



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103228229 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 25

(21) 申请号 201180057044. 2

(22) 申请日 2011. 09. 27

(30) 优先权数据

PA201070410 2010. 09. 27 DK

61/387, 191 2010. 09. 28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2011/050360 2011. 09. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/041320 EN 2012. 04. 05

(73) 专利权人 Ns 基因公司

地址 丹麦巴勒鲁普

(72) 发明人 拉尔斯·U·沃尔伯格

詹斯·托诺伊

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

代理人 武晨燕 迟姗

(51) Int. Cl.

C12N 5/071(2010. 01)

(56) 对比文件

CN 2830410 Y , 2006. 10. 25,

US 2003/0124722 A1 , 2003. 07. 03,

US 5773286 A , 1998. 06. 30,

US 6426214 B1 , 2002. 07. 30,

WO 00/58437 A1 , 2000. 10. 05,

WO 2010/057039 A2 , 2010. 05. 20,

WO 93/24627 A1 , 1993. 12. 09,

WO 95/17526 A1 , 1995. 06. 29,

审查员 陈隽

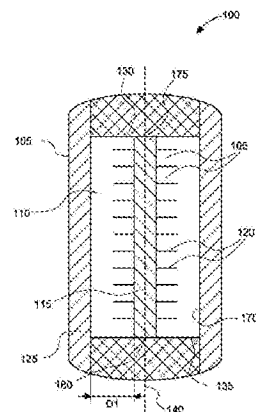
权利要求书4页 说明书12页 附图6页

(54) 发明名称

具有支持和径向扩散支架的可植入细胞装置

(57) 摘要

根据本发明的实施方案, 本发明公开了可植入的细胞装置。所述装置包括限定和封闭腔室的膜; 在腔室内的用于减小生物活性因子到达膜/跨膜的扩散距离的距离部件; 以及在腔室内的用于增加腔室每单位体积的细胞支持表面积用于分布细胞的支持部件。



1. 可植入的细胞装置,其包括:

限定和封闭腔室(100)的膜(125);

在所述腔室内的用于减小生物活性因子到达所述膜(125)/跨所述膜(125)的扩散距离的距离部件(115);和

在所述腔室内的用于增加腔室每单位体积的细胞支持表面积的支持部件(120),其中所述支持部件包括多个刚毛,多个板和/或多个细丝,

其中所述多个刚毛在所述多个刚毛的至少一端处固定于所述距离部件,所述多个刚毛围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布;

所述多个板固定于所述距离部件,并且围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布;

所述多个细丝的第一端部固定接近于所述距离部件的第一端部,所述多个细丝的第二端部固定接近于所述距离部件的第二端部,所述多个细丝围着以及沿着所述距离部件的长度分布;或所述多个细丝的第一端部和第二端部在沿所述距离部件长度的不同位置处固定于所述距离部件。

2. 根据权利要求1的装置,其中所述细胞能够分泌生物活性因子或提供给受体生物功能。

3. 根据权利要求1或2的装置,其中所述生物活性因子选自由神经肽、神经递质、激素、细胞因子、淋巴因子、酶、生物反应调节剂、生长因子、抗体和营养因子组成的组。

4. 根据权利要求1或2的装置,其中所述膜在一端与腔室顶部连接,且在另一端与腔室底部连接。

5. 根据权利要求4的装置,其中所述端部包括塞子。

6. 根据权利要求5的装置,其中所述塞子包含胶。

7. 根据权利要求1或2的装置,其中所述膜包括至少一种生物相容性半透层,所述生物活性因子通过所述生物相容性半透层从所述腔室进入周围环境。

8. 根据权利要求7的装置,其中所述周围环境是中枢神经系统。

9. 根据权利要求1或2的装置,其中所述膜由选自以下各项组成的组的材料制成:包括丙烯酸共聚物的聚丙烯酸酯、聚乙烯、聚氯乙烯共聚物、聚氨酯、聚苯乙烯、聚酰胺、醋酸纤维素、硝酸纤维素、包括聚醚砜的聚砜、聚磷腈、聚丙烯腈、丙烯腈氯乙烯共聚物、聚四氟乙烯及它们的衍生物、共聚物和混合物。

10. 根据权利要求1或2的装置,其中所述距离部件包括从接近所述腔室的第一端部纵向延伸的本体。

11. 根据权利要求10的装置,其中所述本体是杆。

12. 根据权利要求1或2的装置,其中所述距离部件包括从接近所述腔室的第一端部纵向延伸至接近所述腔室的第二端部的本体。

13. 根据权利要求12的装置,其中所述本体是杆。

14. 根据权利要求1或2的装置,其中所述距离部件延伸穿过所述腔室的一个端部。

15. 根据权利要求1或2的装置,其中所述扩散距离是由所述距离部件的横截面相对于所述腔室的横截面的相对尺寸定义的。

16. 根据权利要求1或2的装置,其中在特定径向方向上的扩散距离是由所述距离部件

的横截面相对于所述腔室的横截面的相对尺寸和所述腔室中所述距离部件的定位定义的。

17. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述距离部件的横截面包括选自以下各项组成的组的形状: 规则形状、不规则形状、对称形状、不对称形状以及它们的组合。

18. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述距离部件由选自以下各项组成的组的材料组成: 金属、合金、聚合物以及它们的组合。

19. 根据权利要求 18 的装置, 其中:

所述金属包括医用级钛或不锈钢;

所述合金包括医用级钛或不锈钢; 和

所述聚合物包括聚丙烯酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙腈、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯、蚕丝、棉、壳多糖、碳和生物相容性金属。

20. 根据权利要求 19 的装置, 其中所述距离部件包括绞合丝线。

21. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述距离部件由对细胞无毒的材料组成。

22. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述距离部件如此放置以使得:

所述距离部件的至少一个端部位于所述腔室的横截面的中心处; 或者

所述距离部件的端部偏离所述腔室的横截面中心。

23. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述距离部件与所述腔室的纵轴成角度放置。

24. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括多个刚毛, 所述多个刚毛在所述多个刚毛的至少一端处固定于所述距离部件, 所述多个刚毛围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布。

25. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括多个刚毛, 所述多个刚毛交织成绞合丝线以构成刷支架。

26. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括固定于所述距离部件的多个板, 所述多个板围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布。

27. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括多个细丝, 所述多个细丝的第一端部固定接近于所述距离部件的第一端部, 所述多个细丝的第二端部固定接近于所述距离部件的第二端部, 所述多个细丝围着以及沿着所述距离部件的长度分布。

28. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括多个细丝, 并且其中所述多个细丝的第一端部和第二端部在沿所述距离部件长度的不同位置处固定于所述距离部件。

29. 根据权利要求 27 的装置, 其中所述细丝选自合股纱和编织网管组成的组。

30. 根据权利要求 28 的装置, 其中所述细丝选自合股纱和编织网管组成的组。

31. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括细胞-粘合剂或细胞活力增强物质的涂层。

32. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件包括与所述距离部件共挤出的细胞-粘合剂或细胞活力增强物质。

33. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件将所述腔室分成多个区室, 所述多个区室限定所述腔室中的子体积。

34. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件由生物相容的、不可降解的材料构成。

35. 根据权利要求 1 或 2 的装置, 其中所述支持部件由选自以下各项组成的组的材料

构成：聚丙烯酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙腈、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯、蚕丝、棉、壳多糖、碳和生物相容性金属。

36. 根据权利要求 1 或 2 的装置，进一步包括多个距离部件。

37. 根据权利要求 36 的装置，其中所述多个距离部件以规则型式或不规则型式放置在所述腔室内。

38. 根据权利要求 36 的装置，其中所述多个距离部件中的至少一个包括支持部件。

39. 根据权利要求 1 或 2 的装置，进一步包括用于将所述装置与细长系绳的远端连接的连接部件。

40. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中具有圆形横截面的距离部件的直径相对于具有圆形横截面的腔室的直径的比的范围为 1:5 至接近 1:1。

41. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中所述距离部件包括直径范围为 50-1000 μm 的圆形横截面。

42. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中所述腔室包括直径范围为 250-1500 μm 的圆形横截面。

43. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中所述扩散距离的范围为 100-500 μm 。

44. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中所述膜厚度的范围为 50-200 μm 。

45. 根据权利要求 1 或 2 的装置，其中所述装置是在每个端部具有塞子的细长圆柱体囊状物。

46. 根据权利要求 45 的装置，其中所述圆柱体的直径范围为 350-2000 μm ，且所述细长囊状物的长度范围为 5-50mm。

47. 制造可植入的细胞装置的方法，该方法包括：

形成由膜 (125) 围成的腔室 (100)，所述腔室 (100) 包括用于减小生物活性因子到达所述膜 (125) / 跨所述膜 (125) 的扩散距离的距离部件 (115) 和用于增加腔室每单位体积的细胞支持表面积的用于分布细胞的支持部件 (120)，所述支持部件包括多个刚毛，多个板和 / 或多个细丝；

其中所述多个刚毛在所述多个刚毛的至少一端处固定于所述距离部件，所述多个刚毛围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布；

所述多个板固定于所述距离部件，并且围着以及沿着所述距离部件长度的至少一部分分布；

所述多个细丝的第一端部固定接近于所述距离部件的第一端部，所述多个细丝的第二端部固定接近于所述距离部件的第二端部，所述多个细丝围着以及沿着所述距离部件的长度分布；或所述多个细丝的第一端部和第二端部在沿所述距离部件长度的不同位置处固定于所述距离部件；

