



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105899154 A

(43)申请公布日 2016.08.24

(21)申请号 201480055640.0

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

(22)申请日 2014.08.08

代理人 左路

(30)优先权数据

61/863,888 2013.08.08 US

(51)Int.Cl.

A61B 17/34(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.08

A61M 5/178(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/050446 2014.08.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/021448 EN 2015.02.12

(71)申请人 全球生物疗法有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 J·G·卡布雷拉阿奎诺

B·A·塞居拉帕谢科 S·格肯

S·马斯特森

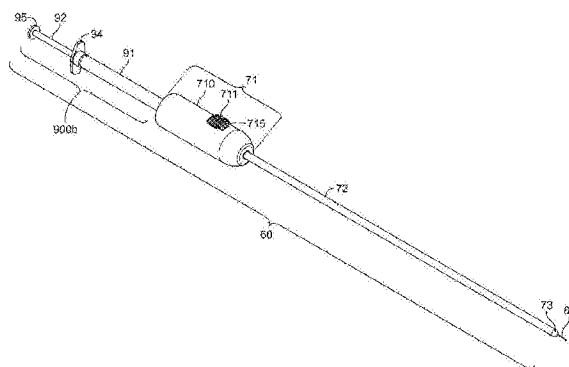
权利要求书10页 说明书43页 附图16页

(54)发明名称

用于微创手术过程的注射装置和其应用

(57)摘要

本文提供能用于微创手术如腹腔镜手术的注射装置,用于向靶组织或器官直接施用液体如治疗剂。



1. 一种注射装置,所述装置包含:

a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;

b)柱塞,其设置为由装置操作者控制并在注射器筒内运动以从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;

c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含有的液体注射入靶组织的液体通路;

d)细长型护套,包含内腔并具有远端端头,所述内腔含有注射针,所述远端端头含有用于所述注射针的开口,其中所述护套可绕注射针运动;和

e)用于放置所述护套的控制器,包含:

外壳,包含至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;

包含连接构件的外壳内中央腔,其中所述连接构件设置为可在外壳内的中央腔中运动并与所述护套偶联,其中所述护套的近端偶联连接构件远端,使得连接构件的运动控制护套的运动;和

安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,从而使定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以将注射针包围护套内腔中,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动以通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

2. 如权利要求1所述的注射装置,其中所述细长型护套具有足够的长度和宽度以经内窥镜通道到达器官。

3. 如权利要求1或2所述的注射装置,其中所述细长型护套从其近端到远端的长度是200mm至600mm或约200mm至600mm且直径是2mm至15mm或约2mm至15mm。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的注射装置,其中所述细长型护套从其近端到远端的长度是250至400mm或约250至400mm且直径是4mm至12mm。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的注射装置,其中所述细长型护套从其近端到远端的长度是至少300mm或约至少300mm且直径是至少5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或10mm或约至少5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或10mm。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的注射装置,其中暴露的注射针远端的预定长度是1mm至10mm、2mm至8mm、4mm至6mm或2mm至3mm。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的注射装置,其中所述暴露的注射针远端的预定长度小于10mm、9mm、8mm、7mm、6mm、5mm、4mm、3mm、2mm或更小。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的注射装置,其中所述预定长度小于5mm

9. 如权利要求1-8中任一项所述的注射装置,包含至少3个限位器、4个限位器或5个限位器,其中:

第二限位器是最近端的限位器且第一限位器是最远端的限位器,其他一个或多个限位器位于第一限位器与第二限位器之间;和

各限位器位于离相邻一个或多个限位器预定距离以控制针暴露不同预定长度,其中第二限位器控制针暴露其最长预定长度,由此定位器能在相邻限位器之间运动以啮合限位器

从而暴露不同预定长度的注射针。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的注射装置,其中所述限位器之间的预定距离与所暴露注射针的预定长度基本相同。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的注射装置,其中所述定位器包含锁定和释放元件,所述元件设置于定位器中以使定位器与限位器啮合。

12. 如权利要求11所述的注射装置,其中所述锁定和释放元件是弹簧,其提供相对定位器向上的力和相对连接构件向下的力以将定位器锁定入限位器,且能被压缩以从限位器中释放定位器。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的注射装置,其中所述注射针长5mm至40mm。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的注射装置,其中所述注射针是25号(gauge)至34号、25号至30号或26号至28号。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的注射装置,其中所述注射针是27号或约为27号。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒位于控制器近端或远端。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒位于控制器近端并通过注射管可操作偶联注射针,其中:

所述注射管包含近端和远端,所述近端连接注射器筒而所述远端连接注射针;和

所述控制器设置为容纳注射管,且在近端处包含开口使得注射管可操作连接注射器筒。

18. 如权利要求17所述的注射装置,其中所述注射器筒设置为连接注射管,从而注射器筒可脱离所述装置。

19. 如权利要求17或18所述的注射装置,其中所述注射器筒在其近端包含与注射器筒远端接头相容的针座,且注射管的针座连接注射器筒的接头。

20. 如权利要求17-19中任一项所述的注射装置,其中:

所述注射管固定于控制器中;

所述控制器中的连接构件包含凹处,所述凹处限定了注射管在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套的路径;和

所述连接构件可绕注射管运动。

21. 如权利要求17-20中任一项所述的注射装置,其中所述注射管直接连接注射针。

22. 如权利要求17-20中任一项所述的注射装置,其中所述注射管经偶联器与注射针间接连接,所述偶联器具有近端和远端,近端连接注射管远端而远端连接注射针近端。

23. 如权利要求17-22中任一项所述的注射装置,其中所述注射管和注射针具有相同或不同的号。

24. 如权利要求23所述的注射装置,其中:

所述注射管的直径大于注射针;

注射针是25号至34号、25号至30号或26号至28号;和

注射管是15号至25号或20号至25号。

25. 如权利要求24所述的注射装置,其中所述注射针是27号或约是27号且注射管是21号或约是21号。

26. 如权利要求22-25中任一项所述的注射装置,其中所述偶联器不透明或透明。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的注射装置,其中所述护套不透明或透明

28. 如权利要求26或27所述的注射装置,其特征在于:

所述护套不透明;

所述偶联器透明;和

所述护套包含设置于该护套中的窗口以观察偶联器。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的注射装置,所述装置包含:

a) 注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;

b) 柱塞,其设置为由装置操作者控制并在注射器筒内运动以从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;

c) 可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路,其中:

所述注射针通过注射管可操作偶联注射器筒,所述注射管包含近端和远端,近端连接注射器筒而远端直接或间接连接注射针;

注射针是25号至34号且长度范围是5mm至40mm;和

注射管的直径大于注射针,其中所述注射针具有小于25号的直径并连接注射器筒;

d) 细长型护套,包含内腔并具有远端端头,所述内腔含有注射管和注射针,所述远端端头含有用于注射针的开口,其中所述护套可绕注射针运动;和

e) 用于放置护套的控制器,其中所述控制器在注射器筒和柱塞远端并包含:

外壳,包含至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;

用于注射管的腔和近端的开口,从而注射管延伸出控制器以连接注射器筒,其中所述注射管固定于控制器中;

包含连接构件的外壳内中央腔,其中:

所述控制器中的连接构件包含凹处,所述凹处限定了注射管在连接构件偶联护套的偶联处从控制器进入护套远端腔的路径;

所述连接构件设置为可在注射管周围外壳内的中央腔中运动并与护套偶联,其中护套近端偶联连接构件远端,这样连接构件的运动控制护套的运动;和

安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动以通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

30. 如权利要求17-29中任一项所述的注射装置,其中所述注射管和注射针的总长度与控制器和护套一样长。

31. 如权利要求30所述的注射装置,其中所述注射管和注射针的总长度是100mm-600mm或200mm-400mm。

32. 如权利要求1-16中任一项所述的注射装置,其中:

所述注射器筒位于控制器远端且护套内腔包含在其远端的注射器筒;和

所述注射器筒设置在所述内腔内,从而护套可绕注射器筒运动。

33. 如权利要求32所述的注射装置,其中所述护套包围注射器筒。

34. 如权利要求33所述的注射装置,其中所述护套包含窗口以观察所述注射器筒。

35. 如权利要求32所述的注射装置,其中所述护套包含开口腔,所述开口腔包含注射器筒。

36. 如权利要求35所述的注射装置,其中:

所述护套的开口腔包含设置于护套中的内衬,从而该护套可绕内衬运动;和  
注射器筒安装在开口腔内衬中。

37. 如权利要求35或36所述的注射装置,其中所述开口腔延伸护套长度。

38. 如权利要求35或36所述的注射装置,其中所述护套在其近端封闭并提供柱塞管道,开口腔存在于护套远端。

39. 如权利要求32-38中任一项所述的注射装置,其中所述柱塞可操作连接护套内腔远端的注射器筒并且被布置使得柱塞可通过控制器和在护套内腔以内运动。

40. 如权利要求32-39中任一项所述的注射装置,其中所述柱塞长于护套且长度是100mm至600mm或200mm至500mm或约100mm至600mm或200mm至500mm。

41. 如权利要求32-38中任一项所述的注射装置,其特征在于:

所述柱塞通过护套内腔中提供的辅助柱塞可操作连接注射器筒;和

所述柱塞适合与护套内腔中的辅助柱塞偶联且被布置使得所述柱塞可运动通过控制器和护套,且所述辅助柱塞可运动通过护套并设置为在注射器筒内运动,从而下按柱塞可将辅助柱塞压入注射器筒以从注射器筒中的储液罐释放液体,拉回柱塞可拉回辅助柱塞以加载液体到注射器筒的储液罐中。

42. 如权利要求39所述的注射装置,其中所述柱塞包含在其远端的接头以连接辅助柱塞近端。

43. 如权利要求41或42所述的注射装置,其中:

所述护套包含开口腔,所述开口腔包含可拆卸的注射器;和

所述可拆卸注射器包含注射器筒、辅助柱塞和注射针,所述辅助柱塞具有设置为可在注射器筒中运动的远端和偶联柱塞的近端,所述注射针可操作偶联注射器。

44. 如权利要求43所述的注射装置,其中所述护套的开口腔能包含设置于护套中的内衬,从而护套可绕内衬运动;和

可拆卸注射器安装在开口腔中的内衬中。

45. 如权利要求32-44中任一项所述的注射装置,其中所述控制器设置为容纳柱塞,从而柱塞可在控制器内运动,所述控制器包含:

在其近端的开口以接受柱塞;和

控制器的连接构件中的凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动。

46. 如权利要求32-45中任一项所述的注射装置,所述装置包含:

a) 注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;

b) 延伸的柱塞,其设置为由装置操作者控制并偶联辅助柱塞以在注射器筒内运动用于从注射器筒中的储液罐加载和释放液体,其中下按柱塞可将辅助柱塞压入注射器筒以从注

射器筒中的储液罐释放液体,拉回柱塞可拉回辅助柱塞以加载液体到注射器筒的储液罐中;

c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含有的液体注射入靶组织的液体通路,其中注射针是25号-34号且长度范围是5mm-40mm;

d)细长型护套,包含内腔且具有远端端头,所述内腔含有柱塞、辅助柱塞、注射器筒和注射针,所述远端端头含有用于注射针的开口,其中:

所述护套在其近端封闭并提供柱塞管道,其中所述柱塞可运动通过护套;

所述护套包含远端的开口腔,开口腔包含辅助柱塞、注射器筒和注射针,其中:

所述护套的开口腔包含设置于护套中的内衬,从而该护套可绕内衬运动;

所述辅助柱塞、注射器筒和注射针安装于开口腔内衬中;和

所述辅助柱塞、注射器筒和注射针作为单元可从开口腔脱离;

所述护套可绕柱塞、辅助柱塞、注射器筒和注射针运动;和

e)用于放置护套的控制器,包括:

外壳,包含至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;

在其近端用于接受柱塞的开口,且包含设置为容纳柱塞的腔,使得柱塞可在控制器内运动;

包含连接构件的外壳内的中央腔,其中:

所述连接构件包含凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动;

所述连接构件设置为可在外壳中央腔内运动并连接护套,其中所述护套近端偶联连接构件远端,这样连接构件的运动控制护套的运动;和

安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动以通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

47.如权利要求32-45中任一项所述的注射装置,所述装置包括:

a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;

b)延伸的柱塞,其设置为由装置操作者控制以在注射器筒内运动用于从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;

c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路,其中注射针是25号至34号且长度范围是5mm至40mm;

d)细长型护套,包含内腔且具有远端端头,所述内腔含有柱塞、注射器筒和注射针,所述远端端头含有用于注射针的开口,其中:

所述护套封闭以提供柱塞管道,其中所述柱塞可运动通过护套;

所述护套包含窗口以观察注射器筒;

所述护套可绕柱塞、注射器筒和注射针运动;和

e)用于放置护套的控制器,包含:

外壳,包含至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;

在其近端用于接受柱塞的开口,且包含设置为容纳柱塞的腔,使得柱塞可在控制器内运动;

具有连接构件的外壳内的中央腔,其中:

所述连接构件包含凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动;

连接构件设置为在可外壳中央腔内运动并偶联护套,其中所述护套近端偶联连接构件远端,这样连接构件的运动控制护套的运动;和

安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动以通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

48. 如权利要求1-47中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒透明。

49. 如权利要求1-48中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒设置为容纳0.2mL至10mL液体、0.5mL至5mL液体或0.5至2mL液体。

50. 如权利要求1-49中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒容纳至少1mL或约至少1mL或约1mL液体。

51. 如权利要求1-50中任一项所述的注射装置,其中所述注射器筒是一次性或可重复使用的。

52. 如权利要求1-51中任一项所述的注射装置,其中所述装置是一次性或可重复使用的。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的注射装置,其中所述装置用于向器官或组织递送治疗剂。

54. 如权利要求53所述的注射装置,其中所述治疗剂是生物学、化疗或基因治疗剂。

55. 如权利要求53或54所述的注射装置,其中所述治疗剂是小分子药物、前药、蛋白质、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质以及其组合或缀合物。

56. 一种在微创手术过程中向受试者组织或器官直接施用液体的方法,所述方法包括:  
将权利要求1-52中任一项所述的注射装置插入通道或套管,所述通道或套管设置为在微创手术中提供到组织或器官的入口;和

按下柱塞以将液体注射到组织中。

57. 如权利要求56所述的方法,其特征在于:

提供用于插入所述通道的装置,定位器向远端前移以啮合第一限位器从而使护套运动以将注射针包围在护套腔内;和

在下压柱塞前,定位器向近端后移以啮合第二限位器从而使护套运动以暴露注射针。

58. 如权利要求56或57所述的方法,其中所述组织或器官选自肝、脑脊髓、胰腺、心、皮肤、肾、肺、血管、骨、肌肉、子宫、子宫颈、前列腺、尿道和肠。

59. 如权利要求56-58中任一项所述的方法,其中所述液体是包含治疗剂的组合

物。

60. 如权利要求59所述的方法,其中所述治疗剂是生物学、化疗或基因治疗剂。

61. 如权利要求59或60所述的方法,其中所述组合物是药物组合物。

62. 如权利要求59-61中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是小分子药物、前药、蛋白质、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质以及其组合或缀合物。

63. 如权利要求59-62中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是基因治疗剂、化疗剂、止痛剂、消炎剂、抗微生物剂、杀阿米巴剂、杀毛滴虫剂、抗帕金森剂、抗疟疾剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、和抗关节炎剂、抗真菌剂、抗高血压剂、退热剂、抗寄生虫剂、抗组胺剂、 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂、 $\alpha$ 阻断剂、麻醉剂、支气管扩张剂、杀虫剂、杀菌剂、抑菌剂、 $\beta$ 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、心血管药、避孕剂、减充血剂、利尿剂、镇静剂、诊断剂、电解质剂、安眠药、激素类药剂、抗高血糖剂、肌肉松弛剂、肌肉收缩剂、眼药、拟副交感神经药、精神强奋剂、镇静药、拟交感神经药、镇定剂、尿剂、阴道剂、杀病毒剂、维生素剂、非甾体抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂、醇或睡眠诱导剂。

64. 如权利要求59-63中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是选自以下的多肽:酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原和过敏原。

65. 如权利要求59-64中任一项所述的方法,其中所述治疗剂是用于基因治疗的核酸分子,且所述核酸分子编码多肽。

66. 如权利要求65所述的方法,其中所编码的多肽是酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原和过敏原。

67. 如权利要求65或66所述的方法,其中所编码的多肽选自腺苷脱氨酶、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CTFR)、加硫酶、拉罗尼酶、N-乙酰半乳糖胺6-硫酸酯酶、苯丙氨酸氨裂解酶、酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、伊米苷酶、阿糖苷酶 $\alpha$ 、促甲状腺素、生长激素、胰岛素、甲状腺激素、红细胞生成素(EPO)、白介素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-12、IL-18、Fms相关的酪氨酸激酶3(fIt3)、神经纤毛蛋白-2(NP2)、骨形态发生蛋白(BMP)、表皮生长因子(EGF)、红细胞生成素(EPO)、成纤维细胞生长因子(FGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板来源的生长因子(PDGF)、转化生长因子 $\alpha$ 或 $\beta$ 、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、FGFR拮抗剂(sFGFR)、转化生长因子受体(TGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、纤溶酶原激活剂、尿激酶、因子VIII、因子IX、血管假性血友病因子、生长激素、金属蛋白酶血小板反应蛋白基序1(METH-1)、METH-2、色氨酰tRNA合成酶(TrpRS)片段、增殖蛋白相关蛋白、催乳激素片段、色素上皮细胞来源的因子(PEDF)、血管抑制因子、血管抑素、内皮抑素、kininostatin、纤维蛋白原-E片段、血小板反应蛋白、肿瘤抑素、血管能抑素、休眠蛋白、可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sFIt-1)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFIk)、可溶性神经纤毛蛋白1(sNRP1)、干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白10(IP-10)、血小板因子4(PF-4)、Gro- $\beta$ 、可溶性ephrinB受体4(sEphB4)、可溶性ephrinB2、IGF-1、单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)、羧肽酶

G2(CPG2)、羧酸酯酶(CA)、胞嘧啶脱氨酶(CD)、细胞色素P450(cyt-450)、脱氧胞苷激酶(dCK)、硝基还原酶(NR)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、胸苷磷酸化酶(TP)、水痘带状疱疹病毒胸苷激酶(VZV-TK)、黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(XGPRT)、天冬氨酰氨基葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、棕榈酰蛋白硫酯酶、三肽氨基肽酶、溶酶体跨膜蛋白、半胱氨酸转运蛋白、酸性神经酰胺酶、酸性 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、保护蛋白/组织蛋白酶A、酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶或葡萄糖脑苷脂酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、艾杜糖-2-硫酸酯酶、 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶、半乳糖脑苷酯酶、酸性 $\alpha$ -甘露糖苷酶、酸性 $\beta$ -甘露糖苷酶、芳香基硫酸酯酶B、芳香基硫酸酯酶A、N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶、酸性鞘磷脂酶、尼曼匹克症C1型(NPC-1)、 $\beta$ -己糖胺酶B、乙酰肝素N-硫酸酯酶、 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶(NaGIu)、乙酰-CoA: $\alpha$ 氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸硫酸酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、酸性脂肪酶、脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶、西梅脱寡肽酶、钙结合蛋白D28、小清蛋白、缺氧诱导因子1- $\alpha$ (HIF1- $\alpha$ )、去乙酰化酶-2(SIRT-2)、运动神经元生存蛋白-1(SMN-1)、SMN-2、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、睫状神经营养因子(CNF)、低密度脂蛋白受体(LDLR)、脂蛋白脂肪酶(LPL)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)、UDP葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)、UGT1A1、葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶、苯丙氨酸羟化酶、支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶、延胡索乙酰乙酸水解酶、甲基丙二酰-CoA变位酶、鸟氨酸转氨甲酰酶、精氨基琥珀酸合成酶、腺苷脱氨酶、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶、生物素酶、 $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、胆色素原脱氨酶(PBDG)和p53。

68. 如权利要求59-67中任一项所述的方法,其中所述核酸分子是编码治疗性产物的治疗性核酸分子,其中递送所述核酸分子影响疾病或病症的治疗。

69. 如权利要求68所述的方法,其中所述疾病或病症选自关节炎、慢性疼痛、HIV-相关AIDS、动脉粥样硬化、再狭窄、遗传性酶缺陷、遗传性免疫缺陷、癌、逆转录病毒感染、血友病、糖尿病、肌肉萎缩症、心血管障碍、囊性纤维化、神经退行性疾病、创伤、疼痛、镰状细胞贫血、自身免疫疾病、炎性疾病和高血压。

70. 如权利要求69所述的方法,其中所述编码的多肽选自:用于治疗血友病A的因子VIII;用于治疗血友病B的因子IX;用于治疗I型糖尿病的胰岛素基因;用于治疗 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)缺陷的 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT);用于治疗血色沉着病的血色沉着病蛋白(HFE);用于治疗威尔森氏症的铜转运ATP酶2;用于治疗I型克果纳杰氏综合症的UDP葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1);用于治疗II型鸟氨酸转氨甲酰酶缺陷的鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC);用于治疗家族性高胆固醇血症的低密度脂蛋白受体(LDLR);用于治疗无纤维蛋白原血症的纤维蛋白原 $\alpha$ (FGA)、 $\beta$ (FGB)或 $\gamma$ (FGB);用于治疗糖原贮积病(GSD)Ia型的葡萄糖-6-磷酸- $\alpha$ ;用于治疗GSD Ib型的G6PT;用于治疗GSD II型(庞贝氏症)的酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶;用于治疗粘多糖病(MPSI)的 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶;用于治疗MPS IIIA的硫酸胺酶;用于治疗MPS IIIB的 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶(NaGIu);用于治疗MPS VII的 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶;用于治疗法布里病的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A;用于治疗高雪氏病的葡萄糖脑苷脂酶;用于治疗尼曼-匹克综合症的酸性鞘磷脂酶;用于治疗苯丙酮尿的苯丙氨酸羟化酶;用于治疗肝纤维化的TIMP拮抗剂或抗HSC分子;用于治疗肝缺血再灌注损伤的抗ROS分子;用于治疗阿尔茨海默病的 $\beta$ 淀粉样蛋白降解酶脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶或西梅脱寡肽酶;用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)的胰岛素生长因子1(IGF-1)、钙结合蛋白D28、小清蛋白、HIF1- $\alpha$ 、SIRT-2、VEGF、SMN-

1、SMN-2、GDNF或睫状神经营养因子(CNF);用于治疗半乳糖血症的半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶;用于治疗枫糖尿症的支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶;用于治疗酪氨酸血症1型的延胡索乙酰乙酸水解酶;用于治疗甲基丙二酸血症的甲基丙二酰-CoA变位酶;用于治疗瓜氨酸血症的精氨酸琥珀酸合成酶;用于治疗痛风和莱施-尼汉综合症的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶;用于治疗斯赖综合症的 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶;用于治疗泽尔韦格综合症的过氧化物酶体膜蛋白70kDa,用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的恩夫韦地;用于治疗联合免疫缺陷疾病(SCID)的腺苷脱氨酶(ADA);用于治疗囊性纤维化的CFTR;用于治疗急性间歇性卟啉症的胆色素原脱氨酶(PBDG);用于治疗多发性硬化的干扰素- $\beta$ ;用于治疗脂蛋白脂肪酶缺陷(LPLD)的脂蛋白脂肪酶,用于治疗癌症的p53;用于治疗癌症的内皮抑素或血管抑素,和用于治疗帕金森病的谷氨酸脱羧酶(GAD)。

71. 如权利要求65所述的方法,其中所述核酸分子编码多肽,所述多肽增加动物中的肌肉生成、增加动物中的毛发生成、增加动物中的毛生成、增加动物生长,或参与营养物合成或利用。

72. 如权利要求71所述的方法,其中所述编码的多肽选自:

增加动物中肌肉生成的多肽,肌肉生长抑制素抑制剂;

增加动物生长的多肽,生长激素IGF-1、生长激素释放因子或鸡Ski;和

参与营养物合成或利用的多肽,丝氨酸转乙酰酶和O-乙酰丝氨酸脱巯基酶。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述肌肉生长抑制素抑制剂是卵泡抑素。

74. 如权利要求65-73中任一项所述的方法,其中所述核酸分子选自DNA分子、RNA分子和适配体。

75. 如权利要求74所述的方法,其中所述核酸分子选自微RNA、小干扰RNA、核酶或和反义核酸。

76. 如权利要求65-75中任一项所述的方法,其中所述核酸在载剂中递送。

77. 如权利要求76所述的方法,其中所述载剂是脂囊泡、病毒或微生物。

78. 如权利要求76所述的方法,其中所述脂囊泡是脂质体或胶团。

79. 如权利要求76所述的方法,其中所述载剂是病毒。

80. 如权利要求79所述的方法,其中所述病毒选自腺病毒、腺相关病毒(AAV)、逆转录病毒、牛痘病毒和单纯疱疹病毒。

81. 如权利要求80所述的方法,其中所述逆转录病毒是慢病毒。

82. 如权利要求80所述的方法,其中所述病毒是腺病毒。

83. 如权利要求82所述的方法,其中所述腺病毒包含E1、E2a、E2b、E3或E4编码区中的缺失。

84. 如权利要求82或83所述的方法,其中所述血清型是2型腺病毒或5型腺病毒。

85. 如权利要求79-84中任一项所述的方法,其中所述施用的病毒量是 $10^{-1} \times 10^{12}$ 颗粒、 $10^{-1} \times 10^6$ 颗粒、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ 颗粒、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ 颗粒或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ 颗粒,或约 $10^{-1} \times 10^{12}$ 颗粒、 $10^{-1} \times 10^6$ 颗粒、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ 颗粒、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ 颗粒或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ 颗粒;或者 $10^{-1} \times 10^{12}$ pfu、 $10^{-1} \times 10^6$ pfu、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ pfu、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ pfu或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ pfu,或约 $10^{-1} \times 10^{12}$ pfu、 $10^{-1} \times 10^6$ pfu、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ pfu、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ pfu或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ pfu;或

小于 $1 \times 10^{12}$ 颗粒、 $1 \times 10^{11}$ 颗粒、 $1 \times 10^{10}$ 颗粒、 $1 \times 10^9$ 颗粒、 $1 \times 10^8$ 颗粒、 $1 \times 10^7$ 颗粒、 $1 \times 10^6$ 颗粒、 $1 \times 10^5$ 颗粒、 $1 \times 10^4$ 颗粒、 $1 \times 10^3$ 颗粒或更少；或者小于 $1 \times 10^{12}$ pfu、 $1 \times 10^{11}$ pfu、 $1 \times 10^{10}$ pfu、 $1 \times 10^9$ pfu、 $1 \times 10^8$ pfu、 $1 \times 10^7$ pfu、 $1 \times 10^6$ pfu、 $1 \times 10^5$ pfu、 $1 \times 10^4$ pfu、 $1 \times 10^3$ pfu或更少。

