

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202490494** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.18

(51) Int. Cl. *C12N 5/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61L 15/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.16

(54) УСТРОЙСТВА МАКРОИНКАПСУЛЯЦИИ

(31) **63/233,667**

(72) Изобретатель:

(32) **2021.08.16**

**Танос Кристофер, Миллз Джон,
Уотсон Мэттью, Раджендран Рахул Р.,
Нгуйен Ноа (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/040393**

(87) **WO 2023/023006 2023.02.23**

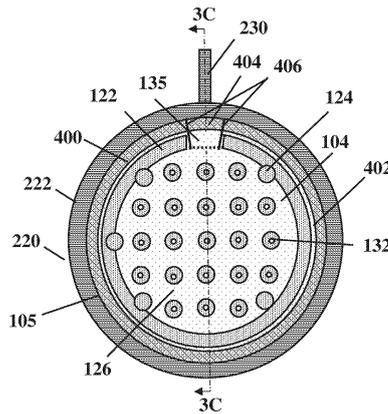
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны устройства макроинкапсуляции и связанные с ними способы изготовления, в которых соединенные мембраны устройства могут быть установлены на соответствующий каркас так, чтобы обеспечить снятие напряжений между каркасом и периметром уплотнения соединенных мембран. Периметр уплотнения может быть расположен радиально внутрь от наружного периметра мембраны, так что, когда мембраны установлены на соответствующем каркасе по периметру, периметр уплотнения располагается на расстоянии радиально внутрь от каркаса, при этом несоединенная часть одной или более мембран расположена между каркасом и периметром уплотнения.



202490494
A1

202490494
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580509EA/032

УСТРОЙСТВА МАКРОИНКАПСУЛЯЦИИ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) по предварительной заявке США № 63/233667, поданной 16 августа 2021 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Описанные варианты осуществления относятся к устройствам макроинкапсуляции и способам их изготовления.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Терапевтические устройства, доставляющие биологические продукты, можно применять для лечения болезней нарушения обмена веществ, таких как диабет. Терапевтические устройства могут быть имплантированы для обеспечения биологического продукта, такого как инсулин, в течение длительного периода времени. Некоторые из этих устройств включают в себя устройства макроинкапсуляции, применяемые для размещения клеток для производства желаемого биологического продукта, матрицы, включающей клетки, или других желаемых терапевтических средств внутри.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе описаны различные варианты осуществления устройств макроинкапсуляции. Различные варианты осуществления описанных устройств макроинкапсуляции могут обеспечивать улучшения, связанные с технологичностью, усталостной прочностью, совместимостью с автоматизацией и/или другими преимуществами, как более подробно описано ниже.

В одном варианте осуществления устройство макроинкапсуляции для размещения популяции клеток содержит первую мембрану и вторую мембрану, расположенную на первой мембране. Первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной. Уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран. Первая мембрана и/или вторая мембрана являются полупроницаемыми. Устройство макроинкапсуляции дополнительно содержит каркас, при этом первая мембрана и вторая мембрана расположены на каркасе, каркас проходит вдоль по меньшей мере части наружного периметра первой и второй мембран, а уплотнение расположено радиально внутрь от каркаса.

В другом варианте осуществления устройство макроинкапсуляции для размещения популяции клеток содержит первую мембрану и вторую мембрану, расположенную на первой мембране. Первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной. Первая мембрана и/или вторая мембрана являются

полупроницаемыми. Устройство макроинкапсуляции дополнительно содержит каркас, расположенный на первой мембране или второй мембране, который проходит вдоль по меньшей мере части периметра первой и второй мембран, при этом каркас включает в себя патрубок для наполнения, проходящий от наружной части каркаса к внутренней части каркаса, при этом отверстие патрубка для наполнения, расположенное на внутренней части каркаса, находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом и находится заподлицо со смежной частью внутренней части каркаса.

В другом варианте осуществления способ формирования устройства макроинкапсуляции включает нанесение первой мембраны и второй мембраны на каркас, при этом первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной, а уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран. Способ дополнительно включает в себя соединение каркаса со второй мембраной и/или первой мембраной по наружному периметру первой и второй мембран в одном или более местоположениях, расположенных радиально наружу от уплотнения.

В еще одном варианте осуществления способ формирования устройства макроинкапсуляции включает в себя размещение первой мембраны и второй мембраны на первой поверхности каркаса, при этом каркас включает патрубок для наполнения, проходящий от наружной части каркаса к внутренней части каркаса, и каркас включает вторую поверхность, расположенную напротив первой поверхности. Способ дополнительно включает в себя размещение первого клапана первой мембраны на части первой поверхности, смежной с патрубком для наполнения; размещение второго клапана второй мембраны на части второй поверхности, смежной с патрубком для наполнения, так что часть патрубка для наполнения расположена между первым клапаном и вторым клапаном; и герметизацию первого клапана и второго клапана на каркасе так, что патрубок для наполнения находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом, расположенным между первой мембраной и второй мембраной.

Следует понимать, что вышеизложенные концепции и дополнительные концепции, описанные ниже, могут быть объединены в любую подходящую комбинацию, поскольку настоящее изобретение не ограничено в этом отношении. Кроме того, другие преимущества и новые признаки настоящего изобретения станут очевидными из следующего подробного описания различных неограничивающих вариантов реализации при их рассмотрении в сочетании с прилагаемыми графическими материалами.

В случаях, когда настоящее описание и документ, включенный посредством ссылки, содержат противоречивое и/или непоследовательное раскрытие, настоящее описание имеет преимущественную силу. Если два или более документов, включенные посредством ссылки, содержат противоречивое и/или непоследовательное раскрытие друг относительно друга, то документ, имеющий более позднюю дату вступления в силу, имеет преимущественную силу.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Прилагаемые графические материалы не обязательно выполнены в масштабе. В графических материалах каждый идентичный или почти идентичный компонент, показанный на различных фигурах, может быть представлен одинаковым номером. Для ясности не каждый компонент может быть отмечен в каждом графическом материале. Графические материалы:

на фиг. 1А представлен вид спереди соединенной мембраны устройства макроинкапсуляции до установки на каркас согласно одному варианту осуществления;

на фиг. 1В представлен вид сбоку варианта осуществления, показанного на фиг. 1А;

на фиг. 2А представлен вид спереди в перспективе каркаса устройства макроинкапсуляции согласно одному варианту осуществления;

на фиг. 2В представлен увеличенный вид сечения 2В согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 2А;

на фиг. 2С представлен вид спереди каркаса согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 2А;

на фиг. 2D представлен увеличенный вид спереди разреза 2D, показанного на фиг. 2С;

на фиг. 2Е переставлен вид сбоку каркаса согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 2А;

на фиг. 2F представлен увеличенный вид сбоку сечения 2F, показанного на фиг. 2Е;

на фиг. 3А представлен вид спереди устройства макроинкапсуляции согласно одному варианту осуществления;

на фиг. 3В представлен увеличенный вид в перспективе сечения согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 3А;

на фиг. 3С переставлен вид сбоку устройства макроинкапсуляции согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 3А;

на фиг. 3D переставлен вид сбоку устройства макроинкапсуляции согласно варианту осуществления, показанному на фиг. 3А, после загрузки желаемым материалом;

на фиг. 4 представлен способ соединения соединенной мембраны с каркасом согласно одному варианту осуществления;

на фиг. 5А представлен вид спереди устройства макроинкапсуляции, демонстрирующего усталостное разрушение из-за концентрации напряжений по периметру соединенной мембраны;

на фиг. 5В представлен вид спереди устройства макроинкапсуляции, демонстрирующего усталостное разрушение из-за концентрации напряжений на удлиненном патрубке для наполнения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ввиду растущей потребности в доставке биологических продуктов для лечения болезней нарушения обмена веществ, таких как диабет, были разработаны различные типы имплантируемых терапевтических устройств. Однако авторы изобретения считают,

что типичные способы изготовления таких устройств часто являются громоздкими и трудными для управления. Например, часто отсутствует точность и управление при формировании конкретных конструктивных признаков (например, нанесение монтажного клея), связанных с устройством. Кроме того, авторы изобретения считают, что зачастую бывает трудно точно сформировать эти устройства в пределах принятых допусков, чтобы предотвратить механический отказ этих устройств после имплантации.

Например, в некоторых вариантах осуществления во время процесса производства устройства макроинкапсуляции по меньшей мере одна, а в некоторых случаях две или более гибких мембран устройства могут быть соединены вместе с образованием периметра уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между мембранами. Гибкая соединенная мембрана может быть прикреплена к соответствующему полужесткому каркасу, и они могут быть соединены вместе. Авторы изобретения считают, что переход от полужесткого каркаса к гибкой мембране может привести к высоким концентрациям напряжений на границе раздела мембрана-каркас. Кроме того, несовершенства нанесения клея на этой границе раздела могут увеличить локализованное напряжение на мембране во время многократного изгибания устройства при имплантации. Эти концентрации напряжений могут привести к расслоению и/или разрыву мембраны из-за усталостного разрушения. Другие конструктивные признаки каркаса, такие как патрубок для наполнения, который проходит во внутренний объем, расположенный между мембранами, также могут увеличивать местные напряжения, приложенные к мембранам, что снова может привести к ускорению усталостного разрушения и разрыву мембраны во время применения.

Ввиду вышеизложенного авторы изобретения определили преимущества, связанные с устройствами макроинкапсуляции, в которых относительным расположением мембран и каркаса устройства, а также методами нанесения клея для их соединения друг с другом можно управлять для изменения одного или более параметров полученного устройства макроинкапсуляции. Например, относительный размер и размещение мембран и связанного с ними каркаса могут обеспечить простой и легко управляемый способ изготовления устройств макроинкапсуляции с низкими нагрузками и риском разрушения мембран на границе раздела каркаса. Это может включать в себя обеспечение снятия напряжений между каркасом и периметром уплотнения соединенных мембран, удерживаемых в каркасе, чтобы обеспечить возможность компенсации гибкой несоединенной мембраной относительной деформации между более жестким каркасом и периметром уплотнения. Например, периметр уплотнения может быть расположен радиально внутрь от наружного периметра мембраны, так что, когда мембрана установлена на соответствующем каркасе по периметру, периметр уплотнения располагается на расстоянии радиально внутрь от каркаса, при этом несоединенная часть одной или более мембран расположена между каркасом и периметром уплотнения. Пространство между каркасом и периметром уплотнения может создавать буфер напряжений, который также может называться в настоящем документе буферной

областью, между каркасом и периметром уплотнения мембраны, что может снизить усталостное разрушение мембраны.

Авторы изобретения дополнительно определили, что может оказаться желательным предотвратить распространение клея, применяемого для соединения одной или более мембран устройства с соответствующим каркасом, в нежелательные смежные местоположения мембраны. Это может включать ограничение распространения клея в буферную область между каркасом и периметром уплотнения, проходящую по меньшей мере частично вокруг внутреннего объема устройства. Указанный метод может включать начальные соединительные местоположения, расположенные по периметру каркаса. Места соединения могут включать в себя резервуары по периметру каркаса, в которые наносят жидкий клей, впитывающийся оттуда в окружающие части мембран. Вязкость, количество клея, размер резервуара и свойства мембраны могут быть выбраны так, чтобы обеспечить затверждение клея и прикрепление мембраны к каркасу, при этом ограничивая распространение клея в желаемых местоположениях. После того, как мембрана прикреплена к каркасу в каждом месте соединения, можно применять второе нанесение клея для нанесения того же или другого клея по периметру каркаса на участках между и/или вокруг мест соединения для создания прочного соединения между мембранами и каркасом. В некоторых вариантах осуществления после обоих нанесений клея может остаться несоединенная часть мембран, расположенная между каркасом и периметром уплотнения мембран, чтобы обеспечить вышеупомянутый буфер напряжений.

В зависимости от конкретного варианта осуществления резервуар, сформированный в каркасе для приема клея при изготовлении, может иметь любой подходящий размер и/или форму. Например, в некоторых вариантах осуществления размер резервуаров, включенных в каркас, может составлять от около 50 мкл до около 500 мкл. В некоторых вариантах осуществления средний объем резервуаров, включенных в каркас, составляет около 250 мкл. В некоторых вариантах осуществления размер резервуара, включенного в каркас, масштабируется по объему в зависимости от конструкции. Например, в некоторых вариантах осуществления размер резервуара, включенного в каркас, составляет около 1,6 мкл/см. Кроме того, в зависимости от конкретного варианта осуществления резервуары могут покрывать площадь монтажной поверхности, на которой расположены мембраны, на любую желаемую величину, включая, например, большую или равную 10%, 25% и/или 50% площади поверхности части каркаса, на которой устанавливаются мембраны. Соответственно, резервуары могут покрывать менее или равно 80%, 75%, 50% и/или 25% площади поверхности части каркаса, на которой устанавливаются мембраны. Предполагаются комбинации вышеуказанных диапазонов, включающие, например, резервуары, которые могут покрывать от 10% до 80% включительно площади поверхности части каркаса, на которой устанавливаются мембраны. Также предполагаются отдельные объемы резервуаров и площадь покрытия, как большие, так и меньшие, чем указанные выше, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

В дополнение к вышесказанному авторы изобретения определили, что может оказаться желательным избегать приложения напряжений к мембранам устройства из-за включения конструкций, проходящих во внутренний объем устройства, расположенных между противоположными частями одной или более мембран. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления отверстие патрубка для наполнения, находящееся в сообщении по текучей среде с внутренним объемом, может находиться заподлицо со смежной внутренней частью каркаса (т. е. патрубков для наполнения не проходит во внутренний объем, образованный одной или более мембранами). Это может снизить или устранить концентрацию напряжений и потенциальные напряжения, приложенные к мембранам из-за применения патрубка для наполнения, проходящего в мембрану. Авторы изобретения определили и оценили методы герметизации соединенной мембраны вокруг выполненного заподлицо отверстия, которые подробно описаны ниже. Было показано, что популяция клеток течет в герметичный внутренний объем соединенной мембраны с выполненным заподлицо отверстием так же, как и в случае с патрубком для наполнения, который проходит в мембрану. Например, во время тестирования устройств с выполненными заподлицо патрубками для наполнения и удлинителями патрубков для наполнения измеренная эффективность наполнения устройств с выполненными заподлицо патрубками для наполнения составила 93,33%, тогда как у устройств с удлинителями патрубков для наполнения она составила 90%. В вариантах осуществления, включающих выполненные заподлицо патрубки для наполнения, измеренная эффективность наполнения может быть равна или составлять более приблизительно 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94% и/или 95%. Эффективность наполнения также может быть меньше или равна приблизительно 99,99%, 99%, 98%, 97%, 96% и/или 95%. В вариантах осуществления, включающих удлинители патрубков для наполнения, измеренная эффективность наполнения может составлять от приблизительно 80% до 99,99% включительно, или более предпочтительно составляет от 90% до 99,99% включительно. Однако можно применять и другие комбинации вышеуказанных диапазонов.

Как отмечалось выше, устройство макроинкапсуляции может включать в себя несколько слоев мембран. По меньшей мере одна наружная мембрана из этих нескольких слоев мембран может быть полупроницаемой. Однако также предполагаются варианты реализации, в которых каждая из мембран является полупроницаемой или по меньшей мере одна из мембран внутри устройства является по существу непроницаемой. Кроме того, устройство может включать в себя две сложенные друг на друга мембраны, три сложенные друг на друга мембраны и/или любое другое подходящее число мембран, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Например, в одном варианте осуществления, включающем две мембраны, любая мембрана может быть полупроницаемой, а другая непроницаемой, или обе могут быть полупроницаемыми. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается какой-либо конкретной комбинацией мембран внутри многослойной конструкции.