给所述腔室加载细胞群，所述细胞能够分泌生物活性因子或提供给受体生物功能；和密封所述腔室。

48. 根据权利要求 47 的方法，进一步包括将所述距离部件放置在所述腔室中，以使得所述距离部件固定接近于所述腔室的第一端部。

49. 根据权利要求 47 或 48 的方法，进一步包括将所述距离部件放置在所述腔室中，以使得所述距离部件的第一端部固定接近于所述腔室的第一端部，且所述距离部件的第二端

部固定接近于所述腔室的第二端部。

50. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括放置所述距离部件,以使得:
所述距离部件的至少一个端部位于所述腔室的横截面的中心处;或者
所述距离部件的端部偏离所述腔室的横截面中心。

51. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括以与所述腔室的纵轴成角度地放置所述距离部件。

52. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括用细胞-粘合剂或细胞活力增强物质涂覆所述支持部件。

53. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括将包含细胞-粘合剂或细胞活力增强物质的支持部件与所述距离部件共挤出。

54. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括将多个距离部件以规则型式或不规则型式放置于所述腔室中,其中所述多个距离部件中的至少一个包括所述支持部件。

55. 根据权利要求 47 或 48 的方法,进一步包括给所述装置提供用于连接细长系绳的远端的连接部件。

56. 根据权利要求 47 或 48 的方法,其中所述装置如权利要求 1-46 任一项中所述。

具有支持和径向扩散支架的可植入细胞装置

技术领域

[0001] 本发明涉及可植入医疗装置领域。具体而言,本发明涉及具有支持和扩散支架的用包封的细胞治疗疾病和病症的可植入细胞装置例如囊状物 (capsule)。

背景技术

[0002] 许多临床病症、缺陷和疾病状态可以通过提供给患者以活细胞产生的一种或多种生物活性因子或从患者中去除被活细胞代谢的有害因子来治疗或减轻。在许多情况下,这些因子可以恢复或补偿器官或组织功能的损害或丧失。其病因包括分泌器官或组织功能丧失的疾病或缺陷状态的实例包括:

[0003] (a) 糖尿病,其中胰腺胰岛产生胰岛素受损害或丧失;

[0004] (b) 甲状旁腺功能减退,其中甲状旁腺激素产生的丧失引起血钙水平下降,导致严重的肌肉抽搐;

[0005] (c) 帕金森病,其中多巴胺产生减少;和

[0006] (d) 贫血,特征为继发于促红细胞生成素缺陷的红血细胞产生丧失。器官或组织功能的损害或丧失可导致另外的代谢功能的丧失。

[0007] 因此,许多研究者试图通过移植整个器官、器官组织或提供分泌产物或影响代谢功能的细胞重建器官或组织功能。此外,移植可提供巨大的益处,但是相对较少数量的适合及可获得用于移植的器官限制其应用。一般而言,患者必须被免疫抑制以避免移植物的免疫排斥,其导致移植物功能的丧失以及最终被移植的组织或细胞的坏死。在很多情况下,移植物必须持续长时间,甚至在患者的生存期的剩余时间内保持功能。患者在相当长的时间内保持于免疫抑制状态是不期望且昂贵的。

[0008] 对这样的移植操作的理想替代方式是在物理载体内植入细胞或组织,所述物理载体将允许营养物质、废物和分泌的产物扩散但阻止免疫排斥的细胞和分子效应物。已经开发了保护产生选择的产物的组织或细胞免受免疫系统侵害的多种装置。这些包括血管外扩散腔室、血管内扩散腔室、血管内超滤腔室和微囊化细胞的植入。这些装置将减轻保持患者在免疫抑制状态的需要。已知装置的问题是在装置内生长的细胞的中央坏死。中央坏死可发生在长期植入后,并引起内广泛的细胞死亡。

[0009] 用于延长地提供腔室每单位体积的更高表面积用于分布细胞以及改善的扩散用于递送适宜量的所需物质例如生长因子、神经肽、酶、激素或其他因子的或者提供其他所需的代谢功能的方法和装置对于需要长期治疗者将是非常有利的。

[0010] 已知不同类型的细胞囊状物。例如,US 5,786,216 公开了具有赋予所述装置以抗拉强度的内部支持物的囊状物。该支持物可包括沿所述囊状物的轴径向延伸的鳍状物,或者内部支持物的外表面可被粗糙化或形状不规则化。US 6,627,422 公开具有用于细胞附着的网 (mesh) 或纱 (yam) 支持物的装置。WO 2006/122551 公开具有细长系绳的包封的细胞装置,所述细长系绳包含加强件以使系绳更坚硬。

发明内容

[0011] 根据本发明的实施方案,公开可植入的细胞装置。该装置包括限定和封闭腔室的膜;在腔室内的用于减小生物活性因子到达膜/跨膜的扩散距离的距离部件;以及在腔室内的用于增加腔室每单位体积的细胞支持表面积的用于分布细胞的支持部件。

[0012] 根据本发明的另一个实施方案,公开用于制造可植入的细胞装置的方法。该方法包括形成由膜围成的腔室,所述腔室包括用于减小生物活性因子到达膜/跨膜的扩散距离的距离部件和用于增加腔室每单位体积的细胞支持表面积的用于分布细胞的支持部件。其后,给所述腔室加载细胞群,所述细胞能够分泌生物活性因子或提供给受体以生物功能;最后,密封所述腔室。

[0013] 本发明的装置允许细胞在哺乳动物内,如哺乳动物的脑中更长期的存活。根据本发明的长期意指至少 6 个月,例如至少 9 个月,更优选至少一年。因此,所述植入的装置是从植入时间起长期可用的。

附图说明

[0014] 本发明的实施方案及其优点可从下面的详细描述并结合附图得到最好地理解,在附图中,

[0015] 图 1 例示根据本发明的实施方案的装置的剖视图;

[0016] 图 2(A)-(E) 例示根据本发明的多种实施方案的距离部件;

[0017] 图 3(A)-(C) 例示根据本发明的多种实施方案的距离部件的横截面正视图和俯视图;

[0018] 图 4(A)-(E) 例示根据本发明的多种实施方案的支持部件的正视图和俯视图;

[0019] 图 5 例示根据本发明的实施方案的具有多种支持部件以及系绳的组的距离部件;

[0020] 图 6 以根据本发明实施方案的装置的不同元件的尺寸例示该装置。

[0021] 图 7 例示具有作为距离部件的绞合丝线 (twisted wire) 和刚毛形状的支持部件的装置。绞合丝线和刚毛一起限定刷支架。

[0022] 图 8 例示装置,其中所述距离部件,此处为绞合丝线,通过端部封闭器 (closure) 突出以作为连接器连接于未示出的系绳管。

具体实施方式

[0023] 一般地,本发明用特定的实施方案进行描述,如在径向方向上具有圆形横截面、相对于腔室中央放置的距离部件。然而,本领域技术人员应理解,可以使用本发明的替代实施方案实施本发明。此外,在不同的图中,以相同的附图标记标识该装置的相同元件。

[0024] 图 1 例示根据本发明的实施方案的可植入的细胞装置的剖视图。装置 100 包括限定和封闭腔室 110 的膜 105、用于减小生物活性因子到达膜/跨膜的扩散距离 D1 的距离部件 115、以及用于增加腔室 110 每单位体积的细胞支持表面积的用于分布细胞的支持部件 120。距离部件 115 和支持部件 120 都位于腔室 110 中。

[0025] 距离部件和支持部件的组合导致:

[0026] a) 腔室中细胞的改善即更均匀的分布,

[0027] b) 腔室的任何亚区室中细胞层数减少,

[0028] c) 腔室的中央部分中或周围或距离部件周围的中央坏死,即指示细胞死亡的细胞形态学变化的减少,

[0029] d) 增加用于特定的包封细胞群的腔室内活细胞的数量。

[0030] 生物活性因子

[0031] 腔室内分布的细胞能够分泌生物活性因子或提供给受体生物功能。在所述装置的腔室中,细胞悬浮在液体介质中或固定在水凝胶或细胞外基质材料中。可用于本发明中的细胞类型和用于包封的细胞的基因工程在 WO 2006/122551 中描述,该专利文献通过引用并入本文。

[0032] 生物活性因子选自神经肽、神经递质、激素、细胞因子、淋巴因子、酶、生物反应调节剂、生长因子、抗体和营养因子组成的组。

[0033] 膜

[0034] 所述装置包括含有半渗透层 125 的膜 105,其限定和封闭腔室 110。该膜在一端与腔室顶部相连,在另一端与腔室底部相连。该膜包括至少一个生物相容性半透层 125,通过其:

[0035] 生物活性因子可以从腔室进入周围环境,如中枢神经系统;和

[0036] 营养物质可以从周围环境,如中枢神经系统进入腔室。

[0037] “生物相容性材料”包括植入宿主后不引起足以导致囊状物排斥或例如通过降解使其不可操作的有害的宿主反应的材料。在本发明的多种实施方案中,所述膜由选自以下各项组成的组的材料制成:包括丙烯酸共聚物的聚丙烯酸酯、聚乙二烯、聚氯乙烯共聚物、聚氨酯、聚苯乙烯、聚酰胺、醋酸纤维素、硝酸纤维素、包括聚醚砜的聚砜、聚磷腈、聚丙烯腈、丙烯腈氯乙烯共聚物 (poly(acrylonitrile/covinyl chloride))、聚四氟乙烯及它们的衍生物、共聚物和混合物。

[0038] 膜的厚度在约 30-230 μm 的范围内。膜的厚度是这样的,其提供给囊状物足够的强度以保持细胞被包封,并基于此点使其保持尽可能薄以占用尽可能小的空间。