86. 如权利要求56-85中任一项所述的方法，其中所述受试者选自小鼠、大鼠、狗、牛、猪、绵羊、山羊、马和人。

87. 如权利要求86所述的方法，其中所述受试者是18岁以下人类儿童或人类胎儿。

88. 如权利要求56-87中任一项所述的方法，其中所述方法包括从通道中移出装置。

89. 如权利要求88所述的方法，其中在从所述通道移出所述装置前，将定位器向远端前移以啮合第一限位器，从而使护套运动以将注射针包围在护套腔内。

90. 如权利要求1-52中任一项所述的注射装置在手术过程中向器官或组织递送治疗剂中的应用。

91. 如权利要求1-52中任一项所述的注射装置，用于在手术过程中向器官或组织递送治疗剂。

92. 如权利要求90所述的应用或如权利要求91所述的用于所述应用的注射装置，其中所述手术是微创手术。

93. 如权利要求90-92中任一项所述的应用或用于所述应用的注射装置，其中所述治疗剂是核酸且所述手术实现用于基因治疗的核酸递送。

## 用于微创手术过程的注射装置和其应用

[0001] 相关申请

[0002] 要求2013年8月8日提交、题为“用于微创手术过程的注射装置和其应用”的美国临时申请号61/863,888的优先权。

[0003] 此申请涉及同日提交、题为“用于微创手术过程的注射装置和其应用”的美国专利申请序列号14/455,865,所述专利要求美国临时申请号61/863,888的优先权。

[0004] 此申请还涉及同日提交的美国申请序列号14/455,871,和同日提交的国际PCT申请号PCT/US2014/050441,各自题为“用于微创手术过程的夹具装置和其应用”,两者都要求2013年8月8日提交、题为“用于微创手术过程的夹具装置和其应用”的美国临时申请号61/863,903的优先权。

[0005] 此申请还涉及2013年2月7日提交的美国申请序列号13/815,206和2013年2月7日提交的国际PCT申请号PCT/US13/25234,各自题为“核酸递送的区室化方法和其组合物及应用”,两者都要求2012年2月7日提交、题为“核酸递送的区室化方法和其组合物及应用”的美国临时申请序列号61/633,287的优先权。

[0006] 在允许的情况下,上述各申请的主题通过引用全文纳入。

### 技术领域

[0007] 本文提供能用于微创手术包括外科手术如腹腔镜手术的注射装置,用于向靶组织或器官直接施用液体如治疗剂。

[0008] 发明背景

[0009] 包括微创手术在内的许多医疗过程可能需要向靶组织直接注射液体如治疗剂。这类过程可能需要针以远离操作者的距离经通道插入。这能引发安全问题,因为用针可能容易刺穿非靶组织和/或不经意间刺穿或刺破组织或器官。因此,需要能用于微创手术的注射装置以克服这些问题。

[0010] 参考编号列表

[0011] 下表指示所用术语和对应参考编号。各自应结合下面描述和附图参考。

[0012] 60、60'或60"-腹腔镜注射装置

[0013] 71或71'-针头护套控制器

[0014] 710-针头护套控制器外壳

[0015] 711-定位器

[0016] 711a-定位器-前方位置

[0017] 711b-定位器-中间位置

[0018] 711c-定位器-后方位置

[0019] 712-锁定和释放元件

[0020] 713-连接构件

[0021] 715-远端护套限位器

[0022] 716-近端护套限位器

- [0023] 717-控制器内腔
- [0024] 72、72'或72"-针头护套
- [0025] 72a-针头护套-覆盖位置
- [0026] 72b-针头护套-过渡位置
- [0027] 72c-针头护套-未覆盖位置
- [0028] 720-针头护套近端部分
- [0029] 723-针头护套腔
- [0030] 724-可视性窗口
- [0031] 725-可视性窗口
- [0032] 726-开口腔
- [0033] 73或73'-针头护套远端
- [0034] 733-针道
- [0035] 76-针槽
- [0036] 81-注射针
- [0037] 82-偶联构件
- [0038] 83-注射管
- [0039] 84-针座(needle hub)
- [0040] 85-针偶联器
- [0041] 900a-标准注射器-分离位置
- [0042] 900b-标准注射器-连接位置
- [0043] 910-可停驻注射器
- [0044] 910a-可停驻注射器-脱离位置
- [0045] 910b-可停驻注射器-停驻位置
- [0046] 91、91'或91"-注射器筒
- [0047] 92、92'或92"-柱塞
- [0048] 920-辅助柱塞
- [0049] 93-鲁尔接头
- [0050] 94-注射器筒基座
- [0051] 95或95'-柱塞头
- [0052] 951-柱塞接头
- [0053] 96-注射器接头内衬
- [0054] 960-柱塞静止腔
- [0055] 961-筒停驻处
- [0056] 962-筒静止腔
- [0057] 963-筒停驻处

#### 发明内容

[0058] 本文提供用于向受试者靶位点如靶组织或器官直接注射液体如治疗剂的注射装置。所述注射装置能用于微创手术,如外科手术和其他手术,例如腹腔镜手术。本文还提供

使用注射装置的方法和应用,包括用于医疗应用以治疗疾病和病症。本文提供的注射装置包括a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;b)柱塞,其设置为由装置操作者控制并在注射器筒内运动以从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路;d)细长型护套,其包括含有注射针的内腔和含有用于注射针的开口的远端,其中所述护套可绕注射针运动;和e)用于放置护套的控制器,包括含有至少第一和第二限位器的外壳以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;具有连接构件的外壳内中央腔,其中所述连接构件设置为在可外壳内中央腔中运动并偶联护套,其中所述护套近端偶联接连接构件远端以便连接构件的运动控制护套的运动;以及安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动从而通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

[0059] 在本文的任何注射装置示例中,所述细长型护套具有足够的长度和宽度以经内窥镜通道到达器官。例如,细长型护套一般从其近端到远端的长度是200mm-600mm或约200mm-600mm且直径是2mm-15mm或约2mm-15mm,通常从其近端到远端的长度是250-400mm或约250-400mm且直径是4mm-12mm。例如,细长型护套从其近端到远端的长度是至少300mm或约至少300mm且直径是至少5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或10mm或约至少5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或10mm。

[0060] 在本文注射装置的任何示例中,所述注射针远端的预定长度一般是1mm-10mm、2mm-8mm、4mm-6mm或2mm-3mm,通常小于10mm、9mm、8mm、7mm、6mm、5mm、4mm、3mm、2mm或更小。例如,所述预定长度小于5mm。

[0061] 在本文的任何注射装置示例中,所述注射装置能包括至少3个限位器、4个限位器或5个限位器,其中第二限位器是最近端的限位器且第一限位器是最远端的限位器,其他一个或多个限位器位于第一限位器与第二限位器之间;各限位器位于离相邻一个或多个限位器预定距离以控制针暴露不同预定长度,其中第二限位器控制针暴露其最长预定长度,因而定位器能在相邻限位器之间运动以啮合所述限位器从而暴露不同预定长度的注射针。一般,限位器之间的预定距离与所暴露注射针的预定长度基本相同。

[0062] 在本文的任何注射装置示例中,所述定位器能包括锁定和释放元件,所述元件设置于定位器中以啮合定位器与限位器。通常,所述锁定和释放元件是弹簧,其提供相对定位器向上的力和相对连接构件向下的力以将定位器锁定入限位器,且能压缩以从限位器中放开定位器。

[0063] 在本文的任何注射装置示例中,所述注射针通常长5mm-40mm,且是25号(gauge)-34号、25号-30号或26号-28号。例如,所述注射针是27号或约为27号。

[0064] 在本文的任何注射装置示例中,所述注射器筒位于控制器近端或远端。

[0065] 在本文提供的特定注射装置示例中,所述注射器筒位于控制器近端并通过注射管可操作偶联注射针,其中:所述注射管包括近端和远端,其中近端连接注射器筒而远端连接注射针;所述控制器设置为容纳注射管且在近端处包含开口,从而注射管延伸出控制器以连接到注射器筒。在特定示例中,所述注射器筒设置为连接注射管,从而注射器筒脱离所述装置。所述注射器筒能连接注射管,其在近端包括与注射器筒远端接头相容的针座,且注射

管的针座连接注射器筒的接头。

[0066] 在本文的特定示例中,所述注射管固定于控制器中;所述控制器中的连接构件包括凹处,所述凹处限定了注射管在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套路径;所述连接构件可绕注射管运动。在一些示例中,所述注射管直接连接注射针。在其他示例中,所述注射管经偶联器与注射针间接相联,所述偶联器具有近端和远端,近端连接注射管远端而远端连接注射针近端。所述注射管和注射针的号可相同或不同。在本文提供的特定示例中,所述注射管的外径大于注射针;注射针可以是25号-34号、25号-30号或26号-28号;注射管可以是15号-25号或20号-25号。例如,所述注射针是27号或约是27号且注射管是21号或约是21号。

[0067] 在本文的任何注射装置示例中,所述护套可不透明或透明。在本文提供的特定注射装置示例中,所述偶联器不透明或透明。在特定示例中,所述护套不透明;偶联器透明;护套包括设置于该护套中的窗口以观察偶联器。

[0068] 在本文的任何注射装置示例中,所述注射装置能包括a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;b)柱塞,其设置为由装置操作者控制并在注射器筒内运动以从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路,其中:所述注射针通过注射管可操作连接注射器筒,所述注射管包括近端和远端,近端连接注射器筒而远端直接或间接连接注射针;注射针是25号-34号且长度范围是5mm-40mm;注射管的直径大于注射针,后者具有小于25号的直径并连接注射器筒;d)细长型护套,其包括含注射管和注射针的内腔并具有含用于注射针的开口的远端,其中所述护套可绕注射针运动;和e)用于放置护套的控制器,其中所述控制器在注射器筒和柱塞远端并包括:外壳,包括至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;用于注射管的腔和近端开口,从而注射管延伸出控制器以连接到注射器筒,其中所述注射管固定于控制器;具有连接构件的外壳内中央腔,其中:所述控制器中的连接构件包括凹处,所述凹处限定了注射管在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套远端腔的路径;所述连接构件设置为可在注射管周围外壳内的中央腔中运动并偶联护套,其中护套近端偶联连接构件远端以便连接构件的运动控制护套的运动;安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动从而通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

[0069] 在本文提供的一些示例中,所述注射管和注射针的总长度与控制器和护套一样长。例如,所述注射管和注射针的总长度可以是100mm-600mm或200mm-400mm。

[0070] 在本文提供的一些注射装置示例中,所述注射器筒位于控制器远端且护套内腔包括在其远端的注射器筒;所述注射器筒设置在腔内,从而护套可绕注射器筒运动。在特定示例中,所述护套包围注射器筒。在特定示例中,所述护套可包括窗口以观察所述注射器筒。在特定示例中,所述护套包括含注射器筒的开口腔,其中所述护套的开口腔包括设置于护套中的内衬,从而该护套可绕内衬运动;注射器筒安装在开口腔内衬中。在一些示例中,所述开口腔延伸护套长度。所述护套能在其近端封闭并提供柱塞管道,开口腔在护套远端存

在。

[0071] 在本文提供的一些示例中,所述柱塞延伸成与护套内腔远端的注射器筒啮合并排列,从而柱塞可通过控制器和在护套内腔以内运动。

[0072] 在本文提供的一些示例中,所述柱塞长于护套且长度是100mm-600mm或200mm-500mm或约100mm-600mm或200mm-500mm。

[0073] 在本文提供的一些示例中,所述柱塞可操作连接护套内腔中提供的辅助柱塞;柱塞延伸成与护套内腔中的辅助柱塞啮合并排列,从而柱塞可运动通过控制器和护套,辅助柱塞可运动通过护套并设置为在注射器筒内运动,其中下按柱塞可将辅助柱塞压入注射器筒以从注射器筒中的储液罐释放液体,拉回柱塞可拉回辅助柱塞以加载液体到注射器筒的储液罐中。在特定示例中,所述柱塞包括在其远端的接头,与辅助柱塞近端连接。所述护套能包括含可拆卸注射器的开口腔;所述可拆卸注射器包括注射器筒、辅助柱塞和注射针,所述辅助柱塞具有设置为可在注射器筒中运动的远端和偶联柱塞的近端,所述注射针可操作连接注射器。所述护套的开口腔能包括设置于护套中的内衬,从而护套可绕内衬运动;可拆卸注射器安装在开口腔内衬中。在特定示例中,所述控制器设置为容纳柱塞,从而柱塞可在控制器内运动,所述控制器包括:在其近端的开口以接受柱塞;控制器连接构件的凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动。

[0074] 在本文提供的一些示例中,所述注射装置包括a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;b)延伸的柱塞,其设置为由装置操作者控制并连接辅助柱塞以在注射器筒内运动用于从注射器筒中的储液罐加载和释放液体,其中下按柱塞可将辅助柱塞压入注射器筒以从注射器筒中的储液罐释放液体,拉回柱塞可拉回辅助柱塞以加载液体到注射器筒的储液罐中;c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路,其中注射针是25号-34号且长度范围是5mm-40mm;d)细长型护套,其包括含柱塞、辅助柱塞、注射器筒和注射针的内腔且具有含用于注射针的开口的远端,其中:所述护套在其近端封闭并提供柱塞管道,其中所述柱塞可运动通过护套;护套包括远端的开口腔,开口腔包括辅助柱塞、注射器筒和注射针,其中:所述护套的开口腔包括设置于护套中的内衬,从而该护套可绕内衬运动;辅助柱塞、注射器筒和注射针安装于开口腔内衬中;辅助柱塞、注射器筒和注射针作为单元可从开口腔脱离;护套可绕柱塞、辅助柱塞、注射器筒和注射针运动;和e)用于放置护套的控制器,其包括:外壳,包括至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;在其近端的开口,用于接受柱塞且包括设置为容纳柱塞的腔,使得柱塞可在控制器内运动;具有连接构件的外壳内中央腔,其中:所述连接构件包括凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动;连接构件设置为在可外壳中央腔内运动并偶联护套,其中所述护套近端偶联连接构件远端以便连接构件的运动控制护套的运动;安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动从而通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

[0075] 在本文提供的一些示例中,所述注射装置包括a)注射器筒,其中所述注射器筒提供储液罐;b)延伸柱塞,其设置为由装置操作者控制以在注射器筒内运动用于从注射器筒中的储液罐加载和释放液体;c)可操作偶联注射器筒的注射针,在按下柱塞时提供注射器筒所含液体注射入靶组织的液体通路,其中注射针是25号-34号且长度范围是5mm-40mm;d)细长型护套,其包括含柱塞、注射器筒和注射针的内腔且具有含用于注射针的开口的远端,其中:所述护套封闭以提供柱塞管道,其中所述柱塞可运动通过护套;护套包括窗口以观察注射器筒;护套可绕柱塞、注射器筒和注射针运动;和e)用于放置护套的控制器,其包括:外壳,包括至少第一和第二限位器以控制注射针暴露并且所述第一和第二限位器在外壳内以彼此间隔预定距离提供;在其近端的开口,用于接受柱塞且包括设置为容纳柱塞的腔,使得柱塞可在控制器内运动;具有连接构件的外壳内中央腔,其中:所述连接构件包括凹处,所述凹处限定了柱塞在连接构件偶联护套的连接处从控制器进入护套内腔的路径,其中所述柱塞和连接构件相对于彼此独立运动;连接构件设置为在可外壳中央腔内运动并偶联护套,其中所述护套近端偶联连接构件远端以便连接构件的运动控制护套的运动;安装于外壳内的定位器,其设置为在外壳限位器之间向控制器远端前移和向控制器近端后移,其中所述定位器可操作连接连接构件以引导连接构件以相同方向运动,其中定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动从而通过用于注射针的开口暴露不超过预定长度的注射针远端以注射入组织。

[0076] 在本文提供的一些示例中,所述注射器筒可透明并设置为容纳0.2mL -10mL液体、0.5mL-5mL液体或0.5-2mL液体。例如,所述注射器筒容纳至少或约至少或约1mL液体。所述注射器筒可以是一次性或可重复使用。

[0077] 在本文提供的任何注射装置示例中,所述装置可以是一次性或可重复使用。该装置用于向器官或组织递送治疗剂。所述治疗剂可以是生物学、化疗或基因治疗剂。例如,所述治疗剂是小分子药物、前药、蛋白、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质及其组合或缀合物。

[0078] 本文还提供在微创手术中向受试者组织或器官直接施用液体的方法,包括:将本文提供的任何注射装置插入通道或套管,所述通道或套管设置为在微创手术中提供组织或器官入口;并按下柱塞以注射液体到组织中。本文提供的方法包括提供装置以将定位器插入通道,将所述定位器向远端前移以啮合第一限位器,从而使护套运动以将注射针包围在护套腔内;并且在下压柱塞前,定位器向近端后移以啮合第二限位器从而使护套运动暴露注射针。在本文提供的任何方法中,所述组织或器官选自肝、脑脊髓、胰腺、心、皮肤、肾、肺、血管、骨、肌肉、子宫、子宫颈、前列腺、尿道和肠。

[0079] 在本文提供的任何方法中,所述液体是含治疗剂的组合物,所述治疗剂可以是生物学、化疗或基因治疗剂。在本文提供的任何方法中,所述组合物是药物组合物。

[0080] 在本文提供的任何方法中,所述治疗剂是小分子药物、前药、蛋白、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质及其组合或缀合物。例如,所述治疗剂可以是基因治疗剂、化疗剂、止痛剂、消炎剂、抗微生物剂、杀阿米巴剂、杀毛滴虫剂(trichomonocidal agent)、抗帕金森剂、抗疟疾剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗关节炎剂、抗真菌剂、抗高血压剂、退热剂、抗寄生虫剂、抗组胺剂、 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂、 $\alpha$ 阻断剂、麻醉剂、支气管扩张剂、杀

虫剂、杀菌剂、抑菌剂、 $\beta$ 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、心血管药、避孕药、减充血剂、利尿剂、镇静剂、诊断剂、电解质剂、安眠药、激素类药剂、抗高血糖剂、肌肉松弛剂、肌肉收缩剂、眼药、拟副交感神经药、精神强奋剂、镇静药、拟交感神经药、镇定剂、尿剂、阴道剂、杀病毒剂、维生素剂、非甾体抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂、醇或睡眠诱导剂。所述治疗剂可以是选自以下的多肽：酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原或过敏原。

[0081] 在本文提供的任何方法中，所述治疗剂可以是用于基因治疗的核酸分子，所述核酸分子能编码多肽。编码的多肽可以是酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原和过敏原。例如，编码的多肽可以是腺苷脱氨酶、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CTFR)、加硫酶、拉罗尼酶、N-乙酰半乳糖胺6-硫酸酯酶、苯丙氨酸氨裂解酶、酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、伊米苷酶、阿糖苷酶 $\alpha$ 、促甲状腺素、生长激素、胰岛素、甲状腺激素、红细胞生成素(EPO)、白介素-1(1L-1)、1L-2、1L-3、1L-4、1L-5、1L-7、干扰素- $\alpha$ (1FN- $\alpha$ )、1FN- $\beta$ 、1FN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)、1L-12、1L-18、Fms相关的酪氨酸激酶3(f1t3)、神经纤毛蛋白-2(NP2)、骨形态发生蛋白(BMP)、表皮生长因子(EGF)、红细胞生成素(EPO)、成纤维细胞生长因子(FGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板来源的生长因子(PDGF)、转化生长因子 $\alpha$ 或 $\beta$ 、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、FGFR拮抗剂(sFGFR)转化生长因子受体(TGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、纤溶酶原激活剂、尿激酶、因子V111、因子1X、血管假性血友病因子、生长激素、金属蛋白酶血小板反应蛋白基序1(METH-1)、METH-2、色氨酸tRNA合成酶(TrpRS)片段、增殖蛋白相关蛋白、催乳激素片段、色素上皮细胞来源的因子(PEDF)、血管抑制因子、血管抑素、内皮抑素、kininostatin、纤维蛋白原-E片段、血小板反应蛋白、肿瘤抑素、血管能抑素、休眠蛋白、可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sF1t-1)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFlk)、可溶性神经纤毛蛋白1(sNRP1)、干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白10(1P-10)、血小板因子4(PF-4)、Gro- $\beta$ 、可溶性ephrinB受体4(sEphB4)、可溶性ephrinB2、1GF-1、单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-TK)、羧肽酶G2(CPG2)、羧酸酯酶(CA)、胞嘧啶脱氨酶(CD)、细胞色素P450(cyt-450)、脱氧胞苷激酶(dCK)、硝基还原酶(NR)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、胸苷磷酸化酶(TP)、水痘带状疱疹病毒胸苷激酶(VZV-TK)、黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(XGPRT)、天冬氨酰氨基葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、棕榈酰蛋白硫酯酶、三肽氨基肽酶、溶酶体跨膜蛋白、半胱氨酸转运蛋白、酸性神经酰胺酶、酸性 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、保护蛋白/组织蛋白酶A、酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶或葡萄糖脑苷脂酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、艾杜糖-2-硫酸酯酶、 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶、半乳糖脑苷酯酶、酸性 $\alpha$ -甘露糖苷酶、酸性 $\beta$ -甘露糖苷酶、芳香基硫酸酯酶B、芳香基硫酸酯酶A、N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶、酸性鞘磷脂酶、尼曼匹克症C1型(NPC-1)、 $\beta$ -己糖胺酶B、乙酰肝素N-硫酸酯酶、 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶(NaGlu)、乙酰-CoA: $\alpha$ 氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、酸性脂肪酶、脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶、西梅脱寡肽酶、钙结合蛋白D28、小清蛋白、缺氧诱导因子1- $\alpha$ (HIF1- $\alpha$ )、去乙酰化酶-2(SIRT-2)、运动神经元生存蛋白-1(SMN-1)、SMN-2、胶质细胞源性

神经营养因子(GDNF)、睫状神经营养因子(CNF)、低密度脂蛋白受体(LDLR)、脂蛋白脂肪酶(LPL)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)、UDP葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)、UGT1A1、葡萄糖-6磷酸酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶、苯丙氨酸羟化酶、支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶、延胡索乙酰乙酸水解酶、甲基丙二酰-CoA变位酶、鸟氨酸转氨甲酰酶、精氨基琥珀酸合成酶、腺苷脱氨酶、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶、生物素酶、 $\beta$ -葡糖脑苷脂酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、胆色素原脱氨酶(PBDG)或p53。

[0082] 在本文提供的任何方法中,所述核酸分子可以是编码治疗产物的治疗性核酸分子,其中递送核酸分子影响疾病或病症的治疗。所述疾病或病症可以是关节炎、慢性疼痛、HIV-相关AIDS、动脉粥样硬化、再狭窄、遗传性酶缺陷、遗传性免疫缺陷、癌、逆转录病毒感染、血友病、糖尿病、肌肉萎缩症、心血管障碍、囊性纤维化、神经退行性疾病、创伤、疼痛、镰状细胞贫血、自身免疫疾病、炎症性疾病和高血压。在特定示例中,所述核酸分子编码的多肽可以是:用于治疗血友病A的因子V111;用于治疗血友病B的因子1X;用于治疗1型糖尿病的胰岛素基因;用于治疗 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)缺陷的 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT);用于治疗血色沉着病的血色沉着病蛋白(HFE);用于治疗威尔森氏症的铜转运ATP酶2;用于治疗1型克果纳杰氏综合征的UDP葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1);用于治疗11型鸟氨酸转氨甲酰酶缺陷的鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC);用于治疗家族性高胆固醇血症的低密度脂蛋白受体(LDLR);用于治疗无纤维蛋白原血症的纤维蛋白原 $\alpha$ (FGA)、 $\beta$ (FGB)或 $\gamma$ (FGB);用于治疗糖原贮积病(GSD)1a型的葡萄糖-6-磷酸- $\alpha$ ;用于治疗GSD 1b型的G6PT;用于治疗GSD 11型(庞贝氏症)的酸性 $\alpha$ -葡糖苷酶;用于治疗粘多糖病(MPS1)的 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶;用于治疗MPS 111A的硫酸胺酶;用于治疗MPS 111B的 $\alpha$ -N-乙酰葡糖胺糖苷酶(NaGlu);用于治疗MPS V11的 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶;用于治疗法布里病的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A;用于治疗高雪氏病的葡糖脑苷脂酶;用于治疗尼曼-匹克综合征的酸性鞘磷脂酶;用于治疗苯丙酮尿的苯丙氨酸羟化酶;用于治疗肝纤维化的TIMP拮抗剂或抗HSC分子;用于治疗肝缺血再灌注损伤的抗ROS分子;用于治疗阿尔茨海默病的 $\beta$ 淀粉样蛋白降解酶脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶或西梅脱寡肽酶;用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)的胰岛素生长因子1(IGF-1)、钙结合蛋白D28、小清蛋白、HIF1- $\alpha$ 、SIRT-2、VEGF、SMN-1、SMN-2、GDNF或睫状神经营养因子(CNF);用于治疗半乳糖血症的半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶;用于治疗枫糖尿症的支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶;用于治疗酪氨酸血症1型的延胡索乙酰乙酸水解酶;用于治疗甲基丙二酸血症的甲基丙二酰-CoA变位酶;用于治疗瓜氨酸血症的精氨基琥珀酸合成酶;用于治疗痛风和莱施-尼汉综合征的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶;用于治疗斯赖综合征的 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶;用于治疗泽尔韦格综合征的过氧化物酶体膜蛋白70kDa,用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的恩夫韦地;用于治疗联合免疫缺陷疾病(SC1D)的腺苷脱氨酶(ADA);用于治疗囊性纤维化的CFTR;用于治疗急性间歇性卟啉症的胆色素原脱氨酶(PBDG);用于治疗多发性硬化的干扰素- $\beta$ ;用于治疗脂蛋白脂肪酶缺陷(LPLD)的脂蛋白脂肪酶,用于治疗癌症的p53;和用于治疗帕金森病的谷氨酸脱羧酶(GAD)。

[0083] 例如,所述核酸分子能编码治疗癌的蛋白。例如,所述癌可以是实体瘤,包括但不限于乳腺癌、黑素瘤、头颈癌、结肠癌、肾癌和肉瘤。这类癌能用抑制血管生成的任何分子治疗。因此,核酸分子可编码抑制血管生成的蛋白质,包括但不限于内皮抑素、血管抑素、血管抑制素、血小板反应蛋白-1、金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)、可溶性血管内皮生长因子

(VEGF)受体和血管形成抑制素(钙网蛋白片段)。这种抗血管生成剂还能用于治疗其他血管生成疾病或病症,如眼病。

[0084] 在本文提供的任何方法中,所述核酸分子编码多肽,其增加动物中的肌肉生成、增加动物中的毛发生成、增加动物中的毛生成、增加动物生长,或参与营养物合成或利用。例如,编码的多肽可以是:增加动物中肌肉生成的多肽即肌肉生长抑制素抑制剂,增加动物生长的多肽即生长激素IGF-1、生长激素释放因子或鸡Ski,或参与营养物合成或利用的多肽即丝氨酸转乙酰酶和O-乙酰丝氨酸脱巯基酶。在特定示例中,所述肌肉生长抑制素抑制剂是卵泡抑素。