В некоторых вариантах осуществления устройство макроинкапсуляции может

включать по меньшей мере одну популяцию клеток, расположенную во внутреннем объеме устройства. Например, популяция клеток может быть расположена во внутреннем объеме, образованном между двумя или более противоположными наружными мембранами устройства, причем наружный край внутреннего объема может быть образован одним или более соединениями, проходящими вокруг по меньшей мере части, а в некоторых случаях всего периметра мембран или другой подходящей части мембран. В таком варианте осуществления по меньшей мере наружные мембраны устройства могут быть выполнены с возможностью блокирования прохождения одной или более популяций клеток из устройства. Соответственно, одна или более популяций клеток могут сохраняться во внутреннем объеме устройства. Хотя отмечено применение двух наружных мембран, образующих единый внутренний объем, также предполагается применение нескольких промежуточных мембран, расположенных между наружными мембранами устройства, и/или нескольких несоединенных внутренних объемов внутри устройства. Кроме того, также предполагаются случаи, в которых одна мембрана сгибается и прикрепляется сама к себе для обеспечения двух противоположных мембран с образованием внутреннего объема.

Помимо сохранения популяции клеток внутри устройства, в некоторых вариантах осуществления мембраны устройства могут быть выполнены с возможностью защиты одной или более популяций клеток, расположенных внутри устройства, от иммунной атаки, при этом обеспечивая возможность прохождения желаемого биологического продукта, такого как инсулин, вырабатываемого клетками, а также отходов и питательных веществ, используемых и вырабатываемых клетками. В некоторых вариантах осуществления мембраны выполнены с возможностью защиты клеток от иммунной атаки при отсутствии иммуносупрессивной терапии. В зависимости от конкретного варианта осуществления желаемые обменные свойства и защитные свойства мембраны при иммунном ответе могут быть основаны на: исключении размера, когда распределение пор мембраны по размерам выбирается так, чтобы исключить иммунные клетки на основе размера; балансировании диффузионной кинетики более крупных иммунных клеток через мембраны, так что она значительно меньше диффузии желаемого биологического продукта, клеточных отходов и питательных веществ, за счет применения размера пор, извилистости, толщины мембраны и других соответствующих параметров; комбинации вышеперечисленного; и/или других соответствующих методах исключения.

Мембраны устройства макроинкапсуляции могут быть выполнены из любого подходящего биосовместимого материала. Биосовместимый материал может быть по существу инертным по отношению к клеткам, находящимся внутри устройства макроинкапсуляции, и окружающей ткани. Биосовместимый материал может содержать синтетический полимер или полимер природного происхождения. В некоторых вариантах осуществления полимер также может представлять собой линейный полимер, сшитый полимер, сетчатый полимер, аддитивный полимер, конденсационный полимер, эластомер, волокнистый полимер, термопластичный полимер, неразлагаемый полимер, комбинации

вышеизложенного и/или любой другой подходящий тип полимера, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. В одном варианте осуществления полимер может содержать вспененный политетрафторэтилен (ePTFE). Соответствующие типы полимеров могут также включать поливинилхлорид (PVC), полиэтилен (PE), полипропилен (PP), полиметилметакрилат (PMMA), полистирол (PS), политетрафторэтилен (PTFE), вспененный политетрафторэтилен (ePTFE), полиуретан (PU), полиамид (нейлон), полиэтилентерефталат (PET), полиэфирсульфон (PES), полиэфиримид (PEI), поливинилидендифторид (PVDF), поликапролактон (PCL), поли (молочно-ко-гликолевую кислоту) (PLGA), поли-L-лактид (PLLA), полиакрилонитрил (PAN), PAN/PVC, полученный методом электроформования, любую комбинацию вышеперечисленного и/или любой другой подходящий полимерный материал. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать PVDF. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать PAN PVC, полученный методом электроформования. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать PES. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать PS. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать PAN. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать поликарбонат. В некоторых вариантах осуществления мембрана, применяемая в любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, может содержать полипропилен. Способы синтеза, применяемые для формирования одной или более пористых мембран из вышеупомянутых полимерных материалов, могут включать, помимо прочего, расширение, литье из растворителя, иммерсионное осаждение и разделение фаз, электроформование, способы, которые создают изоретикулярную сеть, способы, которые создают трабекулярную сеть, или любой другой подходящий способ формирования пористой полимерной мембраны.

Спекание мембраны можно применять для изменения пористости и потоковых свойств мембраны. Например, спекание может увеличить пористость мембраны, при этом сохраняя ее пористую структуру. Спекание может также улучшить механическую стабильность и диффузионный поток мембраны. Таким образом, спекание можно применять для изменения пористости и/или механических свойств мембран, что, в свою очередь, можно применять для настройки пористости и потоковых свойств устройства макроинкапсуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления можно применять любую желаемую комбинацию спеченных и/или неспеченных мембран. Например, две наружные мембраны устройства могут быть соединены вместе, причем либо спеченная и неспеченная мембрана соединены вместе, либо две спеченные

мембраны соединены вместе, либо две неспеченные мембраны соединены вместе. Кроме того, можно применять любое число промежуточных мембран, расположенных между указанными наружными мембранами, причем указанные промежуточные мембраны могут быть спеченными или неспеченными.

Мембраны устройства макроинкапсуляции, описанного в настоящем документе, могут быть выполнены из пористых мембранных материалов, которые выполнены с возможностью пропускания через мембраны материалов, таких как биологический продукт, с молекулярной массой менее около 3000 кДа, 2000 кДа, 1000 кДа, 500 кДа, 400 кДа, 300 кДа, 200 кДа, 100 кДа, 50 кДа, 40 кДа, 30 кДа, 20 кДа, 10 кДа, 6 кДа, 5 кДа, 4 кДа, 3 кДа, 2 кДа, 1 кДа и /или любой другой подходящий диапазон молекулярных масс в зависимости от желаемого применения. Например, одна или более мембран устройства макроинкапсуляции могут быть выполнены так, чтобы обеспечивать поток инсулина через мембраны, который имеет молекулярную массу около 5,8 кДа.

Чтобы обеспечить желаемую селективность, пористые мембраны, применяемые с устройствами макроинкапсуляции, описанными в настоящем документе, могут иметь открытую пористую структуру со средними размерами пор, которые больше или равны около 1 нм, 5 нм, 10 нм, 15 нм, 20 нм, 30 нм, 40 нм, 50 нм, 60 нм, 70 нм, 80 нм, 90 нм, 100 нм, 200 нм, 300 нм и/или любой другой подходящий диапазон размеров. Соответственно, поры различных мембран, описанных в настоящем документе, могут иметь средний размер, который меньше или равен 2500 нм, 2000 нм, 1700 нм, 1500 нм, 1400 нм, 1300 нм, 1200 нм, 1100 нм, 1000 нм, 900 нм, 800 нм, 700 нм, 600 нм, 500 нм, 400 нм, 300 нм, 200 нм, 100 нм, 90 нм, 80 нм, 70 нм, 60 нм, 50 нм, 40 нм, 30 нм, 20 нм и/или любой другой подходящий диапазон размеров. Предполагаются комбинации вышеизложенного, включающие, например, средний размер пор, который составляет от 1 нм до 20 нм включительно, от 1 нм до 2500 нм включительно, и/или любая другая подходящая комбинация. Хотя конкретные средние размеры пор описаны выше, следует понимать, что для различных описанных в настоящем документе мембран можно применять любой подходящий средний размер пор, включая средние размеры пор, как большие, так и меньшие, чем указанные выше.

В некоторых вариантах осуществления мембрана может обладать свойствами исключения заряда. Например, поверхностный заряд мембран можно модулировать с помощью наружных покрытий, плазменной обработки или других обработок поверхности для получения нейтральных, положительных, отрицательных или цвиттер-ионных свойств в зависимости от изоэлектрической точки желаемого вспомогательного агента. Указанный агент может представлять собой белок, комплексную небольшую молекулу и/или любой другой подходящий агент в зависимости от желаемого применения.

Чтобы обеспечить достаточную прочность и/или жесткость устройства макроинкапсуляции, различные мембраны и каркасы могут быть выполнены из материалов, которые являются достаточно жесткими. Желаемая жесткость может быть обеспечена за счет подходящей комбинации модуля Юнга материала (также называемого

модулем упругости), толщины и общей конструкции, которые могут быть сбалансированы с желаемой проницаемостью устройства. Соответствующие модули Юнга для различных мембран и каркасов, описанных в настоящем документе, могут составлять по меньшей мере 10^5 Па, 10^6 Па, 10^7 Па, 10^8 Па, 10^9 Па и/или 10^{10} Па. Могут применяться другие подходящие модули Юнга для различных мембран и каркасов, описанных в настоящем документе, включая модули как выше, так и ниже этих диапазонов. Предполагается, что диапазоны между вышеуказанными модулями Юнга включают, например, модуль Юнга который составляет от около 10^6 Па до 10^{10} Па включительно. В некоторых вариантах реализации подходящий материал для каркаса может включать полиэфирэфиркетон (PEEK). Подходящие материалы для каркаса также могут включать, помимо прочего, поликарбонат, полиуретан, полиэфирэфиркетон (PEEK), поливинилхлорид (PVC), поли(оксиметилен), поли(метилметакрилат) (PMMA), композиты на основе термопластичных полимеров, полипропилен, фторированный этиленпропилен (FEP), полиэтилен низкой плотности (LDPE), полиэтилен высокой плотности (HDPE), полиэтилен сверхвысокой плотности (UHDPE), поликапролактон, поли(лактид), поли(гликолевую кислоту), полилактид-ко-гликолид, сополимер этилена и винилацетата, полиамиды, поли(бутилен)тефталат и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления подходящий материал для каркаса включает полиэфирэфиркетон (PEEK). В некоторых вариантах осуществления подходящий материал для каркаса включает полипропилен. В некоторых вариантах осуществления подходящий материал для каркаса включает фторированный этиленпропилен (FEP). В некоторых вариантах осуществления подходящий материал для каркаса включает полиэтилен сверхвысокой плотности (UHDPE). В других вариантах осуществления подходящий материал для каркаса или части каркаса может включать титан, графен, нержавеющую сталь или другой подходящий биосовместимый материал, обладающий достаточной жесткостью, чтобы функционировать в качестве каркаса для устройства макроинкапсуляции.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно, чтобы одна или более мембран, включенных в устройство макроинкапсуляции, были гидрофильными, чтобы облегчить загрузку клеток в устройство макроинкапсуляции и/или облегчить поток одной или более жидкостей, биологических соединений, терапевтических средств, клеточных питательных веществ, клеточных отходов и/или других материалов через мембраны устройства. Кроме того, гидрофильная наружная мембрана может также снизить возникновение фиброза при размещении устройства *in vivo*. Соответственно, мембраны устройства макроинкапсуляции могут быть выполнены из гидрофильного материала и/или обработаны гидрофильным покрытием. Соответствующие гидрофильные покрытия могут включать, помимо прочего, полигидроксиакрилат, PEG, pHPA, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат, агарозу и/или термопластичные покрытия, пропитанные растворенными веществами. Соответствующие гидрофильные материалы могут также включать, помимо прочего, подходящий гидрофильный полимер, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полидопанин, любую их комбинацию и/или

любой другой подходящий гидрофильный материал, выполненный с возможностью образования покрытия на мембранах или из которого могут быть выполнены мембраны.

Мембраны, описанные в различных вариантах осуществления устройств макроинкапсуляции, описанных в настоящем документе, могут быть соединены друг с другом с помощью любого подходящего способа соединения, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Например, смежные мембраны могут быть соединены друг с другом с помощью клея, эпоксидной смолы, сварки или другого метода, основанного на сплавлении (например, ультразвуковая сварка, лазерная сварка, физическое соединение, термическая сварка и т. д.), механического зажима с помощью рамы или приспособления, и/или любого другого подходящего метода соединения. В одном конкретном варианте осуществления смежные мембраны могут быть соединены с помощью нагретого инструмента, который применяется для прижатия двух или более мембран друг к другу или их соударения в течение заданного времени сплавления с заданным давлением и/или силой. Ввиду вышеизложенного следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается применением какого-либо конкретного способа соединения мембран вместе.

В некоторых вариантах осуществления одна или более термических обработок могут быть применены к стопке соединенных мембран после того, как мембраны были соединены друг с другом, а в некоторых случаях после того, как к мембранам был прикреплен каркас. Например, мембраны могут быть соединены вместе, при этом соединение проходит вдоль периметра мембран, и/или одно или более соединений могут быть образованы во внутренней области мембран (например, внутри соединенного периметра) до термообработки мембран. Такая термообработка после соединения может обеспечить улучшенное соединение мембран в соединенных областях. Конкретные температуры и продолжительность термообработки для улучшения соединения между мембранами могут варьироваться в зависимости от конкретных применяемых материалов. Однако в некоторых вариантах осуществления температура термообработки может находиться между температурой стеклования и температурой плавления полимерной мембраны.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно ограничить максимальную толщину устройства макроинкапсуляции в направлении, перпендикулярном плоскости, в которой находится максимальный поперечный размер устройства. Соответственно, одна или более внутренних частей первой и второй мембран, расположенных внутри каркаса, могут быть соединены вместе, чтобы ограничить степень смещения мембран относительно друг друга. Эти соединенные части мембран могут быть равномерно распределены во внутренней части мембран, расположенной внутри каркаса. Эти соединенные части могут иметь любую подходящую форму, включая, например, точки, линии, кривые или любую другую подходящую форму. Хотя соединенные внутренние части могут иметь любой размер, подходящий для желаемого применения, в одном варианте осуществления, в котором применяются соединенные точки, диаметр

соединенных точек может быть больше или равен около 0,5 мм, 0,75 мм, 1 мм, 1,25 мм, 1,5 мм и/или любой другой подходящий диаметр. Соответственно, диаметр точек может быть меньше или равен около 3 мм, 2,75 мм, 2,5 мм, 2,25 мм, 2,0 мм и/или любой другой подходящий диаметр. Предполагаются комбинации вышеупомянутых диапазонов, включающие, например, диаметр, составляющий от 0,5 мм до 3 мм включительно. Хотя выше представлены конкретные формы и диапазоны размеров, следует понимать, что предполагаются другие формы и размеры, как меньшие, так и большие, чем указанные выше, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

В некоторых вариантах осуществления может быть желательно улучшить васкуляризацию устройства макроинкапсуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления одно или более сквозных отверстий могут быть образованы в одной или более соединенных частях, расположенных во внутренней части мембран, расположенных радиально внутрь от каркаса устройства. Эти сквозные отверстия могут способствовать прорастанию сосудов через указанные сквозные отверстия в дополнение к росту вокруг верхней и нижней поверхностей устройства. Одно или более сквозных отверстий могут быть образованы в соединенных частях мембран с помощью лазерной абляции, механического прокола, резки или любого другого подходящего способа формирования сквозного отверстия в одной или более соединенных частях мембран. Как более подробно описано в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления одно или более сквозных отверстий также могут быть расположены радиально внутрь относительно как несоединенной области буфера напряжений, так и периметра уплотнения, проходящего по периметру герметичного внутреннего объема устройства. Это может помочь избежать образования концентраций напряжений внутри мембран, смежных с каркасом.

В зависимости от конкретного размера соединенных частей мембраны можно применять сквозные отверстия разного размера. Например, в некоторых вариантах осуществления сквозное отверстие, образованное в соединенной части мембраны, может иметь максимальный поперечный размер, например диаметр, который больше или равен 0,25 мм, 0,5 мм, 0,75 мм, 1,0 мм, 1,25 мм, 1,5 мм, и/или любой другой подходящий максимальный поперечный размер. Соответственно, максимальный поперечный размер сквозного отверстия может быть меньше или равен 2,0 мм, 1,5 мм, 1,25 мм, 1,0 мм, 0,75 мм, 0,5 мм и/или любой другой соответствующий максимальный поперечный размер. Предполагаются комбинации вышеупомянутых диапазонов, включая, например, максимальный поперечный размер сквозных отверстий, образованных в соответствующих соединенных частях мембраны, который может составлять от 0,25 мм до 2,0 мм включительно, при этом максимальный поперечный размер сквозных отверстий также меньше соответствующего максимального поперечного размера соединенных частей мембраны, в которой они образованы. Хотя конкретные размеры отмечены выше, следует понимать, что другие диапазоны, как большие, так и меньшие, чем указанные выше, также предполагаются, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутые соединенные части во

внутренней области устройства и соответствующие сквозные отверстия могут быть сформированы до установки каркаса на устройство, при этом мембраны расположены в плоской конфигурации. Это может упростить производственный процесс при работе с гибкими мембранами, установленными на каркас с желаемой величиной провисания, что может усложнить формирование других элементов после установки на каркас.