[0039] 膜/护套 (jacket) 优选具有小于 1000kD,更优选 50-700kD 之间,更优选 70-300kD 之间,更优选 70-150kD 之间,例如 70 和 130kD 之间的截留分子量。应选择截留分子量以确保生物活性分子可从装置例如囊状物脱离,同时保护包封的细胞免受患者的免疫系统侵害。

[0040] 由膜限定的腔室可以包括各种横截面形状。在一个实施方案中,所述腔室的径向方向上的横截面形状是直径范围为 220-1800 μm 的圆形。

[0041] 扩散距离

[0042] 扩散距离包括在腔室内由营养物质和生物活性因子所覆盖的距离,并且在约 70-700 μm 的范围内。扩散距离由在腔室内的最大距离所定义;营养物质覆盖膜的内表面 170 至吸收营养物质的细胞。扩散距离还定义为生物活性因子覆盖细胞至膜的内表面以跨膜进入周围环境例如中枢神经系统的最大距离。

[0043] 跨膜的有效扩散距离依赖于膜的厚度,即半透层 125 的厚度。可以理解,对于相同厚度的膜,至膜的扩散距离的减小也减小有效扩散距离。

[0044] 距离部件

[0045] 距离部件 115 放置在腔室 110 内,并减小生物活性因子到达膜和跨膜的扩散距离,特别是最大扩散距离。所述距离部件同时减小营养物质从膜的内表面(参考 170,图 1)至细胞的最大扩散距离。

[0046] 现参照图 2(A)-(E),其例示根据本发明的多种实施方案的距离部件。

[0047] 在本发明的一个实施方案中,距离部件 115 包括本体如杆(rod),其从接近腔室 110(图 2(C)、(D))的第一端部(参考 175,图 1)纵向延伸。在本发明的又一实施方案中,距离部件 115 包括本体如杆,其从接近腔室 110 的第一端部(参考 130,图 1)纵向延伸以接近或非常接近腔室 110 的第二端部(参考 135,图 1),如图 2(A)、(B)、(E)中所例示。

[0048] 在许多实施方案中,塞子(plug)将用于封闭和密封所述装置的一个或多个端部 130,135。所述塞子可适当地包含胶(glue)。在优选的实施方案中,所述距离部件固定于一个或两个塞子。还可使用塞子将系绳 155 固定于所述装置或使用塞子固定系绳 155 能够固定于其的连接部件 150。

[0049] 优选胶是生物相容的。在优选的实施方案中,胶是能承受辐射灭菌、化学灭菌或高压灭菌的可光固化胶,如紫外线固化胶。紫外线固化胶的例子包括聚氨酯(甲基)丙烯酸酯。这些可以以不同的共混物,如聚氨酯低聚物/丙烯酸酯单体共混物获得。其它合适的胶包括氰基丙烯酸酯和环氧粘合剂。

[0050] 在另一实施方案中,所述距离部件(图 7 中的 115)包括本体,其由具有绞合成丝线(wire)的刚毛(图 7 中的 120)的绞合丝线(twisted wire)制成。

[0051] 在本发明的另一个实施方案中,放置所述距离部件,使得所述距离部件的至少一个端部位于腔室(图 1、2(B)、(C))的横截面中心处。在又一实施方案中,所述距离部件的端部偏离腔室 110(图 2(A)、(D)、(E))的横截面中心(参考 175 和 180,图 1)。

[0052] 将所述距离部件与腔室 110(图 1、2(A)-(E))的纵轴(参考 140,图 1)成角度放置。

[0053] 装置 100 还可以包括多个距离部件 115,如图 2(D)、(E)中所示。将所述多个距离部件以规则型式(图 2(E))或不规则型式(图 2(D))放置在腔室内,且多个距离部件 115 中的至少一个包括支持部件 120。

[0054] 现参照图 3(A)-(C),其例示根据本发明的多种实施方案的距离部件的横截面正视图和俯视图。

[0055] 所述距离部件包括本体如杆,其可包括不同的横截面形状。在一个实施方案中,所述距离部件包括具有圆形横截面的杆。所述杆的横截面的直径在约 30-1300 μm 的范围内。一般地,所述距离部件的横截面直径相对于所述腔室的横截面直径的比在 1 : 6 至接近 1 : 1 的范围内。

[0056] 在本发明的多种实施方案中,所述距离部件的横截面包括选自以下各项组成的组的形状:规则形状(图 3(A)、(C))、不规则形状(图 3(B))、对称形状(图 3(A)、(C))、不对称形状(图 3(B))以及它们的组合。

[0057] 在本发明的实施方案中,所述距离部件包括扭杆(twisted rod)。所述扭杆与所述支持部件如刚毛(后述)接合,优选通过扭曲接合。扭曲包括将杆的长度折叠为弯曲杆,通常为 U 形的,具有两个腿。然后,将所述刚毛沿着弯曲杆的长度设置在两条腿之间。其后,将弯曲杆的两条腿沿弯曲杆的长度彼此扭成扭杆,使得所述刚毛固定在所述扭杆的两腿之

间。所述扭杆优选是绞合金属丝线,如钛丝线。

[0058] 除了所公开的实施方案外,可用其它选项以确保刚毛与距离部件在一起,例如通过胶合、熔化、焊接、植绒等,而不改变本发明的范围。类似的方法存在于牙间刷领域。

[0059] 本领域技术人员应该理解,扩散距离由距离部件的横截面相对于腔室的横截面的相对尺寸来定义。此外,在特定径向方向上的扩散距离由距离部件的横截面相对于腔室的横截面的相对尺寸以及距离部件在腔室内的位置来定义。

[0060] 所述距离部件由对细胞基本上无毒的材料组成。在本发明的多种实施方案中,所述距离部件由选自以下各项组成的组的材料组成:金属如医用级钛或不锈钢,合金如医用级钛或不锈钢,聚合物如包括聚丙烯酸酯(acrylic)、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙腈(polyacetonitrile)、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯(polybutester)、蚕丝(silk)、棉、壳多糖、碳和生物相容性金属以及它们的组合。

[0061] 支持部件

[0062] 将所述支持部件放置在腔室内,其增加腔室每单位体积的细胞支持表面积,用于分布细胞。所述支持部件增加细胞支持面积,而基本上不降低腔室的容积。因此,腔室每单位体积的细胞支持面积的增加和腔室的足够容积的保持允许腔室中具有最适的细胞群用于产生所需要量的细胞活性因子。

[0063] 所述支持部件,如多个板 120''' 以及密集间隔的刚毛 120' 或板 120'', 导致腔室容积区室化成不连续区室(参考 165, 图 1), 由腔室的子体积(sub-volume) 所定义。换言之, 所述支持部件 120 将腔室(参考 110, 图 1) 划分成多个限定腔室内子体积的区室(参考 165, 图 1)。

[0064] 区室化确保腔室内细胞均匀分布。子体积可以由夹在两个连续的支持部件之间的腔室的体积限定。子体积也可以由第一支持部件周围的腔室体积限定直到所述子体积被围绕所述第一支持部件的支持部件所截断。

[0065] 图 4(A)-(E) 例示根据本发明的多种实施方案的支持部件的正视图和俯视图。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,根据图 4(A),支持部件 120 包括多个刚毛 120', 其在多个刚毛 120' 的至少一端 145 处固定于距离部件 115, 所述多个刚毛 120' 围着以及沿着所述距离部件 115 长度的至少一部分分布。

[0067] 在另一个实施方案中,根据图 4(B) 和 (C),所述支持部件 120 包括固定于距离部件 115 的多个板(120''' 和 120''), 所述多个板(120''' 和 120'') 围着以及沿着所述距离部件 115 长度的至少一部分分布。

[0068] 在图 4(B) 的装置中,板与距离部件可以是同心的和/或非同心的。此外,板 120'' 在距离部件 115 周围可包括大板,如图 4(B) 所示,或一系列小板 120'' 在距离部件 115 周围分布。

[0069] 根据本发明的另一个实施方案,如图 4(D) 所示,支持部件 120 包括多个细丝 120''''', 多个细丝 120'''' 的第一端部固定接近于距离部件 115 的第一端部,多个细丝 120'''' 的第二端部固定接近于距离部件 115 的第二端部,多个细丝 120'''' 围着以及沿着所述距离部件 115 的长度分布。在本发明的另一个实施方案中,支持部件 120 包括多个细丝 120''', 其中多个细丝 120''' 的第一端部和第二端部在沿距离部件 115 的长度的不同位置处固定于距离部件 115, 如图 4(E) 所示。细丝选自合股纱(twisted yarn) 和编织网管(woven

mesh tube) 组成的组。

[0070] 所述支持部件可包括细胞-粘合剂或细胞活力增强物质的涂层。该支持部件还可以包括与距离部件 115 共挤出的细胞-粘合剂或细胞活力增强物质。

[0071] 在本发明的另一实施方案中,所述支持部件可包括沿所述距离部件 115 以及在所述距离部件 115 周围分布的支持部件 120 的组合,其中所述支持部件选自支持部件 120'、120''、120'''、120'''' 和 120''''' 组成的组,如图 5 所示。

[0072] 所示支持部件由生物相容的、基本上不可降解的材料制成。该材料选自聚丙烯酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙腈、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯、蚕丝、棉、壳多糖、碳和生物相容性金属组成的组。

[0073] 本领域技术人员应理解,所述支持部件,例如多个刚毛和多个板,提供距离部件和膜之间的径向细胞支持。因此,与所述距离部件组合,所述支持部件不仅减小最大扩散距离而且基本上消除营养物质当向距离部件扩散时可能遇到的或生物活性因子当从距离部件扩散离开时可能遇到的任何障碍。很显然,基本上消除在营养物质或生物活性因子扩散中的障碍将导致改善的扩散,减少的细胞之间对营养物质的竞争以及降低的中央坏死。