[0085] 在本文提供的任何方法中,所述核酸分子可以是DNA分子、RNA分子或适配体。例如,所述核酸分子可以是微RNA、小干扰RNA、核酶或、反义核酸。所述核酸能在载剂中递送,所述载剂可以是脂囊泡、病毒或微生物。例如,脂囊泡可以是脂质体或胶团。在其他示例中,所述载剂是病毒,且所述病毒可以是腺病毒、腺相关病毒(AAV)、逆转录病毒、牛痘病毒或单纯疱疹病毒。所述逆转录病毒可以是慢病毒。在特定示例中,所述病毒是腺病毒,且腺病毒能包括E1、E2a、E2b、E3或E4编码区中的缺失并具有2型腺病毒或5型腺病毒的血清型。在本文提供的一些方法示例中,施用的病毒量可以是 $10^{-1} \times 10^{12}$ 颗粒、 $10^{-1} \times 10^6$ 颗粒、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ 颗粒、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ 颗粒或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ 颗粒或约 $10^{-1} \times 10^{12}$ 颗粒、 $10^{-1} \times 10^6$ 颗粒、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$ 颗粒、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$ 颗粒或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$ 颗粒;或者 $10^{-1} \times 10^{12}$  pfu、 $10^{-1} \times 10^6$  pfu、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$  pfu、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$  pfu或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$  pfu或约 $10^{-1} \times 10^{12}$  pfu、 $10^{-1} \times 10^6$  pfu、 $1 \times 10^3 - 1 \times 10^{12}$  pfu、 $1 \times 10^6 - 1 \times 10^{10}$  pfu或 $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$  pfu;或者小于 $1 \times 10^{12}$  颗粒、 $1 \times 10^{11}$  颗粒、 $1 \times 10^{10}$  颗粒、 $1 \times 10^9$  颗粒、 $1 \times 10^8$  颗粒、 $1 \times 10^7$  颗粒、 $1 \times 10^6$  颗粒、 $1 \times 10^5$  颗粒、 $1 \times 10^4$  颗粒、 $1 \times 10^3$  颗粒或更少;或者小于 $1 \times 10^{12}$  pfu、 $1 \times 10^{11}$  pfu、 $1 \times 10^{10}$  pfu、 $1 \times 10^9$  pfu、 $1 \times 10^8$  pfu、 $1 \times 10^7$  pfu、 $1 \times 10^6$  pfu、 $1 \times 10^5$  pfu、 $1 \times 10^4$  pfu、 $1 \times 10^3$  pfu或更少。

[0086] 在本文提供的任何方法中,所述受试者可以是小鼠、大鼠、牛、猪、绵羊、山羊、马和人。例如,所述受试者是18岁以下人类儿童或人类胎儿。

[0087] 在本文提供的任何方法中,包括从通道中移出装置,其中在从通道中移出装置前,将定位器向远端前移以啮合第一限位器,从而使护套运动以将注射针包围在护套腔内。

[0088] 附图简要说明

[0089] 本文所述附图仅用于阐明选定实施方式而不是所有可能的实施,且不意在限制本公开的范围。

[0090] 图1A和1B描述标准注射器注射装置。图1A显示注射装置的示范性实施方式的透视图,所述装置在装置近端包含标准注射器。图1B阐明注射器筒与针头护套控制器的连接。

[0091] 图2显示集成式注射器注射装置的示范性实施方式的透视图,其中注射器筒在装置远端整合到针头护套腔中。

[0092] 图3显示可停驻注射器注射装置示范性实施方式的透视图,其中含辅助柱塞、注射器筒和注射针的注射器适合停驻于装置远端针头护套腔内的注射器接头。

[0093] 图4A-C阐明注射装置的针头护套在覆盖与未覆盖位置之间的运动,由操作者控制。图4A的鸟瞰图显示定位器位置趋向远端,从而针头护套处于覆盖位置。图4B的鸟瞰图显示处于中间或居中位置的定位器,处于过渡位置的针头护套在覆盖与未覆盖位置之间运

动。图4C的鸟瞰图显示定位器位置趋向近端,从而针头护套处于未覆盖位置。

[0094] 图5是图1A和1B所示装置的针头护套控制器的放大剖视图。

[0095] 图6是图2所示装置的针头护套控制器的放大剖视图。

[0096] 图7是图3所示装置的针头护套控制器的放大剖视图。

[0097] 图8A-8B显示图1A和1B所示装置的针头护套顶部的放大剖视图。图8A显示处于覆盖位置的针头护套。图8B显示处于未覆盖位置的针头护套。

[0098] 图9A-9D显示图1A和1B所示装置的针头护套的放大透视图。图9A阐述无窗针头护套轴中处于覆盖位置的针头护套。图9B阐述无窗针头护套轴中处于未覆盖位置的针头护套。图9C用可视性窗口阐明针状轴中处于覆盖位置的针头护套。图9D用可视性窗口阐明针状轴中处于未覆盖位置的针头护套。

[0099] 图10A-10D描述图2所示装置的放大图。图10A是处于覆盖位置的针头护套的剖视图。图10B是处于未覆盖位置的针头护套的剖视图。图10C是处于覆盖位置的针头护套的透视图。图10D是处于未覆盖位置的针头护套的透视图。

[0100] 图11A-11D描述图3所示装置的放大图。图11A是装置远端的透视图,显示注射器接头腔和注射器接头,可停驻注射器处于脱离位置。图11B是装置远端的透视图,可停驻注射器停驻于注射器接头且针头护套处于覆盖位置。图11C是装置远端的透视图,可停驻注射器停驻于注射器接头且针头护套处于未覆盖位置。图11D是装置远端的透视图,可停驻注射器停驻于注射器接头,针头护套处于未覆盖位置且可停驻注射器柱塞处于按压位置。

[0101] 对应的参考数字指示附图数个视图中的对应部分。对于和用给定数字最初指定部分类似但不相同的部分,采用初始数字的上撇号(')。小写参考数字(如a、b等)指相同部分,但位置或状态不同。

[0102] 发明详述

[0103] A. 定义

[0104] B. 注射装置

[0105] 1. 标准注射装置

[0106] 2. 集成式注射装置

[0107] 3. 可停驻注射装置

[0108] C. 应用和用途

[0109] 1. 治疗疾病和紊乱

[0110] D. 实施例

[0111] A. 定义

[0112] 除非另有定义,本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常理解相同的含义。除非另有说明,本文完整公开内容提及的所有专利、专利申请、公开的申请和出版物、Genbank序列、数据库、网站和其他发表材料通过引用全文纳入。在有多种定义用于本文术语的情况下,此章节的那些优先。提到URL或其他这类标识符或地址时,应理解这类标识符可变化且因特网上的特定信息可能变化不定,但通过网络搜索能发现等价信息。其中的引用证实这些信息的可得性和公开传播。

[0113] 如本文所用,提及“微创外科手术”或“微创手术”,有时也称为内窥镜检查,指比用于相同目的的开放手术侵入性更小的任何手术(外科手术或其他)。微创手术经皮肤或经体

腔或解剖开口完成。手术一般涉及使用适于该手术的装置,如关节镜装置(用于关节和脊柱)或腹腔镜检查设备(用于腹部外科手术)。微创手术能通过经内窥镜或大型显示板间接观察手术区来完成,可包括手动或遥控操作仪器。微创手术示例是腹腔镜检查。其他微创手术包括但不限于屈光手术、经皮穿刺手术、关节镜手术、冷冻手术、显微手术、洞眼手术、胸腔镜手术、血管内手术(如血管成形术)、冠状动脉导管插入术、立体定位手术、影像导航手术和超声引导下经皮穿刺注射无水乙醇治疗。

[0114] 本文所用的“腹腔镜检查”或“腹腔镜手术”指微创手术,其中腹部手术通过小切口进行。切口通常长5毫米(mm)-20mm。切开一个或多个切口,将一般直径为5mm-12mm的腹腔镜通道插入切口内。腹腔镜手术器械经腹腔镜通道插入或取出。

[0115] 本文所用的内窥镜指能引入体内以看到其内在部分的仪器。“腹腔镜”指能引入腹部以看到其内在部分的仪器。

[0116] 本文所用的“内窥镜通道”指插入切口用于微创手术的医疗器械,其提供允许微创设备穿过皮肤或体腔的通路。关于腹腔镜检查,“腹腔镜通道”是插入切口用于腹腔镜手术的医疗器械,其提供允许腹腔镜检查设备穿过皮肤进入腹腔的通路。

[0117] 如本文所用,用于微创手术的设备是足够长和窄的设备以允许在微创手术中进入组织或器官。

[0118] 如本文所用,腹腔镜检查设备是足够长和窄的设备以允许在微创手术中进入组织或器官。

[0119] 本文所用的注射装置指能用于递送液体到身体或其腔如组织或器官或其部分的装置。所述装置一般包含装有柱塞和空心针的空心筒或注射器,用于穿透靶标。出于本文目的,注射装置能用于微创手术,如腹腔镜外科手术或手术。

[0120] 本文所用的直接注射指直接给入靶标的注射,例如直接给入组织或器官或其部分。

[0121] 本文所用的器官或组织指行使特定功能的受试者身体不同部分。组织一般是聚集到一起形成专门功能的专门细胞组。例如,肌肉组织是能收缩的特殊组织。器官由行使某一功能的组织构成。器官示例包括但不限于眼、耳、肺、肝、肾、心或皮肤。

[0122] 本文所用的“一部分组织或器官”指受试者身体的部分组织或器官。所述部分可以是组织或器官的区、区段、叶、片段或其他部分。所述一部分能与剩余组织或器官分开运动或分离。其也是足以实现药剂递送的部分。确定足以实现药剂递送的合适尺寸的组织或器官部分在本领域技术范围内,且其取决于特定器官、所治疗适应症、剂量、受试者尺寸和其他参数。通常,一部分组织或器官的体积为至少约 $5\text{mm}^3$ 、 $10\text{mm}^3$ 或更多。例如,所述部分可以是长度范围为0.5cm-25cm、高度(或厚度)为0.5cm-20cm和/或深度为0.5cm-15cm的任何组织或器官区域。例如,一部分肝叶或区段的长度为5cm-10cm,高度为1cm-3cm且深度(从顶部开始)为1.5cm-3cm。还考虑更小区域或部分,只要该部分具有足够的尺寸以递送治疗剂或其他药剂。

[0123] 本文所用的实质指器官的组织和相关细胞部分,其行使特定器官功能并构成器官大体。因此,实质是器官的主要基本功能组织。这些包括上皮组织、肌肉组织、神经组织和其相关细胞。实质不同于基质,后者是结缔组织、血管、神经和导管。因此,实质不包括结缔组织、血管、神经和导管。例如,肝实质包括肝细胞,心脏实质包括心肌细胞如肌细胞,肾实质

包括肾元。皮肤实质是上皮。

[0124] 本文所用的“实质细胞”指组织或器官所含有或由其构成的细胞。例如，肝细胞是肝主要组织的细胞，其构成70-80%的肝质量。在肺中，实质包含75%的所有肺细胞。这些包括例如沿肺泡排列的间质成纤维细胞和上皮细胞，如1型和2型细胞（肺泡细胞）及刷细胞。在皮肤中，实质内所见细胞包括上皮细胞如角质细胞。本领域技术人员熟悉多种组织和器官及其中细胞的实质。

[0125] 本文所用的实质施用指向组织或器官的实质施用。

[0126] 如本文所用，涉及装置组件或装置的“近端”指组件或装置末端在装置应用中最接近操作装置的医学专业人士。应理解近端部分不必要是组件末端，但包括在装置应用中最接近操作装置的医学专业人士的完整组件部分。

[0127] 如本文所用，涉及装置组件或装置的“远端”指装置末端在装置应用中离医学专业人士最远。

[0128] 本文所用的“可操作”或“操作的”指2个组件时，意味着区段排列 成就预期目的协作发挥作用，如一个组件运动另一组件。

[0129] 本文所用的“啮合”指设计成接触或连接的2个构件彼此物理接触或连接的情况，采用的方式中其设计成接触或连接。例如，接头和针座如鲁尔偶联器在彼此物理连接时能啮合，采用的方式中其设计成连接。槽（如护套限位器中）和适合槽的凹口（如定位器中）在彼此物理连接时能啮合，采用的方式中其设计成接触。

[0130] 如本文所用，涉及螺纹（如鲁尔偶联器）的“内”指其外表面上含螺纹的构件。

[0131] 如本文所用，涉及螺纹（如鲁尔偶联器）的“外”指内表面上含螺纹的连接构件。

[0132] 如本文所用，涉及护套的延长指该护套相对于宽度或直径较长。延长结构允许在微创手术如腹腔镜手术或外科手术中经通道使用装置以进入体腔。

[0133] 如本文所用，涉及柱塞的延伸指柱塞近端不靠近注射器筒，从而柱塞长度扩大或增加以覆盖更大区域以便能可操作连接注射器筒。

[0134] 如本文所用，提及暴露的针长度与护套限位器间距离“基本相同”指长度和距离大抵相同或本质上相同，但可能以不显著方式略有差异。例如，若暴露的针长度比护套限位器间距离长或短不超过1mm，一般小于1mm、0.8mm、0.6mm、0.5mm、0.4mm或更少，则暴露的针长度与护套限位器间距离基本相同。

[0135] 如本文所用，涉及针头护套控制器的护套限位器指控制器中形成的开口或槽以停止或终止或防止护套运动。护套与限位器啮合不必需直接，而可以间接。例如，护套能可操作连接自身啮合限位器的组件。在本文的装置示例中，所述护套与连接构件相连，所述构件连接直接啮合限位器的定位器以停止或终止或防止护套运动。因此，所述限位器锁定护套防止运动。所述限位器以彼此不同距离放置从而护套可运动以锁定入大于一个位置（如覆盖和未覆盖位置）。

[0136] 如本文所用，涉及注射针的“覆盖”或“未覆盖位置”指护套在针上包围，从而护套不在护套钝端外延伸或暴露。

[0137] 如本文所用，涉及注射针的“未覆盖”或“未覆盖位置”指针远端在护套外延伸或暴露，且护套不包围针远端。针远端未覆盖的程度取决于具体装置（如护套限位器）。

[0138] 本文所用的轴向力指直接作用于物体轴中心的力。本文所用的轴向力沿纵轴施

加。例如,必须施加轴向力以按下或拉回柱塞。轴向力通常是压力例如按下柱塞,或拉力如拉回柱塞。

[0139] 本文所用的内腔指管状结构的内侧。管状结构可具有规则管状或圆柱形,或不规则管状或圆柱形。

[0140] 本文所用的腔指空或空心空间或者通向物体内部空区域的开口。

[0141] 本文所用的凹处指由部分物体形成的空或空心空间,其进一步从剩余部分后面构建。其可以是由包围空间的壁形成的空心空间。例如,凹处可以是在1个或2个末端有开口的槽,从而物体能通过。

[0142] 本文所用的预定长度指由装置构型设置的长度。一旦构建和设置装置,预定长度不能改变。

[0143] 本文所用的加载注射器指用液体填充注射器筒、储液罐。一般通过向装置近端后拉/回拉柱塞,来加载或填充注射器筒。

[0144] 本文所用的从注射器释放、消散、排出或喷射液体指通过按下柱塞经注射器远端排空注射器的液体内容物。

[0145] 本文所用的内衬指位于物体内部表面的单独材料层。例如,若空心管状结构具有内表面上适配稍小直径的另一空心管状结构,则内部管状结构是外部管状结构的衬里。

[0146] 本文所用的集成描述用另一部分物理封闭或包住的部分。集成部分不能与包住或封闭整合部分的部分隔离。关于集成式注射装置,注射器筒由护套封闭或包住且不能与护套隔离。

[0147] 本文所用的可停驻或可分开描述能附于、停驻、扣合或置于另一部分接头内的部分。可停驻部分能以可逆方式附着停驻、扣合或置于接头内。例如,所述部分可脱离或移出,即与该部分隔离。因此,所述部分与含停驻处或接头的其他部分非物理结合。涉及可停驻注射器注射装置时,注射器能从护套中移出或脱离。同样,涉及标准注射装置时,注射器筒能与装置分离。

[0148] 本文所用的死体积指加载到注射器筒内但不能从装置中排出且保留在注射器筒或针内的液体体积。影响死体积量的因素包括针长度、针直径和注射器筒直径。

[0149] 本文所用的注射压力指从储液罐注射液体到靶标所需的压力。所需注射压力可根据液体组成性质(如粘度)、针长度和靶位点(如硬度)而不同。

[0150] 本文所用的压降指由于诸如牵制和摩擦效应等因素,压力随着液体流过液体通路而减小。能影响压降的因素包括针长度、针直径和液体粘度。如果出现显著压降,施加于柱塞的轴向力不在针头引起充足注射压力。

[0151] 本文所用的组合物指任何混合物。其可以是溶液、悬液、液体、粉末、糊剂、水性、非水性或其任何组合。

[0152] 本文所用的液体指能流动的任何组合物。因此,液体涵盖采用半固体、糊剂、溶液、水性混合物、凝胶、洗液、乳膏形式的组合物和其他这类组合物。出于本文目的,液体一般可注射。

[0153] 本文所用的治疗剂指能产生治疗效果的试剂、制品、化合物或组合物。所述试剂、制品、化合物或组合物可包括小分子药物、前药、蛋白、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质以及其组合或缀合物。所述试剂、制品、化合物或组合物可包括一般领域已知

的其他药学上有效试剂从而有益于治疗一种或多种疾病或医疗病症。治疗剂示例如本文所述。

[0154] 本文所用的治疗效果指治疗受试者产生的效果,所述效果改变且通常是改善或缓解疾病或病症症状或者治愈疾病或病症。治疗有效量指施用受试者后引起治疗效果的组合物、分子或化合物含量。

[0155] 本文所用的“遗传治疗”或“基因治疗”包括将核酸分子如异源DNA转移到寻求这类治疗的患有疾病或病症的哺乳动物尤其是人的特定细胞、靶细胞。将DNA引入选定靶细胞以便异源DNA表达并因而生成编码的治疗产物。或者,异源DNA能以某种方式调节编码治疗产物的DNA表达,其能编码产物如肽或RNA,一定程度上直接或间接调节治疗产物的表达。遗传治疗还能用于递送编码基因产物的核酸以取代缺陷基因或补充引入其的哺乳动物或细胞生成的基因产物。引入的核酸可编码治疗化合物(如其生长因子抑制剂,或肿瘤坏死因子或其抑制剂,如受体),所述化合物一般不在哺乳动物宿主中生成或者不以治疗有效量或在治疗有用时间生成。编码治疗产物的异源DNA能在引入受折磨宿主细胞前修饰以提高或另外改变产物或其表达。

[0156] 本文所用的核酸分子指单链和/或双链多核苷酸,如脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA),以及RNA或DNA的类似物或衍生物。术语“核酸”还包括核酸类似物如肽核酸(PNA)、硫代磷酸DNA以及其他这种类似物和衍生物。核酸能编码基因产物,例如多肽、调节RNA、微RNA、小干扰RNA(siRNA)和功能性RNA。因此,核酸分子意在包括所有类型和大小的DNA分子,包括siRNA、适配体、核酶、互补DNA(cDNA)、质粒和DNA,包含修饰核苷酸及核苷酸类似物。

[0157] 本文所用的治疗性核酸是编码治疗产物或能产生治疗效果的核酸分子。所述产物可以是核酸如调节序列或基因,或能编码具有治疗活性或效果的蛋白。例如,治疗性核酸可以是核酶,反义、双链RNA,编码蛋白的核酸等。

[0158] 本文所用的“载剂”指试剂或导管如载体或构建体,其含有用于基因治疗的核酸分子且促进核酸分子进入细胞和/或其表达。因此,含核酸的载剂是施用受试者并含核酸分子的递送剂,所述核酸分子包装于其中或与之相关。载剂示例包括但不限于病毒、病毒样颗粒、微环、质粒或载体、脂质体和/或纳米颗粒。例如,载剂可包括脂质基或其他聚合物基组合物,如脂质体、胶团或反胶团,其与核酸分子或其他试剂如本文提供的非病毒载体或病毒相联以递送入宿主受试者。可用多种机械技术提高或促进载剂摄取,如电穿孔、声致穿孔或“基因枪”。

[0159] 如本文所用,涉及病毒基因组所含核酸的异源核酸(也称为外源核酸或外来核酸)指一般不由生物体或病毒体内生成但从中表达或者由生物体或病毒生成但基因座不同的核酸,或者介导或编码改变内源核酸如DNA表达的调节因子的核酸,所述改变是通过影响转录、翻译或其他可调节的生化过程。因此,异源核酸通常对引入其的生物体或病毒而言不是内源的。异源核酸可指来自同一生物体中另一病毒或来自另一生物体的核酸,包括相同物种或其他物种。然而,异源核酸可以是内源的,但其是从不同基因座表达或者其表达或序列改变的核酸(如质粒)。由此,异源核酸包括不以精确定位或位置存在的核酸分子,因为基因组中发现对应核酸分子如DNA。一般,尽管不必要,这些核酸编码一般不由生物体或病毒生成或者在其表达的病毒中采用相同方式的RNA和蛋白。异源核酸在本文中涵盖本领域技术

人员识别或视作对表达核酸的病毒而言为异源、外源或外来的任何核酸如DNA。异源核酸示例包括但不限于编码外源肽/蛋白的核酸,包括诊断和/或治疗剂。由异源核酸编码的蛋白能在病毒内表达、分泌或在病毒表面表达,所述病毒中引入异源核酸。

[0160] 本文所用的DNA构建体是单链或双链,线性或环状DNA分子,含有以自然界中尚未发现方式组合和并列的DNA区段。DNA构建体作为人操作的结果存在,且包括所操作分子的克隆和其他拷贝。

[0161] 本文所用的载体(或质粒)指用于向细胞引入异源核酸以表达或复制的独立元件。所述载体通常保持游离体状态,但能设计成影响基因或其部分整合入基因组染色体。载体包括非病毒载体,如非病毒表达载体。还考虑作为人工染色体的载体,如酵母人工染色体和哺乳动物人工染色体。载体还包括“病毒载体”或“病毒型载体”。这类载剂的选择和应用为本领域技术人员熟知。

[0162] 本文所用的表达载体包括能表达可操作连接调节序列如启动子区域的DNA的载体,和能影响这种DNA片段表达的载体。这类额外区段可包括启动子和终止子序列,可选包括一个或多个复制起点、一个或多个选择标记、增强子、多腺苷酸化信号等。表达载体一般获自质粒或病毒DNA,或能包含这2种元件。因此,表达载体指重组DNA或RNA构建体,如质粒、噬菌体、重组病毒或引入合适宿主细胞后引起克隆DNA表达的其他载体。合适表达载体为本领域技术人员熟知,包括在真核细胞和/或原核细胞中可复制的那些以及保持游离体状态的那些或整合入宿主细胞基因组的那些。

[0163] 本文所用的“病毒”指没有宿主细胞不能生长或复制的一大组感染实体中的任何一个。病毒通常包含围绕遗传物质RNA或DNA核心的蛋白外壳,但没有半透膜,仅能在活细胞中生长和增殖。病毒包括例如当含所有或部分病毒基因组的载体转导入合适细胞或细胞系以产生所述颗粒时形成的那些。所得病毒颗粒具有多种应用,包括但不限于将核酸体外或体内转入细胞。因此,病毒是包装的病毒基因组。病毒可指单一颗粒,颗粒或病毒基因组储液。

[0164] 本文所用的病毒载体指核酸载体构建体,包括至少一个具有病毒起点的元件并能包装入病毒载体颗粒或病毒。本文提及病毒载体时,若其包装入蛋白外壳内则与病毒互换使用。病毒载体颗粒或病毒能用于将DNA、RNA或其他核酸体外或体内转入细胞。病毒载体包括但不限于逆转录病毒载体、痘苗病毒载体、慢病毒载体、单纯疱疹病毒载体(如HSV)、杆状病毒载体、巨细胞病毒(CMV)载体、乳头瘤病毒载体、猿猴病毒(SV40)载体、辛德毕斯病毒载体、塞姆利基森林病毒载体、噬菌体载体、腺病毒载体和腺相关病毒(AAV)载体。例如,合适的病毒载体描述于美国专利号6,057,155、5,543,328和5,756,086。病毒载体通常包括可操作连接外源基因的工程病毒以转移(作为载剂或穿梭)外源基因到细胞内。

[0165] 本文所用的“腺病毒载体”和“腺病毒的载体”互换使用且在本领域清楚理解为指含所有或部分腺病毒基因组的多核苷酸。腺病毒载体指编码完整基因组或修饰基因组的核酸,或当转入细胞尤其是包装为颗粒时能用于引入异源核酸的核酸。腺病毒载体可采用多种形式中的任意一种,包括但不限于裸DNA,封装于腺病毒衣壳中的DNA,包装于另一病毒或病毒样形式(如单纯疱疹和AAV)的DNA,封装于脂质体的DNA,与聚赖氨酸络合、与合成聚阳离子分子络合、与转铁蛋白缀合、与化合物如PEG络合以免疫学“掩盖”分子和/或增加半衰期、或缀合非病毒蛋白的DNA。

[0166] 本文所用的“腺病毒”或“腺病毒颗粒”用于包括任意和所有能分类为腺病毒的病毒,包括任何感染人或动物的腺病毒,包含所有群、亚群和血清型。根据上下文,提及“腺病毒”可包括腺病毒载体。有至少51个血清型的腺病毒,所述腺病毒分成数个亚群。例如,A亚群包括腺病毒12、18和31型。B亚群包括腺病毒3、7、11a、11p、14、16、21、34、35和50型。C亚群包括腺病毒1、2、5和6型。D亚群包括腺病毒8、9、10、13、15、17、19、19p、20、22-30、32、33、36-39、42-49和51型。E亚群包括腺病毒4型。F亚群包括腺病毒40和41型。因此,本文所用的腺病毒或腺病毒颗粒是包装载体或基因组。出于本文目的,所述病毒通常是重组腺病毒,其基因组中含有异源核酸分子且在腺病毒载体封装于腺病毒衣壳时形成。

[0167] 腺病毒包括任意和所有能分类为腺病毒的病毒,包括任何感染人或动物的腺病毒,包含所有群、亚群和血清型。因此,本文所用的“腺病毒”和“腺病毒颗粒”指病毒本身和其衍生物,涵盖所有血清型和亚群以及天然产生和重组的形式,除非另有说明。包括感染人细胞的腺病毒。腺病毒可以是野生型或能以本领域已知或本文公开的多种方式修饰。这类修饰包括但不限于对包装于颗粒中的腺病毒基因组的修饰以形成传染性病毒。修饰示例包括本领域已知的缺失,如一个或多个E1a、E1b、E2a、E2b、E3 或E4编码区中的缺失。其他修饰示例包括腺病毒基因组中所有编码区的缺失。这种腺病毒称为“裸”腺病毒。所述术语还包括条件复制型腺病毒,这是优选在某些细胞或组织类型中复制但其他类型中程度较低或完全没有的病毒。

[0168] 如本文所用,受试者可以是脊椎动物,更特定是哺乳动物(如人、马、猫、狗、牛、猪、绵羊、山羊、小鼠、兔、大鼠和豚鼠)、鸟、爬行动物、两栖动物、鱼和任何其他动物。所述术语不指示具体年龄或性别。因此,意在涵盖成年和新生受试者,而无论性别。如本文所用,患者或受试者可交换使用且可指需要治疗剂的受试者。术语患者或受试者包括人和兽类受试者。本文公开了治疗、工业、兽医和农业(如肉类生产)应用。

[0169] 本文所用的患者指人受试者。

[0170] 本文所用的组合指2个或更多物件之间或之间的任何关联。所述组合可以是2个或更多单独物件如2种组合物或2个集合,可以是其混合物如2个或更多物件的单一混合物,或其任何变化。组合元件一般功能性关联或相关。

[0171] 本文所用的单数形式“a”、“an”和“the”包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。

[0172] 本文所用的术语“或”用于指“和/或”,除非明确表示指仅替代方案或替代方案互斥。

[0173] 本文所用的范围和量可表示为“大致”特定值或范围。大致还包括实际量。因此“大致5克”指“约5克”和“5克”。还应理解本文表示的范围包括该范围内的整数和其分数。例如,5克-20克的范围包括整数值如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20克,该范围内的分数包括但不限于5.25、6.72、8.5和11.95克。