Как подробно описано ниже, в некоторых вариантах осуществления одна или более частей соседних мембран могут быть соединены вместе, так что внутренний объем внутри устройства подразделяется на множество взаимосвязанных каналов, которые в некоторых вариантах осуществления могут иметь форму просвета, хотя также может применяться любая подходящая форма или конфигурация каналов. Каналы могут иметь внутренний максимальный поперечный размер, например внутренний диаметр, который больше или равен 40 мкм, 50 мкм, 100 мкм, 200 мкм, 300 мкм и/или 400 мкм. Соответственно, каналы могут иметь внутренний максимальный поперечный размер, который меньше или равен 800 мкм, 700 мкм, 600 мкм, 500 мкм и/или 400 мкм. Предполагаются комбинации вышеизложенного, включающие, например, внутренний максимальный поперечный размер множества каналов, который составляет от 40 мкм до 800 мкм включительно. Кроме того, взаимосвязанные каналы, образующие различные отсеки устройства, могут иметь плотность на единицу площади в поперечной плоскости устройства, которая больше или равна около 10 каналов/см², 15 каналов/см², 20 каналов/см², 25 каналов/см², 30 каналов/см², 35 каналов/см², 40 каналов/см², 45 каналов/см², 50 каналов/см², 60 каналов/см², 70 каналов/см², 80 каналов/см², 90 каналов/см², 100 каналов/см², 110 каналов/см², 120 каналов/см², 130 каналов/см², 140 каналов/см², 150 каналов/см², 175 каналов/см² или 200 каналов/см². Также предполагаются диапазоны, находящиеся между любыми из вышеупомянутых значений плотности каналов, включая, например, плотность каналов, которая составляет от 10 каналов/см² до 200 каналов/см² включительно. При этом также предполагаются плотности как выше, так и ниже указанных выше диапазонов.

Описанное в настоящем документе устройство макроинкапсуляции может иметь любую подходящую комбинацию внутренних объемов, наружных размеров и/или других подходящих физических параметров. Например, внутренний объем, охватываемый наружными мембранами устройства макроинкапсуляции, может составлять от 40 мкл до 250 мкл включительно. Ширина или максимальный поперечный размер устройства макроинкапсуляции также может составлять от около 20 мм до 80 мм. Кроме того, чтобы обеспечить желаемую диффузию кислорода внутрь устройства макроинкапсуляции для поддержки содержащихся в нем клеток, максимальное расстояние диффузии кислорода от наружной части устройства до внутренней части устройства, включающего популяцию клеток, может составлять менее 50 мкм, 100 мкм, 150 мкм, 200 мкм, 250 мкм, 300 мкм, 350 мкм, 400 мкм, 450 мкм или 500 мкм. В некоторых вариантах осуществления максимальное расстояние диффузии кислорода от наружной части устройства до внутренней части устройства, включающего популяцию клеток, меньше или равно 150 мкм. В некоторых вариантах осуществления максимальное расстояние диффузии кислорода от наружной

части устройства до внутренней части устройства, включающего популяцию клеток, меньше или равно 200 мкм. В некоторых вариантах осуществления максимальное расстояние диффузии кислорода от наружной части устройства до внутренней части устройства, включающего популяцию клеток, меньше или равно 250 мкм. Соответственно, максимальная толщина или размер, перпендикулярный максимальному поперечному размеру, всего устройства и/или внутреннего объема, расположенного внутри устройства, может быть менее 50 мкм, 100 мкм, 150 мкм, 200 мкм, 250 мкм, 300 мкм, 350 мкм, 400 мкм, 450 мкм или 500 мкм. В некоторых вариантах осуществления максимальная толщина или размер, перпендикулярный максимальному поперечному размеру, всего устройства и/или внутреннего объема, расположенного внутри устройства, меньше или равен 500 мкм. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления отношение площади наружной поверхности к объему устройства может быть больше или равно около 20 см^{-1} , 40 см^{-1} , 60 см^{-1} , 80 см^{-1} , 100 см^{-1} , 120 см^{-1} или 150 см^{-1} . Также предполагаются диапазоны, находящиеся между любыми из вышеупомянутых значений для различных размеров и параметров, а также диапазоны, как большие, так и меньшие, чем указанные выше.

Хотя конкретные размеры, параметры и соотношения, относящиеся к устройству макроинкапсуляции и материалам, из которых оно выполнено, описаны выше, следует понимать, что предусмотрены размеры, параметры и соотношения, как большие, так и меньшие, чем указанные выше, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Соответственно, для устройства можно применять любую подходящую комбинацию размера, конструкции, свойств материала и/или относительных рабочих параметров в зависимости от желаемого применения.

В некоторых вариантах осуществления популяция клеток, содержащаяся во внутреннем объеме устройства макроинкапсуляции, представляет собой популяцию клеток, секретирующих инсулин. В некоторых вариантах осуществления популяция клеток включает по меньшей мере одну клетку, полученную из клетки, полученной из стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одна клетка представляет собой генетически модифицированную клетку. В некоторых случаях по меньшей мере одна клетка генетически модифицирована для снижения иммунного ответа у субъекта при имплантации устройства по сравнению с сопоставимыми клетками, которые не были генетически модифицированы. В некоторых вариантах осуществления популяция клеток представляет собой клетку, полученную из стволовых клеток, которая способна к стимулируемой глюкозой секреции инсулина (GSIS). Например, подходящая популяция клеток может включать клетки-предшественники поджелудочной железы, эндокринные клетки, бета-клетки, матрикс, включающий одно или более из вышеперечисленных, или любую их комбинацию. Кроме того, матрица может содержать изолированные островковые клетки, изолированные клетки из поджелудочной железы, изолированные клетки из ткани, стволовые клетки, клетки, полученные из стволовых клеток, индуцированные плюрипотентные клетки, дифференцированные клетки,

трансформированные клетки или системы экспрессии, которые могут синтезировать один или более биологических продуктов. Необязательно, в некоторых вариантах осуществления матрица может содержать клетки второго типа, которые поддерживают клетки первого типа, синтезирующие один или более биологических продуктов. В некоторых вариантах осуществления клетки могут быть инкапсулированы до помещения в матрицу. В таком варианте клетки могут быть инкапсулированы в микрокапсулу или могут иметь конформное покрытие. Однако можно также использовать голые, т. е. непокрытые клетки.

В зависимости от конкретного варианта осуществления во внутренний объем устройства макроинкапсуляции можно загрузить терапевтически эффективную плотность клеток. Соответствующая плотность клеток, расположенных во внутреннем объеме, может быть больше или равна около 1000 клеток/мкл, 10000 клеток/мкл, 50000 клеток/мкл, 100000 клеток/мкл и/или 500000 клеток/мкл. Соответствующая плотность клеток, расположенных внутри отсека, также может быть меньше или равна около 1000000 клеток/мкл, 500000 клеток/мкл, 100000 клеток/мкл, 50000 клеток/мкл и/или 10000 клеток/мкл. Предполагаются комбинации вышеизложенного, включающие плотности клеток от около 1000 клеток/мкл до 1000000 клеток/мкл. В некоторых вариантах осуществления плотность клеток составляет от около 100000 клеток/мкл до 1000000 клеток/мкл. Плотность клеток как выше, так и меньше указанной выше, также может применяться в зависимости от желаемого применения и типов применяемых клеток.

В зависимости от конкретного применения и желаемой продолжительности применения устройство макроинкапсуляции может быть выполнено так, чтобы иметь любой подходящий усталостный ресурс при имплантации субъекту *in vivo*. Например, в некоторых вариантах осуществления устройство макроинкапсуляции может быть выполнено с возможностью имплантации в ткань брюшной полости субъекта, где оно может подвергаться сокращениям брюшной полости во время применения. Соответственно в некоторых вариантах осуществления усталостный ресурс устройства макроинкапсуляции может быть больше или равен 50000 циклам, 60000 циклам, 70000 циклам, 80000 циклам, 90000 циклам, 100000 циклам, 150000 циклам, 200000 циклам, 300000 циклам, 400000 циклам и/или 500000 циклам. Усталостный ресурс также может быть меньше или равен 200000 циклам, 100000 циклам и/или 80000 циклам. Предполагаются комбинации вышеуказанных диапазонов, включающие, например, усталостный ресурс, который составляет от 50000 циклов до 200000 циклов включительно. В некоторых вариантах осуществления усталостный ресурс составляет от 1000 до 50000 циклов. В некоторых вариантах осуществления усталостный ресурс составляет от 50000 до 100000 циклов. В некоторых вариантах осуществления усталостный ресурс составляет от 100000 до 500000 циклов. Также предполагаются устройства с усталостным ресурсом, как большим, так и меньшим, чем указанный выше, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Для целей настоящей заявки усталостный ресурс устройства макроинкапсуляции может быть определен с помощью

процедур испытаний на цикл усталостного нагружения, описанных в разделе примеров, с помощью циклической нагрузки от 12 Н до 45 Н, которая аналогична силам, которые могут воздействовать на устройство при его имплантации *in vivo* в брюшную ткань субъекта.

Описанные в настоящем документе устройства макроинкапсуляции могут быть имплантированы субъекту *in vivo* в различные места. В одном примере устройство может быть имплантировано субъекту путем предбрюшинной или ретрореактальной имплантации. В других примерах устройство может быть установлено путем внутрисальниковой имплантации. В другом примере устройство может быть установлено путем подкожной имплантации. В другом примере устройство может быть установлено путем надпеченочной имплантации. В некоторых случаях описанные в настоящем документе устройства макроинкапсуляции могут быть зафиксированы *in vivo* в месте имплантации с помощью любого подходящего способа фиксации, включая, например, нанесение тканевого клея. Соответствующие тканевые клеи могут включать, помимо прочего, фибрин, цианакрилат, полиэтиленгликоль, клей на основе альбумина, клей на полимерной основе и/или любой другой подходящий клей. В другом примере устройство можно фиксировать с помощью плазмы, обогащенной тромбоцитами, и/или любого другого подходящего способа фиксации, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

При применении устройство макроинкапсуляции может быть имплантировано в любое желаемое местоположение в теле субъекта, как указано выше. При имплантации устройство макроинкапсуляции может подвергаться воздействию окружающей среды в окружающей части тела субъекта. Популяция клеток, расположенная внутри устройства макроинкапсуляции, может продуцировать одно или более желаемых биологических соединений, которые могут диффундировать из устройства макроинкапсуляции через одну или более полупроницаемых мембран устройства. В некоторых вариантах осуществления одно или более биологических соединений, продуцируемых клетками, могут лечить одно или более состояний субъекта. Отходы, выделяемые популяцией клеток, также могут диффундировать из внутреннего объема устройства в окружающую среду через одну или более полупроницаемых мембран. Соответственно, кислород и питательные вещества из окружающей среды могут диффундировать через одну или более полупроницаемых мембран во внутренний объем устройства для поддержания подходящей среды во внутреннем объеме для поддержания популяции клеток. В некоторых вариантах осуществления одна или более полупроницаемых мембран устройства могут также исключать иммунные клетки субъекта из внутреннего объема устройства, как подробно описано далее в настоящем документе.

Обращаясь к фигурам, конкретные неограничивающие варианты осуществления описаны более подробно. Следует понимать, что различные системы, компоненты, признаки и способы, описанные относительно этих вариантов осуществления, могут применяться по отдельности и/или в любой желаемой комбинации, поскольку

изобретение не ограничивается только конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Для ясности фигуры описаны в отношении способов и устройств, включающих только первую и вторую наружные мембраны, соединенные друг с другом. Однако следует понимать, что способы и устройства, описанные со ссылкой на фигуры, могут включать любое число промежуточных мембран, расположенных между этими наружными мембранами, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

На фиг. 1A-1B представлен вариант осуществления соединенной мембраны устройства макроинкапсуляции до установки на каркас. Как показано на фигурах, первая и вторая мембраны 102 и 104 могут быть соединены вместе по соединенному периметру 122, а соединенные части 124 расположены внутри соединенного периметра. На фиг. 1A представлена верхняя поверхность второй мембраны 104 с соединенным периметром 122 мембран (например, там, где соединены первая и вторая мембраны), проходящим по периметру соединенных мембран. Соединенный периметр 122 может образовывать внутренний объем, расположенный между первой и второй мембранами. В некоторых вариантах осуществления соединенный периметр 122 может полностью проходить по периметру мембран; однако, как показано на фиг. 1A, соединенный периметр может иметь несоединенную часть 135. Как будет описано ниже, когда мембраны соединены с каркасом, несоединенная часть 135 может быть расположена и герметизирована вокруг патрубка для наполнения каркаса, так что патрубок для наполнения находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом.

Как показано на фигурах, соединенный периметр может быть расположен радиально внутрь от наружного периметра 150 мембран. Соединенные части 124 могут иметь форму соединенных точек, распределенных по площади поверхности мембран в виде шестиугольной матрицы. Однако также может применяться любая подходящая форма, расположение и/или конфигурация этих соединенных областей. Благодаря наличию этих соединенных областей, расположенных радиально внутрь от соединенного периметра мембран, внутренний объем, образованный между мембранами, когда он находится в заполненной конфигурации, может принимать форму множества взаимосвязанных каналов 126, соответствующих несоединенным областям мембраны, проходящим между этими соединенными областями.

В некоторых случаях соединенные части мембран 102 и 104 могут иметь по существу более низкую проницаемость мембраны из-за процесса соединения, так что их можно считать недиффузионными частями мембран. Это может включать как соединенный периметр 122, так и внутренние соединенные части 124 мембран, расположенные радиально внутрь от соединенного периметра. Напротив, несоединенные части мембран, такие как каналы 126 в изображенном варианте осуществления, можно считать диффузионными частями мембран, где проницаемость мембран может быть значительно выше, чем у недиффузионных частей, а в некоторых вариантах осуществления могут быть по существу неизменной по сравнению с исходными

мембранными материалами. Помимо того, что соединенные части мембран считаются недиффузионными частями мембран, части мембран, расположенные радиально наружу от соединенного периметра 122 и которые не будут находиться в непосредственном сообщении по текучей среде с полученным внутренним объемом, образованным между ними, также могут считаться недиффузионной частью мембран для целей данного описания.

В некоторых вариантах осуществления после соединения частей первой и второй мембран 102 и 104 вместе в одной или более соединенных частях 122 и 124 может быть образовано одно или более сквозных отверстий 132. Например, такое устройство, как лазер, пробойник, резак или другое подходящее устройство, можно применять для формирования сквозных отверстий 132 в одной или более соединенных частях первой мембраны 102 и второй мембраны 104. В одном конкретном варианте осуществления сквозные отверстия могут быть сформированы посредством лазерной абляции, при которой лазер удаляет соединенную часть первой и второй мембран, при этом оставляя окружающую соединенную часть мембран, которая обеспечивает уплотнение между внутренним объемом, образованным мембранами, и наружной частью устройства.

Как показано на фиг. 1А, некоторые соединенные части 124, расположенные на заданном расстоянии от соединенного периметра 122, могут не включать в себя сквозные отверстия 132, так что сквозные отверстия расположены радиально внутрь от соединенного периметра. Когда мембраны соединены с каркасом, сквозные отверстия 132, расположенные вблизи соединенного периметра 122, могут вызывать концентрацию напряжений при имплантации устройства *in vivo*, что приводит к разрыву мембраны по периметру 122. Соответственно, хотя конкретные размеры могут варьироваться в зависимости от конкретной конструкции, в некоторых вариантах осуществления соединенные части, расположенные в пределах менее или равных приблизительно 2 мм, 1,75 мм, 1,5 мм, 1,45 мм или 1,25 мм от соединенного периметра 122, могут не включать в себя сквозные отверстия 132. Однако также предполагаются варианты осуществления, в которых применяются разные расстояния, как большие, так и меньшие, чем указанные выше.