[0074] 尺寸

[0075] 图 6 以根据本发明实施方案的装置的不同元件的尺寸例示该装置。

[0076] 距离部件 115 包括径向方向上的圆形横截面,并具有在约 30-1300 μm 范围内的直径 $\Phi 1$ 。腔室 110 包括径向方向上的圆形横截面,并具有在约 220-1800 μm 范围内的直径 $\Phi 2$ 。在一个实施方案中,具有圆形横截面的距离部件 115 的直径 $\Phi 1$ 相对于具有圆形横截面的腔室 110 的直径 $\Phi 2$ 的比在约 1 : 6 至接近 1 : 1 的范围内。

[0077] 扩散距离 D1 通常在约 70-700 μm 的范围内,膜 125 的厚度 T 在约 30-230 μm 的范围内。

[0078] 装置 100 通常是细长的圆柱体囊状物,其中圆柱体的直径 Φ 在约 320-2300 μm 的范围内,细长囊状物的长度 L 在约 3-60mm 的范围内。

[0079] 制造方法

[0080] 本发明涉及可植入的细胞装置 100 的制造方法,该方法包括形成由膜 125 围成的腔室 100,所述腔室包括用于减小生物活性因子到达膜 125/跨膜 125 的扩散距离的距离部件 115 和用于增加腔室 110 每单位体积的细胞支持表面积的用于分布细胞的支持部件 120。之后,给所述腔室 110 加载细胞群,所述细胞能够分泌生物活性因子或提供给受体生物功能;和密封所述腔室 110。

[0081] 在一个实施方案中,所述可植入的细胞装置通过使用为此目的设计的工具组装一些组件来制造。最初,将所有组件彻底清洗,以去除与组件制造相关的微粒。使用集线器/装料口(hub/fill port)为起始点,将负载管粘到集线器上,以使注入的细胞通过集线器和负载管进入到成品装置中。将中空纤维膜粘到负载管的远端,随后将支架材料插入中空纤维中。或者,将支架材料插入纤维中,然后粘到负载管。最后,将负载管远端的中空纤维膜的端部用胶封闭,从而密封所述装置。或者,通过连接系绳和装置的连接器将系绳连接于所述装置。在一个实施方案中,通过粘到系绳和膜上的钛连接器将圆柱形系绳管粘到膜上。

[0082] 不使用钛连接器,可通过端部胶密封使距离部件 115 突出,以充当用于将圆柱形系绳管连接至所述装置的连接器,如图 8 所示。将所述组装的装置灭菌,例如通过高压灭

菌、化学灭菌或辐射,然后细胞填充。

[0083] 在一个实施方案中,将距离部件 115 放置在腔室 110 中,使得距离部件 115 固定接近于腔室 110 的第一端部 175。在另一个实施方案中,将距离部件 115 放置在腔室 110 中,使得距离部件 115 的第一端部固定接近腔室 110 的第一端部 175,且距离部件 115 的第二端部固定接近腔室 110 的第二端部 180。在另一个实施方案中,使距离部件 115 从第一端部 175 或第二端部 180 突出,以充当至圆柱形系绳管的连接器。在其它实施方案中,放置距离部件 115,以使得距离部件的至少一个端部位于腔室 110 的横截面的中心处;或者距离部件 115 的端部偏离腔室 110 的横截面的中心。所述距离部件以与所述腔室的纵轴成角度放置。

[0084] 在一个实施方案中,包括多个刚毛 120' 的支持部件 120 在多个刚毛的至少一端 145 处固定于距离部件 115;以及多个刚毛 120' 围着以及沿着距离部件 115 长度的至少一部分分布。

[0085] 在另一个实施方案中,包括多个板 120''/120''' 的支持部件 120 固定于距离部件 115;且多个板 120''/120''' 在距离部件 115 长度的至少一部分周围以及沿距离部件 115 长度的至少一部分分布。

[0086] 在又一实施方案中,将包括多个细丝 120'''' 的支持部件 120 固定,多个细丝 120'''' 的第一端部接近距离部件 115 的第一端部且多个细丝 120'''' 的第二端部接近距离部件 115 的第二端部;以及多个细丝 120'''' 在距离部件 115 长度的周围以及沿距离部件 115 长度分布。

[0087] 在又一实施方式中,将包括多个细丝 120''' 的支持装置 120 固定于距离装置 115,使得多个细丝 120''' 的第一端和第二端固定在沿距离部件 115 长度的不同位置处。

[0088] 支持部件 120 可涂覆有细胞-粘合剂或细胞活力增强物质。在另一个实施方案中,包含细胞-粘合剂或细胞活力增强物质的支持部件 120 与距离部件共挤出。

[0089] 根据一个实施方案,将多个距离部件 115 以规则型式或不规则型式放置在腔室 110 中,其中所述多个距离部件 115 的至少一个包括支持部件 120。

[0090] 装置 100 还可以提供有用于连接细长系绳 155 的远端 160 的连接部件 150。

[0091] 该方法包括包含装置的其他特征的制造步骤。

[0092] 本发明的其他实施方案

[0093] 可植入装置

[0094] 根据图 5,装置 100 包括用于连接装置 100 和细长系绳 155 的远端 160 的连接部件 150。

[0095] 定位细胞装置的载体包括细胞装置 100 和系绳 155,所述系绳从囊状物延伸且其长度足以达到至少从治疗部位到插入部位附近,从而有利于囊状物在插入部位处的固定,如固定至颅骨的外表面。随后,将插入部位用皮肤覆盖。在另一种方式中,在将囊状物插入至治疗部位之前将套管去除。

[0096] 在实施方案中,为方便可利用系绳将细胞装置推入治疗部位中,硬化系绳可能是必要的,例如将推进器的小直径金属丝部分放置在系绳的空腔中。

[0097] 为确保将细胞装置准确地放置在治疗部位,期望当将装置正推入治疗部位时,在推动的压应力条件下如当装置受到单轴压应力时该装置保持在可接受水平的变形抗性。当该装置正被推动时,该抗性限制装置显著的或任何的变形,例如限制装置径向或横向方向

上的伸展。包括在装置中的距离部件提供足够的变形抗性,使得当装置受到推动的压应力时所述装置达到对抗显著的或任何变形的有效抗性,从而使该装置准确和可靠地定位在治疗部位处。可以理解,对于相同的压应力条件,具有本文所包括的距离部件时,对抗装置显著的或任何变形的有效抗性大大高于如果距离部件不包括在细胞装置中时对抗所述变形的抗性。

[0098] 还期望,当推入治疗部位时该装置不发生弯曲。所述距离部件还用于向所述装置提供更高程度的刚度和耐弯曲性。

[0099] 贮存容器

[0100] 具有或不具有现有技术中已知的那类系绳的细胞装置已在 US 5,681,740 中描述的那类贮存容器中储存和运输。所述容器具有将囊状物和 / 或系绳固定于所述容器的底部的固定部件。所述固定部件用于避免装置和其他组件之间过分的接触。所述固定部件具有比装置 / 系绳小的直径,以将囊状物适当地固定在几个位置。

[0101] 在一个实施方案中,包含细胞的装置储存在贮存容器(未示出)中,所述贮存容器具有进入用于储存浸没在流体介质中的装置的容器腔的开口和用于封闭所述开口的封闭器(closure),所述封闭器包括用于将所述装置连接于所述封闭器的固定部件。

[0102] 该容器可以形成沿纵轴 140 延伸的用于储存处于细长伸出状态的装置的细长腔。容器的其他内部形状是可以想象的,其取决于治疗系统的尺寸。

[0103] 封闭器可以包括弹性材料的固定构件,所述固定构件具有尺寸被设计为严密包围装置的握持部分的开口,从而可拆卸地将装置连接于封闭器。优选地,所述固定构件形成设在容器和封闭器之间的密封的一部分,以有助于所述可植入的细胞装置的抗菌储存。此外,封闭器可以包括具有用于连接单独把手和封闭器的固定部件的外表面。

[0104] 包封细胞疗法

[0105] 细胞装置,例如囊状物,以下简称为囊状物,具有根据分子的分子量或大小定制以控制分子如生长因子激素、神经递质、肽、抗体和补体的扩散的膜。利用包封技术,使用或不使用免疫抑制药物可以将细胞移植入宿主中而没有免疫排斥反应。有用的生物相容性聚合物囊状物通常包含芯 / 腔室,其含有悬浮在液体介质中或固定在固定化基质中的细胞,以及不含有分离的细胞、生物相容的且足以保护芯中的细胞免于有害的免疫攻击的选择性渗透基质或膜的周围或周边区域(“护套”)。包封阻碍免疫系统的成分进入囊状物,从而保护包封的细胞免于免疫破坏。囊状物膜的半透性质也允许目标生物活性分子 / 因子容易地从囊状物扩散到周围的宿主组织中以及允许营养物质容易地扩散入囊状物并支持包封的细胞。囊状物可以由生物相容性材料制成。“生物相容性材料”是植入宿主中后不引起足以导致囊状物排斥或例如通过降解使其不可操作的不利的宿主反应的材料。所述生物相容性材料对于大分子如宿主免疫系统的组分是相对不可渗透的,但对于小分子如胰岛素、生长因子和营养物质是可渗透的,同时允许代谢废物被去除。各种生物相容性材料适合通过本发明的组合物递送生长因子。多种生物相容性材料是已知的,具有不同的外表面形态和其他的机械和结构特性。囊状物可允许代谢物、营养物质和治疗物质通过,同时使宿主的免疫系统的不利影响最小化。生物相容性材料的组分可以包括周围半透膜和内部细胞支持支架 / 支持部件。优选地,将所述重组细胞接种到被选择性渗透膜包封的支架上。丝状细胞支持支架可以由选自以下各项组成的组的任何生物相容性材料制成:聚丙烯酸酯、聚酯、聚乙烯、