[0174] 本文所用的“可选”或“可选地”指后面所述事件或情况确实或没有发生,该描述包括所述事件或情况发生的示例和其没有发生的示例。

[0175] B. 注射装置

[0176] 本文提供能用于微创手术如腹腔镜手术的注射装置以通过直接注射入靶基因座如直接注射入靶组织而用于递送液体如治疗剂。所述装置具有直径小的延长针头护套,且

能经内窥镜通道如腹腔镜通道、套管针或套管插入,以到达内部靶位点。本文提供的装置可将小和精确剂量的液体直接递送到靶组织,而不需要大标准注射器和开放手术。所述装置能任选递送多剂量到同一或不同靶位点。

[0177] 所述装置能用于需要直接注射试剂到靶位点的任何方法,其中进入靶位点受限,如微创手术。例如,除了腹腔镜手术,本文提供的装置还能用于在其他微创医疗或外科手术如胸腔镜手术中直接注射液体如治疗剂。如本文他处所述,可施用任何液体如治疗剂,包括但不限于蛋白、核酸、小分子、病毒、抗体或其他液体。所述装置能与其他微创手术器具联用,采用单通道或多内窥镜(如腹腔镜)手术。所述装置还能用于递送多个分开剂量到同一或不同注射位点,而不从腹腔镜通道移出装置或在移出之后。

[0178] 如下进一步所述,在装置的所有实施方式中,所述装置包括包围固定针的可运动护套。所述护套包含暴露针的开口,其中护套的运动由控制器中的限位器控制,其能通过位于控制器中限位器之间运动的定位器来调整。所述限位器放置成预定距离,从而定位器向远端的前移啮合第一限位器并使护套运动以包围护套内腔中的注射针,而定位器向近端的后移啮合第二限位器并使护套运动从而暴露不超过预定长度的注射针远端。因此,所述护套绕固定针运动且能从其包围位置缩回以暴露所需长度的针用于穿透组织或器官。暴露的特定针长度是控制器中限位器之间预定距离的函数。所述限位器还能锁定,一旦放置可防止针运动。

[0179] 控制护套运动以充分包围针或仅暴露所需针长度的能力是注射装置的特征,其允许用于直接施用实质组织或其他所需基因座。例如,通过护套包围针的能力防止不需要的针暴露,其中不需要穿透靶组织,这在装置放置用于直接注射或从受试者中取出时可能发生。同样,控制针暴露程度或长度的能力确保针不长于组织或器官厚度,从而针在注射时无法刺穿该组织或器官。

[0180] 此外,由于针固定且相对于针头护套控制器不运动,定位器仅控制针头护套的运动,而注射针和其他装置组件的位置固定,无论定位器位置如何。因此,控制可运动的护套和因有的针后退或延伸独立于柱塞的运动。这确保通过柱塞精确注射入组织而不干扰针在组织中的位置。另外,由于针固定且独立于柱塞,运动柱塞仅控制液体上拉和驱散。这意味着柱塞能在注射位点拉回以上拉液体从而测试针位置(如用于确认注射不进入血管),而不干扰针的位置。如本文所述,所述注射装置的实施方式还能包含可视性窗口(如透明注射器筒或针偶联器)以直观呈现由柱塞上拉的液体。

[0181] 本文提供的注射装置包括设置为尽可能减少死体积和/或避免压降问题的装置,这是用于微创如腹腔镜手术的注射装置的问题。因此,所述注射装置一般避免由装置注射的液体如治疗剂损失。同样,由于本文提供的注射装置设置为尽可能减少压降相关的任何问题,本文提供的注射装置也不需要过度的轴向力来按下柱塞补偿压降。因此,所述装置安全和有效使用。

[0182] 结合附图描述所述装置,包括该装置的示范性实施方式。如所示,使用带数字的上撇号(')标示表明所示或所述元件与非上撇号元件相同,除非所示或所述不同。

[0183] 所述装置一般具有2个末端,即针尖端和柱塞端。出于阐明目的,应注意描绘示范性装置时针尖端一般朝向图右侧,柱塞端一般朝向图左侧。针尖端一般描述为“远端”,而柱塞端一般描述为“近端”。术语“远端”意在指离手持装置的人最远的注射装置末端,术语“近

端”意在指离装置持有人最近的注射装置末端。如果组件描述成更“靠近”另一组件,该组件更接近近(柱塞)端。如果组件描述成更“远离”另一组件,该组件更接近远(针尖)端。

[0184] 一些注射装置组件能相对于其他组件沿纵轴以2个大方向运动。例如,组件一般可朝着近端或远端运动,或以近侧方向或远侧方向运动。移向远侧方向(针尖)的组件描述为前移,移向近侧方向(柱塞)的组件描述为后移/倒移。示范性装置还一般描绘成针头护套控制器放置成定位器上指,除了图4A-4C,所述图是俯瞰装置的鸟瞰图。一些组件如定位器能与纵轴平行运动。所述组件可以向上或向下运动。朝着针头护套控制器按压定位器被描述为下“压”而放松定位器被描述为定位器“上”移。

[0185] 在一个一般实施方式中,本文提供的注射装置或设备包括针头护套和针头护套控制器,具有可覆盖和未覆盖针尖的注射针,用作递送给靶组织液体如治疗剂储液罐的注射器筒,以及控制液体加载和释放的柱塞。针头护套一般是刚性轴,但柔性或可操纵轴也能根据应用目的来使用。

[0186] 例如,参照描述本文所提供第一示范性实施方式的图1A和1B,注射器注射装置一般用参考数字60指示,且包括针头护套72和针头护套控制器71、注射针81、注射器筒91和柱塞92。图2和图3以及下述其他图描述注射器装置的其他实施方式。例如,图2显示一般用参考数字60',指示的另一实施方式,且包括针头护套72'、针头护套控制器71'、注射针81、注射器筒91'和柱塞92'。此实施方式中,针头护套72'、针头护套控制器71'、注射器筒91'和柱塞92'与图1A和1B的实施方式基本相同,除了注射器筒91'位于装置远端并与针头护套72'组合,因而柱塞92'穿过针头控制护套控制器71'。图3显示一般用参考数字60''指示的另一实施方式,且包括针头护套72''、针头护套控制器71'、注射针81、注射器筒91''和柱塞92''。此实施方式中,针头护套72''、针头护套控制器71'、注射器筒91''和柱塞92''与图1A和1B的实施方式基本相同,除了注射器筒91''位于装置远端并适应停驻于针头护套72''内。此外,柱塞92''穿过针头护套控制器71',且进一步适应与位于针头护套控制器71'远端的辅助柱塞920关联,其中辅助柱塞920适应在注射器筒91''内运动。

[0187] 在本文所提供腹腔镜装置的所有实施方式中,腹腔镜装置的尺寸允许其经腹腔镜手术或其他微创外科手术的典型通道使用。例如,腹腔镜手术的典型通道直径是约5-10mm,仪器和装置通过所述通道进入患者。所述装置用于到达和注射入靶组织,所述靶组织通常是身体内部组织或器官,包括器官实质。装置长度足以允许经腹腔镜通道到达特定所需靶组织,而不笨重到难以控制。选择装置尺寸取决于具体用户、靶组织、所治疗受试者、施用的药剂以及技术人员水平范围内的其他因素。一般,注射装置的针头护套72、72'或72''长度足以允许腹腔镜到达感兴趣靶标,一般长度为200mm-600mm,如250-400mm,一般至少或约至少或300mm。

[0188] 在本文所提供装置的所有方面中,注射器筒91、91'或91''为圆柱形,具有能适合柱塞92、92'或92''的空心,从而柱塞可在注射器筒内来回运动。注射器能由塑料或玻璃或其他合适材料制造。一般,注射器由玻璃或塑料如聚丙烯、聚乙烯或聚碳酸酯制造。也可使用其他类型的生物相容性材料。注射器筒可在外表面包含校准刻度或标记以测量或检测液体体积。校准刻度能以任何量度标示,如立方厘米(cc)、毫升(mL)、十分之一毫升、百分之一毫升或其他量度。注射器筒的体积可由操作者根据特定应用、施用的药剂、所用装置类型和其他类似因素来选择。例如,注射器筒的体积可取决于待递送液体如治疗剂的所需量,一般是

200 $\mu$ L-10mL,更常为500 $\mu$ L-2.5mL,如至少500 $\mu$ L、1毫升(mL)、2mL、2.5mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL、10mL或更多。例如,注射器筒可以是0.5mL-20mL(即0.5cc-20cc),一般是0.5mL-3mL(即0.5cc-3cc),如至少或约1mL(即1cc)注射器。注射器筒还可有单元校准,如存在于标准胰岛素注射器上(如100单位与1mL相关联)。通常,向靶基因座递送200 $\mu$ L-600 $\mu$ L液体如治疗剂,注射器筒的体积是1mL。

[0189] 注射器筒91、91'或91''常位于注射针近侧,但能置于针头护套控制器任一侧和针头护套控制器近侧或远侧。例如,注射器筒能置于针头护套控制器近侧,或针头护套72、72'或72''内。参照附图和以下描述,在特定方面,图1A和1B显示装置60,其中注射器筒91在针头护套控制器71近端。相反,图2显示装置60',其中注射器筒91'在针头护套控制器71'远端并与其远端的针头护套组合。图3显示装置60'',其中注射器筒91''在针头护套控制器71'远端且可停驻,因而可从远端的针头护套运动。

[0190] 在需要无菌注射的情况下,注射器筒能在无菌环境如无菌手术室中加载液体如治疗剂,或可使用无菌预加载注射器。例如,无菌标准或可停驻注射器能在加载液体如治疗剂后连接装置,处于无菌环境下。其他情况下,整个装置在无菌环境中加载、操作和运转。

[0191] 柱塞位于装置近端且可运动,从而能沿着注射器筒内侧推拉。柱塞部分在注射器筒内沿着装置纵轴运动。柱塞是圆柱形以运动通过注射器筒,并由允许方便运动通过注射器筒的材料制成。例如,柱塞一般由塑料如聚丙烯或聚乙烯制成。柱塞还包括处于装置近端的头部,其可由操作柱塞的操作者方便地抓住。柱塞头能以远或近侧方向传递来自操作者的轴向力,分别引起柱塞下压和缩回。柱塞能缩回以向注射器筒加载液体如治疗剂,或下压在靶组织中注射液体如治疗剂。拉回柱塞可将液体如治疗剂或空气吸入注射器筒。推进柱塞可将空气或液体或空气压出注射器筒。柱塞还能在注射位点拉回以测试针位置。

[0192] 柱塞长度足以允许其与注射器筒内部直接或间接关联以实现驱散液体如治疗剂、或组合物或溶液通过注射器远端(和进入针或管(如果连接))。例如,在本文的一些方面,操作者可及的控制柱塞能适应在注射器筒远端放置时与辅助柱塞联用。柱塞长度可为5mm-500mm,如10mm-300mm、10mm-200mm或10mm-100mm。在一些方面,根据注射器筒关于针头护套控制器的位置,柱塞还穿过针头护套控制器。在特定方面,参照附图和一下描述,图1A和1B显示装置60,其中柱塞92是标准柱塞,尺寸调整到仅在相对于针头护套控制器位于装置近端的注射器筒91内运动。相反,图2显示装置60',其中柱塞92'延伸穿过针头护套控制器71'和针头护套中空腔,然后穿过装置远端处的注射器筒91'。另一方面,图3显示装置60'',其中柱塞92''延伸穿过针头护套控制器71'和针头护套中空腔,但不穿过装置远端处的注射器筒92''。相反,柱塞可适应辅助柱塞920,尺寸调整到仅在位于装置近端的注射器筒内运动。

[0193] 柱塞92、92'或92''能手动下压或拉回,或自动控制器能用于控制柱塞。自动或机械柱塞机构能递送数个固定或可变剂量的液体如治疗剂,需要或不从腹腔镜通道移出注射装置。例如,下压柱塞92、92'或92''的方式可包括液压组件,如机械或电子驱动活塞以及缸塞系统,其经液压管线可操作连接各柱塞92、92'或92''元件。所述装置能用于递送单剂量液体如治疗剂,或向同一患者多次注射而需不从腹腔镜通道收回该装置。多剂量可在不同注射位点递送,如果多个位点彼此相当靠近,则不必需移出腹腔镜通道。注射数个分开剂量能用不同控制方式完成,如机械控制和液压机构。例如,液压组件如机械和/或电子驱动活塞/缸塞系统或液压柱塞致动器能用于控制柱塞,其允许使用行程或力量倍增器,还允许用于

柱塞机构的柔性轴,以传递轴向力。对于多次注射,附标注射激发器用于在激发器各拉动后递送分开剂量的液体如治疗剂,例如100微升( $\mu\text{L}$ )。多次注射的剂量可固定或可变,就多次注射的剂量控制而言能采用体积控制或反馈机制。多剂量提供相比单一大剂量的优势在于其可由参数操作,如组织位置、几何参数和时间参数。

[0194] 在本文所提供装置的所有方面,所述装置包括位于针近端护套内的注射针81,且其远端可覆盖和未覆盖。注射针通常包括足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。注射针81能直接或间接连接注射器筒的远端,能允许注射器筒中的液体或溶液通过针到其远端。例如,在一些方面,注射针81能通过中间管83间接连接注射器筒,中间管83与注射针共同形成连续密封液体通路用于溶液穿过。中间管可以是塑料或金属管,通过焊接、粘合或模塑与注射针81直接或间接耦合。中间注射管83能通过针偶联器85与注射管81间接耦合。针偶联器85可由任何生物相容性和药物相容性刚性材料制成,包括金属、塑料和陶瓷,且通常由塑料如聚碳酸酯或丙烯腈丁二烯 苯乙烯(ABS)制成。任选偶联构件82能存在于针偶联器85腔内。针偶联器85通过焊接、粘合、模塑或产生安全可靠密封的其他过程与各中间注射管83和注射管81耦合。

[0195] 在一些变化中,注射器筒远端能包括与注射针81近端针座或其他中间管83相容的接头,中间管83自身连接注射针81。例如,参照图1A和如下进一步所述,注射器筒91远端能包括与中间注射管83近端针座84相容的鲁尔接头93,中间注射管83自身直接或间接连接注射针81。在本文装置的其他变化中,注射针81近端部分或连接注射针的其他中间管83直接固定于注射器筒远端并延伸出注射器筒。例如,参照图2和3,注射针81直接连接注射器筒。

[0196] 注射针81的尺寸和直径根据以下选择:插入组织的便利性、能耐受的组织损伤、液体的剪切/流动参数如粘度、液体所需的注射力和注射入速率、靶组织特性、注射后容纳于装置中的死体积量以及本领域技术人员考虑的其他因素。通常,小直径针82用于减少针插入靶组织或器官所需的力以及降低对靶组织或器官的创伤。一般,注射针81是25-34号,如25号、26号、27号、28号、29号、30号或31号,通常是27号。

[0197] 注射针81的长度取决于装置中的注射器筒构型(即注射器筒位于装置近端还是远端)。注射针81的长度还取决于针直接连接中间注射管83还是通过针偶联器85间接连接中间注射管83。这些参数可能与可耐受的压降、液体粘度、可耐受的死体积以及其他类似因素相关。例如,影响压降的因素包括针长度、针直径和液体粘度。可能需要一定量的注射压力以向特定组织递送液体如治疗剂。可能需要特定注射压力以递送某些液体组合物。所需注射压力可取决于诸如所递送液体参数等因素,如粘度、注射速率和靶组织压力。

[0198] 例如,在所述装置的一些变化中,注射针81可较长并从装置远端延伸通过护套控制器71,在该处其连接装置近端的注射器筒91。因此,注射针长度范围可为5mm-500mm或更多,如10mm-300mm。一般,在本文装置的示例中,注射针较短,这避免溶液经长针注射时可能出现的压降问题。例如,注射针长度范围一般是5mm-40mm,如10mm-40mm。例如,广泛可用的普通针长度包括例如12.7mm、25.4mm或38.1mm针。如果溶液或液体穿过需要更长通路(即注射器筒位于装置近端,如图1A和1B),仍能使用较小注射针81,但通过直接或间接连接直径较小的注射针81与直径较大的中间注射管83能防止压降。例如,如果注射针81是27号,则中间注射管可以是15号-25号,如一般20号-25号,例如21号。

[0199] 所述装置的注射针81由钝的延伸针头护套保护,所述护套能在注射前覆盖并保护

针以及在注射时拔出针。因此,在本文所提供腹腔镜注射装置的所有实施方式中,如图1A、1B、2或3所示装置,针头护套72、72'或72''改装成注射针81能覆盖和未覆盖。覆盖和拔出注射针81的能力允许装置操作者控制何时暴露注射针或何时保护注射针。例如,覆盖针能防止意外注射或穿透,损伤包括靶组织和非靶组织在内的患者组织,损坏腹腔镜手术器械如在装置插入腹腔镜通道或装置从腹腔镜通道移出期间损坏弹料密封和腹腔镜通道的阀,损坏针,液体如治疗剂在装置插入腹腔镜通道或装置从腹腔镜通道移出期间偶然滴下。在注射位点,针可未覆盖,暴露注射针81以允许针尖穿透靶组织和递送药剂到靶组织,如靶器官实质。注射针81可在注射后再次覆盖以防止在注射位点以外偶然针穿刺组织。

[0200] 特别地,针头护套72、72'或72''适应受针头护套控制器71或71'控制。针头护套控制器71或71'包括控制针头护套72、72'或72''运动的组件,连接装置近端和远端,并且是内部管道、柱塞或其他组件能在装置近端与远端之间运动的导管。针头护套控制器71或71'包括针头护套控制器外壳710,其包围针头护套控制器71或71'内部的组件和针头护套72、72'或72''近端。针头护套控制器外壳710可由任意合适弹性和刚性材料制成,如任何聚合材料,包括塑料或橡胶、金属、陶瓷、复合材料或本领域技术人员已知的其他合适材料。通常,针头护套控制器外壳710由塑料制备,包括医用级塑料如聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、或硅胶、橡胶、或丙烯酸。针头护套控制器外壳710能用本领域已知的任何技术模塑,包括压制成型、热成型或注射成型。外壳710能由单块构成,使用方法如注射成型。或者,外壳710能包括多块,其分开生产并在次级过程中相连,如用粘合剂、扣接合或其他紧固件。

[0201] 如图1A、1B、2或3所示,针头护套控制器71或71'位于针头护套72、72'或72''近侧。针头护套控制器71或71'设置为由操作者如外科医生控制和操作。针头护套控制器71或71'可具有便于操作者控制和操作装置的任何形状和尺寸。一般,针头护套控制器71或71'是圆柱形并能适合普通人的手掌。针头护套控制器71或71'的直径大于针头护套72、72'或72''的直径以容纳针头护套72、72'或72''近端。例如,所述直径可以是15mm-100mm,一般20-35mm。所述直径可均一或可变。例如,针头护套控制器71或71'外侧能渐变、波状外形、有斜面或沟槽式。针头护套控制器71或71'一般长30mm-225mm,如50mm-75mm。针头护套控制器71或71'外侧可存在任选握把以有利于操作和处理装置。

[0202] 针头护套控制器71或71'包括外部可及的定位器711,其控制针头护套72相对于注射针81的位置。如图1A、1B、3或3可见,针头护套控制器71或71'是圆柱形,具有从针头护套控制器71或71'延伸出的定位器711,从而其可由操作者达到。定位器711能与外壳710一体成型,或可以是组装期间连接外壳的分开部分。

[0203] 定位器711设置于针头护套控制器71或71'中,从而其相对于针头护套控制器71或71'可前后运动。定位器711前后运动可控制针头护套72、72'或72''在2个固定或闭锁位置即覆盖位置72a与未覆盖位置72c之间运动。覆盖时,注射针81隐藏于针头护套内,未覆盖时,注射针81暴露于针头护套外。然而,注射针81固定且相对于针头护套控制器71或71'不运动。因此,定位器711仅控制针头护套72、72'或72''的运动,而注射针81和所述装置其他组件的位置固定,无论定位器711的位置如何。然而,注射针81的相对位置随着针头护套72、72'或72''运动而变化,因为针头护套71或71'向远侧或近侧运动,隐藏或暴露注射针81。

[0204] 如图4A所示,定位器以前方711a位置定位可运动针头护套超过覆盖位置72a的注射针,从而注射针隐藏于针头护套的轴内。如图4B所示,定位器向未充分锁定向前或向后的

中间位置711b定位或运动,使针从针头护套轴之外转向过渡位置72b,针的暴露少于其最大程度或长度。如图4C所示,定位器向后方位置711c的定位使针头护套近侧移向针头护套控制器到其充分未覆盖位置72c,从而允许最大暴露注射针81。

[0205] 定位器711啮合针头护套并滑动针头护套。如图5-7可见,针头护套72、72'或72"通过定位器711的运动,由连接构件713促进。连接构件713连接针头护套72、72'或72"近端和定位器711下部。定位器711和针头护套偶联器713能通过焊接、粘合、扣接合、紧固件或其他合适方式彼此相连。连接构件713远端与针头护套72、72'或72"近端相连,从而护套相对于控制器外壳710和注射针81纵向可运动。特别地,连接构件713外的远端啮合其周围的针头护套近侧内腔723。针头护套72、72'或72"能通过焊接、粘合、扣接合、紧固件或其他合适方式与连接构件713相连。

[0206] 定位器711下部、连接构件713和针头护套72、72'或72"近端由控制器外壳710包围。参照图5-7,针头护套控制器外壳710与内部针头护套控制器腔717模制成型,717是针头护套控制器71或71'内的中空腔,具有足够长度和直径以容纳连接构件713的前后运动。然而,控制器内腔717的长度和直径常小于针头护套控制器71或71'的总长度和直径,从而限制针头护套控制器71或71'内的针头护套偶联器713运动。控制器内腔717一般纵向沿着外壳体。控制器的内部或中央腔717形状可以是任意多种形状和构型,只要其提供连接构件713滑动的追踪方式。例如,控制器内腔717可以是圆柱形或矩形。控制器内腔717还能具有均匀或不均匀形状、尺寸或直径。例如,远端和近端可具有相同直径或不同直径。

[0207] 针头护套控制器外壳710还包括断路槽以用作护套限位器715和716,其提供啮合定位器711的方法。如图5-7所示,定位器711包括从针头护套控制器71或71'突出的计划顶部或头部,在该处其能由操作者向前或向后运动。在针头护套控制器71或71'内部,定位器711机体在其侧面有凹口或另外设置为啮合护套限位器。护套限位器715和716是针头护套控制器外壳710中的槽,适合定位器的缺口体并堵住定位器711,从而其在没有外力情况下无法运动。

[0208] 定位器711设置为在护套限位器715和716中可锁定和可释放,从而当定位器啮合护套限位器时,可安全防止护套运动,但能方便地重定位以控制护套运动。例如,护套限位器能设置为产生定位器支架,从而定位器711在护套限位器内稳固且不会掉出限位器的支架外。为使定位器711移到限位器的支架外,定位器必须从支架向外物理运动,从而定位器711能重定位。为锁住定位器,定位器必须向内物理运动(朝着限位器中的槽或支架)以啮合限位器中形成的支架。因此,定位器711还能旋转向外运动(离开限位器中的槽或支架)以从护套限位器715和716中解锁,随后沿着纵轴滑动以改变位置,再次转动内移(朝着限位器中的槽或支架)以啮合并锁定入护套限位器715和716,从而锁住定位器711和针头护套72。

[0209] 或者,定位器711能包括锁定和释放元件,其有利于用护套限位器的槽锁住和放开定位器。图5显示任选的锁定和释放元件712,能纳入定位器以促进用护套限位器的槽锁住和放开定位器711。例如,锁定和释放元件712可以是弹簧或其他弹性手段。定位器711移入或适合限位器中的槽时,其通过相对定位器711的垂直向上力和相对连接构件713的向下力锁定入位置。垂直向下按压定位器711可释放锁定和释放元件712施加的垂直向上力,并从限位器中放开定位器。

[0210] 由于定位器711和连接构件713相连,定位器711的运动能控制连接构件713和针头

护套72、72'或72"的运动。因此,定位器711在护套限位器715和716之间的运动使针头护套72、72'或72"在覆盖与未覆盖位置之间运动。在其他变化中,锁定和释放机构可以是门闩或开关,能根据其机械性质选择性啮合或脱离,例如通过滑动门闩或转动附于定位器711头部的杠杆,因而使其脱离护套限位器中的凹口或其他紧固系统方式。

[0211] 例如,参照图5-7,针头护套控制器外壳710包括排列在针头护套控制器外壳710内的2个护套限位器715和716,处于定位器711近和远侧。参照图5,定位器711啮合任一护套限位器715或716时,锁定和释放元件712如弹簧能相对定位器711以垂直向上方向施力,且连接构件713以向下方向。除非通过下压定位器711相对锁定和释放元件712施力,由于锁定和释放元件712施加力,定位器711和连接构件713有以垂直方向彼此推离的趋势。向上推动定位器711的力允许定位器711锁定入远端护套限位器715或近端护套限位器716。如果垂直下压定位器711,定位器711摆脱槽并且能向前或向后纵向运动。

[0212] 图5-7显示定位器711相对于护套限位器的替代位置。例如,图5描述处于前方位置711a的定位器711,在该处其啮合或适合远端护套限位器715。定位器711啮合远端限位器715时,连接构件713纵向移到控制器内腔717内的最远位置且护套处于隐藏针尖的延伸位置。图6描述处于后方位置711c的定位器711,在该处其啮合或适合近端护套限位器716。定位器711啮合近端限位器716时,连接构件713纵向移向针头护套腔近端,从而暴露注射针。图7描述处于中间位置711b的定位器711,这是在任一护套限位器中从锁定位置松开定位器并沿纵轴滑动之后。此位置中,注射针81处于中间未覆盖位置,但未完全暴露。

[0213] 注射针81在装置远端能暴露或未覆盖的程度或长度与第一护套限位器和第二护套限位器之间沿纵轴距离相关,该距离是定位器711和因而控制护套位置的连接构件713在锁定位置之间运动的距离。例如,参照图5-7,注射针81在装置远端能暴露或未覆盖的程度或长度可与远端护套限位器715和近端护套限位器716之间的距离基本相同。然而,应理解注射针能暴露的程度或长度可能比第一和第二槽之间距离更长或更短,这是由于未覆盖时针头护套远端中的注射针远端略微凹进。例如,如果注射针81远端从处于完全覆盖位置72c的针头护套73远端凹陷,注射针能暴露的程度或长度小于第一护套限位器和第二护套限位器之间的距离。暴露程度与套限位器间距离基本相同的针仅略微凹进且不大于1mm,从而护套限位器间距离与能暴露的注射针长度之间的差异小于1mm或0.5mm或更小。例如,如果注射针81远端从处于完全覆盖位置72c的针头护套73远端略微凹进,注射针在装置远端能暴露或未覆盖的最大程度或长度是远端护套限位器715和近端护套限位器716之间的距离,减去注射针81顶部与处于完全覆盖位置的针头护套73远端之间的细小距离。

[0214] 在其他示例中,暴露或延伸的注射针长度适当短于护套限位器之间的距离。此情况下,注射针能放置成在处于未覆盖位置72c的针头护套73远端内凹陷大于1mm,且一般离处于未覆盖位置72c的针头护套73远端2mm-5mm。因此,如果注射针81远端从处于完全覆盖位置72c的针头护套73远端凹进,注射针在装置远端能暴露或未覆盖的最大程度或长度是远端护套限位器715和近端护套限位器716之间的距离,减去注射针81顶部与处于完全覆盖位置的针头护套73远端之间的距离。