В некоторых вариантах осуществления после соединения мембран вместе (например, соединения периметра и/или внутренних частей первой мембраны и второй мембраны) первая мембрана и вторая мембрана могут быть покрыты гидрофильным материалом и/или подвергнуты другим обработкам, которые могут быть несовместимы с процессом соединения. Это может включать различные высокотемпературные обработки, при которых соединенные мембраны могут быть подвергнуты различным термическим обработкам, которые в некоторых вариантах осуществления могут улучшить соединение мембран.

В некоторых вариантах осуществления предварительно соединенная стопка мембран, например соединенные первая и вторая мембраны, описанные выше, может быть установлена на каркас (см. фиг. 2А-2F). Альтернативно, в некоторых вариантах

осуществления стопка мембран по периметру может быть соединена вместе и одновременно прикреплена к каркасу. В любом случае можно применять способ установки мембран на каркас, чтобы обеспечить желаемую величину провисания мембран после установки. Один из таких вариантов осуществления описан более подробно ниже со ссылкой на фиг. 4.

На фиг. 2A-2F представлен вариант осуществления каркаса 220 устройства макроинкапсуляции. Каркас может представлять собой каркас по периметру, который удерживает мембраны внутри отверстия каркаса. Каркас может проходить вокруг по меньшей мере части, а в некоторых вариантах осуществления вокруг всего периметра соединенных мембран. Размер и форма каркаса могут быть выбраны так, чтобы поддерживать максимальный поперечный размер мембран при меньшем втором максимальном поперечном размере (например, ширине) после установки по сравнению с большим первым максимальным поперечным размером мембран в плоской конфигурации до установки. Максимальный поперечный размер может быть измерен в плоскости, в которой проходит плоский каркас. Например, максимальный поперечный размер в изображенном варианте осуществления может соответствовать диаметру круглого каркаса, помещенного на соединенные мембраны. Однако также предполагаются варианты осуществления, в которых применяются каркасы и мембраны разных форм и размеров.

Как показано на фигурах, каркас 220 может иметь круглую форму, хотя следует отметить, что каркас может иметь любую форму, соответствующую форме прикрепленных к нему мембран. Каркас 220 может включать наружную часть 222 и внутреннюю часть 224. Как показано на фиг. 2E-2F, наружная часть 222 может иметь закругленную форму, которая сужается внутрь к внутренней части 224, образуя поверхность 226 внутреннего периметра, которая проходит вокруг каркаса 220.

Поверхность 226 внутреннего периметра или другая часть каркаса, выполненная с возможностью приема одной или более мембран, расположенных на ней, может включать в себя один или более резервуаров 228, соответствующих сквозным отверстиям, полостям или другим структурам, выполненным с возможностью приема жидкого клея во время процесс установки. Например, резервуары могут быть расположены по внутреннему периметру каркаса для установки мембран по периметру на каркасе, как более подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 4. Резервуары 228 могут быть расположены на равном расстоянии друг от друга по поверхности 226 внутреннего периметра, хотя изобретение не ограничено в этом отношении, и резервуары могут быть размещены в любом порядке по поверхности внутреннего периметра. Мембраны могут иметь отверстия или другие метки, совпадающие с резервуарами 228, для позиционирования мембран на каркасе во время процедуры установки.

Как показано на фиг. 2F, в некоторых вариантах осуществления резервуары могут представлять собой конические отверстия, которые проходят через каркас от первой стороны ко второй стороне каркаса, противоположной первой стороне. Резервуары 228

могут иметь коническую форму, так что диаметр D1 резервуара на первой стороне меньше диаметра резервуара на второй стороне, противоположной первой стороне. В некоторых вариантах осуществления резервуары 228 могут не проходить полностью через каркас, так что резервуар может иметь отверстие только на первой или второй стороне каркаса.

Как показано на фиг. 2A-2D, каркас 220 может включать в себя патрубок 230 для наполнения, который проходит от наружной части 222 ко внутренней части 224 каркаса. Патрубок 230 для наполнения может включать в себя отверстие 232. Отверстие 232 может находиться заподлицо со смежной окружающей внутренней частью 224 каркаса, так что отверстие не выступает во внутреннюю часть 224 каркаса. Толщина поверхности 226 внутреннего периметра вокруг отверстия может увеличиваться для размещения канала 236 (см. фиг. 3C), который проходит от отверстия через патрубок для наполнения. Патрубок 230 для наполнения может также включать в себя выступ 234, который проходит наружу от наружной части каркаса. Канал 236 может проходить от отверстия 232 через выступ 234, так что, когда мембрана прикреплена к каркасу, желаемый материал может течь через патрубок для наполнения во внутренний объем мембраны.

На фиг. 3A-3D изображен один вариант осуществления устройства макроинкапсуляции после установки мембран на соответствующий каркас. На фиг. 3A представлен вид устройства спереди, а на фиг. 3B представлен вид в перспективе в разрезе части границы раздела каркас-мембрана. Как показано, соединенная мембрана, включающая первую и вторую мембраны (на фиг. 3A-3B показана только верхняя поверхность второй мембраны 104), соединена с поверхностью 226 внутреннего периметра каркаса 220. Каркас 200 проходит по всему периметру соединенных мембран, однако изобретение не ограничено в этом отношении, и в некоторых вариантах осуществления каркас может проходить вокруг части соединенных мембран. Размер и форма каркаса могут быть выбраны так, чтобы поддерживать максимальный поперечный размер мембран при меньшем втором максимальном поперечном размере после установки, при этом максимальный поперечный размер может быть измерен в плоскости, в которой проходит плоский каркас. Например, максимальный поперечный размер в изображенном варианте осуществления может соответствовать диаметру круглого каркаса, помещенного на соединенные мембраны. Однако также предполагаются варианты осуществления, в которых применяются каркасы и мембраны разных форм и размеров. Без ограничения какой-либо теорией, соотношение первого большего максимального поперечного размера до установки и второго меньшего максимального поперечного размера соединенных мембран может определять внутренний объем, расположенный между мембранами после заполнения мембран терапевтической композицией, такой как популяция клеток.

Как описано выше со ссылкой на фиг. 1A-1B, мембраны, применяемые для формирования устройства макроинкапсуляции, могут включать соединенный периметр 122, который образует уплотнение, проходящее вокруг внутреннего объема, расположенного между первой и второй мембранами, что опять-таки может

соответствовать одной сложенной мембране или двум отдельным мембранам. В изображенном варианте осуществления соединенная мембрана расположена на каркасе 220 так, что она покрывает поверхность 226 внутреннего периметра каркаса, при этом наружный периметр 105 соединенной мембраны расположен на наружном крае поверхности 226 внутреннего периметра или рядом с ним, открывая только наружную часть 222 каркаса. Клеевой слой 400 обеспечивает прикрепление соединенной мембраны к поверхности 226 внутреннего периметра или другой соответствующей части каркаса. Клеевой слой 400 может проходить по всей поверхности внутреннего периметра каркаса, хотя также предполагаются варианты осуществления, в которых применяются другие типы соединений, например сварка, или мембраны и каркасы соединены друг с другом только вдоль части каркаса или периметра мембраны. Соответствующие применяемые клеи могут также включать биосовместимые клеи, отверждаемые под воздействием УФ-излучения или тепла, включая, помимо прочего, уретаны, эпоксидные смолы или акрилаты. Подходящий применяемый клей может включать эпоксидно-акрилатные сополимеры, такие как Epotek и/или Cyberlite. Альтернативно подходящие клеи могут включать, помимо прочего, расплавленные термопласты, применяемые при термическом соединении или сварке, такие как поликарбонаты, полипропилены, полиэтилены, этиленвинилацетат, полиэфир(эфиркетон), поливинилхлорид (PVC), поливинилиденфторид (PVDF), полистирол, акрилонитрилбутандионстирол (ABS), полиуретан и/или полиметилметакрилат (PMMA).

Как показано, соединенный периметр 122 мембран расположен радиально внутрь от наружного периметра 105 соединенной мембраны. Несоединенная часть соединенной мембраны или буферной области 402 разделяет соединенный периметр 122 и клеевой слой 400, который обеспечивает соединение мембраны с поверхностью 226 внутреннего периметра каркаса. В некоторых вариантах осуществления поперечный размер (например, ширина) буферной области 402 между каркасом и соединенной частью мембраны может быть больше или равен 350 мкм, 400 мкм, 500 мкм, 750 мкм и/или 1 мм. В некоторых вариантах осуществления поперечный размер (например, ширина) буферной области 402 может быть меньше или равен 2 мм, 1,5 мм, 1,25 мм, 1 мм, 750 мкм и/или 500 мкм. Предполагаются комбинации вышеуказанных диапазонов, включая, например, поперечный размер (например, ширину) буферной области, который может составлять от приблизительно 350 мкм до 750 мкм, от 400 мкм до 750 мкм, от 350 мкм до 2 мм включительно, или другие подходящие комбинации вышеизложенного. Однако также предусмотрены варианты осуществления с буферной областью с поперечным размером между клеевым слоем 420 и соединенным периметром 122, который отличается от указанных выше значений. Жидкий клей, применяемый для соединения мембраны с каркасом, может иметь определенные характеристики вязкости и впитывания, которые сбалансированы со свойствами мембран (например, пористостью, извилистостью и т. д.), чтобы предотвратить попадание жидкого клея в буферную область 402 при соединении мембраны с каркасом. В некоторых вариантах осуществления клей также может иметь

модуль упругости, превышающий модуль упругости гибкой мембраны, и меньший, чем модуль упругости жесткого каркаса. Таким образом, модуль упругости устройства макроинкапсуляции может снижаться от наружного каркаса к клеевому слою и к мембране, благодаря чему устройство может становиться более гибким в направлении от наружной части устройства к центру устройства.

В результате вышеуказанной конструкции буферная область 402 может снизить или по существу устранить концентрацию напряжений вблизи соединенного периметра 122. Это может снизить риск усталостного разрушения мембраны. Как описано выше, отверстия 132 не могут быть образованы в соединенных частях 124, расположенных вблизи соединенного периметра, чтобы дополнительно снизить концентрацию напряжений вблизи соединенного периметра.

На фиг. 3С представлен вид сбоку в разрезе устройства макроинкапсуляции, показанного на фиг. 3А, по линии 3С после установки мембран на соответствующий каркас и до заполнения желаемым материалом, таким как популяция клеток. Как показано, устройство может включать в себя первую мембрану 102, вторую мембрану 104 и каркас 220, который проходит вдоль по меньшей мере части периметра первой и второй мембран. Устройство показано в незаполненном свободном состоянии, в котором дополнительная площадь поверхности первой и второй мембран относительно площади поперечного сечения каркаса, внутри которой установлены мембраны, приводит к тому, что соединенные мембраны свисают под каркасом относительно направления силы тяжести из-за возникающей слабину мембран.

Мембраны 102 и 104 соединены с каркасом 220 на поверхности 226 внутреннего периметра, как показано на правой стороне фиг. 3С. Однако для части, окружающей патрубок 230 для наполнения, как показано на левой стороне фиг. 3С, первая мембрана 102 соединена с первой стороной каркаса, а вторая мембрана 104 соединена со второй стороной каркаса, противоположной первой стороне. Как более подробно описано ниже, клапаны 403 и 404 выполнены в первой и второй мембранах путем выполнения надрезов 406 в мембранах (см. фиг. 3А) и герметизации клапанов 403 и 404 вокруг отверстия 323 патрубка 230 для наполнения. За счет герметизации клапанов вокруг отверстия 323, отверстие патрубка для наполнения теперь находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом, расположенным между мембранами.

Благодаря тому, что соединенные части 124 расположены во внутренней области устройства, а сквозные отверстия 132 и другие соответствующие элементы уже сформированы на мембранах, устройство макроинкапсуляции теперь можно легко заполнить желаемым материалом, например популяцией клеток, с минимальной дополнительной обработкой и перемещением. Внутренний объем может быть заполнен с помощью патрубка 230 для наполнения, отверстия в соединении по периметру и/или любого другого подходящего способа. В любом случае, после заполнения устройства макроинкапсуляции желаемым материалом, внутренний объем, содержащийся между первой и второй мембранами 102 и 104, может расшириться, что может компенсировать

провисание мембран, поскольку в заполненной конфигурации мембраны находятся под напряжением из-за расширения внутреннего объема между мембранами. Это может привести к деформации первой и второй мембран, так что мембраны обычно проходят в направлении, которое приблизительно параллельно плоскости каркаса 220 (см. фиг. 3D). Соответственно, первая и вторая мембраны теперь могут выступать наружу от противоположных поверхностей каркаса приблизительно на одинаковое расстояние благодаря этому увеличению внутреннего объема уже заполненного устройства. В тех случаях, когда части 124 мембран соединены вместе в местоположении, расположенном радиально внутрь от каркаса, расширенная конструкция может опять-таки образовывать множество взаимосвязанных каналов 126.

Устройство макроинкапсуляции может быть заполнено через патрубок 230 для наполнения. Например, популяция клеток или другой желаемый материал может быть подан во внутренний объем устройства макроинкапсуляции, образованный между наружными мембранами устройства. Это может быть выполнено через патрубок 230 для наполнения или с помощью плотно закрывающегося или съемного патрубка, проходящего во внутренний объем. Альтернативно, в соединении по периметру и/или каркасе устройства макроинкапсуляции может быть отверстие, которое может быть впоследствии герметизировано. Хотя для подачи материала во внутренний объем устройства можно применять любое подходящее впускное отверстие внутреннего объема, потоком этого материала можно управлять рядом различных способов, чтобы обеспечить желаемое наполнение внутреннего объема. Например, в одном варианте осуществления давление, приложенное к внутреннему объему устройства макроинкапсуляции, может соответствовать желаемой величине натяжения, присутствующего в мембранах устройства в заполненной конфигурации. Соответственно, наполнение устройства может продолжаться до тех пор, пока не будет достигнуто заданное давление и/или пороговое значение натяжения мембраны. Однако также может применяться любой подходящий способ управления количеством материала, подаваемого во внутренний объем, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. Это может включать, например, управление на основе абсолютного объема материала, подаваемого во внутренний объем, продолжительности времени для заданной скорости потока и/или любой другой подходящий способ управления.

На фиг. 4 представлен один вариант осуществления способа установки каркаса на соединенную мембрану. Как показано на фиг. 4, каркас 220 расположен на опоре 200. После того как каркас прикреплен к опоре, соединенные мембраны 102 и 104 могут быть расположены на каркасе 200. В некоторых вариантах осуществления мембраны могут быть установлены на каркасе «с провисанием». Например, опора 200 может включать в себя изогнутую поверхность 206 для деформации первой и второй мембран 102 и 104 от первого максимального поперечного размера до установки (например, когда мембраны имеют относительно плоскую конфигурацию) до второго максимального поперечного размера после установки (например, когда мембрана деформируется, чтобы принять

форму нижележащей опоры 200). Эта концепция управления провисанием мембраны во время установки с помощью каркаса может относиться к установке по меньшей мере двух или более слоев гибких мембран (например, первой мембраны и второй мембраны) при управляемом свободном натяжении для образования устройства, содержащего внутренние отсеки определенного объема и/или высоты при заполнении. В некоторых вариантах осуществления изогнутая поверхность опоры представляет собой сферический купол, как показано на фиг. 4. Однако также предполагаются варианты реализации, в которых применяется опора другой формы.