聚丙烯聚乙腈、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯、蚕丝、棉、壳多糖、碳或生物相容性金属。此外,粘合纤维结构可以用于细胞移植。可生物降解的聚合物包括由聚乳酸 PLA、聚乳酸聚乙醇酸共聚物 PLGA 和聚乙醇酸 PGA 和它们的等效物组成的那些。泡沫支架可用于提供移植细胞可以附着的表面。编织网管可用作血管移植物。此外,所述芯可由水凝胶形成的固定化基质构成,其稳定细胞位置。水凝胶是凝胶形式的交联亲水性聚合物的三维网络,基本上由水组成。

[0106] 优选地,所述膜/护套具有小于 1000kD,更优选 50-700kD 之间,更优选 70-300kD 之间,更优选 70-150kD 之间,例如 70 和 130kD 之间的截留分子量。应选择截留分子量以确保生物活性分子可以从囊状物逸出,同时保护包封的细胞免受患者的免疫系统的侵害。

[0107] 可使用各种聚合物和聚合物共混物用于制造周围半透层,包括聚丙烯酸酯(包括丙烯酸共聚物)、聚乙烯、聚氯乙烯共聚物、聚氨酯、聚苯乙烯、聚酰胺、醋酸纤维素、硝酸纤维素、聚砜(包括聚醚砜)、聚磷腈、聚丙烯腈、丙烯腈氯乙烯共聚物及其衍生物、共聚物、丙烯腈氯乙烯共聚物(Pan-PVC)及其混合物。优选地,周围半透膜是生物相容性半透中空纤维膜。

[0108] 囊状物可以是适合用于保持生物活性和提供用于递送产物或功能的通路的任何结构,包括例如圆柱体的、矩形的、盘状的、片状的(patch-shaped)、卵形的、星状或球形的。此外,囊状物可盘绕或缠绕成网眼状或巢状结构。如果囊状物在其植入后将被取出,倾向于导致囊状物从植入部位迁移的结构,如小至足以在受体宿主的血管中移动的球形囊状物是不优选的。某些形状,如矩形、片状、盘状、圆柱和平板状,提供更大的结构完整性且在需要取出的情况下是优选的。特别优选的形状是圆柱形的,因为这样的形状容易地从可工业化生产的中空纤维制造。当使用大囊状物时,优选包封至少 10^3 个细胞,如包封 10^3 至 10^8 个细胞,最优选在每个装置中包封 10^4 至 10^6 个细胞。当然,每个囊状物中的细胞数量取决于囊状物的大小。作为经验法则,在本发明的具有距离和支持部件的囊状物中,每 μL 囊状物可加载约 5,000 至 50,000 个细胞(体积计算作包括距离部件和支持物的腔室的体积),更优选每 μL 10,000 至 40,000 个细胞,更优选每 μL 20,000 至 30,000 个细胞。加载的细胞的数量还取决于细胞的大小。

[0109] 剂量可以通过改变囊状物的尺寸(长度、直径)和/或通过移植入更少或更多数目的囊状物,优选每名患者 1 至 10 个囊状物来控制。

[0110] 支架/支持部件可以涂覆有细胞外基质(ECM)分子。细胞外基质分子的合适例子包括例如胶原蛋白、层粘连蛋白和纤连蛋白。支架的表面也可以通过用等离子体辐射处理进行修饰,以赋予电荷从而增强细胞的粘附。

[0111] 可以使用密封囊状物的任何合适的方法,包括使用聚合物粘合剂或压接、打结和热密封。此外,还可以使用任何合适的“干式”密封方法,如例如美国专利号 5,653,687 中所描述,该文献通过引用并入本文。

[0112] 根据已知技术植入包封的细胞装置。对于本发明的装置和方法,设想许多植入部位。这些植入部位包括但不限于中枢神经系统,包括脑、脊髓(参见美国专利号 5,106,627、5,156,844 和 5,554,148,这些文献通过引用并入)以及眼的房水和玻璃体液(参见 WO 97/34586,其通过引用并入)。

[0113] 泡沫支架/支持部件

[0114] 泡沫支架可以由任何合适的材料形成, 该材料形成带有开室或带有孔网络的大孔结构的生物相容性泡沫。开孔泡沫是具有相互连接的孔的网状结构。所述泡沫支架提供非生物降解的、稳定的支架材料, 其允许粘附细胞附着。可用于形成本发明装置的泡沫支架的聚合物包括热塑性塑料和热塑性弹性体。

[0115] 可用于形成合适的泡沫支架的热塑性材料的一些实例为聚丙烯酸酯、变性聚丙烯腈(modacrylic)、聚酰胺、聚碳酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚砜、聚醚砜和聚偏二氟乙烯。可用于形成合适的泡沫支架的弹性体材料的一些实例为聚酰胺聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚氨基甲酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯-乙酸乙烯酯和聚硅氧烷。

[0116] 优选由聚砜和聚醚砜制成的热塑性泡沫支架, 以及由聚氨酯和聚乙烯醇制成的热塑性弹性体泡沫支架。

[0117] 所述泡沫必须具有一些(但不必全部)允许细胞附着在孔中的壁或表面的大小的孔。泡沫支架的孔径、孔密度和孔隙体积可以变化。孔形状可以是圆形的、椭圆形的或不规则形的。因为孔形状可以有相当的不同, 因此其尺寸可根据测量的轴而变化。用于本发明的目的, 在泡沫中的至少一些孔应当具有 20-500 μm 之间, 优选 50-150 μm 之间的孔直径。优选地, 前述尺寸表示泡沫的平均孔径。如果非圆形的, 则孔可具有可变的尺寸, 只要其大小足以允许粘附细胞附着在孔中的壁或表面上。在一个实施方案中, 设想泡沫具有一些椭圆孔, 该椭圆孔具有沿椭圆孔的短轴 20-500 μm 直径以及沿椭圆孔的长轴多达 1500 μm 直径。

[0118] 除前述容纳细胞的孔径大小外, 优选在泡沫中的至少一部分孔应该小于 10 μm 从而不能容纳细胞的但仍然提供用于转运营营养物质和生物活性分子通过泡沫的通道。

[0119] 泡沫的孔密度(即每体积可容纳细胞的孔的数量, 如上所述)可在 20-90% 之间, 优选在 50-70% 之间变化。同样地, 泡沫的空隙体积可在 20-90% 之间, 优选在 30-70% 之间变化。

[0120] 孔的壁或表面可涂覆有一种或多种细胞外基质分子或其它合适的分子。该涂层可用于促进细胞对孔壁的粘附, 从而以特定的表型保持细胞和/或诱导细胞分化。

[0121] 能够粘附于泡沫孔内的表面的细胞外基质分子(ECM)的优选实例包括胶原蛋白、层粘连蛋白、玻连蛋白、多聚鸟氨酸和纤连蛋白。其他合适的 ECM 分子包括糖胺聚糖和蛋白聚糖; 如硫酸软骨素、硫酸肝素、透明质酸、硫酸皮肤素、硫酸角质素、硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)和弹性蛋白。

[0122] ECM 可以通过培养已知沉积 ECM 的细胞获得, 所述细胞包括间充质来源或星形胶质细胞来源的细胞。当用抗坏血酸和 cAMP 处理时能够诱导雪旺氏细胞合成 ECM。参见, 例如 Baron-Van Evercooren 等, " Schwann Cell Differentiation in vitro: Extracellular Matrix Deposition and Interaction(体外雪旺细胞分化: 细胞外基质沉积和相互作用), " Dev. Neurosci., 8, pp. 182-96(1986)。

[0123] 此外, 已经发现粘附肽片段例如含 RGD 序列(ArgGlyAsp)、含 YIGSR 序列(TyrIleGlySerArg)以及含 IKVAV 序列(IleLysValAlaVal)对促进细胞附着是有用的。一些含 RGD 分子可商购获得, 例如 PepTite-2000. TM(Telios)。

[0124] 本发明的泡沫支架还可以用增强装置内细胞分布的其它材料处理。例如, 泡沫的孔可用非允许水凝胶填充, 该水凝胶抑制细胞增殖或迁移。这样的修饰可以提高贴壁细胞

对泡沫支架的附着。合适的水凝胶包括可因带电荷而排斥细胞的阴离子水凝胶（如海藻酸或角叉菜胶）。或者，还可以使用“固体”水凝胶（例如琼脂糖或聚环氧乙烷）通过阻止细胞分泌的细胞外基质分子的结合来抑制细胞增殖。

[0125] 处理具有非允许材料区域的泡沫支架使得包封装置内的两个或更多个不同细胞群，而没有一个群生长超过另一个群。因此，可在泡沫支架内使用非允许材料，以分隔包封细胞的单独群。不同的细胞群可以是相同或不同的细胞类型，并可以产生相同或不同的生物活性分子。在一个实施方案中，一个细胞群产生增强其他细胞群生长和/或存活物质。在另一个实施方案中，包封产生多种生物活性分子的多个细胞类型。这提供给受体治疗物质的混合物或“鸡尾酒”。可以根据任何合适的方法形成本发明的装置。在一个实施方案中，可作为分立组件预先形成泡沫支架并插入至预制的护套例如中空纤维膜中。

