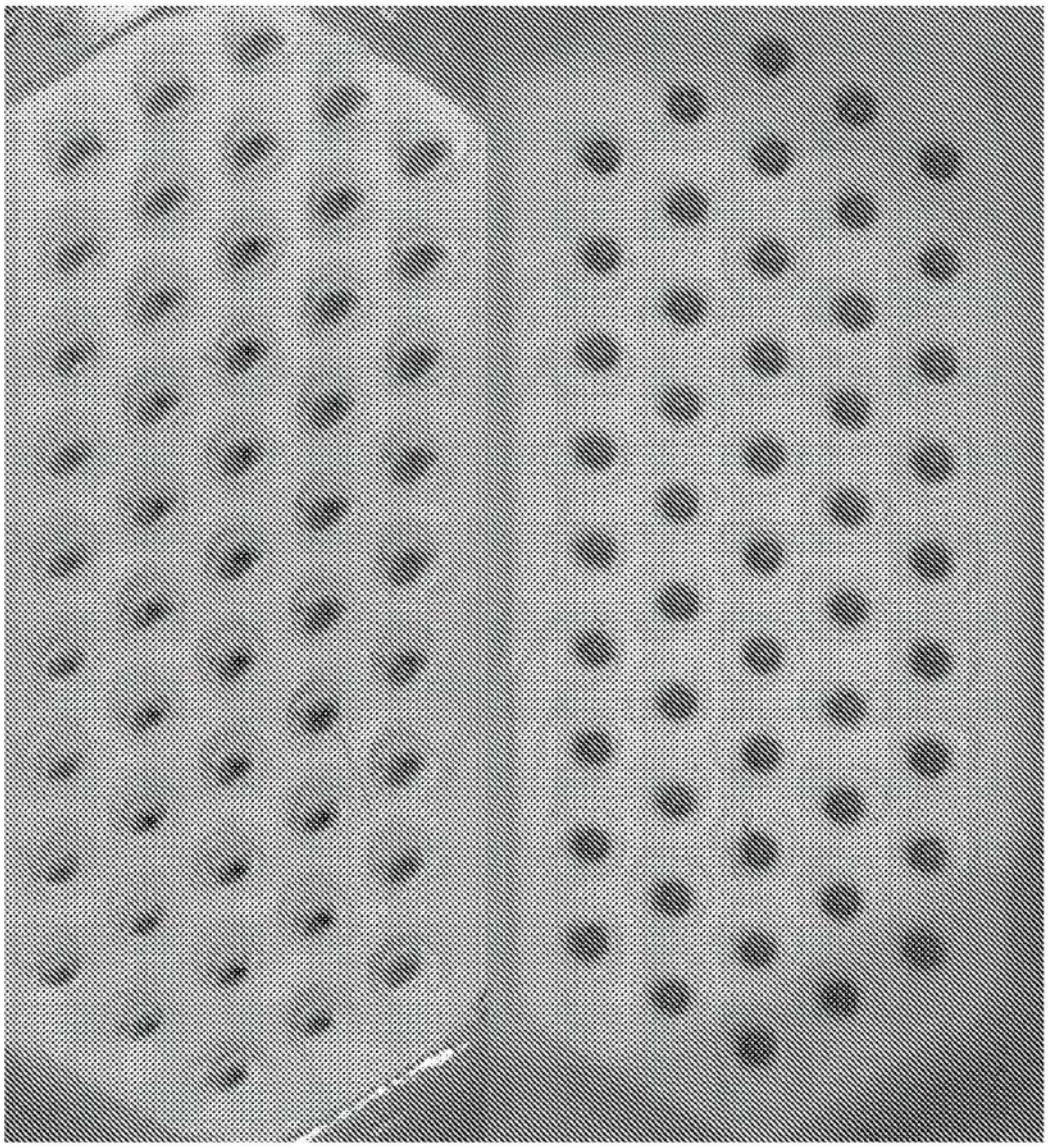


图119

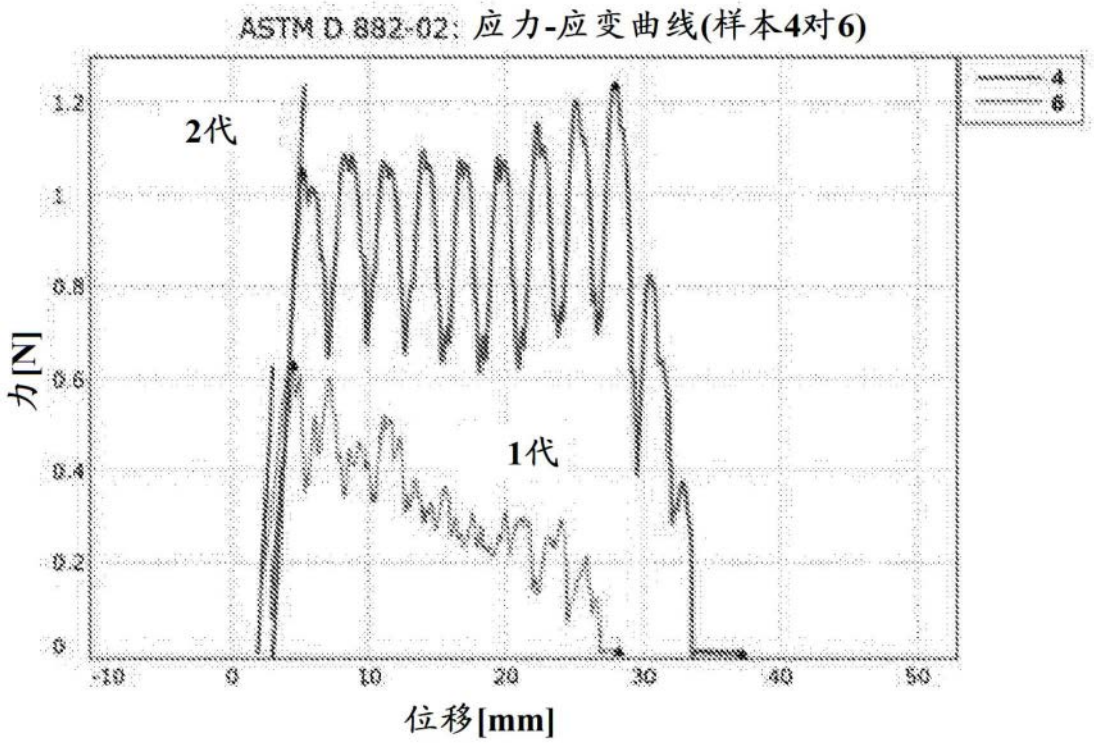

ASTM D 882-02: 应力-应变曲线(样本4对6)
4
6
2代
1代
力[N]
位移[mm]
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-10
0
10
20
30
40
50