[0215] 注射针81未覆盖时暴露的程度或长度可凭经验确定,且是靶组织、所治疗特定受试者、施用的药物和技术人员水平范围内其他因素的函数。例如,注射针未覆盖的程度足够长,从而针尖能穿透感兴趣靶组织实质,但不长到能容易穿过或刺穿靶组织到另一侧。通

常,暴露的注射针在未覆盖时的所需长度是2mm-10mm或约2mm-10mm,如一般5mm-10mm。例如,一般成人组织如肝具有10mm-30mm的厚度。组织厚度根据受试者结构层次可变,如年龄、身高、体重和/或组织或器官类型。因此,远端护套限位器715和近端护套限位器716之间的距离是2mm-15mm,如2mm-12mm、2mm-10mm,例如一般5mm-10mm。

[0216] 在本文注射装置的变化中,2个以上护套限位器如3、4、5或更多个护套限位器能设置到针头护套控制器外壳710内,其能各自分开啮合定位器711以锁定护套。定位器啮合最远端护套限位器使护套以最充分延伸位置锁定从而注射针完全隐藏到针头护套内。定位器啮合最近端护套限位器使护套以最充分缩回或打开位置锁定从而在针头护套外最大程度暴露注射针。其他护套限位器提供手段以改变来自充分覆盖或未覆盖位置的暴露针长度。因此,暴露的注射针81长度可用多种针头护套锁槽来改变。例如,除了近端715和远端716针头护套限位器,在近端和远端限位器之间可存在数个额外护套限位器,允许定位器711和针头护套72、72'或72"在数种不同位置锁定,暴露的注射针81长度不同。例如,控制器外壳710能包括4个沿着纵轴分开的护套限位器,距离为2mm。因此,定位器711能锁定入4种不同位置,使注射针放置成能覆盖或暴露2mm、4mm或6mm。

[0217] 连接构件713包括同样沿着外壳体纵向的中央腔,尺寸足以在穿过针头护套控制器71、71'或71"的装置组件周围独立滑动。例如,图5-7中,注射管或柱塞能跨纵轴穿过针头护套控制器内部。特别地,图5显示穿过针头护套控制器内部的中间注射管83,连接构件713包括在注射管83周围独立滑动的中央腔。注射管83在近端固定于针头护套控制器71。如图6-7所示,柱塞92'或92"分别纵向穿过针头护套控制器71'内部,连接构件713包括容纳柱塞92'或92"并且在周围独立滑动的中央腔。柱塞在针头护套控制器71'内可运动且不固定于其。腔的具体宽度或尺寸取决于穿过其的特定组件。连接构件713脱离穿过其内部中央腔的组件(如注射管或柱塞)并相对于该组件独立运动。

[0218] 在本文所提供注射装置的方面,针头护套可选具有可视窗,能直观呈现退后的液体以测试靶器官中的针位置。对于注射入具有大量脉管系统的靶器官实质,退后的液体能用于确认实质中的针位置,并避免注射入脉管系统或胆管。在注射位点,柱塞能略微拉回以取出少量液体,从而确定针是否置于血管或靶器官。一旦针81放置并穿透靶注射位点,能压下柱塞92、92'或92"以向靶位点递送注射器筒所含液体如治疗剂。

[0219] 注射器筒91、91'或91"和/或所述装置可以是一次性或可重复使用。例如,除非注射器与装置组合,注射器筒可在液体如治疗剂注射或耗尽后移出,用新加载注射器取代,或重新加载和重新连接。如果注射器筒处于腹腔镜通道外,如装置60所述,其可实现而不需从腹腔镜通道缩回装置。一些情况下,所述装置能从腹腔镜通道缩回并在一次使用后废弃。加载方法和注射器类型及所用注射器模式可凭经验确定,且是本领域技术人员考虑因素的函数,如注射目标、靶组织或器官、所需注射剂量和频率、液体如治疗剂和组合物的性质以及手术环境。

[0220] 出于阐明目的,注射装置的示范性实施方式如下所述。应理解对于所述实施方式,所述装置的一般方面和组件相同,也描述不同方面或组件。因此,除非另有注明,不同示范性实施方式的描述和上述实施方式的结构适用于注射装置的所有实施方式。另外,用注射装置以例如在微创手术中向靶组织注射液体如治疗剂的方法,同样适用于有实施方式。所用特定注射装置可凭经验确定,且是本领域技术人员考虑因素的函数,如注射目标、靶组织

或器官、所需注射剂量和频率、液体如治疗剂和组合物的性质以及手术环境。

#### [0221] 1. 标准注射装置

[0222] 图1A-B、5、8A-B和9A-D描述注射装置60和其组件及特征。图1A和1B所示注射装置包括针头护套72、针头护套控制器71、注射针81、注射器筒91和柱塞92。参照图1A,一般,注射装置的针头护套72具有足够长度以允许腹腔镜进入感兴趣靶标,一般长度为200mm-600mm,如250-400mm,且一般至少或约至少或300mm。所述装置一般沿纵轴呈圆柱形,通常在针头护套72区和柱塞92区具有较小直径,而在针头控制器71区具有较大直径。装置的针头护套72部分通常经腹腔镜通道插入。针头护套72的直径一般是3mm-12mm,常为5mm-10mm。应理解腹腔镜通道外部的装置部分可具有大于10mm的直径。例如,针头护套控制器体71可具有足够长的直径,只要其能由操作者方便地握牢或处理。针头护套控制器体71由操作者通常是外科医生控制,以操作和放置装置60,控制针头护套72并支持装置同时操作柱塞92。

[0223] 注射器筒91为圆柱形,具有适合柱塞92的空心,从而柱塞能在注射器筒内来回运动。注射器筒一般清澈透明。注射器筒91可由塑料或玻璃或其他合适材料制造,特别是由塑料如聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯或其他透明材料制造。如上所述,注射器筒91可包括外表面上的校准刻度或标记以指示筒内药剂体积。如上所述,注射器筒91的体积容量范围是0.5mL-20mL(即0.5cc-20cc),一般是0.5mL-3mL(即0.5cc-3cc),如至少或约1mL(即1cc)注射器。通常,向靶基因座递送200 $\mu$ L-600 $\mu$ L液体如治疗剂,注射器筒的体积是1mL。

[0224] 注射器筒91位于注射针81近侧,且能置于针头护套控制器71近侧。如图1A所示,注射器筒91包括与针头护套控制器71近侧针座84相容的鲁尔接头93。通过操作鲁尔接头锁定机构,注射器筒91可运动且可连接针头护套控制器71和相连针头护套72。图1A显示处于分离位置900a的注射器。因此,当上拉或加载注射器时,无菌注射器筒91能方便地使用,液体如治疗剂、组合物或其他溶液进入注射器筒。若需要,分开的无菌针能适合鲁尔接头93以允许注射器筒91加载液体如治疗剂。药剂上升进入注射器后,注射器筒91(无针)能通过注射器筒91远端鲁尔接头93和针头护套控制器71近端针座84绑定到针头护套控制器71。一些情况下,可连接用标准鲁尔接头93的预加载注射器。图1B显示注射装置60,有以连接位置900b绑定到针头护套控制器的注射器筒91。具有可运动和可连接注射器筒91的装置60的优势包括便于加载注射器筒和交换已加载注射器筒。由于标准注射器能用于连接针头护套控制器71,可使用多种注射器类型,若需要,数种不同类型的注射器能用于一个患者。在注射器必须再加载或需要额外液体的情况下,新或重新加载的注射器可方便地连接。

[0225] 柱塞92位于装置60近端且可运动,从而其能沿着注射器筒91内部推拉。柱塞92能缩回以用液体加载注射器筒91或下压以注射液体到靶组织。柱塞92还能在注射位点拉回以测试针位置。柱塞为圆柱形以穿过注射器筒91,并由允许容易穿过注射器筒的材料制成,如塑料例如聚丙烯或聚乙烯。柱塞包括装置近端的头95,其能由操作者方便抓住以操作柱塞。柱塞头95一般由塑料组成。柱塞92远端一般由硅胶或其他天然或合成橡胶制成以在注射器筒91内运动时提供注射器筒91内的密封。

[0226] 柱塞92长度足够允许其与注射器筒91内部关联以驱散液体通过注射器远端(和进入针或管(如果连接))。例如,柱塞为5cm-50cm,如5cm-30cm或10cm-20cm。拉回柱塞92可拉动液体如治疗剂或空气,推动柱塞92可将液体如治疗剂或空气压出注射器筒。柱塞能任选包括注射器筒基座94,其可相对于柱塞92协助操作注射器筒91。

[0227] 注射器筒91和/或装置60可以是一次性或可重复使用。例如,通过鲁尔接头93连接针头护套控制器71近侧的注射器筒91可在注射液体如治疗剂后移出,用新加载注射器取代,或重新加载和重新连接,需要或不需要从腹腔镜通道缩回装置。装置60能从腹腔镜通道缩回并在一次使用后废弃。

[0228] 装置60包括位于针头护套72内部的注射针81,其可在针81远端覆盖和未覆盖。参照图1A,针头护套73远端包括针道733,其在如图1B所示未覆盖时引导针到针头护套72外。如图1B所示,注射针81包含足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。

[0229] 图5描述注射器筒91和针头护套控制器71远端的放大剖视图。如图5所示,柱塞92包含在注射器筒91内,其可选包括注射器筒基座94,在该处其能可运动通过。针头护套控制器71位于针头护套72近侧。针头护套控制器71包括控制针头护套72运动的组件,连接装置近端和远端,并且是注射针81直接或间接连接中间注射管83、在装置近端与远端之间运动的导管。针头护套控制器71设置为由操作者如外科医生控制和操作。如上所讨论,针头护套控制器71具有便于操作者控制和操作装置的任何形状和尺寸,通常是圆柱形。针头护套控制器71的直径使得其能握于普通人的手掌,一般直径为20mm-100mm,长度为50mm-225mm。针头护套控制器71可选包括用于处理的外侧握把。

[0230] 如图1A-1B和图5所示,针头护套控制器71包括控制器外壳710,其包围针头护套控制器71内部的组件和针头护套72近端。如上所讨论,针头护套控制器外壳710可由任意合适弹性和刚性材料制成,如任何聚合材料,包括塑料或橡胶、金属、陶瓷、复合材料或本领域技术人员已知的其他合适材料。通常,控制器外壳710由聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、硅胶、橡胶、或丙烯酸制成。如上所讨论,外壳710能由技术人员已知的任何制造方法制备,且能作为单块制备或由2个或更多连接在一起的部分构成,如用粘合剂、扣接合或其他紧固件。

[0231] 如图1A和1B所示,针头护套控制器71包括外部可及的定位器711。如上所述,定位器711设置于针头护套控制器71中,从而其相对于针头护套控制器71可前后运动。如上所述,定位器711通过连接构件713啮合针头护套72,且能用于滑动针头护套72。此连接允许定位器711在前方或后方位置之间运动以控制针头护套在2个固定或闭锁位置即覆盖与未覆盖位置之间运动。覆盖位置保护或隐藏注射针,而未覆盖位置暴露针。

[0232] 参照图5,连接构件713连接针头护套72近端和定位器711下部。连接构件713与针头护套近端相连,从而针头护套72相对于控制器外壳710和注射针81纵向可运动。例如,连接构件713外的远端啮合其周围的针头护套72近侧内腔。控制构件713与定位器711和针头护套72的连接能通过焊接、粘合、扣接合、紧固件或其他合适方式。

[0233] 如上一般所述,连接构件713在针头护套控制器71的外壳710所含中空腔或内腔717中运动,其相对于外壳710在2个末端封闭。控制器内腔717容纳连接构件713,从而连接构件713能容易滑动或以受限方式向前或向后运动。例如,连接构件713可以是圆柱形并适合圆柱形中空内腔717。如图5所示和如下进一步所讨论,连接构件713包括内部中空腔以适合通过的注射管83。

[0234] 连接构件713的运动由定位器711控制。如图1A、1B和5所示,定位器711包括从针头护套控制器71突出的计划顶部或头部,在该处其能由操作者向前或向后运动。如图5所示,在针头护套控制器71内部,定位器711机体在其侧面有凹口或另外设置为啮合护套限位器

715或716。护套限位器715和716是针头护套控制器外壳710中的槽,适合定位器的缺口体并堵住定位器711,从而其无法运动。

[0235] 图5描述设置于定位器711中的任选锁定和释放元件712,其有利于用护套限位器715或716的槽锁住和放开定位器。例如,锁定和释放元件712可以是弹簧或其他弹性手段。通过锁定和释放元件712用护套限位器715或716的槽控制锁住和放开定位器711的机制如上所述,其中向下、垂直或横向力从护套限位器715或716中释放或锁住定位器711。向下推动定位器711允许定位器滑动并适合任一护套限位器715或716。

[0236] 定位器711在护套限位器715和716之间的运动可使连接构件713运动,因而也使针头护套72运动,从而其能通过操作者控制定位器来从覆盖和未覆盖位置转变。定位器711处于如图5所述前方位置711a时,近端护套限位器716游离且定位器711适合远端护套限位器715,从而覆盖注射针使其受到保护。尽管图5未显示,定位器711还能处于如图6所述后方位置711c,其中远端护套限位器715游离且定位器711适合近端护套限位器716,从而注射针除套使其暴露。作为另一位置,定位器711还能处于如图7所述中间位置711b,其中远端护套限位器715和近端护套限位器716游离且不啮合定位器711。

[0237] 如图1B所示的注射针81通过图1A和5所示中间注射管83间接连接注射器筒91。注射管83包括用注射器筒91的鲁尔接头93绑定的近端针座84。注射管83直接固定于针头护套控制器外壳710,从而注射管和因而在装置远端连接其的注射针不能运动。

[0238] 如图5所示,注射管83穿过针头护套控制器71的内腔717并穿过连接构件713的中央腔,但不直接附于连接构件。因此,连接构件713能在固定注射管83周围独立运动。如上所讨论,由于针头护套72与控制器内腔717所含连接构件713直接相连,注射管83进入针头护套控制器71的针头护套72内腔723。注射管83离开针头护套控制器71远端,在该处其包含于针头护套72中空腔。

[0239] 参照图8A和8B,注射管83远侧和纵向穿过针头护套72,在该处其连接注射针81。注射管83和注射针81可由一块或一个以上单独部分构成。注射管和注射针81由一块构成时,注射管83还可以是延伸锥形针,在近端区具有较长直径而注射针81附近远端区的直径较小。由相同或不同材料制成的针偶联器85能任选用于间接连接2个部件。注射管83和注射针81可由相同或不同材料制成。注射管83和注射针81具有相同直径,或不同直径。

[0240] 如图8A和8B所示,注射管83通过针偶联器85与注射管81间接耦合。偶联器85连接注射管83和注射针81以形成连续密封液体通路用于溶液穿过。所述连接可通过焊接、粘合、模塑或产生安全可靠密封的其他过程。偶联器85可由任何生物相容性和药物相容性材料制成,所述材料适合提供密封,且一般是塑料。偶联器85可以清澈或透明或不透明。例如,偶联器85可由聚碳酸酯或其他透明材料制成。如下进一步所讨论,在针头护套72包含任选可视窗724以观察上拉液体的实施方式中,针偶联器85一般清澈或透明以允许经窗口直观呈现液体或溶液。

[0241] 注射针81包括足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。注射针81一般由金属或合金制成,如手术用不锈钢或其他医疗级金属。注射针81的尺寸和直径根据上述参数选择。如上所述,小直径针81通常用于减小针插入靶组织或器官所需的力,并降低靶组织或器官的创伤。例如,注射针81是25-34号,如25号、26号、27号、28号、29号、30号或31号,通常是27号。

[0242] 注射管83的号可与注射针81相同或不同。然而,本文提供的装置设计成尽可能减

小液体横穿路径中的压降。影响液体柱内压力的因素包括针长度、所含液体粘度、液体递送速率以及针号。所述装置设计成具有合理轴向力要求以按下柱塞92,从而允许在注射压力足够的腹腔镜方式中递送液体。例如,按下柱塞92以向靶器官注射液体所需的轴向力通常小于2磅力(lbf),优选小于1lbf。按下柱塞92所需的轴向力还能取决于所需液体递送速率,最优压力还能取决于操作者。一些情况下,可能需要显著注射压力以通过腹腔镜装置的长针注射液体。为在液体穿过注射管83时防止立即明显压降,可使用较大号的注射管。因此,为降低可能由于连续密封液体通路所形成长路径而出现的压降,注射管83一般具有大于注射针81的直径,所述通路由注射管83、偶联器85和注射针81构成。

[0243] 例如,如果注射器筒91位于离注射针81近端至少300mm,液体如治疗剂必须经针头护套轴72穿过长路径,可能出现明显压降。此情况下,可使用具有较大直径的注射管83,其连接直径较小的注射针81,用于在穿过窄针80时防止大压降。任选的针偶联器85能用于连接注射管83与注射针81。针偶联器85包括凹陷,通过其注射管83和注射针81能压入配合以稳定保持针头护套腔723内的针组件位置。针偶联器85能任选包含偶联构件82以促进针偶联器85凹陷中注射管83和注射针81的连接。

[0244] 如果注射管83和注射针81的号不同,偶联器85调整大小以适合对面直径,例如其可在其近或远端有斜面。在特定示例中,注射管83是15号-25号,注射针81是25号-34号。例如,注射管83是21号且注射针81是27号。注射管83可由金属或塑料制成,如任何手术级材料。注射管83、偶联器85和注射针81的组合长度足以从注射器筒91远端到针头护套72远端,例如长100mm-600mm,一般至少或约至少300mm。注射管83、偶联器85和注射针81的特定尺寸可由用户选择,能取决于例如可用注射针的便利性。例如,常用注射针按尺寸分成12.7mm、25.4mm或38.1mm针。

[0245] 由注射管83、偶联器85和注射针81形成的连续密封液体通路通过和穿过针头护套72的中空腔或腔723。针偶联器85也托住注射管83和注射针81,从而当护套在覆盖位置72a与未覆盖位置72c之间运动时针头护套72能在注射管83、针偶联器85和注射针81上滑动。例如,针偶联器85松散适合中空环状护套腔723。因此,针头护套72从针偶联器85独立运动。针偶联器85可由任何生物相容性和药物相容性刚性材料制成,包括金属、塑料和陶瓷,且通常由塑料如聚碳酸酯或丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)制成。注射管83和注射针81能压入配合针偶联器的凹陷以与针偶联器85形成稳定的固定关系,因而外壳710也如此。任选偶联构件82可存在于针偶联器85的凹陷内并连接注射管83和注射针81。偶联构件82通过焊接、粘合、模塑或产生安全可靠密封的其他过程与各中间注射管83和注射管81耦合。偶联构件82可由任何生物相容性和药物相容性刚性材料制成,包括金属、塑料和陶瓷,且通常由塑料如聚碳酸酯或丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)制成。

[0246] 在装置60远端,针头护套72终止于含针道733的针头护套73远端。针道733尺寸足以适合注射针81,从而随着针头护套72运动,注射针能经针道733延伸和缩回。在图8A中,注射针81由针头护套72覆盖且不穿过针道733远端部分。参照图4A,图8A中的装置60处于覆盖位置72a。在图8B中,注射针81从针头护套72延伸出并穿过针道733远端部分。参照图4C,图8B中的装置处于未覆盖位置72c。

[0247] 处于未覆盖位置时,拉回针头护套72,但注射管83、针偶联器85和注射针81固定且不运动。例如,如图8B所示,由于拉回针头护套72,针偶联器85远端与装置远端73之间的护

套腔723尺寸相较图8A所示对应护套腔尺寸变短。这证明如上参照图5所述,用定位器711运动护套仅控制针头护套72的运动,而注射针81和装置其他组件的位置固定,无论定位器711位置如何。

[0248] 如上所述,处于未覆盖位置时,注射针81延伸或暴露在装置60外的程度是图5所示护套限位器715与716之间距离的函数。此距离是特定装置应用、特定靶细胞、所治疗受试者和其他考量的函数。例如,暴露的未覆盖针不应长到能容易穿透至靶组织另一侧。一般,关于大部分靶组织(如肝),图8B、9B和9D所示可未覆盖或暴露的注射针81部分一般小于1cm,如2mm-10mm,一般不大于5mm。对于儿童,长度可更小,一般小于4mm。对于子宫内应用,长度可以是2mm-3mm。

[0249] 针头护套72可以是固体或可透明或清澈。一些情况下,针头护套72包括任选的可视性窗口724。如上所述,存在可视性窗口724能使施用的药剂或溶液以及收回的液体可视化。例如,由于一些应用需要直接注射入实质且不注射入血管或胆管,从针穿透区域收回并目测观察液体的能力能用于确认实质中的针位置,同时避免注射入脉管系统或胆管。由于装置60较长且柱塞92在机体外面,直观呈现更接近注射位点和在腹腔镜视图内的液体通路是有用的。为实现此目的,可视性窗口724能任选存在于针头护套72以直观呈现通过清澈或透明针偶联器85的液体通路。图9A和9C提供图8A所示针头护套在覆盖位置72a的对应透视图。图9A中,针头护套72是固体且护套内的注射针无法可视化。图9C中,针头护套72包括可视性窗口724,允许包括注射针在内的针头护套72内部组件可视化。同样,图9B和9D提供图8B所示针头护套在未覆盖位置72c的对应透视图。图9B中,针头护套72是固体且护套内的注射针81延伸,但另外在针头护套72内无法可视化。图9D中,针头护套72包括可视性窗口724,允许针头护套72内部组件可视化,包括不延伸出护套的注射针81部分。应理解图9B和9D中的可视性窗口724仅用于例示,可视性窗口可以是任何所需尺寸。例如,可视性窗口能延伸整个护套。其还能向远端延伸并包括针头护套73远端。也考虑其他变化且能由技术人员根据此描述容易设想。

[0250] 注射器筒和/或所述装置可以是一次性或可重复使用。例如,通过鲁尔接头93连接针头护套控制器71近侧的注射器筒91可在注射或耗尽液体如治疗剂后移出,用新加载注射器取代,或重新加载和重新连接,需要或不需要从腹腔镜通道缩回装置。一些情况下,装置60能从腹腔镜通道缩回并在一次使用后废弃,或能重复使用。

[0251] 结合上图,操作注射装置60的模式示例包括用液体如治疗剂加载含注射器筒91和柱塞92的标准注射器(如1mL胰岛素注射器),然后经注射器筒91的鲁尔接头93和注射管83相连针座84来连接注射器与针头护套控制器71。一旦注射器筒91加载和连接针头护套控制器71后,针头护套72能置于覆盖位置72a,所述装置能插入待置于注射位点附近的腹腔镜通道。在注射位点(靶组织),针头护套72可以未覆盖72c,注射针81能暴露用于注射。若需要,能拉回柱塞92以从注射位点收回液体,从而测试注射位点处的注射针81位置。任选可视性窗口724能用于显现来自注射位点的收回液体。一旦确定针放置位点,能下压柱塞92以在靶组织注射液体如治疗剂。注射后,针头护套72能置于覆盖位置72a,以保护非靶标器官并防止意外针穿刺,然后从注射位点移出腹腔镜装置和通过腹腔镜通道。

[0252] 2.集成的注射装置

[0253] 图2、6和10A-D描述注射装置60'和其组件及特征。图2所示注射装置包括针头护

套72'、针头护套控制器71'、注射针81、注射器筒91'和柱塞92'。注射装置的针头护套72'足够长以允许腹腔镜到达感兴趣靶标,一般长度为200mm-600mm,如250-400mm,且一般至少或约至少或300mm。所述装置通常是绕纵轴的圆柱形,一般在针头护套72'区和柱塞92'区具有具有较小直径,而在针头控制器71'区具有较大直径。所述装置的针头护套72'通常经通道(如腹腔镜通道)插入。针头护套72'的直径一般是3mm-12mm,常为5mm-10mm。应理解腹腔镜通道外部的装置部分可具有大于10mm的直径。例如,针头护套控制器体71'可具有足够长的直径,只要其能由操作者方便地握牢或处理。针头护套控制器体71'由操作者通常是外科医生控制,以操作和放置装置60',控制针头护套72'并支持装置同时操作柱塞92'。

[0254] 注射器筒91'为圆柱形,具有适合柱塞92'的空心,从而柱塞能在注射器筒内来回运动。注射器筒一般清澈透明。注射器筒可由塑料或玻璃或其他合适材料制造,特别是由塑料如聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯或其他透明材料制造。如上一般所述,注射器筒91'可包括外表面上的校准刻度或标记以指示筒内药剂体积。如上所述,注射器筒91'的体积容量范围是0.5mL-20mL(即0.5cc-20cc),一般是0.5mL-3mL(即0.5cc-3cc),如至少或约1mL(即1cc)注射器。通常,向靶基因座递送200 $\mu$ L-600 $\mu$ L液体如治疗剂,注射器筒的体积是1mL。

[0255] 注射器筒91'位于针头护套控制器71'远侧。如图2所示,注射器筒91'集成并包含于针头护套72'的远端最大腔末端内。因此,注射器筒由针头护套72'包围。如图10A和10B所示以及如下更详细所述,注射器筒91'与护套腔的腔723不直接相连,但放置成其可相对于针头护套控制器71'运动。因此,在此实施方式中,注射器筒91'不可从针头护套72'移出。

[0256] 针头护套72'可以不透明或可透明或清澈。一般,针头护套72'不透明,但包含可视性窗口725以直观呈现集成注射器筒91'。由于装置60'包括包围于针头护套72'内且另外情况下不可见的注射器筒91',存在可视性窗口725能使注射器筒上的校准刻度标示可视化以协助上拉药剂或溶液。除了允许施用的药剂或溶液可视化,存在可视性窗口725能使收回液体可视化。例如,由于一些应用需要直接注射入实质且不注射入血管或胆管,从针穿透区域收回并目测观察液体的能力能用于确认实质中的针位置,同时避免注射入脉管系统或胆管。可视性窗口725可由玻璃或透明塑料如聚碳酸酯制成。可视性窗口725直接整合入针头护套72'体内。可视性窗口能包围整个针头护套72'圆周或能部分包围针头护套72'圆周。可视性窗口725可以是任何所需长度,并位于沿着针头护套72'的任何地方,只要一部分注射器筒91'在可视性窗口725下暴露。一般,可视性窗口725暴露注射器筒91'远端部分,但能暴露完整注射器筒91'。可视性窗口725长度可为10cm-300mm,一般20mm-100mm。

[0257] 柱塞92'位于装置60'近端并穿过针头护套控制器71'和针头护套72',在该处其能啮合并进入注射器筒91'。柱塞92'可运动通过针头护套控制器71'、针头护套72'和注射器筒91',从而其能沿着注射器筒91'内侧推拉。柱塞92'能收回以用液体如治疗剂加载注射器筒91',或下压以在靶组织中注射液体如治疗剂。柱塞92'还能在注射位点拉回以测试针位置。柱塞为圆柱形以穿过注射器筒91',且由能容易穿过针头护套控制器71'、针头护套72'和注射器筒91'的材料制成。通常,柱塞92'由塑料如聚丙烯或聚乙烯制成。柱塞包括装置近端的头95,其能由操作者方便抓住以操作柱塞。柱塞头95一般也由塑料组成。柱塞92'远端一般由硅胶或其他天然或合成橡胶制成以在注射器筒91'内运动时提供注射器筒91'内的密封。