[0126] 可预先形成任何合适的热塑性泡沫支架材料或热塑性弹性体泡沫支架材料用于插入至预制的护套中。在一个实施方案中，我们优选聚乙烯醇（PVA）海绵用作泡沫支架。几种 PVA 海绵可商购获得。例如，PVA 泡沫海绵 #D-3, 60 μm 孔径是合适的（Rippey Corp, Kanebo）。同样地，PVA 海绵可商购自 Ivalon Inc. (San Diego, Calif.) 和 Hydrofera (Cleveland, Ohio)。PVA 海绵是加气聚乙烯醇溶液与作为交联剂的甲醛蒸气反应形成的水不溶性泡沫。PVA 上的羟基与醛基共价交联形成聚合物网络。当润湿时泡沫是柔性和弹性的，而当干燥时泡沫是半刚性的。

[0127] 用于形成纱或网状内部支架的细丝由任何合适的生物相容性的、基本上不可降解的材料形成。可用于形成纱或编织网的材料包括任何生物相容性、能够形成纤维的聚合物，例如聚丙烯酸酯、聚酯、聚乙烯、聚丙烯、聚丙烯腈、聚对苯二甲酸乙二酯、尼龙、聚酰胺、聚氨酯、聚丁酯或天然纤维如棉、蚕丝、壳多糖或碳。可将任何合适的热塑性聚合物、热塑性弹性体或其它具有纤维形成特性的合成或天然材料插入至预制的中空纤维膜或由平膜片形成的中空圆柱中。例如，用于缝合材料或血管移植物制造的蚕丝、PET 或尼龙细丝对于此类应用是极有利的。在其它实施方案中，可使用金属带或金属丝并编织。这些细丝材料中的每一种具有良好控制的表面和几何性质，可大批量产生，并具有长久的植入物使用历史。在某些实施方案中，可以将细丝“纹理化”以提供粗糙表面和“手柄”，细胞突起可附着于其上。细丝可涂覆有细胞外基质分子或经表面处理（例如等离子体辐射或 NaOH 或 KOH 蚀刻）以提高细胞与细丝的粘附。

[0128] 在一个实施方案中，将细丝优选以非随机单向取向整理的细丝捻成束以形成不同厚度和空隙体积的纱。空隙体积定义为细丝之间存在的空间。纱中的空隙体积应在 20-95% 之间，但最好在 50-95% 之间变化。细丝之间的优选空隙空间在 20-200 μm 之间，足以使支架沿纱长度接种有细胞，并允许细胞附着于细丝。包含纱的细丝的直径优选 5-100 μm 之间。这些细丝应具有足够的机械强度，从而能够捻成包含纱的束。细丝的横截面形状可以变化，优选圆形、矩形、椭圆形、三角形、星形横截面。

[0129] 在图 7 中所示的另一个实施方案中，使用细丝或纱 120 作为刷支架中的刚毛，例如作为绞合丝线刷 115。绞合丝线芯 115 由生物相容性材料例如植入级钛制成。细丝或纱 120 的长度沿丝线的长度分布，所述丝线绕过细丝或纱的长度向后弯曲并旋转扭曲以固定细丝或纱刚毛。将刚毛切割成一定长度，得到适于插入膜中的刷直径。在膜 125 中，绞合丝线芯的作用是保持刚毛分开并固定在装置中，以加强所述装置，并作为距离部件起作用以减小

装置内的扩散距离。如图 8 所示,还可将绞合丝线芯制成从装置端部突出,以充当连接的圆柱形系绳管的连接器。

[0130] 在另一个实施方案中,细丝或纱编织成网。可使用作为在编织期间将纱或细丝供给网的含单丝或复丝的锭子,类似于线轴,在编织机上生产网。锭子的数目是可调的,并且可以使用相同的细丝或具有不同组成和结构的细丝的组合卷绕。由织物经纬密度 (pick count) 定义的编织物的角度由锭子的旋转速度和生产速度控制。在一个实施方案中,使用心轴 (mandrel) 用于产生网的中空管。在某些实施方案中,编织物构造成单层,在其他实施方案中,其是多层结构。编织物的拉伸强度是各根丝的拉伸强度的线性总和。

[0131] 本发明中使用的合适的单丝的实例见于 US 6,627,422 中。一个实例是编织成编织物的 PET 纱。该 PET 编织物是由以每英寸 (ppi) 20 根纬纱的织物经纬密度,利用 16 锭子编织机,编织在 760 μm O.D. 心轴上的 34 股、44 旦尼尔 (denier) 复丝纱构造成的。PET 纱还可以以非编织股 (non-woven strand) 使用。另一个实例是编织成编织物的尼龙单丝。该尼龙编织物是由以 18ppi 的织物经纬密度,利用 16 锭子编织机,编织在 760 μm O.D. 心轴上的 13 股、40 旦尼尔复丝纱构造成的。另一个实例包括编织成编织物的不锈钢复丝。该不锈钢编织物是由以 90ppi 织物经纬密度,利用 16 锭子编织机,编织在 900 μm O.D. 心轴上的缎带构造成的。这些 PET、尼龙和不锈钢编织物的拉伸强度分别是 2.7、2.4 和 3.6kg 断裂强力。

[0132] 在一个实施方案中,构造管状编织物。在另外的实施方案中,编织物插入中空纤维膜中。在进一步的实施方案中,细胞接种到所述中空纤维膜中。在另外的实施方案中,允许细胞渗透过网状管的壁,以使可利用的细胞附着的表面积最大化。在该实施方案中,编织物的作用是作为细胞支架基体和装置的内部支持物两者。编织物支持的装置的拉伸强度的增加显著高于替代方式。

[0133] 重要的是,要注意附图例示本发明的具体应用和实施方案,并不意在将本公开或权利要求的范围限制至其中所提出的那些。为理解的目的,在整个前面的描述中阐述了许多具体细节,如圆形横截面距离部件、中央放置的距离部件、作为刚毛的支持部件等,以提供对本发明的透彻理解。不过,本领域技术人员应清楚,在没有这些具体细节中的一些的情况下,通过采用彼此组合的不同的实施方案可以实施本发明。可以使用几乎无限数量的不同组合应用本发明的基本原理。

[0134] 因此,本发明的范围应根据下面的权利要求书来判断。

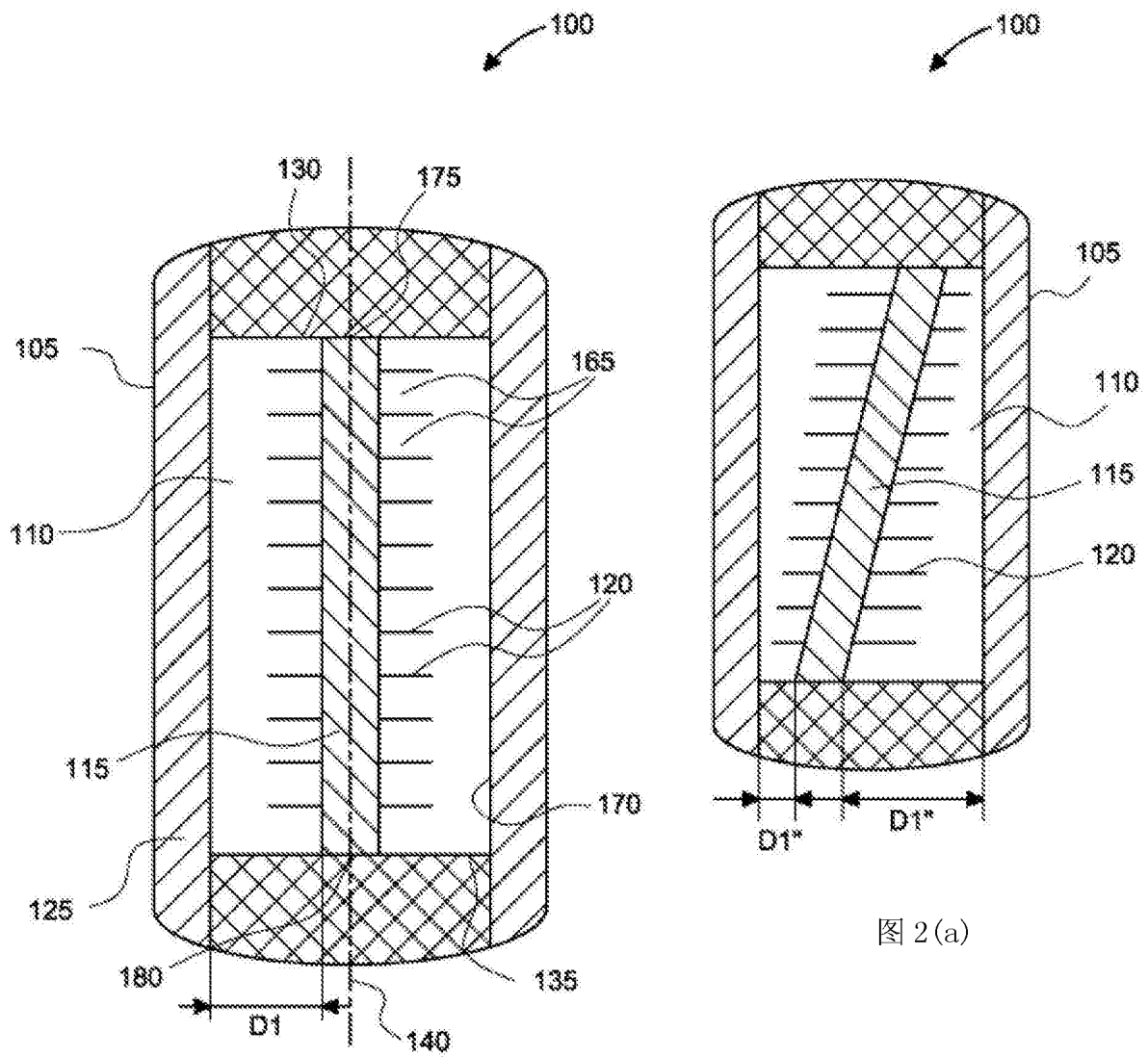


图 1

图 2(a)