图120

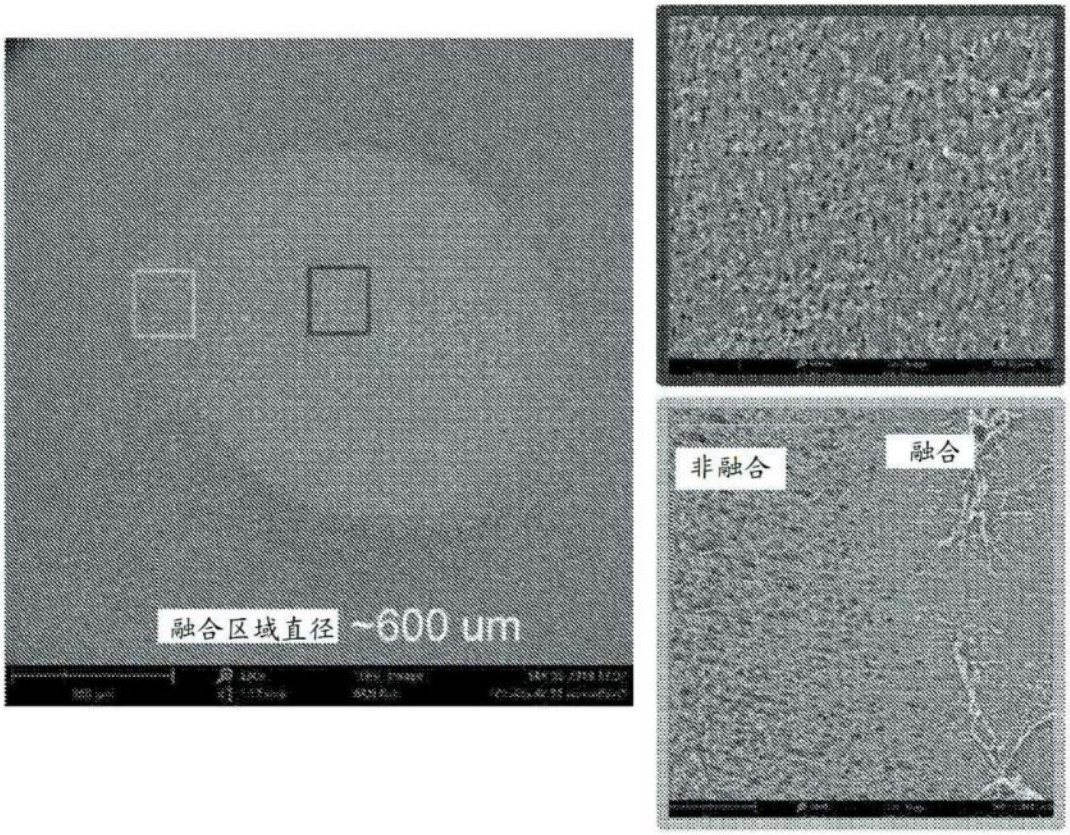

融合区域直径 ~600 um
非融合
融合

图121

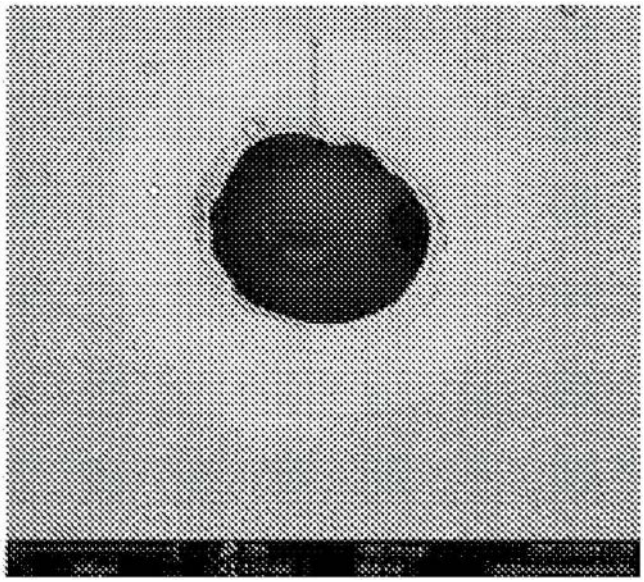


图122A

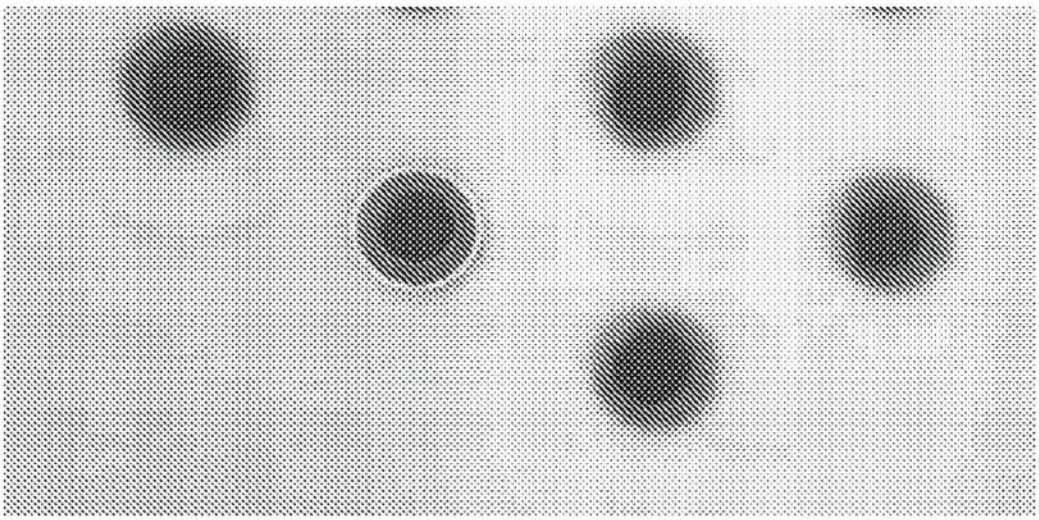