В некоторых вариантах осуществления мембраны 102, 104 могут включать отверстия или другие метки (не показаны), расположенные по периметру мембран, которые соответствуют местоположениям резервуаров 228 каркаса (см. также фиг. 2A-2D), для выравнивания мембран на каркасе. В некоторых случаях может быть желательно сохранить ориентацию и/или положение стопки мембран на опоре во время установки на каркас. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, как показано на фиг. 4, к одной или более недиффузионным частям первой и второй мембран может быть приложен вакуум, чтобы поддерживать первую и вторую мембраны вблизи изогнутой опоры. Например, опора 200 может включать в себя вакуумную камеру 210, которая соединена с источником вакуума (не показан) для создания отрицательного давления. Вакуумная камера может находиться в сообщении по текучей среде с одним или более вакуумными отверстиями 212, расположенными на поверхности опоры 200. Хотя вакуумные отверстия могут быть расположены на любой желаемой части поверхности опоры, в некоторых вариантах осуществления вакуумные отверстия могут быть расположены на частях поверхности опоры, где может быть расположена соответствующая недиффузионная часть соединенных мембран, включая, например, соединенный периметр 122 мембран, часть мембран, расположенную радиально наружу от соединенного периметра, соединенные части 124 мембран, расположенные внутри соединенного периметра, и/или любую другую подходящую часть мембран. Могут применяться другие способы поддержания положения и/или ориентации мембран относительно нижележащей опоры, включая, помимо прочего, механическую фиксацию, зажим, применение временных клеев и/или любой другой подходящий способ временной фиксации.

После размещения каркаса 220, а также первой и второй мембран 102 и 104 на опоре каркас и мембраны могут подвергаться ряду различных процессов, включая соединение в одном или более местоположениях. На фиг. 4 представлен способ соединения первой и второй мембран с каркасом. В некоторых вариантах осуществления для соединения каркаса и мембран во множестве местоположений по окружности каркаса можно применять клей, термическое соединение, сварку (термическую, ультразвуковую и т. д.), механическую фиксацию или другой подходящий способ. Это соединение может осуществляться последовательно или одновременно в зависимости от производственного процесса. Например, каркас и мембраны могут быть соединены вместе в каждом из

местоположений, где каркас включает в себя резервуар 228, расположенный по окружности поверхности 226 внутреннего периметра каркаса (см. фиг. 2A-2D). В изображенном варианте осуществления соединительный инструмент 500 можно применять для создания точек сцепления между каркасом и частью первой и второй мембран в одном или более желаемых местоположениях. Соединительный инструмент 500 может представлять собой комбинацию патрубка, применяемого для подачи отверждаемого клея, и источника света, который можно применять для отверждения клея после его размещения на каркасе и мембранах.

В одном конкретном варианте осуществления соединительный инструмент 500 (например, игла, шприц) может доставлять жидкий клей в резервуар 228 внутреннего периметра каркаса 220. Соединительный инструмент 500 может проходить через мембраны 102 и 104 (например, путем прокалывания мембран или прохождения через заранее выполненные отверстия в мембране) для размещения жидкого клея в резервуаре 228. Затем жидкий клей может впитываться через части первой и второй мембран над резервуаром 228. Альтернативно соединительный инструмент 500 может наносить жидкий клей на верхнюю поверхность первой мембраны и/или второй мембраны над резервуаром, при этом жидкий клей может впитываться через мембраны в направлении резервуара 228. В других вариантах осуществления первая и вторая мембраны 102 и 104 могут быть расположены на опоре 200, а каркас затем расположен сверху второй мембраны. Соединительный инструмент 500 может проходить через резервуар 228 для нанесения жидкого клея на заднюю поверхность второй мембраны. Резервуары могут иметь конусообразную форму в направлении введения, чтобы облегчить введение соединительного инструмента. Жидкий клей может впитываться через мембраны для соединения мембраны с каркасом.

Как только жидкий клей будет нанесен и успеет впитаться через мембраны, клей может быть отвержден с помощью источника света. После образования соединения в желаемом местоположении соединительный инструмент 500 можно переместить в смежный резервуар 228 (см. фиг. 2A-2D) до тех пор, пока по периметру устройства не образуется достаточное количество соединений. Как показано на фигурах, каркас может включать в себя равноотстоящие друг от друга резервуары, расположенные по периметру каркаса, однако изобретение не ограничено в этом отношении и могут применяться неравные интервалы. Как указано выше, продолжительность соединения и вязкость клея можно выбирать так, чтобы избежать чрезмерного впитывания клея в нежелательные части мембран (например, диффузионные части и/или буферную область 402). В некоторых вариантах осуществления вязкость клея может быть больше или равна приблизительно 100 сП, 200 сП и/или 300 сП. Вязкость также может быть меньше или равна приблизительно 1000 сП, 750 сП и/или 500 сП. Предполагаются комбинации вышеизложенного, включая, например, вязкость может составлять от 100 сП до 1000 сП включительно, или более предпочтительно от 100 сП до 500 сП. Также предусмотрены другие значения вязкости, как выше, так и ниже указанных выше. Продолжительность

схватывания клея может быть больше или равна приблизительно 5 секундам, 10 секундам и/или 15 секундам. Продолжительность схватывания также может быть меньше или равна приблизительно 60 секундам, 30 секундам и/или 20 секундам. Предполагаются комбинации вышеуказанных продолжительностей, включая, например, продолжительность схватывания, которая составляет от 5 до 60 секунд включительно или более предпочтительно от 10 секунд до 30 секунд. Также предполагаются другие продолжительности, как большие, так и меньшие, чем указанные выше. Кроме того, хотя был описан конкретный метод соединения, можно применять и другие подходящие типы соединения, как указано выше.

Хотя выше описано применение жидкого клея, также могут применяться другие подходящие методы соединения, такие как термическое соединение, ультразвуковая сварка, лазерная сварка или любой другой подходящий метод соединения, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении.

Местоположения соединения могут быть заданы таким образом, что соответствующий процессор (не показан) может быть выполнен с возможностью управления соединительным инструментом 500 так, чтобы обеспечивалось его надлежащее расположение относительно каждого резервуара 228 каркаса во время отдельных процедур соединения для формирования соединений по периметру устройства. В некоторых вариантах осуществления соединительный инструмент 500 может включать в себя один или более датчиков для обнаружения участков резервуара, например, посредством визуального отслеживания, магнитного обнаружения или других соответствующих способов нацеливания роботизированной системы. Таким образом, соединительный инструмент и/или опора могут включать в себя один или более датчиков 110, распределенных по поверхности нижней части приспособления 106, которые могут передавать сигналы процессору для реализации управления процессом соединения с обратной связью.

После этой первоначальной фиксации мембран на каркасе может быть проведена дополнительная обработка установленного каркаса и мембран, включая, например, нанесение дополнительного клея между установленным каркасом и мембранами для улучшения соединения между ними. Если мембрана была установлена сверху каркаса на начальном этапе фиксации (как показано на фиг. 4), то устройство может оставаться зафиксированным в опоре 200. Если каркас был установлен сверху мембраны (с помощью соединительного инструмента, проходящего через резервуар, для установки задней поверхности второй мембраны на каркас, как указано выше), устройство макроинкапсуляции, включающее каркас и установленные мембраны, может быть снято с изогнутой опоры и повторно закреплено на опоре в перевернутом положении (т. е. с мембраной сверху каркаса). Устройство может пройти еще один этап обработки, на котором наносят клеевой слой 400 (см. фиг. 3А-3В) для дополнительного соединения мембраны с поверхностью внутреннего периметра каркаса. Соединительный инструмент может наносить клей на участки между каждым резервуаром 228, нанося и отверждая

клей на каждом участке до перехода на смежный участок, пока не будет соединен весь периметр. Любые морщины и складки на мембране также можно разгладить в процессе соединения. Как указано выше, продолжительность схватывания и вязкость клея можно выбирать так, чтобы избежать чрезмерного впитывания клея в нежелательные части мембран (например, диффузионные части и/или буферную область 402), так что герметизирующая и буферная область соединенных мембран расположены радиально внутрь относительно каркаса и клея или другой формы соединения, скрепляющего мембраны с каркасом.

После соединения каркаса с мембранами устройство можно снять с опоры. Чтобы заполнить внутренний объем устройства (например, клетками), части первой и второй мембран, которые окружают патрубок 230 для наполнения, можно расположить на противоположных сторонах каркаса и герметизировать вокруг отверстия 323 патрубка 320 для наполнения. Как показано на фиг. 3А, начиная с первой стороны каркаса, где мембраны расположены сверху каркаса, части первой и второй мембраны над областью патрубка для наполнения могут быть разделены. В вариантах осуществления с несплавленной частью 135 соединения 122 по периметру может потребоваться разделение мембран только до буферной области 402; однако в вариантах реализации без несплавленной части 135 (т. е. соединение по периметру проходит по всему периметру мембраны) может потребоваться разделение мембран за соединением по периметру. После того, как мембраны достаточно разделены, можно выполнить разрезы 406 в первой и второй мембранах с каждой стороны патрубка 230 для наполнения. Разрезы 406 могут быть перпендикулярны клеевому уплотнению 400 и проходить от периметра 105 мембраны до соединения 122 по периметру. Разрезы 406 создают первый клапан 403 в первой мембране и второй клапан 404 во второй мембране 104, противоположный первому клапану. Затем второй клапан 404 загибают обратно на верхнюю поверхность второй мембраны 104, открывая первый клапан 403 (см. пунктирную линию сгиба между разрезами 406 на фиг. 3А). Затем первый клапан 403 первой мембраны проталкивают внутрь, проходя через внутреннюю часть 224 каркаса, так что он выступает из второй стороны каркаса, противоположной первой стороне. Затем первый клапан 403 натягивают на поверхность 226 внутреннего периметра на второй стороне каркаса, сглаживая клапан так, чтобы клапан располагался заподлицо с первой обращенной вверх поверхностью каркаса. Второй клапан 404 натягивают на первую сторону каркаса и сглаживают, чтобы клапан располагался заподлицо со второй ориентированной вниз поверхностью каркаса, противоположной первой поверхности. Затем на клапаны наносят клей и отверждают для герметизации клапанов вокруг патрубка для наполнения, хотя можно также применять другие способы соединения и герметизации.

В приведенных выше вариантах осуществления каркас соединен с наружной поверхностью первой мембраны 102, противоположной второй мембране 104. Однако также предполагаются варианты осуществления, в которых каркас 220 расположен между первой мембраной 102 и второй мембраной 104. В таком варианте осуществления части

первой и второй мембран, проходящие радиально наружу от соединения 122, проходящего по периметру мембран, могут быть открыты, и каркас может быть расположен между мембранами в месте, расположенном радиально наружу от соединения по периметру мембран. Затем первую и вторую мембраны можно соединить с каркасом с помощью любого подходящего способа соединения, как описано ранее. Хотя на фигурах изображена конкретная угловая ориентация каркаса, мембран и нижележащей опоры, следует понимать, что может применяться любая подходящая ориентация этих компонентов, поскольку изобретение не ограничено в этом отношении. В любом случае каркас может по-прежнему обеспечивать сохранение желаемого поперечного размера мембран после снятия с нижележащей опоры.

Пример: испытание на усталость in vivo.

Для изучения механики устройства макроинкапсуляции применяли геттингенские мини-свиньи. Конструкции устройств макроинкапсуляции, которые были протестированы, включали конструкции, описанные выше, а также конструкции предшествующего уровня техники. Конструкции предшествующего уровня техники включали соединенные мембраны, установленные на каркасе по периметру так, что периметр уплотнения мембран располагался на каркасе (т. е. отсутствовал зазор между внутренним периметром каркаса и периметром уплотнения). Результаты испытаний конструкций предшествующего уровня техники, демонстрирующие усталостное разрушение на границе раздела каркаса из-за концентрации напряжений в этих областях, послужили основанием для создания новых конструкций устройств макроинкапсуляции с зонами снятия напряжений на границе раздела каркаса.

По сравнению с каркасом по периметру, который был выполнен так, чтобы обеспечивать лишь небольшую степень гибкости, область устройства, состоящая в основном из мембраны, значительно более гибкая, что обеспечивает механическую переходную зону между каркасом и мембраной, которая соединена с помощью клея. In silico и доклинические исследования прототипов устройств определили эту область как наиболее вероятную точку усталостного разрушения устройства, которая была пересмотрена в последующей версии путем добавления зоны снятия напряжений, как описано в настоящем документе, для усиления границы раздела. Для проверки механической прочности устройства на границе раздела каркас-мембрана было разработано испытание на усталость, позволяющее ускорить функциональную продолжительность испытаний до моментов времени, превышающих продолжительность предлагаемых доклинических исследований.

Пример: Испытание на усталость ex vivo

Испытание на усталость ex vivo проводили для моделирования сил, возникающих при сокращениях брюшной полости с закрепленными миофибробластами, в центральной сетке устройства макроинкапсуляции путем разработки двухфазной, полностью обратной стратегии нагрузки, при которой зажатая мембрана циклически симметрично проходит через крайние значения смещения. Во время испытания каркас устройства закрепляли

между двумя параллельными алюминиевыми пластинами, а зажим центральной сетки приводили в действие в осевом направлении, прилагая циклическое напряжение к сетке, определяемое соответствующей физиологической нагрузкой или, в случае исследования конструкции, повышенной нагрузкой для обеспечения быстрой итеративной обратной связи.

На фиг. 5А-5В изображен вариант осуществления конструкции предшествующего уровня техники устройства 300 макроинкапсуляции после испытания на усталость. В таком варианте осуществления мембрана 302 была установлена на каркасе 306 так, что периметр 304 уплотнения располагался на границе раздела каркаса. Устройство 300 также включает в себя патрубок 308 для наполнения, который проходит от периметра каркаса в мембраны. Как показано на фиг. 5А, мембрана 302 оторвалась от каркаса 306 по периметру 304 уплотнения из-за концентрации напряжений на границе раздела. Испытания на усталость конструкций предшествующего уровня техники и новых конструкций показали, что конструкция предшествующего уровня техники вышла из строя после приблизительно 10000 циклов, тогда как новые конструкции вышли из строя после более 30000 циклов. На рис. 5В показана граница раздела патрубка для наполнения и увеличенный вид разрыва на границе раздела патрубка для наполнения, вызванного высокими концентрациями напряжений. Внутреннее повреждение патрубка для наполнения наблюдалось в 52% устройств. Новые конструкции без внутренних патрубков для наполнения обеспечили увеличение усталостного ресурса, как описано ниже.

Пример: исследование режима отказа

Проводили испытания для выявления потенциальных причин отказа мембраны. Результаты показали, что отказ устройств был вызван в первую очередь неравномерностью приклеивания и отсутствием концентричности.

А. Технологичность: нанесение клея

Одной из причин отказа устройства на границе раздела каркаса может быть неправильное нанесение клея стажерами. Устройства, изготовленные экспертами, могут иметь незначительные нарушения, тогда как устройства, изготовленные стажерами, могут иметь серьезные нарушения. Результаты испытаний подтвердили, что устройства, имеющие серьезные нарушения, выходили из строя раньше: менее 1000 циклов до отказа, по сравнению с приблизительно 6000 циклами до отказа у устройств, имеющих незначительные нарушения. Испытания на усталость устройств также показали отказ мембран, который соответствовал отказу устройств, протестированных *in vivo*. Конструкции предшествующего уровня техники требовали жестких допусков при установке и точного нанесения клея для снижения риска отказа, что сложно автоматизировать и требует производства высококвалифицированными специалистами. Обновленные конструкции с зонами снятия напряжений и описанные выше способы производства обеспечивают более высокие допуски на нанесение клея, что позволяет осуществлять производство специалистами с более низким уровнем квалификации или автоматизировать его (например, за счет применения резервуаров по периметру каркаса,

как описано выше). Например, добавление резервуаров по периметру каркаса обеспечивает надежный способ снижения количества серьезных отклонений, которые сильно влияют на число циклов до образования трещин на устройствах. В устройствах с серьезными отклонениями трещины образовывались через приблизительно 1000 циклов, тогда как в устройствах без отклонений трещины образовывались через более 7000 циклов. Методика испытаний на усталость была разработана специально для моделирования сил, возникающих при сокращениях брюшной полости с закрепленными миофибробластами в центральной сетке, путем разработки двухфазной, полностью обратной стратегии нагрузки, при которой зажатая мембрана циклически симметрично проходит через крайние значения смещения. Во время испытаний каркас устройства закрепляли между двумя параллельными алюминиевыми пластинами, а центральная часть мембраны прикрепляли к системе нагрузки, такой как приспособление для испытаний на усталость Instron, чтобы вызвать осевые смещения мембран относительно каркаса для приложения циклического напряжения к мембранам, определяемого соответствующей физиологической нагрузкой или, в случае исследования конструкции, повышенной нагрузкой для обеспечения быстрой итеративной обратной связи. Силы циклической нагрузки, приложенные во время этих испытаний на усталость, варьировались от 30 Н до 45 Н в зависимости от конкретного приспособления и испытываемого каркаса. Благодаря резервуарам число серьезных отклонений в новых устройствах составило приблизительно 5, тогда как устройства предшествующего уровня техники имели почти 20 серьезных отклонений.