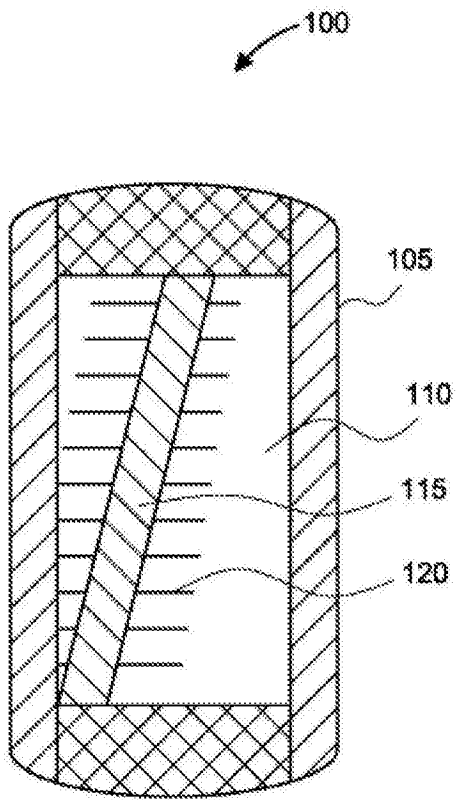


图 2(b)

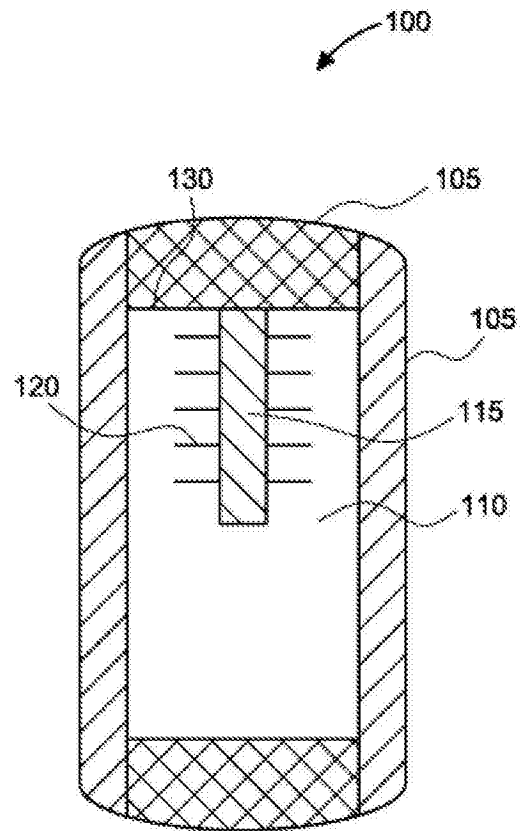


图 2(c)

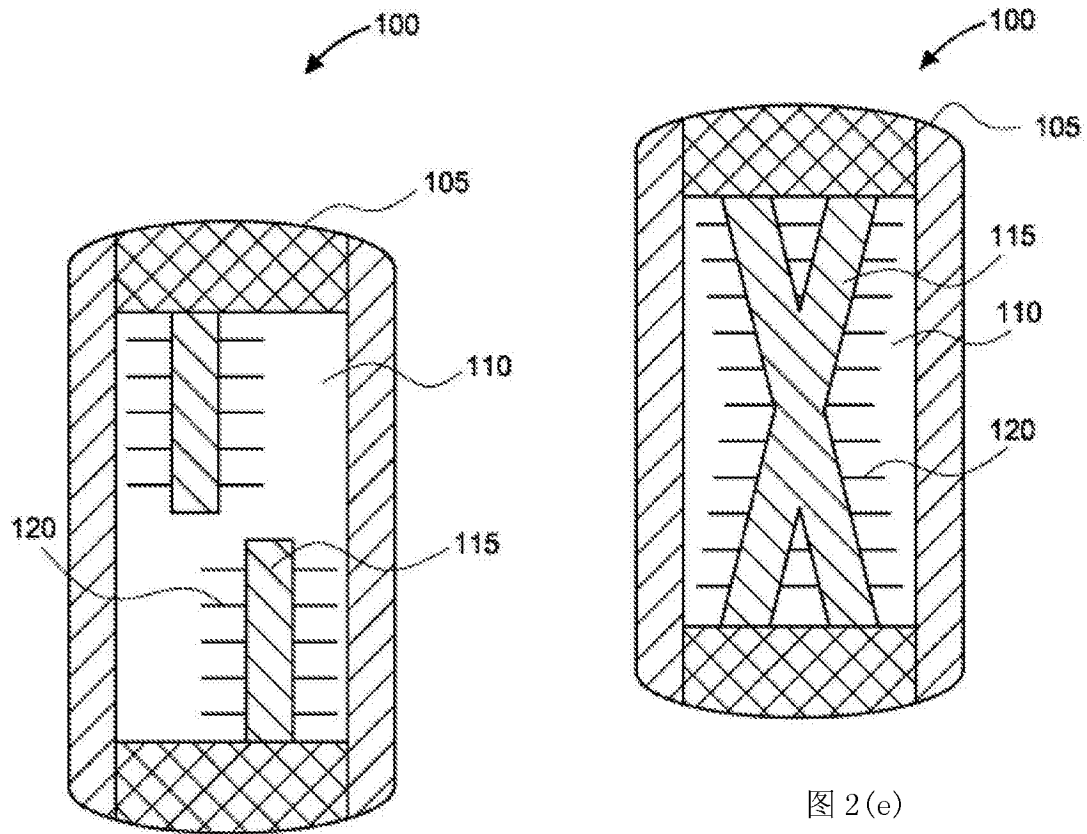


图 2(e)

图 2(d)

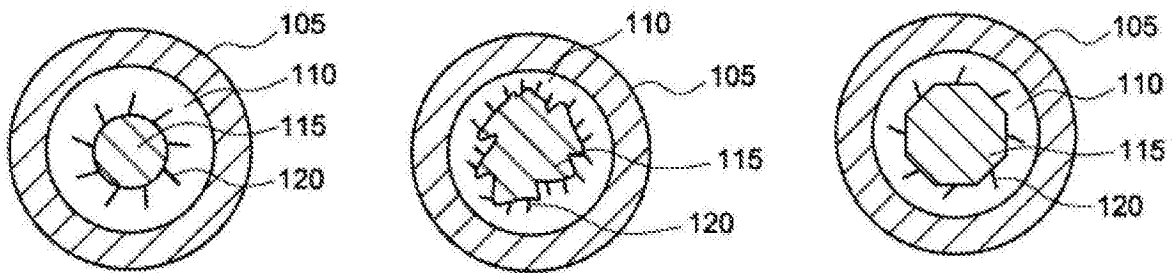


图 3(a)

图 3(b)

图 3(c)

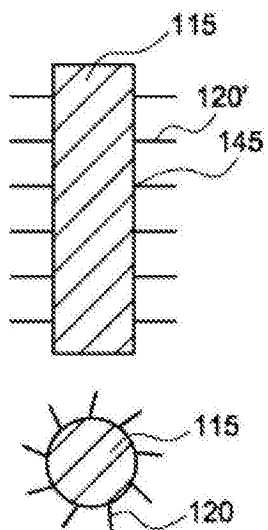


图 4(a)

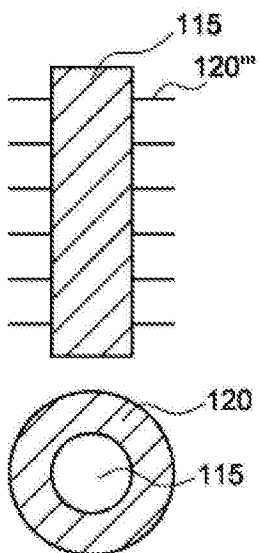


图 4(b)

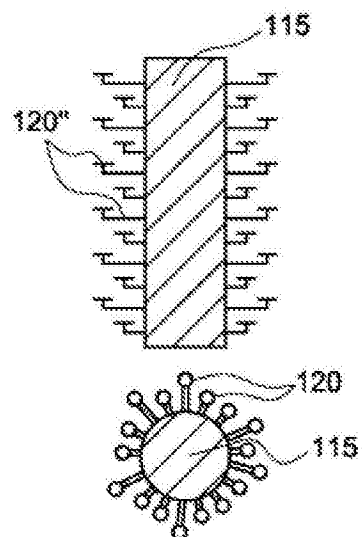


图 4(c)

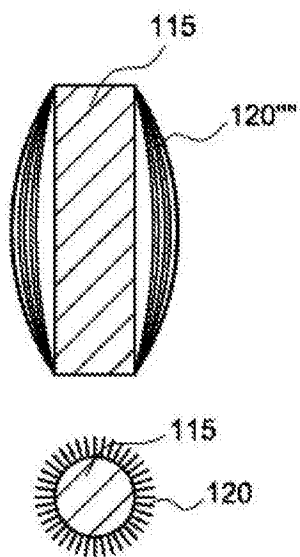


图 4(d)