[0258] 柱塞92'长度足够允许其与注射器筒91'内部关联以驱散液体如治疗剂通过注射

器远端和进入其连接的针81。由于柱塞本质上延伸装置长度,柱塞一般与护套至少一样长,且一般更长,因为其在腹腔镜通道外部延伸。例如,柱塞92'可以是200mm-800mm,如300-600mm,一般至少或约至少或300-400mm。拉回柱塞92'可拉动液体如治疗剂或空气,推动柱塞92'可将液体如治疗剂或空气压出注射器筒。

[0259] 装置60'包括位于针头护套72'内部的注射针81,其可在针81远端覆盖和未覆盖。参照图10A和如下更详细所述,针头护套73远端包括针道733,其在如图2所示未覆盖时引导针到针头护套72'外。如图2所示,注射针包含足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。

[0260] 如下进一步讨论,由于注射针81直接在装置远端附于注射器筒91',注射针相对较短。这避免用较长针可能出现的压降问题。这也意味着装置60'中的死体积,其是加载到注射器筒91'内但不能从装置中排出且注射入组织的液体体积,一般较小。由于治疗通常昂贵或受限,优选尽可能减小死体积量的注射装置。影响死体积量的因素包括针长度、针直径和注射器筒直径。在长针情况下,针内空气量通常是患者和靶组织和/或器官无法耐受的。因此,空气需要从针中移出且针有时“装填”。注射后,柱塞顶部与注射针81顶部之间液体通路中剩余的液体量不能完全排出,因此导致死体积。在长针情况下,死体积的量因而较大。在装置60'中,注射器筒91'位于针头护套72'顶部附近,死体积仅在注射器筒91'和注射针81顶部出现。

[0261] 图6描述针头护套控制器71'和柱塞92'延伸通过针头护套控制器71'的放大剖视图。针头护套控制器71'置于针头护套72'近侧。针头护套控制器71'包括控制针头护套72'运动的组件,连接装置近端和远端,并且是柱塞92'在装置近端与远端之间运动的导管。针头护套控制器71'设置为由操作者如外科医生控制和操作。如上所讨论,针头护套控制器71'具有便于操作者控制和操作装置的任何形状和尺寸,通常是圆柱形。针头护套控制器71'的直径使得其能握于普通人的手掌,一般直径为20mm-100mm,长度为50mm-225mm。针头护套控制器可选包括用于处理的外侧握把。

[0262] 如图2和图6所示,针头护套控制器71'包括包围针头护套控制器71'内部组件和针头护套72'近端的控制器外壳710。如上所讨论,针头护套控制器外壳710可由任意合适弹性和刚性材料制成,如任何聚合物材料,包括塑料或橡胶、金属、陶瓷、复合材料或本领域技术人员已知的其他合适材料。通常,针头护套控制器外壳710由聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、硅胶、橡胶、或丙烯酸制成。如上所讨论,外壳710能由技术人员已知的任何制造方法制备,且能作为单块制备或由2个或更多连接在一起的部分构成,如用粘合剂、扣接合或其他紧固件。

[0263] 如图2和图6所示,针头护套控制器71'包括外部可及的定位器711。如上所述,定位器711设置于针头护套控制器71'中,从而其相对于针头护套控制器71'可前后运动。如上所述,定位器711通过连接构件713啮合针头护套72',且能用于滑动针头护套72'。此连接允许定位器711在前方或后方位置之间运动以控制针头护套在2个固定或闭锁位置即覆盖与未覆盖位置之间运动。覆盖位置保护或隐藏注射针,而未覆盖位置暴露针。

[0264] 参照图6,连接构件713连接针头护套72'近端和定位器711下部。连接构件713与针头护套近端相连,从而针头护套72'相对于控制器外壳710和注射针81纵向可运动。例如,连接构件713外的远端啮合其周围的针头护套72'近侧内腔。控制构件与定位器711和针头护套72'的连接能通过焊接、粘合、扣接合、紧固件或其他合适方式。

[0265] 如上一段所述,连接构件713在针头护套控制器71'的外壳710所含中空腔或内腔717中运动,其相对于外壳710在2个末端封闭。控制器内腔717容纳连接构件713,从而连接构件713能容易滑动或以受限方式向前或向后运动。例如,连接构件713可以是圆柱形并适合圆柱形中空内腔717。如图6所示和如下进一步所讨论,连接构件713包括内部中空腔以适合通过的柱塞92'。

[0266] 连接构件713的运动由定位器711控制。如图2和6所示,定位器711包括从针头护套控制器71'突出的计划顶部或头部,在该处其能由操作者向前或向后运动。如图6所示,在针头护套控制器71'内部,定位器711机体在其侧面有凹口或另外设置为啮合护套限位器715或716。护套限位器715和716是针头护套控制器外壳710中的槽,适合定位器的缺口体并堵住定位器711,从而其无法运动。

[0267] 如图5用示范性装置60所例示,装置60'还包括设置于定位器711中的任选锁定和释放元件712,其有利于用护套限位器715或716的槽锁住和放开定位器。例如,锁定和释放元件712可以是弹簧或其他弹性手段。通过锁定和释放元件712用护套限位器715或716的槽控制锁住和放开定位器711的机制如上所述,其中向下、垂直或横向力从护套限位器715或716中释放或锁住定位器711。向下推动定位器711允许定位器滑动并适合任一护套限位器715或716。

[0268] 定位器711在护套限位器715和716之间的运动可使连接构件713运动,因而也使针头护套72'运动,从而其能通过操作者控制定位器来从覆盖和未覆盖位置转变。定位器711处于如图6所述后方位置711c时,远端护套限位器715游离且定位器711适合近端护套限位器716,从而注射针除套使其暴露。尽管图6未显示,定位器711还能处于如图5所述前方位置711a,其中近端护套限位器716游离且定位器711适合远端护套限位器715,从而覆盖注射针使其受到保护。作为另一位置,定位器711还能处于如图7所述中间位置711b,其中远端护套限位器715和近端护套限位器716游离且不啮合定位器711。

[0269] 如图6所示,柱塞92'穿过针头护套控制器71'的内腔717并穿过连接构件713的中央腔,但不直接附于针头护套控制器71'或连接构件713。因此,连接构件713能绕柱塞92'独立运动,柱塞92'能独立穿过连接构件713。如上所讨论,由于针头护套72'与控制器内腔717所含连接构件713直接相连,柱塞92'进入针头护套控制器71'的针头护套72'内腔。柱塞92'离开针头护套控制器71'远端,在该处其包含于针头护套72'中空腔723。

[0270] 参照图10A和10B,柱塞92'远侧和纵向穿过针头护套72',在该处其啮合注射器筒91'近端。注射针81在注射器筒91'远端与注射器筒91'内部直接相连。注射针81包括足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。注射针81一般由金属或合金制成,如手术用不锈钢或其他医疗级金属。注射针81的尺寸和直径一般根据上述参数选择。如上所述,小直径针81通常用于减小针插入靶组织或器官所需的力,并降低靶组织或器官的创伤。例如,注射针81是25-34号,如25号、26号、27号、28号、29号、30号或31号,通常是27号。

[0271] 在装置60'远端,针头护套72'终止于含针道733的远端73。针道733尺寸足以适合注射针81,从而随着针头护套72'运动,注射针能经针道733延伸和缩回。在图10A中,注射针81由针头护套72'覆盖且不穿过针道733。参照图4A,图10A中的装置60'处于覆盖位置72a。在图10B中,注射针81从针头护套72'延伸出并穿过针道733。参照图4C,图10B中的装置60'处于未覆盖位置72c。

[0272] 如图10A和10B所示,由于注射器筒91'不连接针头护套72',针头护套72'绕注射器筒91'独立运动。处于未覆盖位置时,拉回针头护套72',但注射器筒91'和注射针81固定且不运动。例如,如图10B所示,由于拉回针头护套72',护套腔723尺寸相较图10A针头护套72'未拉回时变短。处于图10B所示未覆盖位置时,注射器筒91'远端接触护套73远端。凹口能设置于远端73以随着置于未覆盖位置72c而容纳注射器筒91'。这证明如上参照图6所述,用定位器711运动护套仅控制针头护套72'的运动,而装置的注射器筒91'和注射针81的位置固定,无论定位器711位置如何。

[0273] 如上所述,处于未覆盖位置时,注射针81延伸或暴露在装置60'外的程度是图6所示护套限位器715与716之间距离的函数。此距离是特定装置应用、特定靶细胞、所治疗受试者和其他考量的函数。例如,暴露的未覆盖针不应长到能容易穿透至靶组织另一侧。一般,关于大部分靶组织(如肝),图10B所示可未覆盖或暴露的注射针81部分一般小于1cm,如2mm-10mm,一般不大于5mm。对于儿童,长度可更小,一般小于4mm。对于子宫内应用,长度可以是2mm-3mm。一般,装置60'中注射针81的总长度略长于延伸出装置的未覆盖针尖。如图10B所示,余长程度足以说明远端护套顶部73的距离和针近端连接注射器筒91'的程度。例如,注射针81的总长度范围是5mm-40mm,如10mm-40mm,如12.7mm、25.4mm或38.1mm针。

[0274] 图10C提供处于覆盖位置72a的图10A所示针头护套的对应透视图。图10D提供处于未覆盖位置72c的图10B所示针头护套的对应透视图。在图10A和图D中,针头护套72'不透明,但包含可视性窗口725以观察覆盖或未覆盖的注射器筒91'和注射针81。

[0275] 装置60'可以是一次性或可重复使用。例如,装置60'能从腹腔镜通道收回并废弃、或重新加载和重复使用。装置60'还可以是无菌装置。例如,装置60'能经注射针81在无菌环境如无菌手术室中加载。装置60'能用液体如治疗剂预加载,并作为无菌预加载注射器提供。此外,由于注射器筒完全整合入轴,无菌一次性预加载装置的分布易用该装置60'实现,从而在注射器筒和装置必须分开包装或保存时尽量减小可能出现的污染。或者,注射针81能插入带液体如治疗剂、组合物的容器,柱塞92'能拉回以在注射器筒91'中加载液体如治疗剂。

[0276] 参照上述图和描述,操作注射装置60'的模式示例包括首先用液体如治疗剂加载装置60'。针头护套72'处于未覆盖位置72c时,注射针81能插入液体如治疗剂的小瓶或容器,集成式注射器柱塞92'能拉回以用液体如治疗剂加载注射器。用治疗化合物加载注射器时,可选使用小瓶接头,从而较长装置能在液体如治疗剂的小瓶或容器上稳定,加载注射器筒92'。一旦加载注射器,针头护套72'能置于覆盖位置72a,所述装置能插入腹腔镜通道以将装置放置在注射位点附近。在注射位点(靶组织),针头护套72'可以是未覆盖72c,注射针81能暴露用于注射。若需要,能拉回集成式注射器柱塞92'以从注射位点收回液体,从而测试注射位点处的注射针81位置。注射器可视性窗口725能用于显现柱塞92'的收回和运动。一旦确定针放置位点,能下压柱塞92'以在靶组织注射液体如治疗剂。注射后,针头护套72'能置于覆盖位置72a,以保护非靶标器官并防止意外针穿刺,然后从注射位点移出腹腔镜装置和通过腹腔镜通道。

[0277] 3.可停驻的注射装置

[0278] 图3、7和11A-D描述注射装置60"和其组件及特征。图3所示注射装置包括针头护套72"、针头护套控制器71"、柱塞92'以及含注射针81、注射器筒91"和相关辅助柱塞920的可

停驻注射器910。注射装置的针头护套72"足够长以允许腹腔镜到达感兴趣靶标,一般长度为200mm-600mm,如250-400mm,且一般至少或约至少或300mm。所述装置通常是绕纵轴的圆柱形,一般在针头护套区72"和柱塞区92"具有具有较小直径,而在针头控制器区71'具有较大直径。所述装置的针头护套72"通常经通道(如腹腔镜通道)插入。针头护套72"的直径一般是3mm-12mm,常为5mm-10mm。应理解腹腔镜通道外部的装置部分可具有大于10mm的直径。例如,针头护套控制器体71'可具有足够长的直径,只要其能由操作者方便地握牢或处理。针头护套控制器体71'由操作者通常是外科医生控制,以操作和放置装置60',控制针头护套72"并支持装置同时操作柱塞92"。

[0279] 注射装置60"改装使得含注射针81、注射器筒91"和相关辅助柱塞920的可停驻注射器910能暂时停驻。如图3所示,注射器筒91"为圆柱形,具有适合辅助柱塞920的空心,从而柱塞能在注射器筒内来回运动。辅助柱塞920位于注射器筒91"近侧且可运动,从而其能沿着注射器筒91"内侧推拉。辅助柱塞920能拉回以向注射器加载液体如治疗剂,或下压以在靶组织中驱散或注射液体。辅助柱塞920还能在注射位点拉回以测试针位置。如下所讨论,辅助柱塞920停驻在装置中时,其运动由柱塞92"控制。辅助柱塞920为圆柱形以穿过注射器筒91",并由允许容易穿过注射器筒的材料制成,如塑料例如聚丙烯或聚乙烯。

[0280] 辅助柱塞920包括装置近端的头95,其能由操作者方便抓住以操作柱塞,或另外设置为控制辅助柱塞920运动。例如,辅助柱塞920能独立运动和控制,例如当可停驻注射器910处于脱离位置时(如下进一步讨论)。其他情况下,当可停驻注射器910停驻于装置60"时,辅助柱塞920的运动由装置60"近端处的柱塞92"通过柱塞接头951控制(如下进一步讨论)。柱塞头95一般由塑料制成。辅助柱塞920远端一般由硅胶或其他天然或合成橡胶制成以在注射器筒91"内运动时提供注射器筒91"内的密封。

[0281] 辅助柱塞920长度足够允许其与注射器筒91"内部关联以驱散液体如治疗剂通过注射器筒91"远端和进入其连接的注射针81。例如,辅助柱塞920 可具有50mm-100mm的长度,通常70mm-90mm。拉回辅助柱塞920可拉动液体或空气,推动辅助柱塞920可将液体或空气压出注射器筒。

[0282] 注射器筒91"一般清澈透明。注射器筒91"可由塑料或玻璃或其他合适材料制造,特别是由塑料如聚丙烯、聚乙烯、聚碳酸酯或其他透明材料制造。如上所述,注射器筒91"可包括外表面上的校准刻度或标记以指示筒内药剂体积。如上所述,注射器筒91"的体积容量范围是0.5mL-20mL(即0.5cc-20cc),一般是0.5mL-3mL(即0.5cc-3cc),如至少或约1mL(即1cc)注射器。通常,向靶基因座递送200 $\mu$ L-600 $\mu$ L液体如治疗剂,注射器筒的体积是1mL。

[0283] 装置60"的可停驻注射器910包括注射针81,当可停驻注射器910停驻于装置60"内时,注射针81位于注射器筒91"远端和因而的装置60"远端(如下进一步讨论)。注射针81能直接或间接连接注射器筒91"。例如,注射针81可通过粘合剂、粘合或模塑在注射器筒91"远端直接固定于注射器筒91"内。在其他示例中,注射器筒91"远端可包括鲁尔接头或与注射针81近端针座相容的其他接头。

[0284] 如图3所示,注射针包括足以穿透或刺穿组织或器官的斜尖。注射针81一般由金属或合金制成,如手术用不锈钢或其他医疗级金属。注射针81的尺寸和直径一般根据上述参数选择。如上所述,小直径针81通常用于减小针插入靶组织或器官所需的力,并降低靶组织或器官的创伤。例如,注射针81是25-34号,如25号、26号、27号、28号、29号、30号或31号,通

常是27号。

[0285] 由于注射针81直接附于注射器筒91”，注射针相对较短。这避免用长针可能出现的压降问题。与上述装置60”类似，这也意味着通常存在由装置60”形成的较小死体积。例如，注射针81的总长度范围是5mm-40mm，如10mm-40mm，如12.7mm、25.4mm或38.1mm针。一般，需要使用较短针以防止与死体积和压降相关的问题。

[0286] 针头护套72”可以不透明或可透明或清澈。针头护套72”一般在针头护套720近端部分是固体，但其远端包含开口腔726。含辅助柱塞920、注射器筒91”和注射针81的可停驻注射器910设置为其能在护套开口腔中停驻和脱离，其中针头护套72”可绕可停驻注射器910运动。如图3和图11A所示，开口腔726是针头护套72”上半部分中的切断。护套开口腔726的内侧能与注射器接头内衬96排列成护套独立于注射器接头内衬96运动。注射器接头内衬96还具有尺寸基本类似的开口腔。

[0287] 例如，如图11A和11B所示，注射器接头内衬96能穿过护套，从而护套绕注射器接头内衬96运动。注射器接头内衬96能在其近端连接或固定于针头护套控制器71’且在其远端具有开口腔以形成可停驻注射器的巢。例如，注射器接头内衬96可以是皮下注射管，其远端部分移出以形成可停驻注射器的巢。所述管的直径可小于针头护套72”内部，从而该管能进入并通过护套，在该处其能连接固定位置的针头护套控制器71’。

[0288] 注射器接头内衬96的开口腔可包括柱塞静止腔960、筒静止腔962和2个筒停驻处961和963。筒静止腔962侧翼是2个筒停驻处961和963，其是适合分别在近和远端密封或绑定注射器筒91”的扣子或配件。筒静止腔962的尺寸和2个筒停驻处961和963之间的距离允许啮合注射器筒91”。如果注射器筒91”包括适合筒停驻处961和963的槽，则2个筒停驻处961和963之间的长度与注射器筒91”中对应槽之间的长度相同。能用筒停驻处961和963停驻的注射器筒91”部分可如下限制：用适合停驻处961和963的窄槽分别在其近端和末端设置注射器筒91”。这确保注射器筒91”在适应开口腔726时可适当排列以覆盖和拔出注射针81。根据注射器筒91”的具体尺寸和构型，筒停驻处961和963尺寸可类似或不同。筒停驻处961或963可为刚性或柔性，可由金属或聚合材料如塑料制造。筒停驻处961和963可以从注射器接头内衬96突出的部件，或可以是附于注射器接头内衬96暴露部分的分开部件。筒静止腔962以及停驻处961和963与针头护套不直接相连，从而针头护套72”绕注射器接头内衬96并独立于其运动，包括筒静止腔和停驻处。

[0289] 作为柱塞92”远端部分的柱塞接头951位于腔726近端。柱塞92”在延伸位置拉回时，柱塞接头951搁在注射器接头内衬96开口腔内。如下所讨论，柱塞92”可在注射器接头内衬96腔内运动以控制辅助柱塞920的运动。柱塞92”处于其延伸位置（即拉出到注射器筒外最大长度）时，筒停驻处961与柱塞接头951之间的距离产生注射器接头内衬96中的柱塞静止腔960，其尺寸适合处于延伸位置的辅助柱塞920。

[0290] 因此，针头护套72”的开口腔726和注射器接头内衬96开口腔的长度足以适合可停驻注射器910。一些情况下，腔能跨越整个针头护套72”长度，除了下述针头护套73’远端。通常，开口腔长度是50mm-250mm。因此，注射器接头内衬96的开口腔具有与针头护套开口腔726基本类似的长度，为50mm-250mm。开口腔长度也取决于针头护套72”直径、可停驻注射器910的体积、长度和直径。如果特定注射需要大体积的注射器筒91”，注射器筒91”和开口腔的长度可变得更长。然而，辅助柱塞920的行程长度限于小于针头护套72”总长度一半，因为

完全延伸的辅助柱塞920和注射器筒91”必须适合针头护套72”和开口腔的长度。柱塞92”的行程长度也限于辅助柱塞920的最大行程长度。因此,如果需要更大体积的注射器筒91”,针头护套72”的直径可更大。根据腹腔镜通道直径、手术类型和所需注射器筒体积,可凭经验确定注射器筒91”的最优长度和直径,其与针头护套72”行程长度和长度相关,包括针头护套72近端部分的长度。

[0291] 开口腔终止于针头护套73’远端。针头护套73’远端是固体,除非其在正面包含开口针槽76。针槽76是就注射针81而言足够的窄开口以落入针头护套73’远端,在该处其能与针道733排列以在未覆盖时引导外面的注射针81。槽76的长度和直径足以适合注射针81。例如,针槽76长5mm-40mm,如10mm-40mm。针槽宽度是0.2-2mm,如0.3-1mm。

[0292] 图11A和11B描述可停驻注射器910的可停驻和脱离构型,带有注射器接头内衬96和针头护套72”。例如,图11A显示处于脱离位置910a的可停驻注射器910。如图11A所示,注射器接头内衬96在针头护套72”内。设置于针头护套72”开口腔726中的注射器接头内衬96的开口腔设置为适合上述可停驻注射器910。图11B显示处于脱离位置910b的可停驻注射器910。处于脱离位置910b时,可停驻注射器910位于针头护套控制器71’远侧。处于脱离位置910b时,注射针81位于针头护套72”内且可如下所述在针81远端覆盖和未覆盖。

[0293] 停驻到针头护套72”开口腔726和注射器接头内衬96开口腔可及的注射器停驻处的能力允许直观显示装置60”中的注射器筒,从而施用的药剂或收回液体能可视化。例如,如上所讨论,由于一些应用需要直接注射入实质且不注射入血管或胆管,从针穿透区域收回并目测观察液体的能力能用于确认实质中的针位置,同时避免注射入脉管系统或胆管。

[0294] 另外,在注射装置60”中运动或停驻注射器910的能力也提供优势,包括便于加载注射器筒、交换已加载注射器筒和注射器无菌。例如,当上拉 或加载注射器时,无菌注射器筒91”能方便地使用,液体如治疗剂、组合物或其他溶液进入注射器筒。若需要,分开的无菌针81能适合注射器筒91”如通过鲁尔接头以允许注射器筒91”加载液体如治疗剂。注射器筒91”还能在使用装置60”前分开加载,或可使用预加载注射器筒91”。同样,能使用多种注射器类型和尺寸,只要其可用装置60”停驻。一些情况下,若需要,数种不同类型的注射器能用于一个患者。在注射器必须再加载或需要额外液体的情况下,新或重新加载的注射器能停驻。

[0295] 如图3所示,柱塞92”位于装置60”近端,在该处其能由操作者在腹腔镜通道外控制和操作。柱塞92”穿过针头护套控制器71’和针头护套72”近端部分。柱塞92”一般是圆柱形且在针头护套控制器71’和针头护套72”内可运动。柱塞92”由允许容易穿过针头护套控制器71’和针头护套72”的材料制成。通常,柱塞92”由塑料例如聚丙烯或聚乙烯制成。柱塞92”远端包括柱塞接头951,其在针头护套72”中通过开口腔726暴露,在该处其与辅助柱塞920相关联。柱塞92”长度足以允许其在辅助柱塞920停驻于腔726时,与辅助柱塞920在针头护套72”中相关联。例如,柱塞92”的长度范围是50mm-500mm,如100mm-400mm或100mm-200mm。柱塞92”一般长于辅助柱塞920。

[0296] 柱塞接头951包括槽或缺口以通过辅助柱塞920的柱塞头95’连接辅助柱塞920。柱塞接头951的尺寸和形状足以使辅助柱塞920的柱塞头95’在柱塞静止腔960中密封或绑定。如图11B所示,辅助柱塞920的柱塞头95’适合或绑定于柱塞接头951时,辅助柱塞920连接柱塞92”,从而柱塞92”的运动控制辅助柱塞920的运动。柱塞92”还包括装置近端处的柱塞头

95,其可由操作者方便地抓住以操作柱塞92”和因而的辅助柱塞920。例如,推动柱塞92”也推动辅助柱塞920并使液体或空气压出注射器筒91”。

[0297] 图7描述针头护套控制器71’和柱塞92”延伸通过针头护套控制器71’的放大剖视图。针头护套控制器71’置于针头护套72”近侧。针头护套控制器71’包括控制针头护套72”运动的组件,连接装置近端和远端,并且是柱塞92”在装置近端与远端之间运动的导管。针头护套控制器71’设置为由操作者如外科医生控制和操作。如上所讨论,针头护套控制器71’具有便于操作者控制和操作装置的任何形状和尺寸,通常是圆柱形。针头护套控制器71’的直径使得其能握于普通人的手掌,一般直径为20mm-100mm,长度为50 mm-225mm。针头护套控制器可选包括用于处理的外侧握把。

[0298] 如图3和图7所示,针头护套控制器71’包括包围针头护套控制器71’内部组件和针头护套72”近端的控制器外壳710。如上所讨论,针头护套控制器外壳710可由任意合适弹性和刚性材料制成,如任何聚合材料,包括塑料或橡胶、金属、陶瓷、复合材料或本领域技术人员已知的其他合适材料。通常,针头护套控制器外壳710由聚丙烯、聚苯乙烯、聚乙烯、聚氯乙烯、聚氨酯、硅胶、橡胶、或丙烯酸制成。如上所讨论,外壳710能由技术人员已知的任何制造方法制备,且能作为单块制备或由2个或更多连接在一起的部分构成,如用粘合剂、扣接合或其他紧固件。

[0299] 如图3和图7所示,针头护套控制器71’包括外部可及的定位器711。如上所述,定位器711设置于针头护套控制器71’中,从而其相对于针头护套控制器71’可前后运动。如上所述,定位器711通过连接构件713啮合针头护套72”,且能用于滑动针头护套72”。此连接允许定位器711在前方或后方位置之间运动以控制针头护套72”在2个固定或闭锁位置即覆盖与未覆盖位置之间运动。覆盖位置保护或隐藏注射针,而未覆盖位置暴露针。

[0300] 参照图7,连接构件713连接针头护套72”近端和定位器711下部。连接构件713与针头护套近端相连,从而针头护套72”相对于控制器外壳710和注射针81纵向可运动。例如,连接构件713外的远端啮合其周围的针头护套72”近侧内腔。控制构件与定位器711和针头护套72”的连接能通过焊接、粘合、扣接合、紧固件或其他合适方式。

[0301] 如上一段所述,连接构件713在针头护套控制器71’的外壳710所含中空腔或内腔717中运动,其相对于外壳710在2个末端封闭。控制器内腔717容纳连接构件713,从而连接构件713能容易滑动或以受限方式向前或向后运动。例如,连接构件713可以是圆柱形并适合圆柱形中空内腔717。如图7所示和如下进一步所讨论,连接构件713包括内部中空腔以适合通过的柱塞92”。

[0302] 连接构件713的运动由定位器711控制。如图3和7所示,定位器711包括从针头护套控制器71’突出的计划顶部或头部,在该处其能由操作者向前或向后运动。如图7所示,在针头护套控制器71’内部,定位器711机体在其侧面有凹口或另外设置为啮合护套限位器715或716。护套限位器715和716是针头护套控制器外壳710中的槽,适合定位器的缺口体并堵住定位器711,从而其无法运动。

[0303] 如图5用示范性装置60所例示,装置60”还包括设置于定位器711中的任选锁定和释放元件712,其有利于用护套限位器715或716的槽锁住和放开定位器。例如,锁定和释放元件712可以是弹簧或其他弹性手段。通过锁定和释放元件712用护套限位器715或716的槽控制锁住和放开定位器711的机制如上所述,其中向下、垂直或横向力从护套限位器715或

716中释放或锁住定位器711。向下推动定位器711允许定位器滑动并适合任一护套限位器715或716。

[0304] 定位器711在护套限位器715和716之间的运动可运动连接构件713,因而也运动针头护套72",从而其能通过操作者控制定位器来从覆盖和未覆盖位置转变。定位器711处于如图7所述中间位置时,远端护套限位器715和近端护套限位器716都游离且不啮合定位器711。尽管图7未显示,定位器711还能处于如图5所述前方位置711a,其中近端护套限位器716游离且定位器711适合远端护套限位器715,从而覆盖注射针使其受到保护。作为另一位置,尽管图7未显示,定位器711还能处于如图6所述后方位置711c,其中远端护套限位器715游离且定位器711适合近端护套限位器716,从而注射针除套使其暴露。