В. Качество клея

Проводили испытания, чтобы определить, может ли качество применяемого клея повлиять на границу раздела каркаса. Например, было исследовано, влияет ли ухудшение или изменение свойств клея на границу раздела и есть ли преимущества в применении альтернативного гибкого клея (например, Cyberlite). На первом этапе испытаний образцы обычного клея (Epotek OG198-54) и клея Cyberlite в форме собачьей кости были испытаны на растяжение в интервалы времени 0, 3, 6, 9 и 12 месяцев для определения предела прочности на разрыв. Результаты показали, что клей Epotek был стабильным, без видимого охрупчивания с течением времени. Например, клей имел постоянный предел прочности на разрыв приблизительно 20-25 МПа при испытании в каждом временном интервале. Клей Epotek также показал стабильный модуль Юнга от приблизительно 1000 до 1250 МПа в течение 12 месяцев. С другой стороны, клей Cyberlite со временем показал ослабление: предел прочности на разрыв составил приблизительно 10 МПа в момент времени 0 месяцев и менее 5 МПа в момент времени 12 месяцев. Модуль Юнга клея Cyberlite также снизился с приблизительно 500 МПа до приблизительно 100 МПа за 12 месяцев.

Второй этап испытаний, включающий испытания на усталость новых конструкций устройств макроинкапсуляции (например, с зоной снятия напряжений) с различными комбинациями клея: только Epotek, комбинация Cyberlite/Epotek и только Cyberlite.

Результаты показали, что устройства с только Erotek имели более 10^5 циклов до отказа, с комбинацией Cyberlite/Erotek имели 10^4 циклов до отказа, а с только Cyberlite имели самый низкий показатель - менее 10^4 циклов до отказа.

Результаты показали, что перемещение периметра уплотнения повышает технологичность и усталостную прочность устройства. Например, новая конструкция снижает зависимость от оператора за счет увеличения допусков, улучшает concentricity и однородность соединения, а также снижает сложность визуального контроля. На основании представленных испытаний существующих устройств ожидаемый усталостный ресурс устройства составляет приблизительно пять лет непрерывного кашля, что, по оценкам, представляет собой пиковую нагрузку на устройство в 11,6 Н в течение 87600 циклов.

Хотя настоящие идеи были описаны в сочетании с различными вариантами осуществления и примерами, не предполагается, что настоящие идеи ограничиваются такими вариантами осуществления или примерами. Напротив, настоящие идеи охватывают различные альтернативы, модификации и эквиваленты, что будет понятно специалистам в данной области техники. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство макроинкапсуляции для размещения популяции клеток, содержащее:
первую мембрану;
вторую мембрану, расположенную на первой мембране, причем первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной, уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран, а первая мембрана и/или вторая мембрана являются полупроницаемыми; и
каркас, причем первая мембрана и вторая мембрана расположены на каркасе, каркас проходит вдоль по меньшей мере части наружного периметра первой и второй мембран, а уплотнение расположено радиально внутрь от каркаса.
2. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, дополнительно содержащее буферную область, расположенную между уплотнением и каркасом.
3. Устройство макроинкапсуляции по п. 2, в котором буферная область создает зазор между уплотнителем и каркасом, превышающий или равный приблизительно 400 мкм, и менее или равный приблизительно 2 мм.
4. Устройство макроинкапсуляции по п. 3, в котором зазор составляет менее или равен приблизительно 750 мкм.
5. Устройство макроинкапсуляции по п. 3, в котором зазор превышает или равен 750 мкм.
6. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, в котором модуль Юнга каркаса превышает модуль Юнга первой мембраны и второй мембраны.
7. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, дополнительно содержащее клей, соединяющий первую мембрану и вторую мембрану с каркасом, причем модуль Юнга клея больше модуля Юнга первой мембраны и второй мембраны, и меньше модуля Юнга каркаса.
8. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, дополнительно содержащее множество резервуаров, расположенных по внутреннему периметру каркаса.
9. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, в котором каркас проходит по периметру первой и второй мембран.
10. Устройство макроинкапсуляции по п. 9, в котором каркас полностью проходит по периметру первой и второй мембран.
11. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, в котором каркас содержит патрубок для наполнения, включающий канал, который проходит через каркас, и содержит отверстие, расположенное на внутреннем периметре каркаса, находящееся в сообщении по текучей среде с внутренним объемом.
12. Устройство макроинкапсуляции по п. 11, в котором отверстие находится заподлицо с внутренним периметром каркаса.
13. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, дополнительно содержащее множество соединенных частей первой и второй мембран, расположенных радиально внутрь от

каркаса, которые образуют множество взаимосвязанных каналов, расположенных между первой мембраной и второй мембраной.

14. Устройство макроинкапсуляции по п. 13, в котором по меньшей мере некоторые из соединенных частей включают сквозное отверстие, проходящее через них.

15. Устройство макроинкапсуляции по п. 14, в котором соединенные части, включающие сквозные отверстия, расположены радиально внутрь от уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема.

16. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, в котором по меньшей мере одна из первой или второй мембран состоит из ePTFE.

17. Устройство макроинкапсуляции по п. 1, в котором по меньшей мере одна из первой или второй мембраны представляет собой полупроницаемую мембрану.

18. Устройство макроинкапсуляции по п. 7, в котором клей представляет собой эпоксидно-акрилатный сополимер.

19. Устройство макроинкапсуляции по любому одному из пп. 1-18, усталостный ресурс которого составляет по меньшей мере 70000 циклов.

20. Устройство макроинкапсуляции для размещения популяции клеток, содержащее:

первую мембрану;

вторую мембрану, расположенную на первой мембране, причем первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной, а первая мембрана и/или вторая мембрана являются полупроницаемыми; и

каркас, расположенный на первой мембране или второй мембране, который проходит вдоль по меньшей мере части периметра первой и второй мембран, причем каркас включает в себя патрубок для наполнения, проходящий от наружной части каркаса к внутренней части каркаса, причем отверстие патрубка для наполнения, расположенное на внутренней части каркаса, находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом и находится заподлицо со смежной частью внутренней части каркаса.

21. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором патрубок для наполнения включает отверстие на первом конце, расположенное на внутренней части каркаса, причем часть первой мембраны и часть второй мембраны герметично соединены с противоположными поверхностями каркаса, смежными с отверстием патрубка для наполнения, так что отверстие патрубка для наполнения расположено между первой мембраной и второй мембраной.

22. Устройство макроинкапсуляции по п. 21, в котором патрубок для наполнения включает в себя выступ, проходящий от наружной части каркаса, причем патрубок для наполнения включает в себя канал, который проходит через выступ к отверстию.

23. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором каркас проходит по периметру первой и второй мембран.

24. Устройство макроинкапсуляции по п. 23, в котором каркас полностью проходит

по периметру первой и второй мембран.

25. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором первая и вторая мембраны выполнены с возможностью блокирования прохождения популяции клеток из устройства.

26. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором средний размер пор в первой мембране и/или второй мембране составляет от 1 нм до 2500 нм включительно.

27. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором средний размер пор в первой мембране и/или второй мембране составляет от 50 нм до 1200 нм.

28. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, дополнительно содержащее популяцию клеток, расположенную во внутреннем объеме.

29. Устройство макроинкапсуляции по п. 28, в котором популяция клеток включает клетки, секретирующие инсулин.

30. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором внутренний объем включает в себя множество каналов, расположенных между первой мембраной и второй мембраной.

31. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, дополнительно содержащее множество соединенных частей первой и второй мембраны, расположенных радиально внутрь от каркаса, которые образуют множество каналов.

32. Устройство макроинкапсуляции по п. 20, в котором уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран.

33. Устройство макроинкапсуляции по любому одному из пп. 20-32, усталостный ресурс которого составляет по меньшей мере 70000 циклов.

34. Способ формирования устройства макроинкапсуляции, включающий в себя:
нанесение первой мембраны и второй мембраны на каркас, причем первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной, а уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран; и

соединение каркаса со второй мембраной и/или первой мембраной по наружному периметру первой и второй мембран в одном или нескольких местоположениях, расположенных радиально наружу от уплотнения.

35. Способ по п. 34, дополнительно включающий в себя введение жидкого клея в резервуары, расположенные по внутреннему периметру каркаса; и впитывание жидкого клея в смежные части первой мембраны и второй мембраны.

36. Способ по п. 35, в котором жидкий клей представляет собой эпоксидно-акрилатный сополимер.

37. Способ по п. 35, в котором резервуары, расположенные по внутреннему периметру каркаса, представляют собой сквозные отверстия, которые проходят между первой стороной каркаса и второй стороной каркаса, противоположной первой стороне.

38. Способ по п. 37, в котором поперечный размер сквозных отверстий составляет от 0,25 мм до 2,0 мм включительно.

39. Способ по п. 37, в котором резервуары сужаются от первой стороны каркаса ко второй стороне каркаса.

40. Способ по п. 35, дополнительно включающий нанесение жидкого клея на первую и/или вторую мембраны по наружному периметру первой и второй мембран.

41. Способ по п. 40, дополнительно включающий в себя отверждение жидкого клея для соединения первой и второй мембран с внутренним периметром каркаса.

42. Способ по п. 40, в котором жидкий клей наносят и отверждают индивидуально между резервуарами, расположенными по внутреннему периметру каркаса в последовательном порядке.

43. Способ по п. 42, в котором жидкий клей наносят и отверждают индивидуально между резервуарами, расположенными по внутреннему периметру каркаса одновременно.

44. Способ по п. 34, дополнительно включающий в себя заполнение внутреннего объема устройства популяцией клеток.

45. Способ по п. 44, в котором популяция клеток включает клетки, секретирующие инсулин.

46. Способ формирования устройства макроинкапсуляции, включающий в себя:
размещение первой мембраны и второй мембраны на первой поверхности каркаса, причем каркас включает патрубок для наполнения, проходящий от наружной части каркаса к внутренней части каркаса, и каркас включает вторую поверхность, расположенную напротив первой поверхности;

размещение первого клапана первой мембраны на части первой поверхности, смежной с патрубком для наполнения;

размещение второго клапана второй мембраны на части второй поверхности, смежной с патрубком для наполнения, так что часть патрубка для наполнения расположена между первым клапаном и вторым клапаном; и

герметизацию первого клапана и второго клапана на каркасе так, что патрубок для наполнения находится в сообщении по текучей среде с внутренним объемом, расположенным между первой мембраной и второй мембраной.

47. Способ по п. 46, дополнительно включающий деформацию части первой мембраны и второй мембраны, расположенных на первой мембране, в направлении из плоскости первой и второй мембран.

48. Способ по п. 47, дополнительно включающий в себя соединение каркаса со второй мембраной и/или первой мембраной, при этом часть первой и второй мембран деформируется из плоскости.

49. Способ по п. 46, дополнительно включающий разрезание первого клапана вдоль части периметра первой мембраны и разрезание второго клапана вдоль части периметра второй мембраны, которая перекрывает патрубок для наполнения, проходящий через каркас.

50. Способ по п. 46, дополнительно включающий соединение первого клапана и второго клапана с каркасом.

51. Способ по п. 46, дополнительно включающий в себя заполнение внутреннего объема устройства популяцией клеток.

52. Способ по п. 46, дополнительно включающий в себя покрытие первой и/или второй мембран гидрофильным материалом.

53. Способ по п. 46, дополнительно включающий в себя соединение одной или более частей первой и второй мембран с образованием между ними множества каналов до соединения каркаса со второй мембраной.

54. Способ по п. 46, дополнительно включающий в себя формирование одного или более сквозных отверстий в одной или более соединенных частях до соединения каркаса со второй мембраной.

55. Способ по п. 46, в котором первая мембрана и вторая мембрана соединены вместе с образованием уплотнения, проходящего вокруг внутреннего объема, расположенного между первой мембраной и второй мембраной, причем уплотнение расположено радиально внутрь от наружного периметра первой и второй мембран.

56. Способ по п. 46, в котором способ формирования устройства макроинкапсуляции по меньшей мере частично автоматизирован.