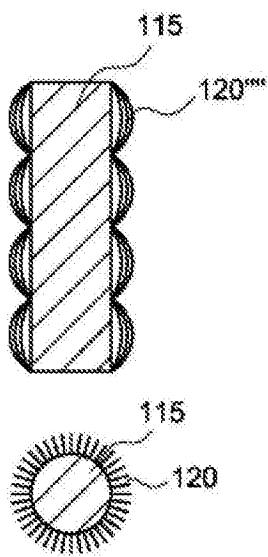


图 4(e)

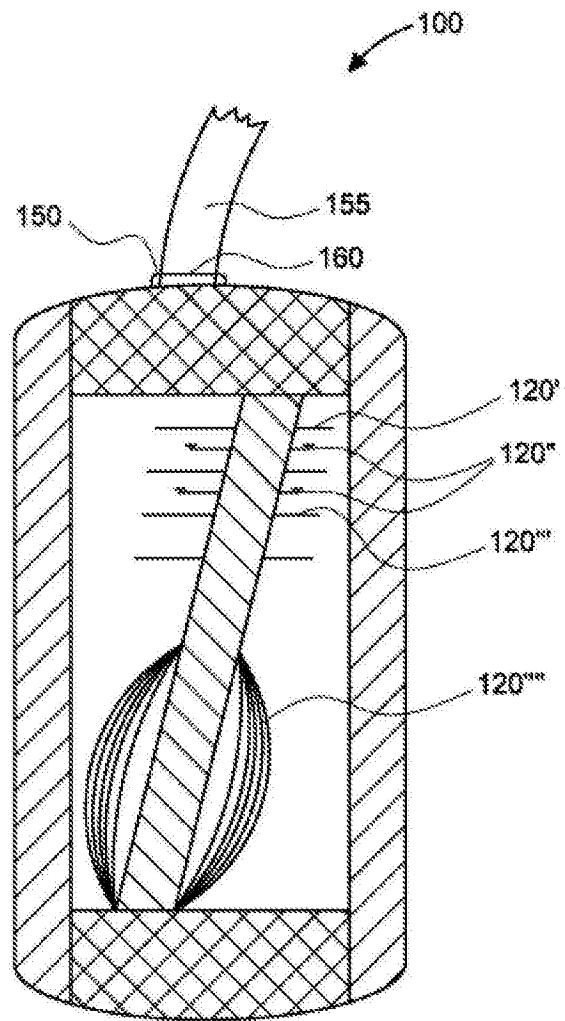


图 5

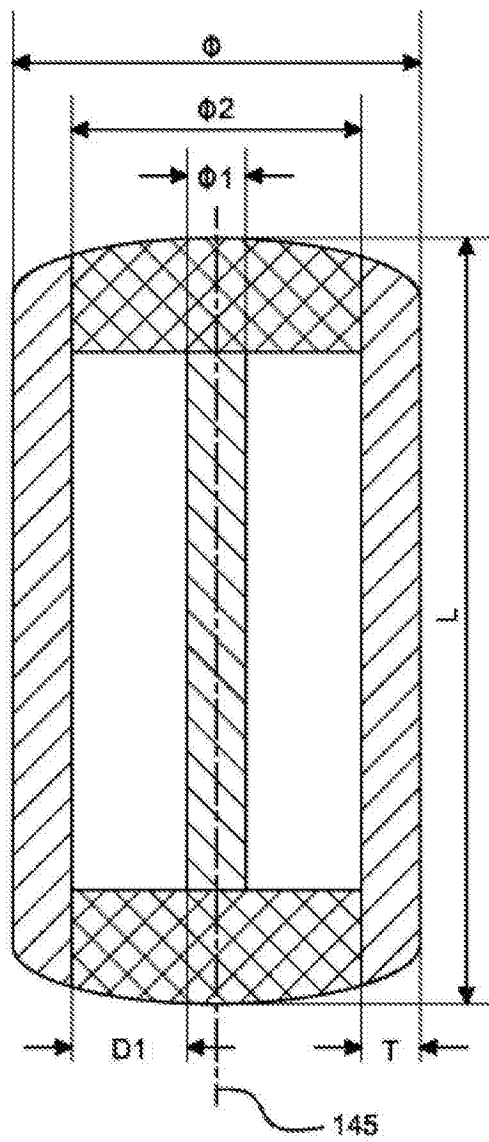


图 6

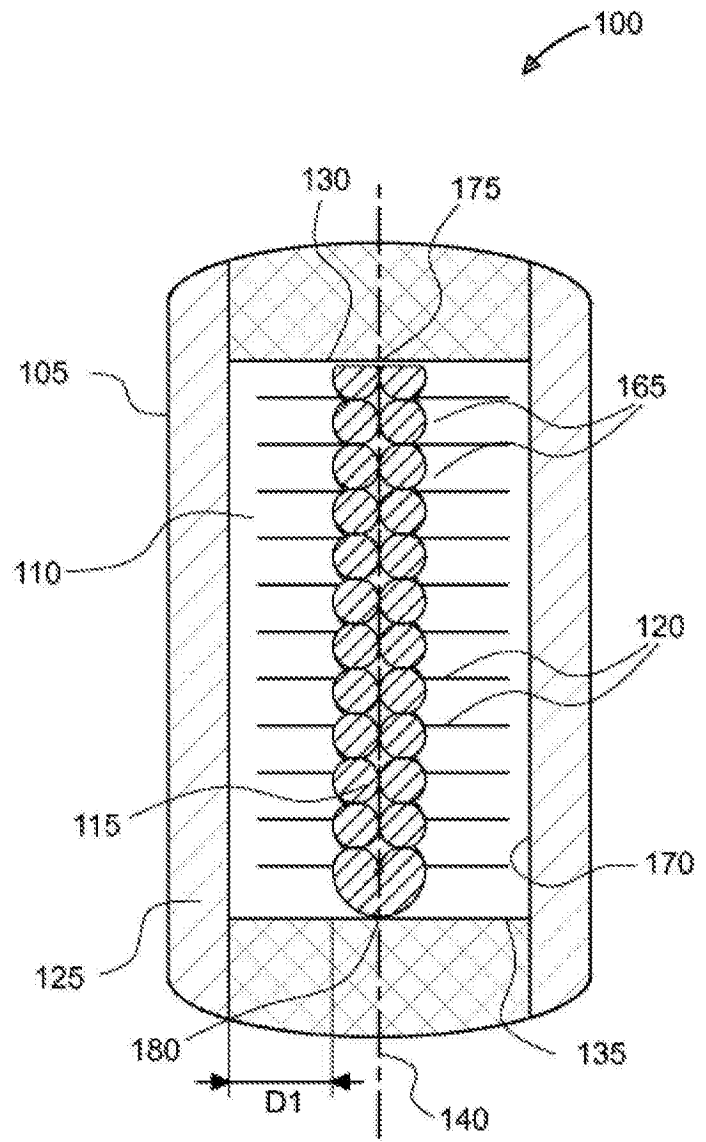


图 7

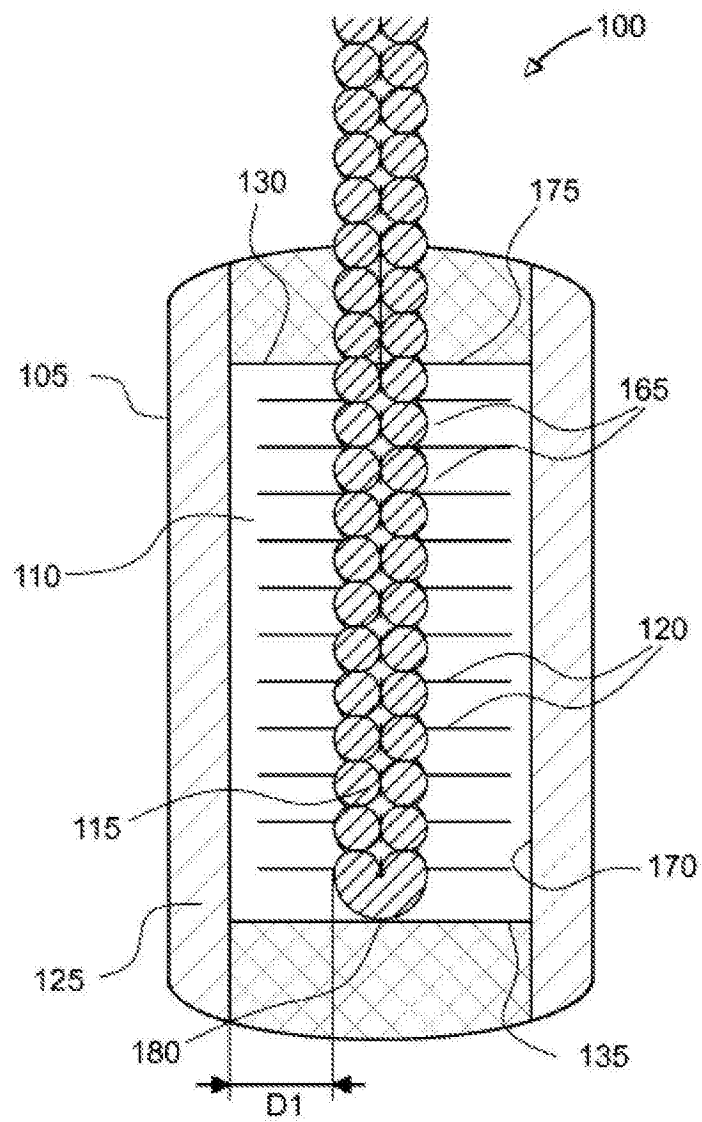


图 8