图122B

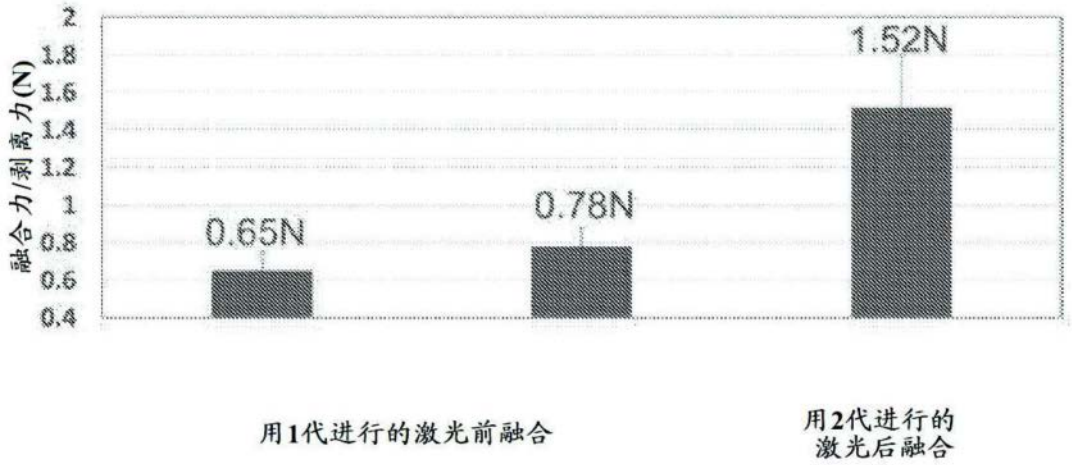

融合力/剥离力(N)
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.65N
0.78N
1.52N
用1代进行的激光前融合
用2代进行的
激光后融合

图123