По доверенности

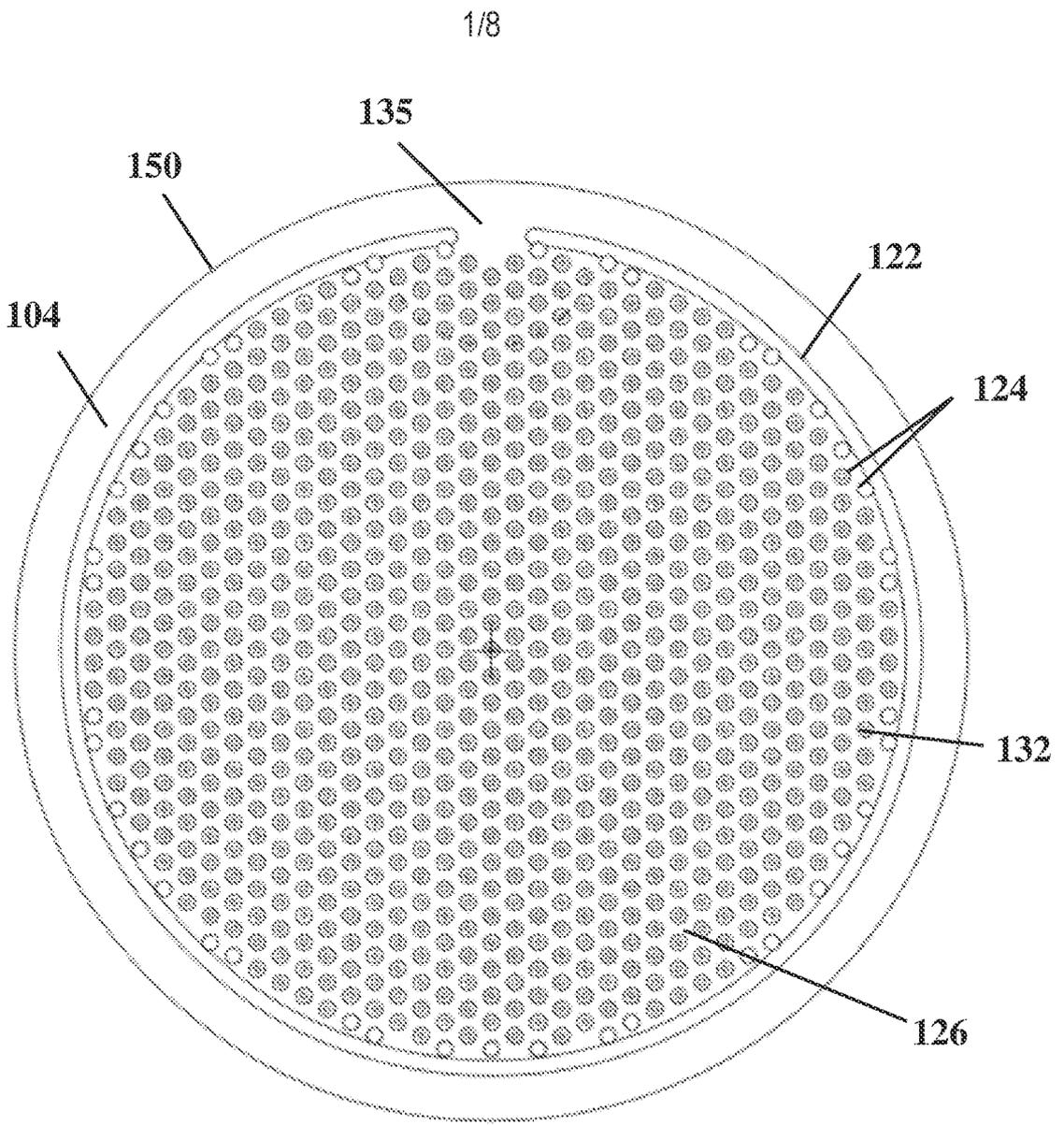


FIG. 1A

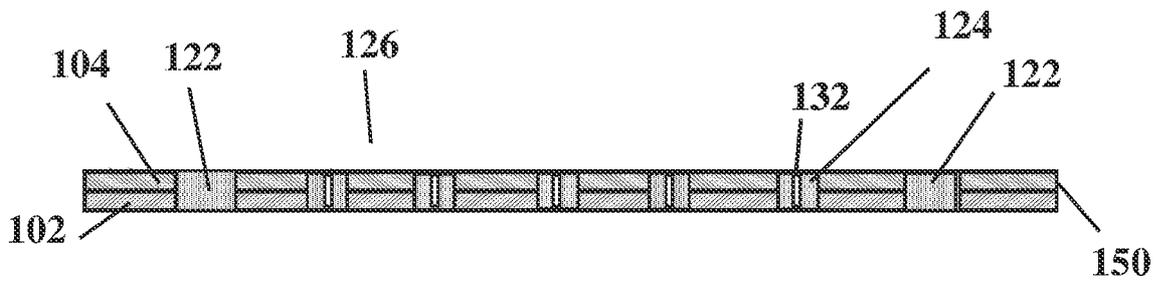


FIG. 1B

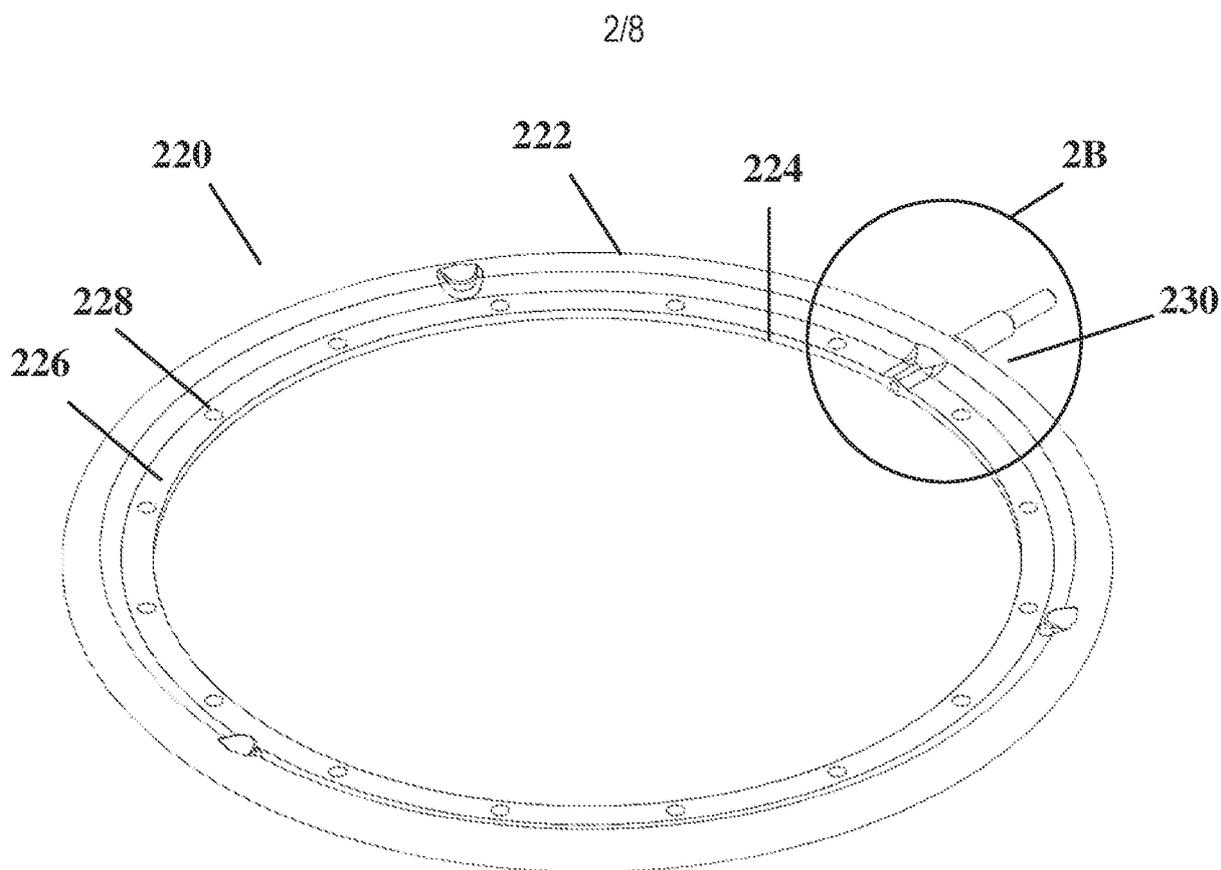


FIG. 2A

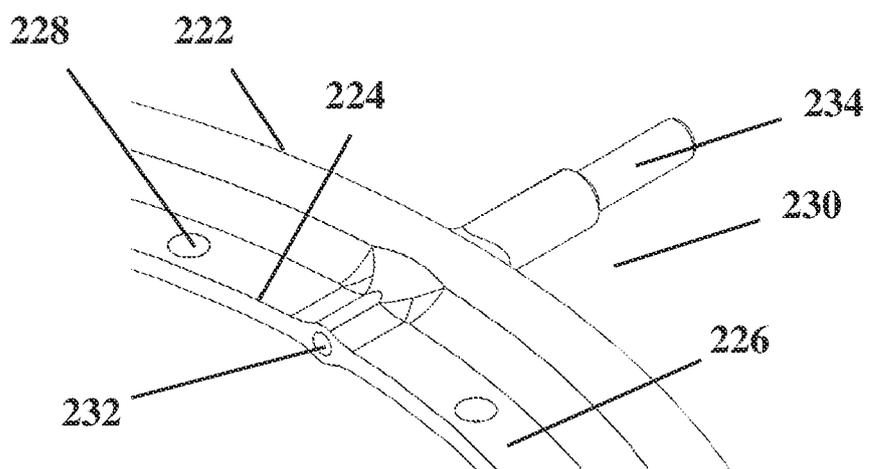
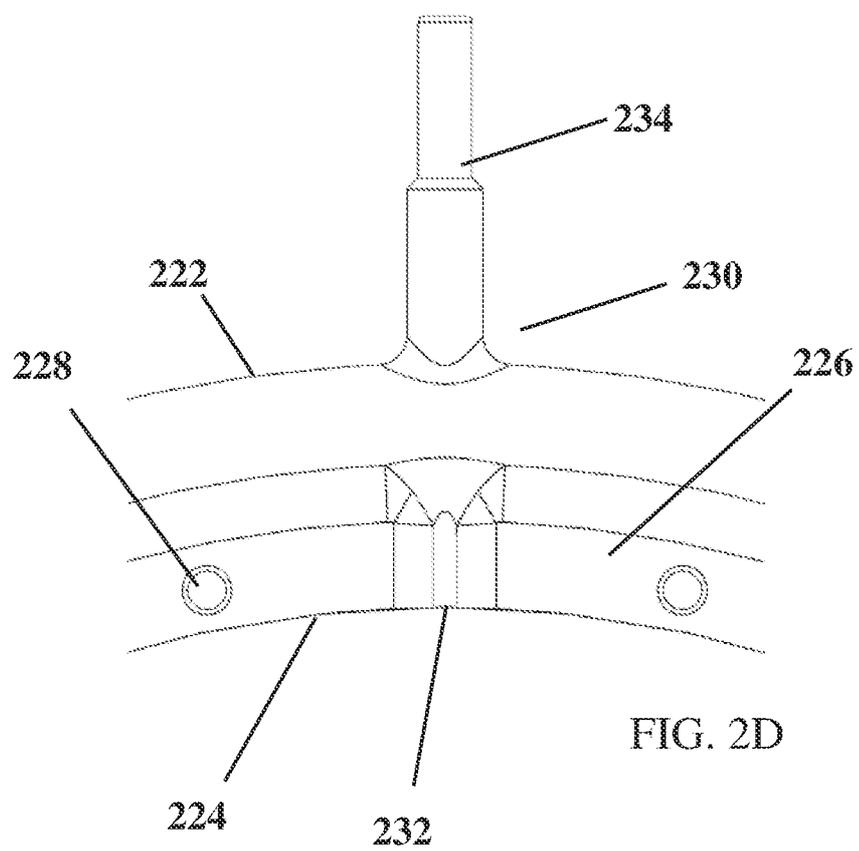
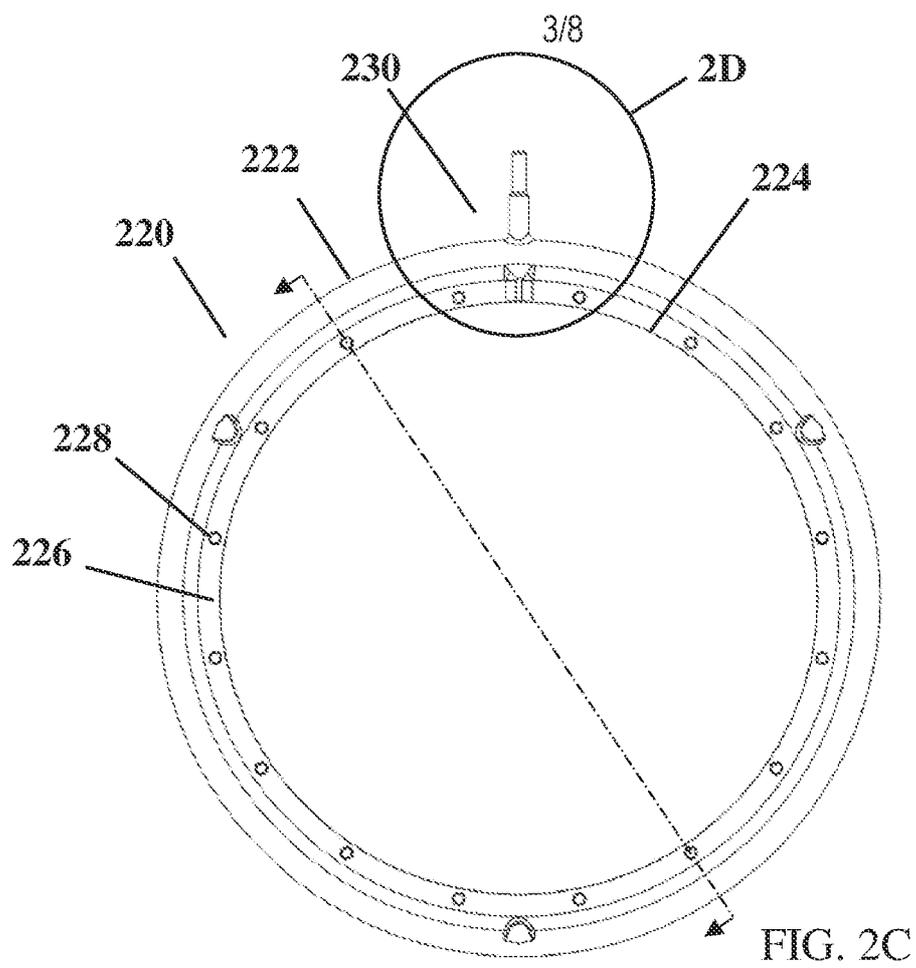


FIG. 2B



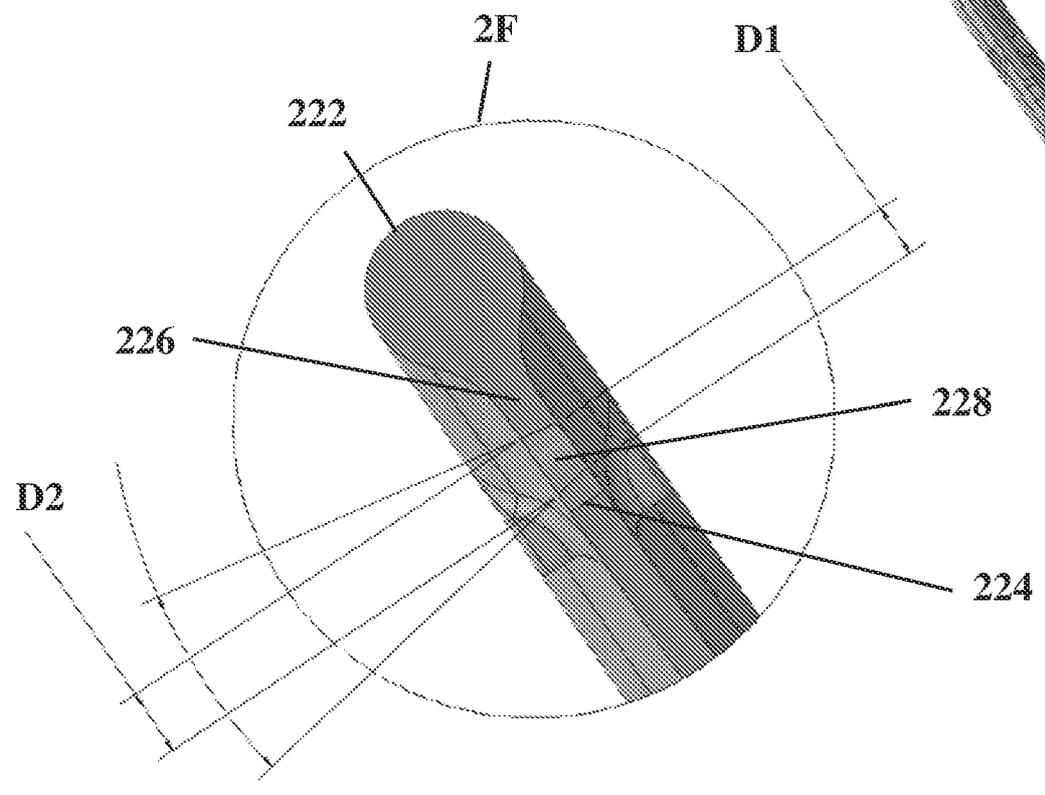
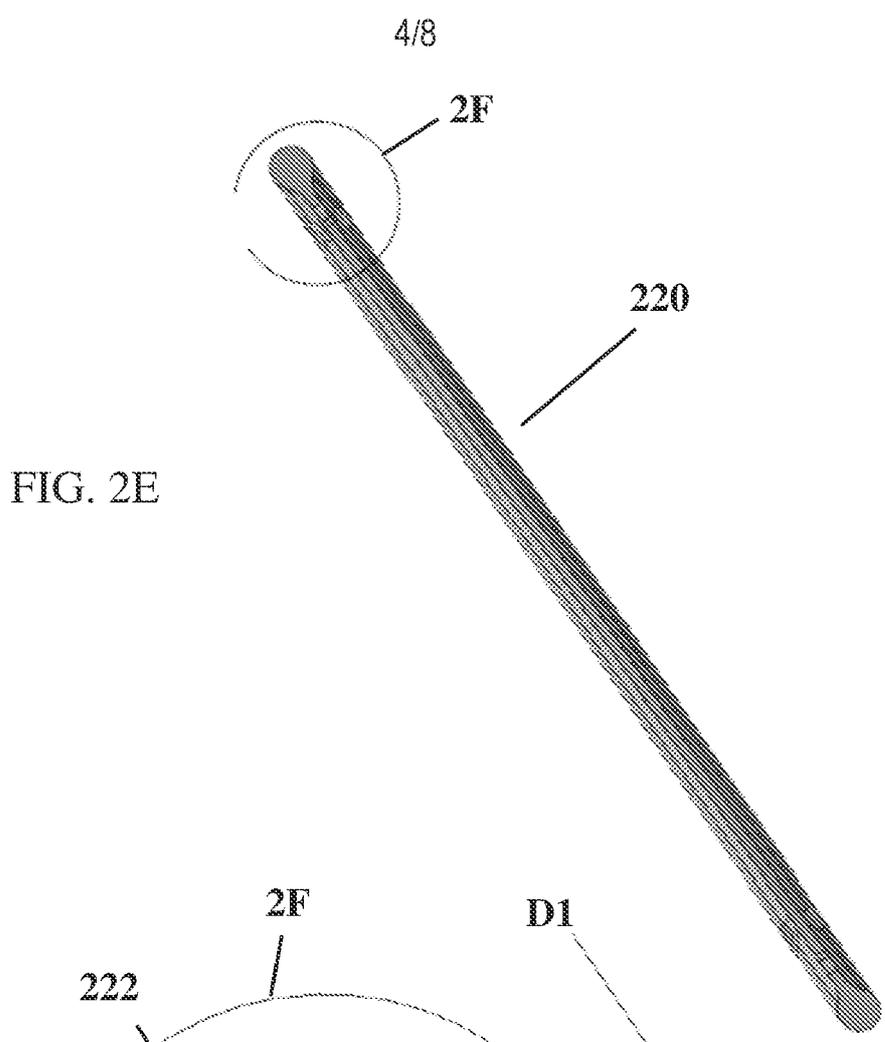