[0305] 如图7所示,柱塞92"穿过针头护套控制器71'的内腔717并穿过连接构件713的中央腔,但不直接附于针头护套控制器71'或连接构件713。因此,连接构件713能绕柱塞92"独立运动,柱塞92"能独立穿过连接构件713。如上所讨论,由于针头护套72"与控制器内腔717所含连接构件713直接相连,柱塞92"进入针头护套控制器71'的针头护套72'内腔。柱塞92"离开针头护套控制器71'远端,在该处其包含于针头护套72"中空腔。

[0306] 在装置60'远端,针头护套72"终止于含针道733的针头护套73'远端,针道733尺寸足以适合注射针81。当可停驻注射器910以图11B-D所示停驻位置910b停驻于装置中时,注射针81适合通过槽76,在该处其排列整齐以穿过针道733,从而随着针头护套72"运动,注射针81能经针道733延伸和缩回。图11B中,注射针81适合槽76并包含于针头护套72",但不穿过针道733远端。参照图4A,图11B中的装置60"处于覆盖位置72a。图11C中,注射针81从针头护套72"延伸出并经针道733穿过远端部分。参照图4C,图11C中的装置60"处于未覆盖位置。

[0307] 如图11B和11C所示,由于注射器筒91"不连接针头护套72",针头护套72"绕注射器筒91"独立运动。处于图11C所示未覆盖位置72c时,拉回针头护套72",但注射器筒91"和注射针81固定且不运动。例如,如图11C所示,由于拉回针头护套72",注射器筒91"远端部分被针头护套73远端覆盖。相反,处于图11B所示覆盖位置72a时,护套不拉回,从而注射器筒91"远端不被针头护套73远端覆盖。因此,针头护套72"在覆盖与未覆盖位置之间的运动缩小了装置60"停驻腔中所暴露注射器筒91"的量。

[0308] 如上所述,处于图11C所示未覆盖位置72c时,注射针81延伸或暴露在装置60"外的程度是图7(和相关的图5和6)所示护套限位器715与716之间距离的函数。此距离是特定装置应用、特定靶细胞、所治疗受试者和其他考量的函数。例如,暴露的未覆盖针不应长到能容易穿透至靶组织另一侧。一般,关于大部分靶组织(如肝),图11C所示可未覆盖或暴露的注射针81部分一般小于1cm,如2mm-10mm,一般不大于5mm。对于儿童,长度可更小,一般小于4mm。对于子宫内应用,长度可以是2mm-3mm。一般,装置60"中注射针81的总长度略长于能延伸出装置、处于完全未覆盖位置的未覆盖针尖。如图11C所示,余长程度足以说明装置处于未覆盖位置时,护套73'远端仍然含有的注射针81近端部分和注射器筒91"远端。例如,如上所述,注射针81的总长度范围是5mm-40mm,如10mm-40mm,如12.7mm、25.4mm或38.1mm针。

[0309] 经注射针驱散或喷射液体如治疗剂或其他溶液可通过下压柱塞92"来控制,由于柱塞接头951完成连接,这实现辅助柱塞920下压。参照图11C,柱塞92"处于延伸位置,从而辅助柱塞920也处于延伸位置。相反,图11D描述处于下压位置的柱塞92",从而辅助柱塞920也处于下压位置。这允许向靶组织递送液体如治疗剂。如果需要收回以测试针位置,柱塞

92”还能用于控制从注射位点收回液体。这可通过牵拉或收回柱塞92”完成,通过其与辅助柱塞920连接,也收回辅助柱塞920。收回液体在注射器筒91”中可见,其中其不被针头护套72”覆盖。

[0310] 可停驻注射器910(含辅助柱塞920、注射器筒91”和注射针81)和/或装置60”可以是一次性或可重复使用。例如,注射器筒91”中注射或耗尽液体如治疗剂后,或当另有需要时,可停驻注射器910能从腹腔镜通道中缩回。新加载的可停驻注射器910能停驻于装置60”。新加载的可停驻注射器910 能包括先前使用的可停驻注射器筒91”,其可重新加载或可以是新的预加载可停驻注射器910。或者,装置60”能在一次使用后从腹腔镜通道中缩回并废弃。在需要无菌注射的情况下,注射器筒91”能在无菌环境如无菌手术室中加载液体如治疗剂,然后停驻到装置60”内。或者,能使用无菌预加载可停驻注射器910,其能停驻到装置60”内。

[0311] 参照上述图和描述,操作注射装置60”的模式示例包括首先用液体如治疗剂加载可停驻注射器910,然后注射器停驻到注射器接头内衬96中的注射器接头内,注射器接头内衬96位于针头护套72”内。一旦加载可停驻注射器910,通过啮合筒停驻处961和963与柱塞接头951,注射器停驻到注射器停驻处。针头护套72”能置于覆盖位置72a,所述装置能插入腹腔镜通道以置于靶位点附近。在注射位点(靶组织),针头护套72”可以是未覆盖72c,注射针81能暴露用于注射。若需要,能拉回控制柱塞92”以从注射位点收回液体,例如,用于测试注射位点处的注射针81位置。收回液体在针头护套72”的注射器筒91”远端可见。能下压控制柱塞92”以在靶组织注射液体如治疗剂。注射后,针头护套72”能置于覆盖位置72a,以保护非靶标器官并防止意外针穿刺,然后从注射位点移出腹腔镜装置和通过腹腔镜通道。

[0312] C.应用和用途

[0313] 本文提供的注射装置允许在微创手术如外科手术例如腹腔镜手术中向靶组织如受试者身体内部器官实质直接递送液体如治疗剂。因此,所述注射装置能用于多种应用,包括但不限于医疗应用,包括外源施用液体如治疗剂以治疗疾病或病症的应用,或需要在微创手术中向靶位点直接递送液体的其他应用如农业、兽医和工业应用。例如,所述装置能用于向特定靶器官递送化疗剂,或所述装置能用于向基因治疗靶向的特定器官递送核酸或病毒剂,而不需要侵入性开放手术。在一些示例中,所述注射装置能用于递送液体如治疗剂,在液体治疗或缓解受试者中疾病或病症或者另外提高受试者生活质量的情况下。在其他示例中,所述注射装置能用于农业背景,例如提高肉类生产质量或数量的应用。

[0314] 所述注射装置能用于需要以微创方式向靶位点直接递送液体如治疗剂的任何受试者或患者。这类受试者示例包括但不限于小鼠、大鼠、牛、猪、绵羊、山羊、马和人。在特定示例中,就递送液体如治疗剂以治疗疾病或病症而言,本文考虑18岁以下儿童,包括婴儿、孩子或幼儿。在特定示例中,本文考虑向胎儿子宫内递送液体如治疗剂以治疗疾病或病症。

[0315] 下面提供本文方法的示范性应用。应理解根据所递送的特定液体、背景或受试者,存在其他应用。根据任何所需应用选择液体、背景或感兴趣的受试者,在本领域技术人员水平范围内。本文以下的描述仅用于举例说明。

[0316] 1.治疗疾病和紊乱

[0317] 本文提供治疗疾病、紊乱或病症的应用,这是通过用本文所提供的注射装置在受

试者中向靶注射位点直接递送液体如治疗剂。所治疗的疾病、紊乱或病症易于通过向靶位点如受试者内部器官实质直接外源递送液体如治疗剂来治疗。在本文的任何这类示例中，在微创手术中向靶注射位点直接递送液体如治疗剂。因此，本文提供注射装置，用于在微创手术中向靶注射位点递送精确量的液体，而没有意外刺穿非靶位点或损坏用于微创手术的设备。所用特定装置具有注射针，其未覆盖时也无法穿刺实施直接注射的组织或器官。

[0318] 用于注射的液体可以是注射用的任何液体。在特定示例中，所述液体包含用于治疗疾病、紊乱或病症的治疗剂。所述治疗剂能包括含以下的液体：小分子药物、前药、蛋白、肽、DNA、RNA、病毒、抗体、有机分子、糖、多糖、脂质以及其组合或缀合物。在特定示例中，所述液体能包括治疗剂，包括但不限于基因治疗剂、化疗剂、止痛剂、消炎剂、抗微生物剂、杀阿米巴剂、杀毛滴虫剂、抗帕金森剂、抗疟疾剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗关节炎剂、抗真菌剂、抗高血压剂、退热剂、抗寄生虫剂、抗组胺剂、 $\alpha$ -肾上腺素能拮抗剂、 $\alpha$ 阻断剂、麻醉剂、支气管扩张剂、杀虫剂、杀菌剂、抑菌剂、 $\beta$ 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂、心血管药、避孕药、减充血剂、利尿剂、镇静剂、诊断剂、电解液试剂、安眠药、激素类药剂、抗高血糖剂、肌肉松弛剂、肌肉收缩剂、眼药、拟副交感神经药、精神强奋剂、镇静药、拟交感神经药、镇定剂、尿剂、阴道剂、杀病毒剂、维生素剂、非甾体抗炎药、血管紧张素转换酶抑制剂、醇和睡眠诱导剂。

[0319] 例如，所述治疗剂可以是多肽，如酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原和过敏原。

[0320] 另一示例中，所述治疗剂可以是用于基因治疗的核酸分子，其中所述核酸分子编码多肽。编码的多肽能包括酶、激素、凝血因子或凝结因子、细胞因子、生长因子或其活性部分、抗体或抗体的抗原结合部分、血管生成调节因子、免疫调节剂、疼痛调节剂、受体或其活性部分、转运蛋白、调节蛋白、抗原或过敏原。在一个特定示例中，编码的多肽能包括腺苷脱氨酶、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CTFR)、加硫酶、拉罗尼酶、N-乙酰半乳糖胺6-硫酸酯酶、苯丙氨酸氨裂解酶、酸性 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、伊米苷酶、阿糖苷酶 $\alpha$ 、促甲状腺素、生长激素、胰岛素、甲状腺激素、红细胞生成素(EPO)、白介素-1(IL-1)、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-7、干扰素- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )、IFN- $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-12、IL-18、Fms相关的酪氨酸激酶3(fIt3)、神经纤毛蛋白-2(NP2)、骨形态发生蛋白(BMP)、表皮生长因子(EGF)、红细胞生成素(EPO)、成纤维细胞生长因子(FGF)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、血小板来源的生长因子(PDGF)、转化生长因子 $\alpha$ 或 $\beta$ 、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、FGFR拮抗剂(sFGFR)转化生长因子受体(TGFR)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、纤溶酶原激活剂、尿激酶、因子VIII、因子IX、血管假性血友病因子、生长激素、金属蛋白酶血小板反应蛋白基序1(METH-1)、METH-2、色氨酰tRNA合成酶(TrpRS)片段、增殖蛋白相关蛋白、催乳激素片段、色素上皮细胞来源的因子(PEDF)、血管抑制因子、血管抑素、内皮抑素、kininostatin、纤维蛋白原-E片段、血小板反应蛋白、肿瘤抑素、血管能抑素、休眠蛋白、可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sFIt-1)、可溶性血管内皮生长因子受体(sFItk)、可溶性神经纤毛蛋白1(sNRP1)、干扰素 $\gamma$ 诱导蛋白10(IP-10)、血小板因子4(PF-4)、Gro- $\beta$ 、可溶性ephrinB受体4(sEphB4)、可溶性ephrinB2、IGF-1、单纯疱疹病毒胸苷激酶

(HSV-TK)、羧肽酶G2(CPG2)、羧酸酯酶(CA)、胞嘧啶脱氨酶(CD)、细胞色素P450(cyt-450)、脱氧胞苷激酶(dCK)、硝基还原酶(NR)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、胸苷磷酸化酶(TP)、水痘带状疱疹病毒胸苷激酶(VZV-TK)、黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(XGPRT)、天冬氨酰氨基葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -半乳糖苷酶A、棕榈酰蛋白硫酯酶、三肽氨基肽酶、溶酶体跨膜蛋白、半胱氨酸转运蛋白、酸性神经酰胺酶、酸性 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶、保护蛋白/组织蛋白酶 A、酸性 $\beta$ -葡萄糖苷酶或葡萄糖脑苷脂酶、酸性 $\beta$ -半乳糖苷酶、艾杜糖-2-硫酸酯酶、 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶、半乳糖脑苷酯酶、酸性 $\alpha$ -甘露糖苷酶、酸性 $\beta$ -甘露糖苷酶、芳香基硫酸酯酶B、芳香基硫酸酯酶A、N-乙酰半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸转移酶、酸性鞘磷脂酶、尼曼匹克症C1型(NPC-1)、 $\beta$ -己糖胺酶B、乙酰肝素N-硫酸酯酶、 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶(NaGIu)、乙酰-CoA: $\alpha$ 氨基葡萄糖苷N-乙酰转移酶、N-乙酰氨基葡萄糖-6-硫酸硫酸酯酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、酸性脂肪酶、脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶、西梅脱寡肽酶、钙结合蛋白D28、小清蛋白、缺氧诱导因子1- $\alpha$ (HIF1- $\alpha$ )、去乙酰化酶-2(SIRT-2)、运动神经元生存蛋白-1(SMN-1)、SMN-2、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)、睫状神经营养因子(CNF)、低密度脂蛋白受体(LDLR)、脂蛋白脂肪酶(LPL)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)、UDP葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)、UGT1A1、葡萄糖-6磷酸酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶、苯丙氨酸羟化酶、支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶、延胡索乙酰乙酸水解酶、甲基丙二酰-CoA变位酶、鸟氨酸转氨甲酰酶、精氨基琥珀酸合成酶、腺苷脱氨酶、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶、生物素酶、 $\beta$ -葡萄糖脑苷脂酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、胆色素原脱氨酶(PBDG)和p53。

[0321] 例如,能使用本文所提供注射装置的疾病或病症包括如下实现治疗的任何疾病或病症:通过向靶器官直接递送治疗剂,增加或降低特异性蛋白或其他细胞靶标的活性,减少或增加病症相关基因的表达,减少或增加病症相关基因产物的活性或另外抵消病症相关改变(如与疾病或病症相关的征兆、症状或效果)。例如,非特异性或靶向化疗剂能直接和特异性递送到实体瘤实质以迅速杀死分裂细胞。能使用本文所提供注射装置的疾病或病症包括关节炎、慢性疼痛、HIV-相关AIDS、动脉粥样硬化、再狭窄、遗传性酶缺陷、遗传性免疫缺陷、癌、逆转录病毒感染、血友病、糖尿病、肌肉萎缩症、心血管障碍、囊性纤维化、神经退行性疾病、创伤、疼痛、镰状细胞贫血、自身免疫疾病、炎性疾病和高血压。

[0322] 另一示例中,能用于递送液体的装置包括基因治疗剂,如核酸、载体或病毒。基因治疗可用于治疗与遗传缺陷相关的疾病或病症,包括单基因病(如血友病和B、I型糖尿病、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)、囊性纤维化、肌肉萎缩症等),或者通过编码与改善疾病或病症(如癌)相关的治疗蛋白能用于治疗疾病或病症。

[0323] 本文提供的注射装置能用于在医疗应用中注射多种液体的方法。根据针对的紊乱或疾病和受影响的特定器官,选择所递送液体和其中的治疗剂。如本文他处所述,本领域技术人员可根据所治疗特定疾病或紊乱来确定治疗剂类型。例如,所述注射装置能用于递送抗血管生成剂,如用于治疗癌症的血管抑素或内皮抑素,用于治疗糖尿病的胰岛素,用于治疗类风湿性关节炎的可溶性肿瘤坏死因子(TNF),用于治疗肾衰竭的血管抑素,用于治疗HIV感染和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的抗人体免疫缺陷病毒(HIV)剂,用于治疗乳头状甲状腺癌(PTC)的乙醇以及用于治疗血友病的因子VIII或因子IX。治疗剂还能采用核酸形式,其编码改善疾病症状或治疗疾病所需的蛋白。在其他示例中,所述注射装置能用于递送编码以下的核酸:用于治疗血友病A的因子VIII;用于治疗血友病B的因子IX;用于治疗I型

糖尿病的胰岛素基因;用于治疗 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT)缺陷的 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶(AAT);用于治疗血色沉着病的血色沉着病蛋白(HFE);用于治疗威尔森氏症的铜转运ATP酶2;用于治疗I型克果纳杰氏综合征的UDP葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1);用于治疗II型鸟氨酸转氨甲酰酶缺陷的鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC);用于治疗家族性高胆固醇血症的低密度脂蛋白受体(LDLR);用于治疗无纤维蛋白原血症的纤维蛋白原 $\alpha$ (FGA)、 $\beta$ (FGB)或 $\gamma$ (FGB);用于治疗糖原贮积病(GSD)Ia型的葡萄糖-6-磷酸- $\alpha$ ;用于治疗GSDIb型的G6PT;用于治疗GSD II型(庞贝氏症)的酸性 $\alpha$ -葡糖苷酶;用于治疗粘多糖病(MPSI)的 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶;用于治疗MPS IIIA的硫酸胺酶;用于治疗MPS IIIB的 $\alpha$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶(NaGIu);用于治疗MPS VII的 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶;用于治疗法布里病的 $\alpha$ -半乳糖苷酶A;用于治疗高雪氏病的葡糖脑苷脂酶;用于治疗尼曼-匹克综合征的酸性鞘磷脂酶;用于治疗苯丙酮尿的苯丙氨酸羟化酶;用于治疗肝纤维化的TIMP拮抗剂或抗HSC分子;用于治疗肝缺血再灌注损伤的抗ROS分子;用于治疗阿尔茨海默病的 $\beta$ 淀粉样蛋白降解酶脑啡肽酶、胰岛素降解酶胰岛素酶或西梅脱寡肽酶;用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)的胰岛素生长因子1(IGF-1)、钙结合蛋白D28、小清蛋白、HIF1- $\alpha$ 、SIRT-2、VEGF、SMN-1、SMN-2、GDNF或睫状神经营养因子(CNF);用于治疗半乳糖血症的半乳糖-1-磷酸转尿苷酰酶;用于治疗枫糖尿症的支链 $\alpha$ 酮酸脱氢酶;用于治疗酪氨酸血症1型的延胡索乙酰乙酸水解酶;用于治疗甲基丙二酸血症的甲基丙二酰-CoA变位酶;用于治疗瓜氨酸血症的精氨基琥珀酸合成酶;用于治疗痛风和莱施-尼汉综合征的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶;用于治疗斯赖综合征的 $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶;用于治疗泽尔韦格综合征的过氧化物酶体膜蛋白70kDa,用于治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的恩夫韦地;用于治疗联合免疫缺陷疾病(SCID)的腺苷脱氨酶(ADA);用于治疗囊性纤维化的囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR);用于治疗急性间歇性卟啉症的胆色素原脱氨酶(PBDG);用于治疗多发性硬化的干扰素- $\beta$ ;用于治疗脂蛋白脂肪酶缺陷(LPLD)的脂蛋白脂肪酶,用于治疗癌症的p53;用于治疗帕金森病的谷氨酸脱羧酶(GAD);用于治疗疼痛的神经纤毛蛋白-2(NP2);用于治疗癌症的血管生成抑制剂或肿瘤抑制剂的编码核酸;和用于治疗糖尿病的胰岛素或艾塞那肽-4的编码核酸。

[0324] 此外,本领域技术人员已知根据待治疗疾病或紊乱直接注射液体的特定靶组织或器官,以及所施用的特定递送治疗剂。一些情况下,所递送液体如治疗剂在全身施用时不显示特异性组织靶向,因此直接递送到受影响的靶位点,如组织或器官。

[0325] 对于液体如治疗剂递送的特定靶组织或器官,肺是直接注射治疗剂的重要靶器官以治疗或改善许多急性和慢性疾病,包括癌、哮喘、囊性纤维化、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺陷和呼吸窘迫综合征等。肌肉是直接注射治疗剂的靶器官以治疗肌肉或运动障碍如肌肉萎缩症或腓骨肌萎缩症(CMT)。脑是直接注射治疗剂的重要靶器官,用于治疗运动神经元病(如脊髓性肌萎缩(AMA)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、X-连锁肾上腺脑白质营养不良(ALD))、帕金森病,或与基因缺失或缺陷相关的疾病和病症,包括代谢或溶酶体失调如圣菲利柏氏症(粘多糖累积病III型;MSP III)或卡纳万病。皮肤是直接注射治疗剂的靶器官,用于慢性创面、增生性瘢痕、瘢痕瘤、癌、遗传疾病和全身性疾病。肝是直接注射治疗剂的靶器官,用于许多肝疾病和紊乱,包括但不限于血色沉着病、血友病A和B、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺陷、威尔森氏症、I型克果纳杰氏综合征、鸟氨酸转氨甲酰酶缺陷、IIa型家族性高胆固醇血症、无纤维蛋白原血症、溶酶体贮积症、糖原贮积病、苯丙酮尿、泰-萨二氏病、诱发性肝炎。

[0326] 所述列表不意在限制,因为可针对能用治疗剂处理的任何疾病或病症,所述治疗剂直接且特异性递送到靶注射位点。治疗多种疾病和病症的示范性方法如下所述。

[0327] D. 实施例

[0328] 包括下列实施例仅用于阐明目的,而不意在限制发明范围。

[0329] 实施例1. 构建注射器注射装置

[0330] 构建如图1A、1B、5、8A-B和9A-D所示以及如详细说明所述类型的注射器注射装置60。所述装置包括柱塞92和注射器筒91、针头护套控制器71、针头护套72和注射针81。所述装置设置为含柱塞92但没有针的标准1cc注射器筒91能分开附于针头护套控制器71。为允许腹腔镜进入一部分肝,针头护套72的直径是5mm,针头护套72的长度是300mm(参见例如图1A,显示从处于位置900a的针头护套控制器取出的注射器筒,和图1B,显示连接处于位置900b的针头护套控制器的注射器筒)。

[0331] 如所构建,注射器筒91连接针头护套控制器71,注射针81经注射管83连接注射器筒91。注射针是10mm长度的标准27号,直接连接27号注射管83。注射管83和注射针81由不锈钢制成。注射管83包括近端的针座84,注射管83和针座84在针头护套控制器71内近端固定于针头护套控制器71(参见例如图1A和1B)。

[0332] 含注射器筒91和柱塞92但没有针的标准1cc胰岛素注射器填充有0.7mL溶液并净化。所述注射器附于针头护套控制器71外的针座84近端,使用鲁尔接头93(参见图1A和1B)。通过使定位器711向前滑动,注射针81可覆盖并锁定。

[0333] 实施例2. 腹腔镜模拟器中的肝区室化转导

[0334] 夹具装置和实施例1所述的注射装置60由熟练的外科医生/医师用于腹腔镜模拟器以夹紧一部分肝左中叶从而区室化用于递送注射溶液的区域。腹腔镜模拟器(墨西哥Lapa-Pro)放置成 $35^{\circ}$ - $45^{\circ}$ 倾角以模拟受试者的半福勒位。半福勒位有利于到达人肝左叶远端部分,使用重力远侧运动腹部器官。关于受试者,模拟器入口如下放置:1个入口在腹上区;1个入口在脐腹区;2个入口在左腰腹区。

[0335] 将新鲜获得的死猪肝置于腹腔镜模拟器内。腹腔镜经脐部入口插入。腹腔镜夹具经腹上部入口插入并用于夹紧死猪肝左中叶远端部分的5cm区段。

[0336] 标准1cc胰岛素注射器填充有0.7mL自来水溶液并净化。如图1B所示,含注射器筒91和柱塞92的填充注射器在针头护套控制器71近端附于针座84。针头护套控制器71上的定位器711向后滑动以解开定位器711并使注射针81除套。整个注射器注射装置如下净化:下压柱塞直至针尖观察到液体(约200 $\mu$ L)。针头护套控制器71上的定位器711随后向前滑动以锁定处于前方位置711a的定位器711并覆盖注射针81。针覆盖的注射器注射装置经近端左腰入口引入模拟器。使用腹腔镜监控器,注射装置顶部置于注射位点附近。注射装置上的注射针81如下除套:定位器711向后滑动并锁定处于后方位置711c的定位器。将注射针81顶部引入实质组织可确保其不穿过组织。一旦注射针81顶部仔细定位于实质内,下压柱塞92,直至注射500 $\mu$ L液体。

[0337] 针头护套控制器71上的定位器711向前滑动以锁定处于前方位置711a的定位器711并覆盖针。从模拟器中取出注射装置60。所述夹具也从肝中松开。一旦放开,过程结束,也从模拟器移出夹具。