FIG. 2F

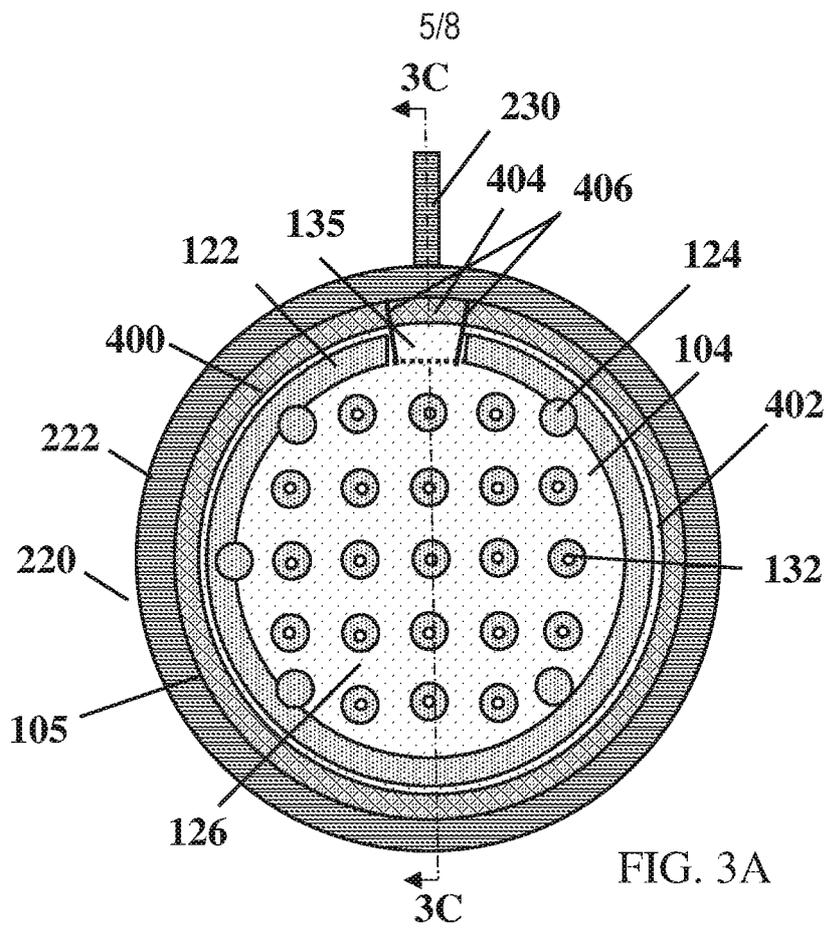


FIG. 3A

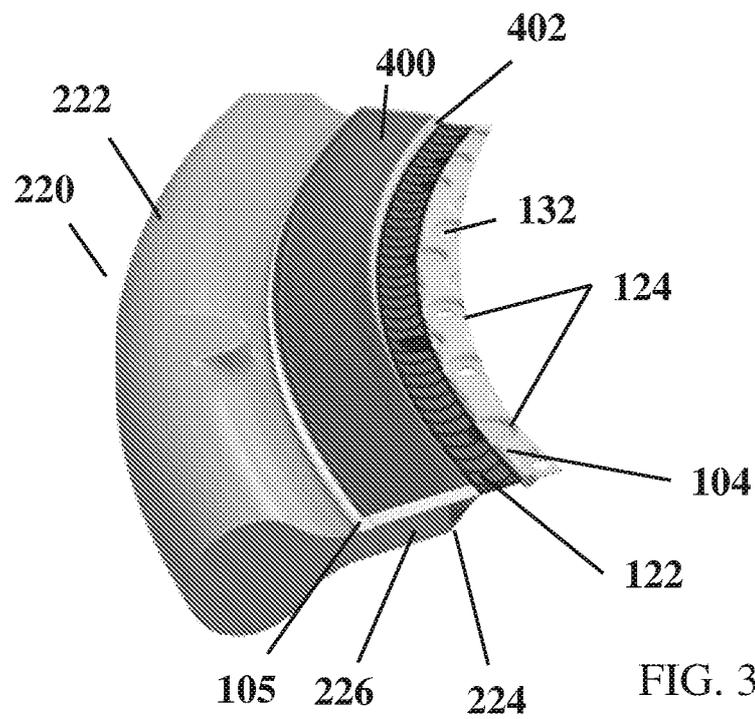


FIG. 3B

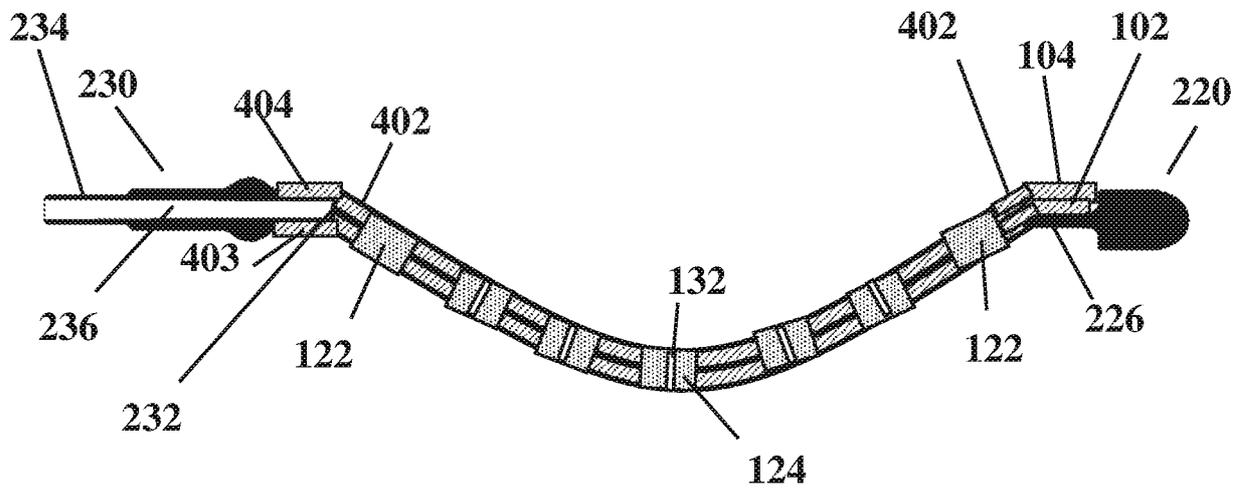


FIG. 3C

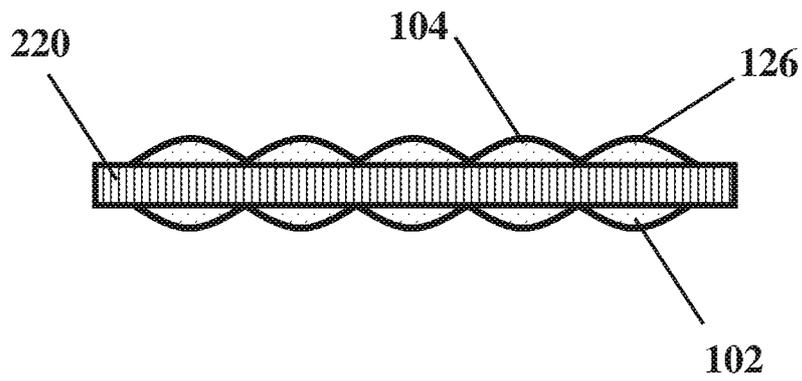


FIG. 3D

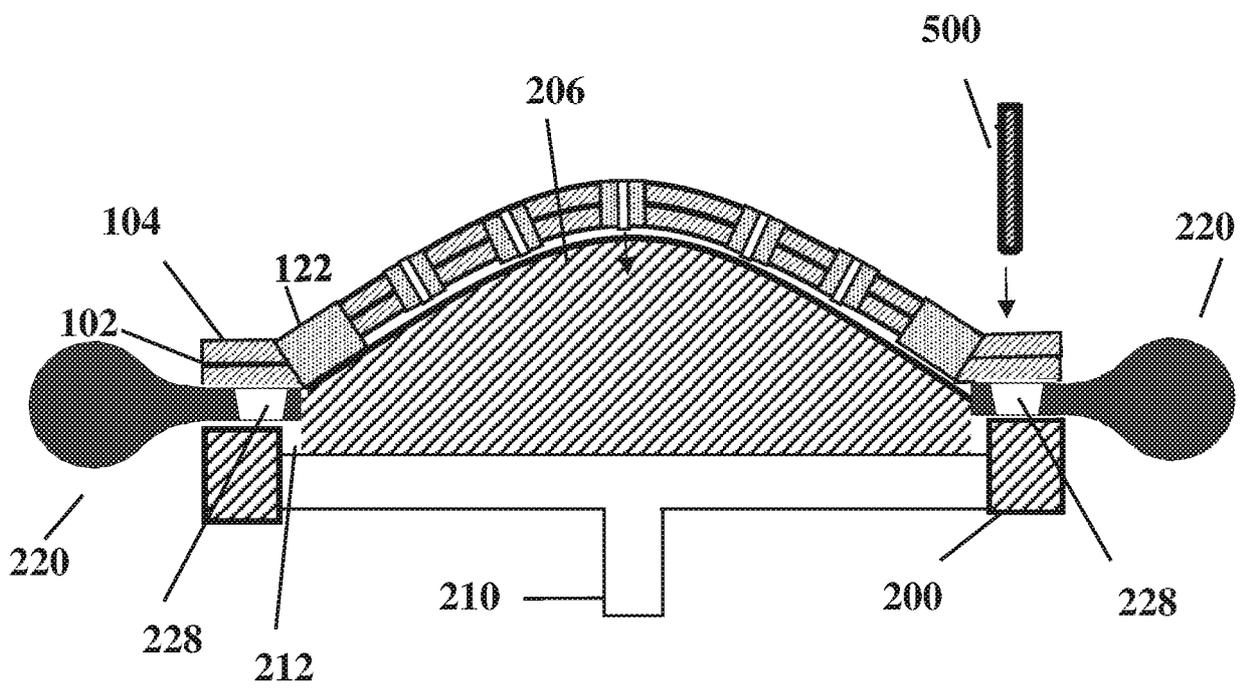


FIG. 4

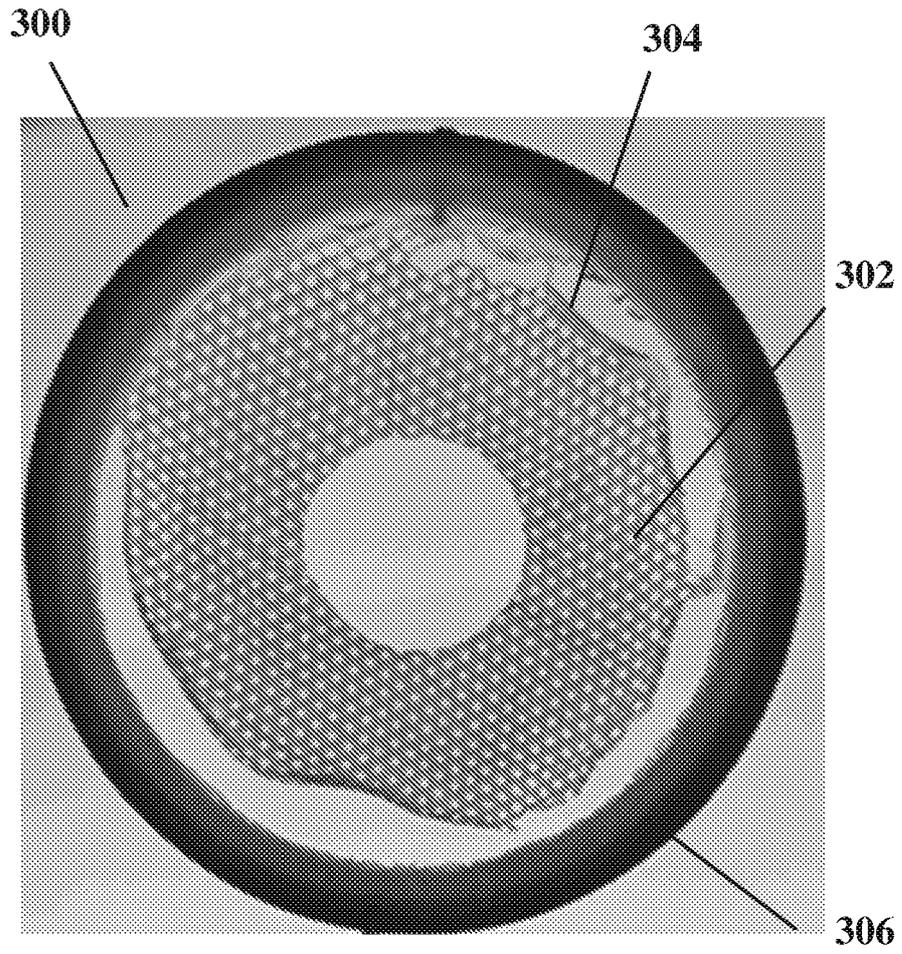


FIG. 5A

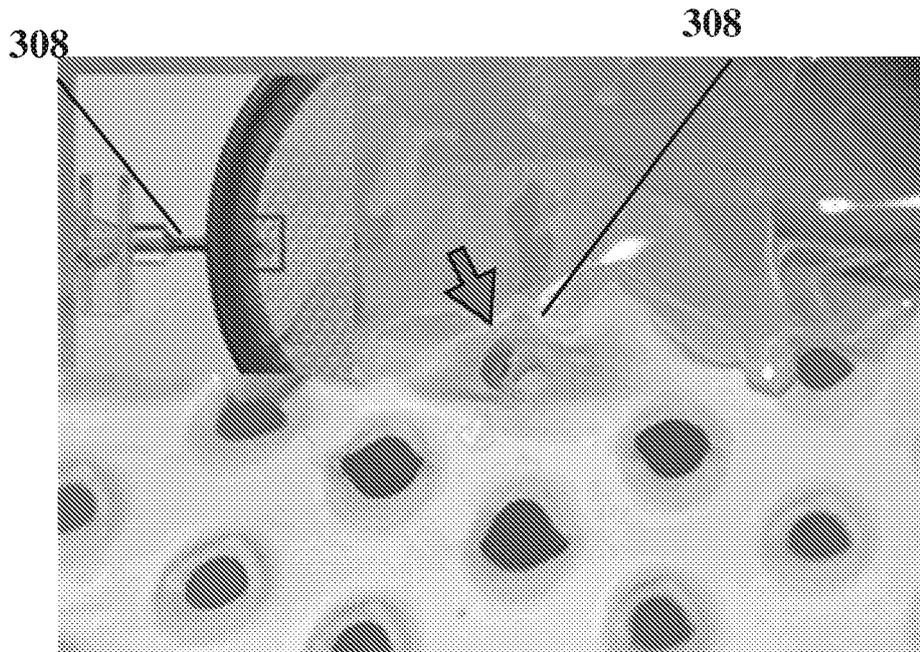


FIG. 5B