[0338] 由于改良对本领域技术人员显而易见,本发明仅受所附权利要求范围限制。

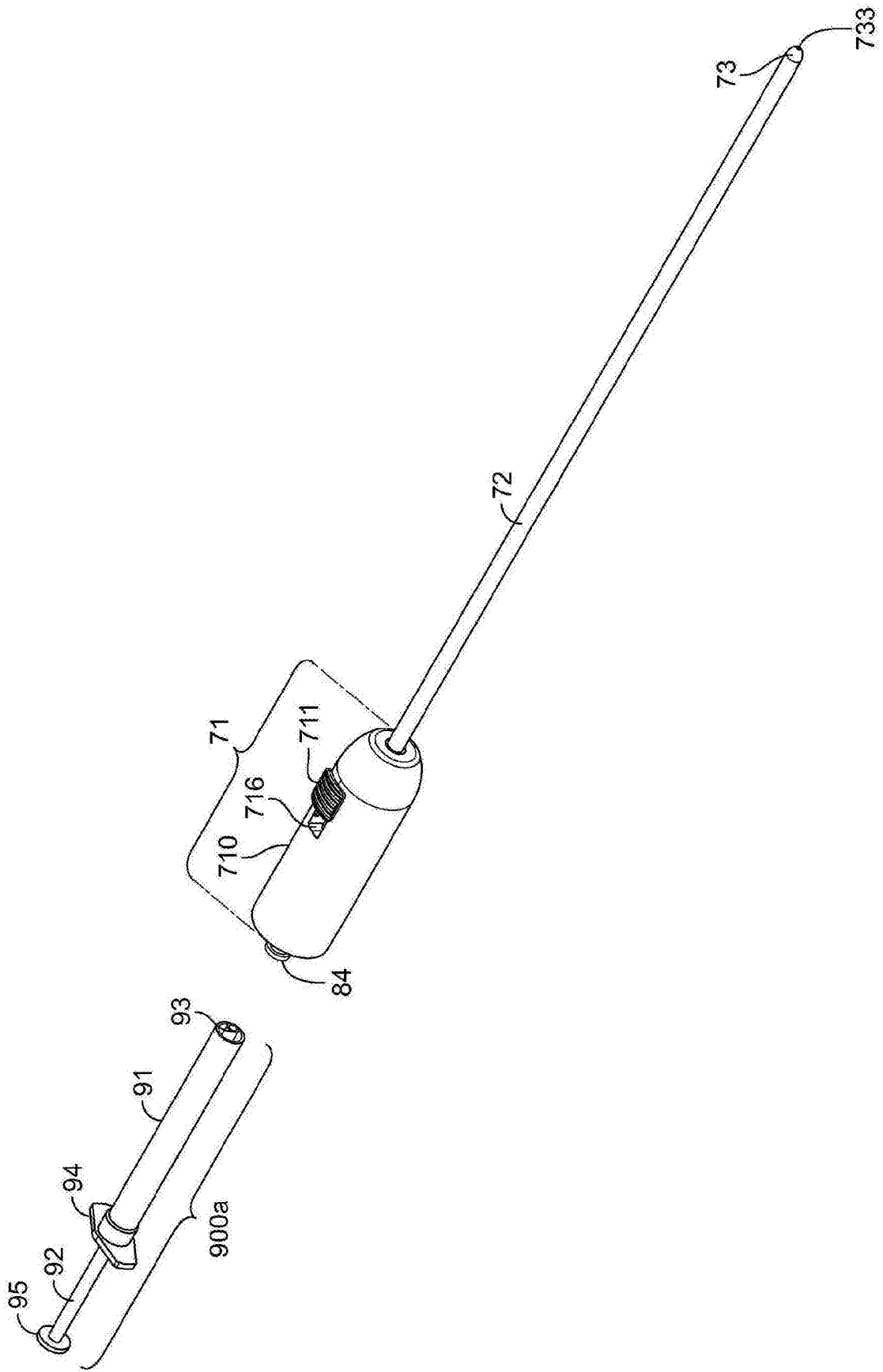


图1A

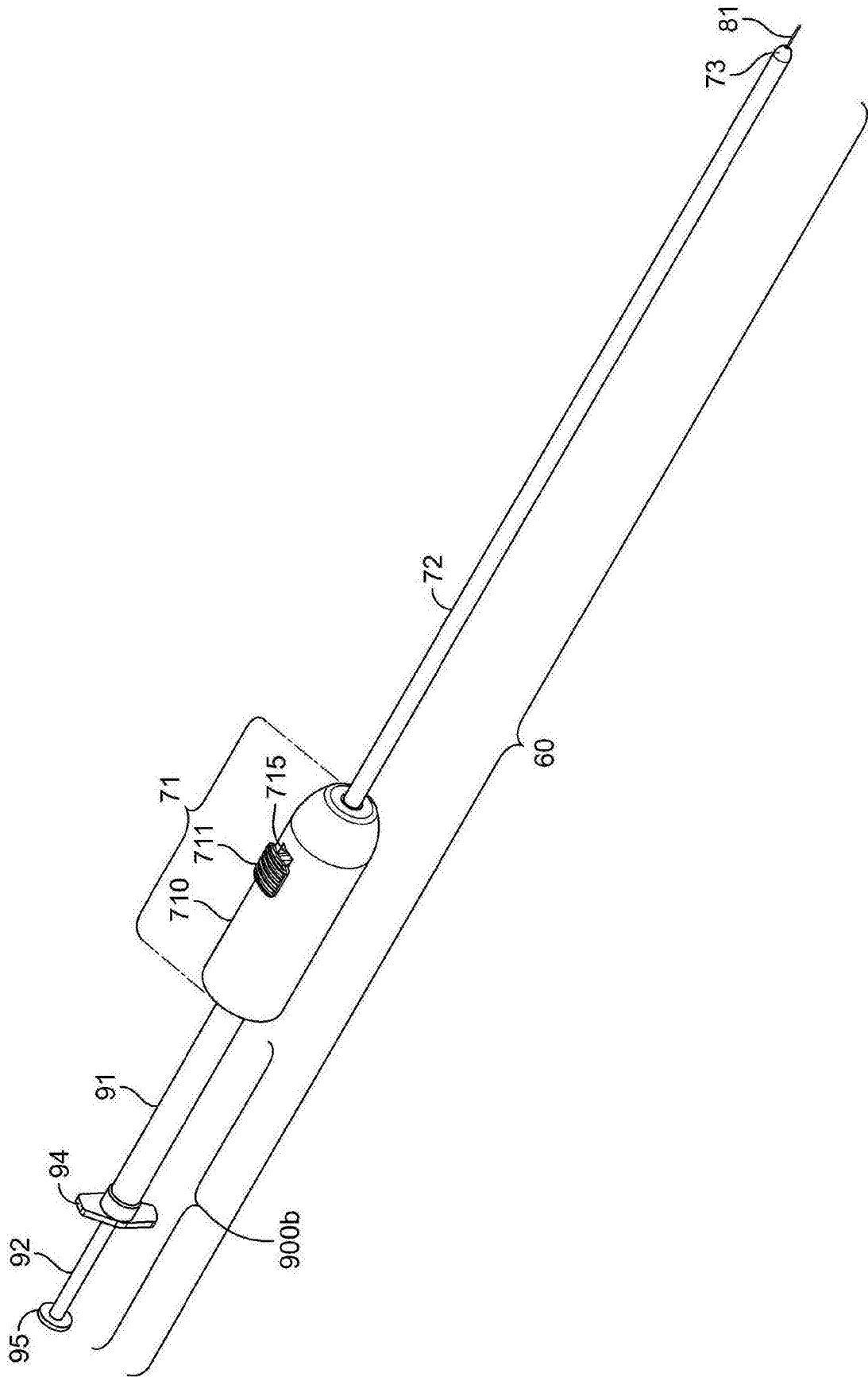


图1B

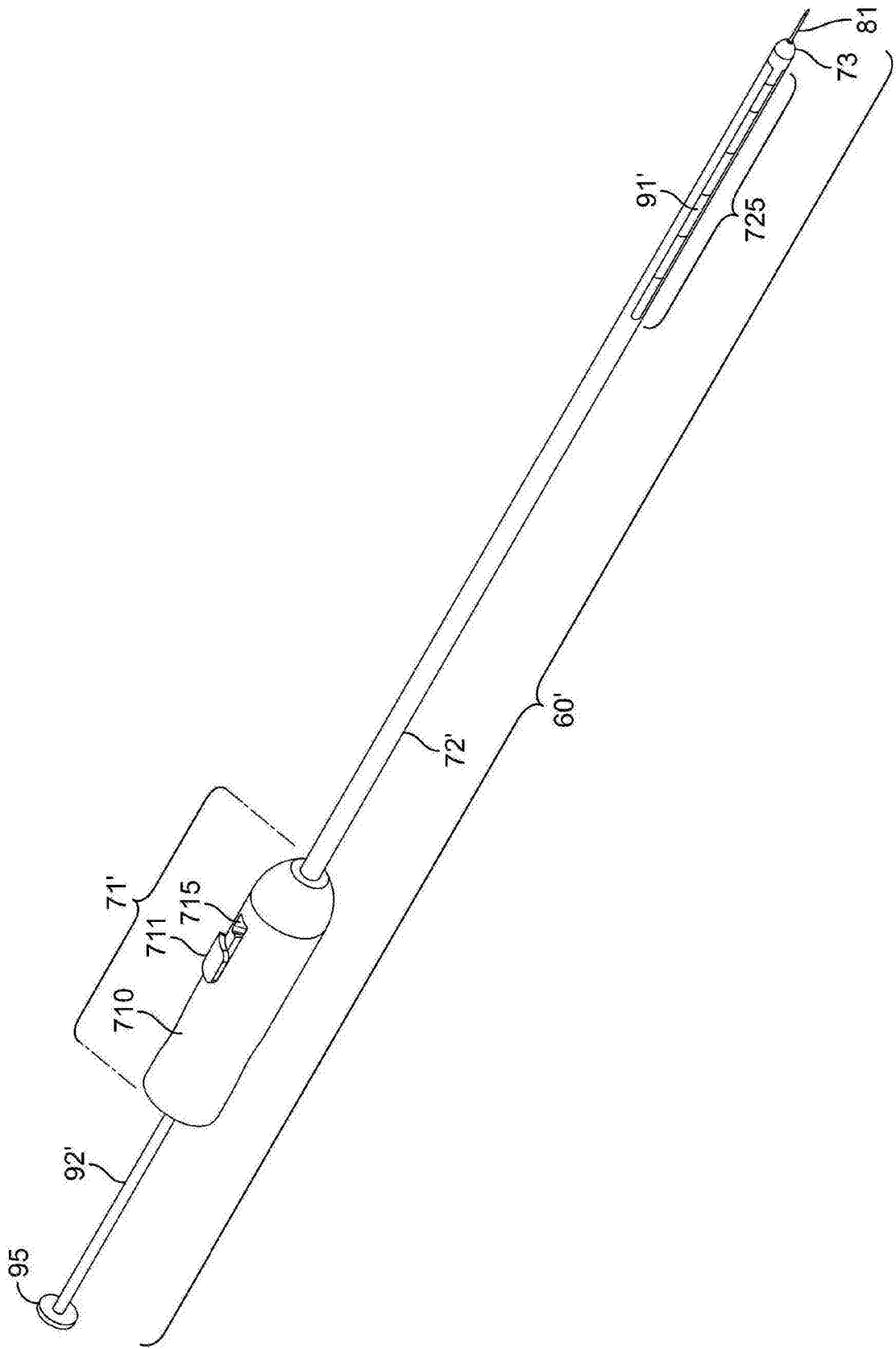


图2

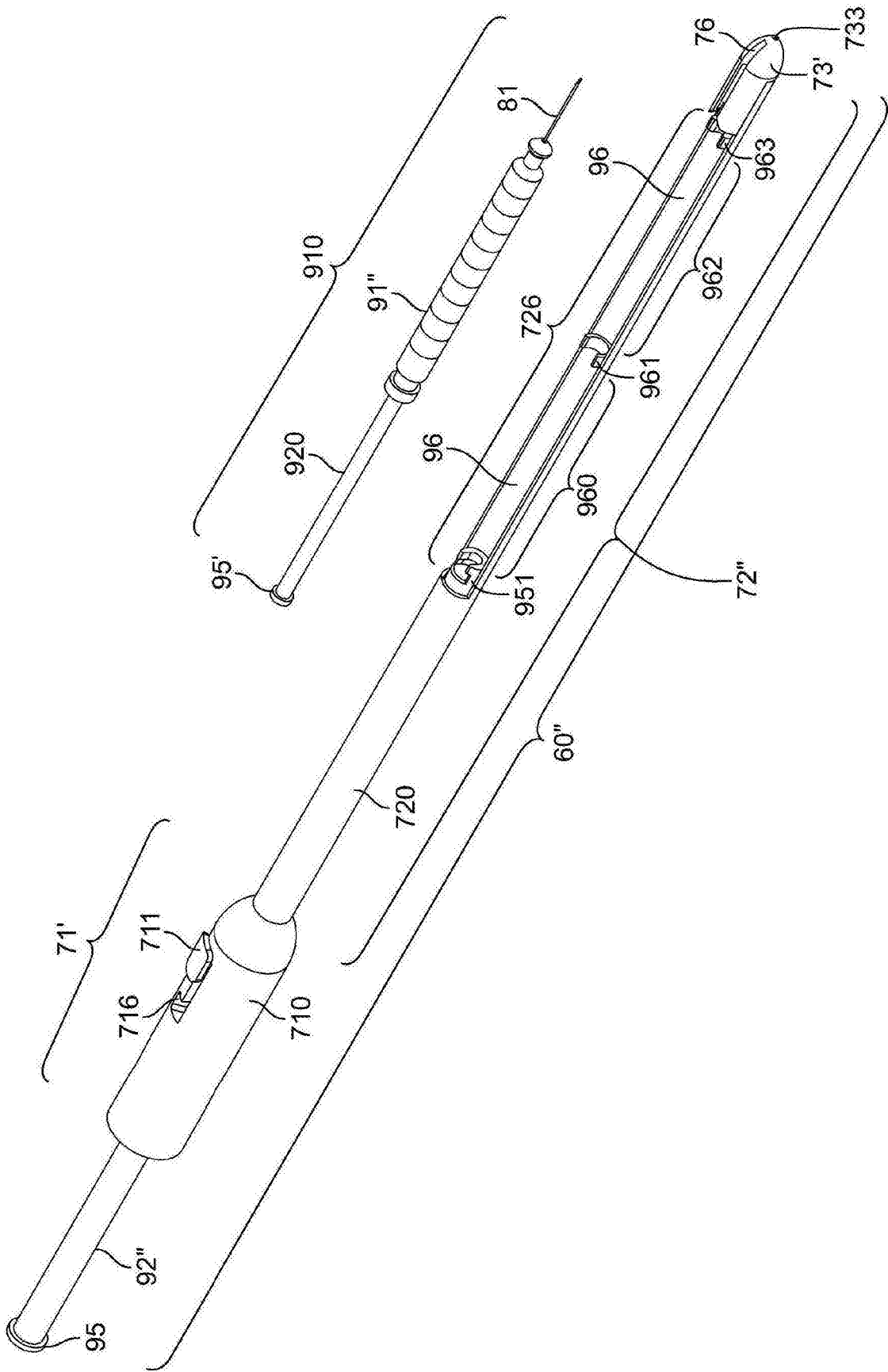


图3

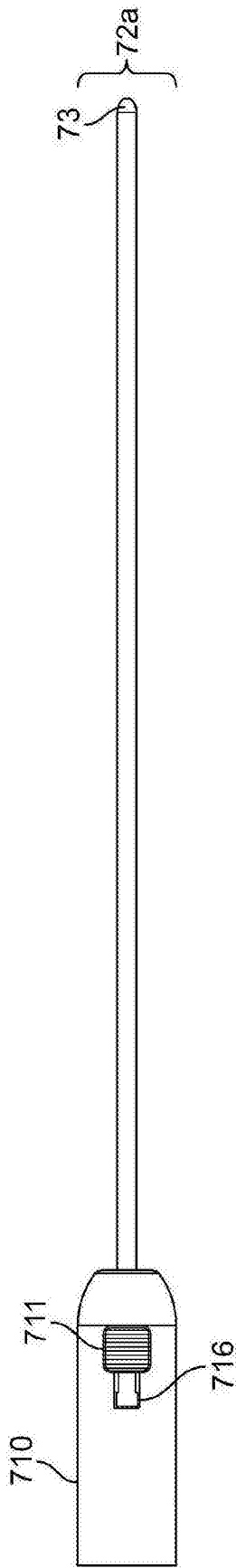


图4A

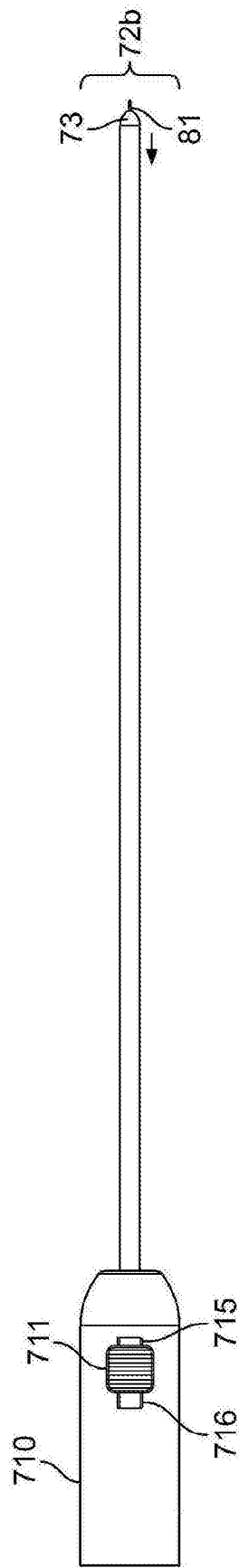


图4B

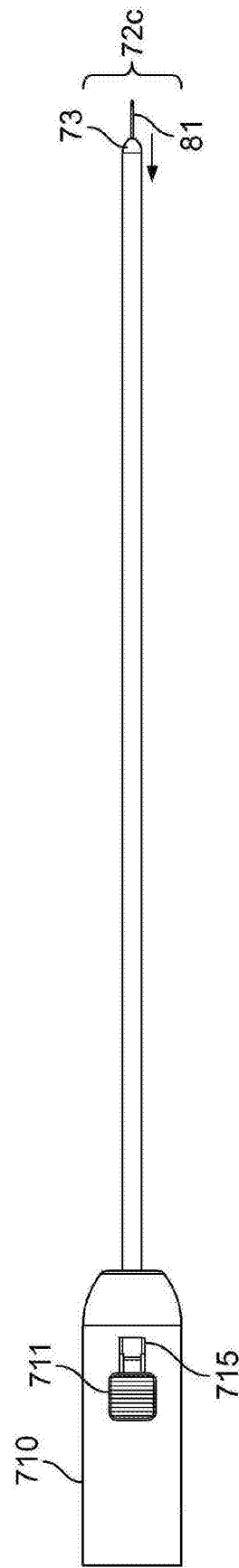


图4C

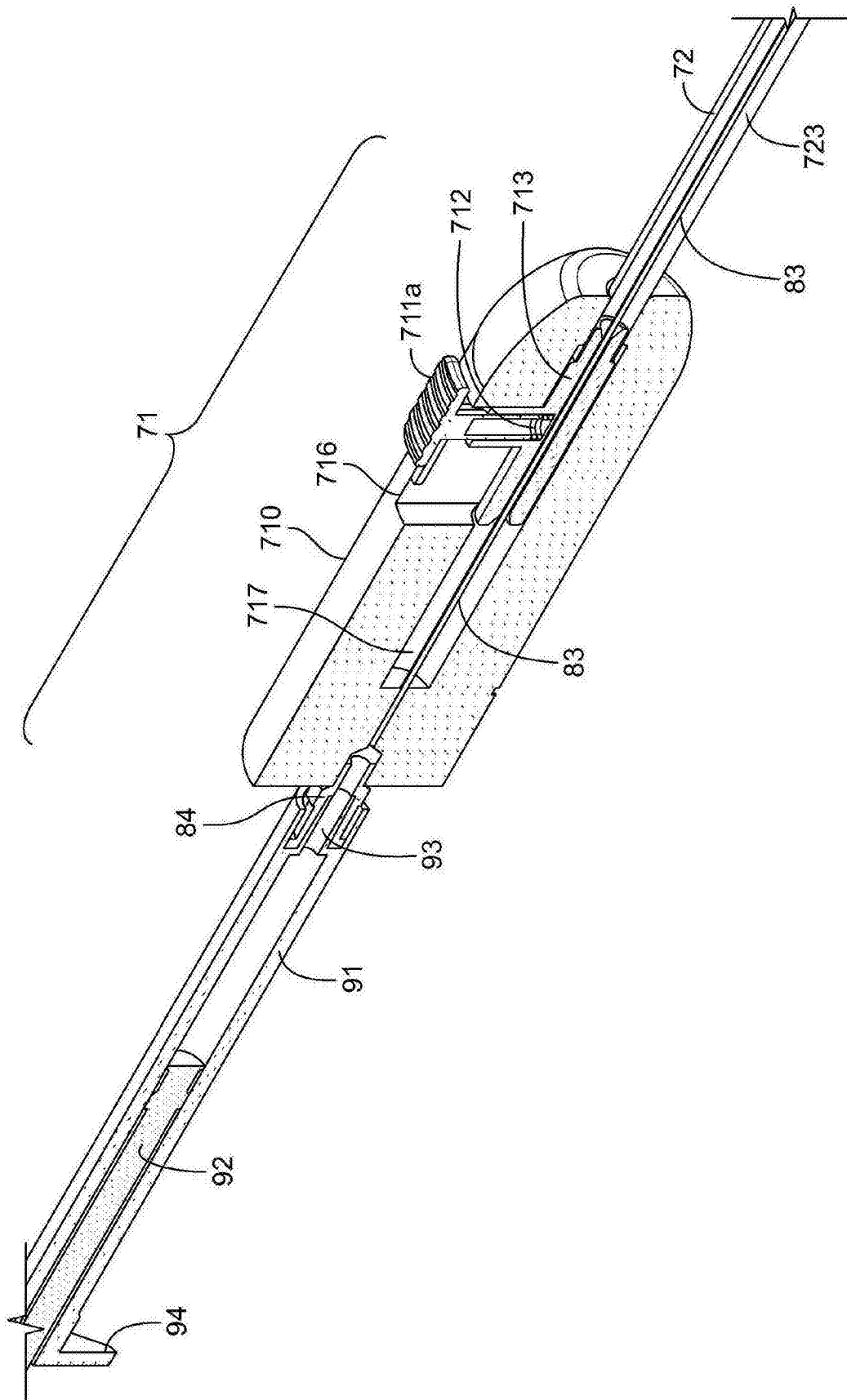


图5

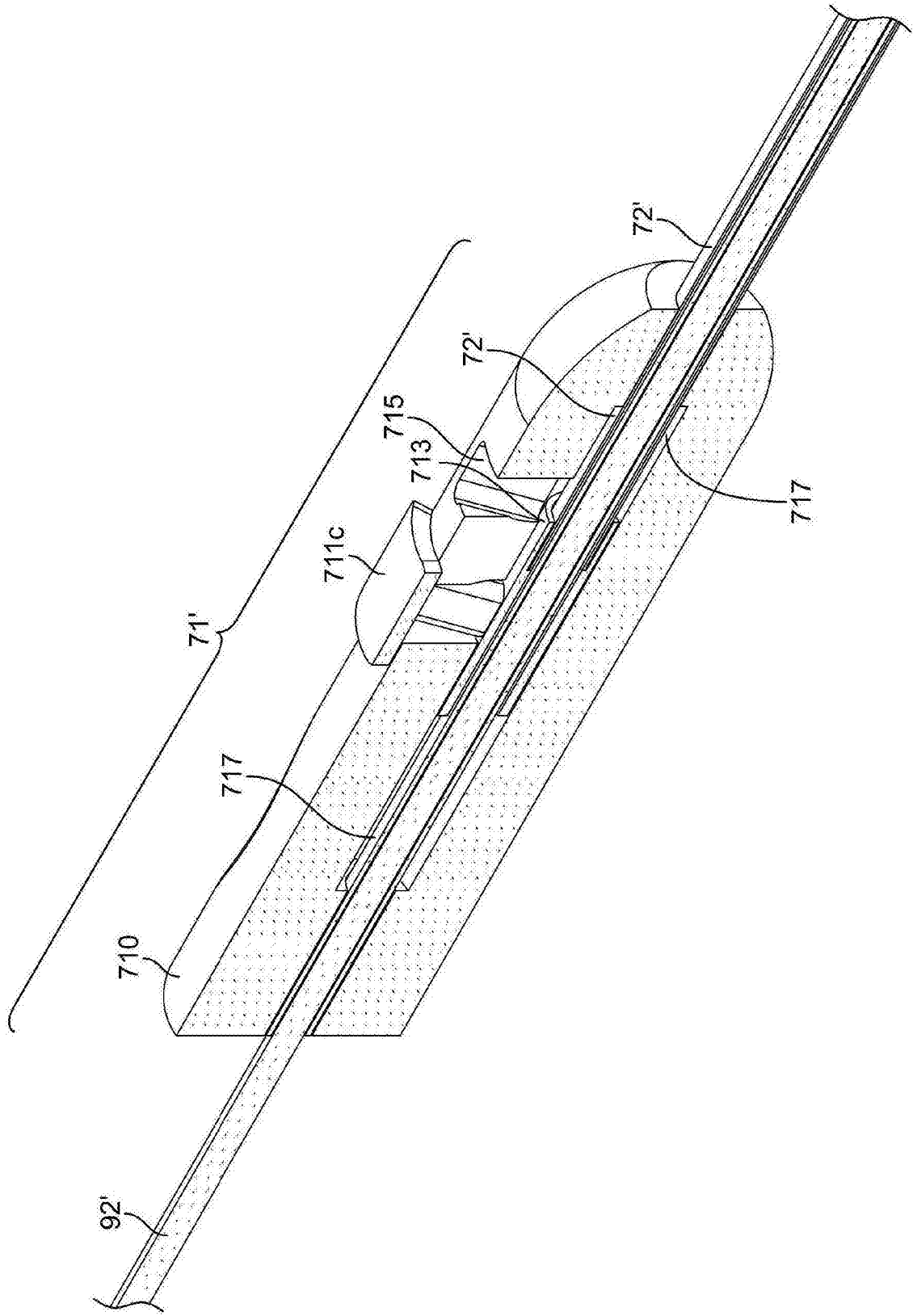


图6

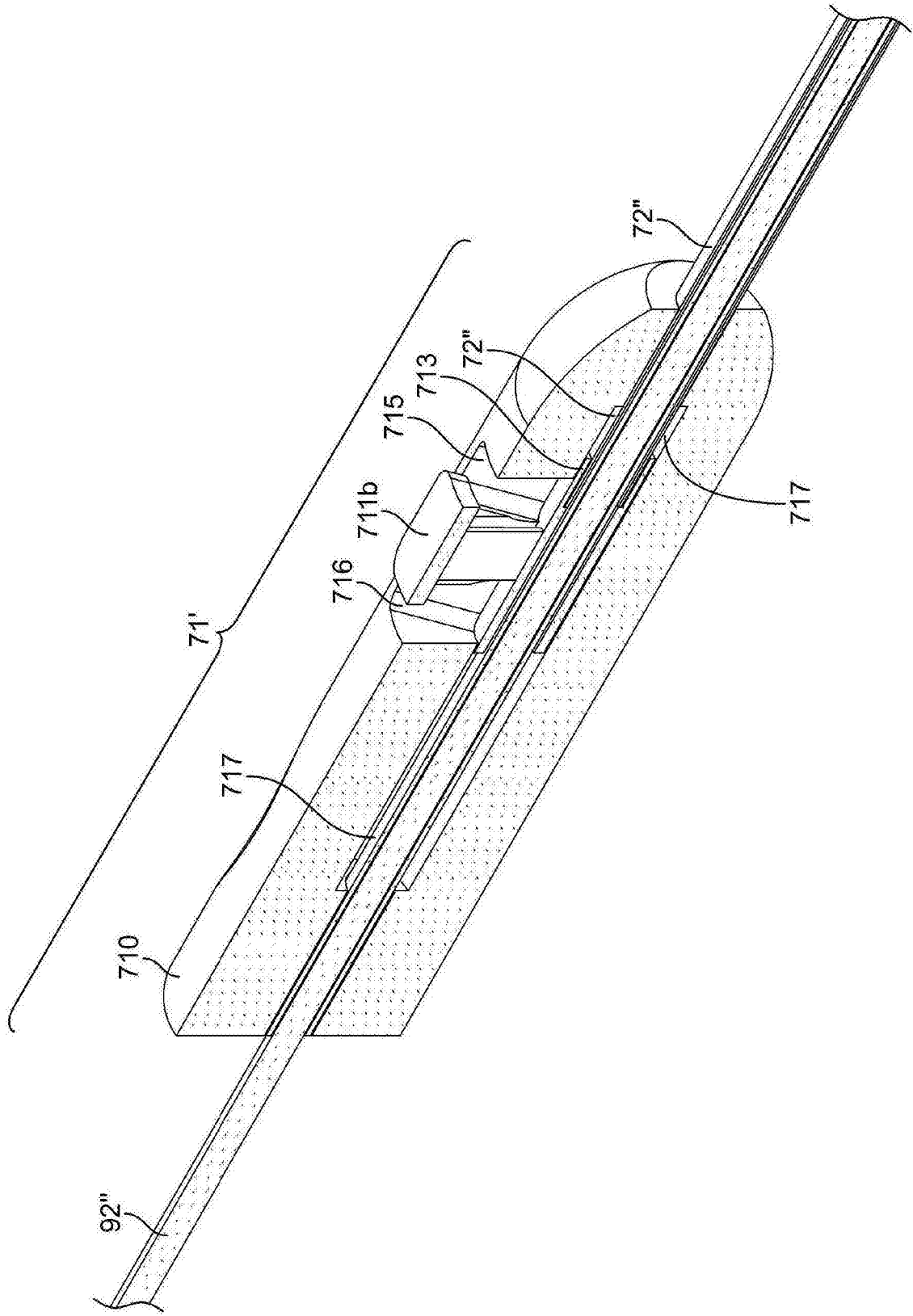


图7

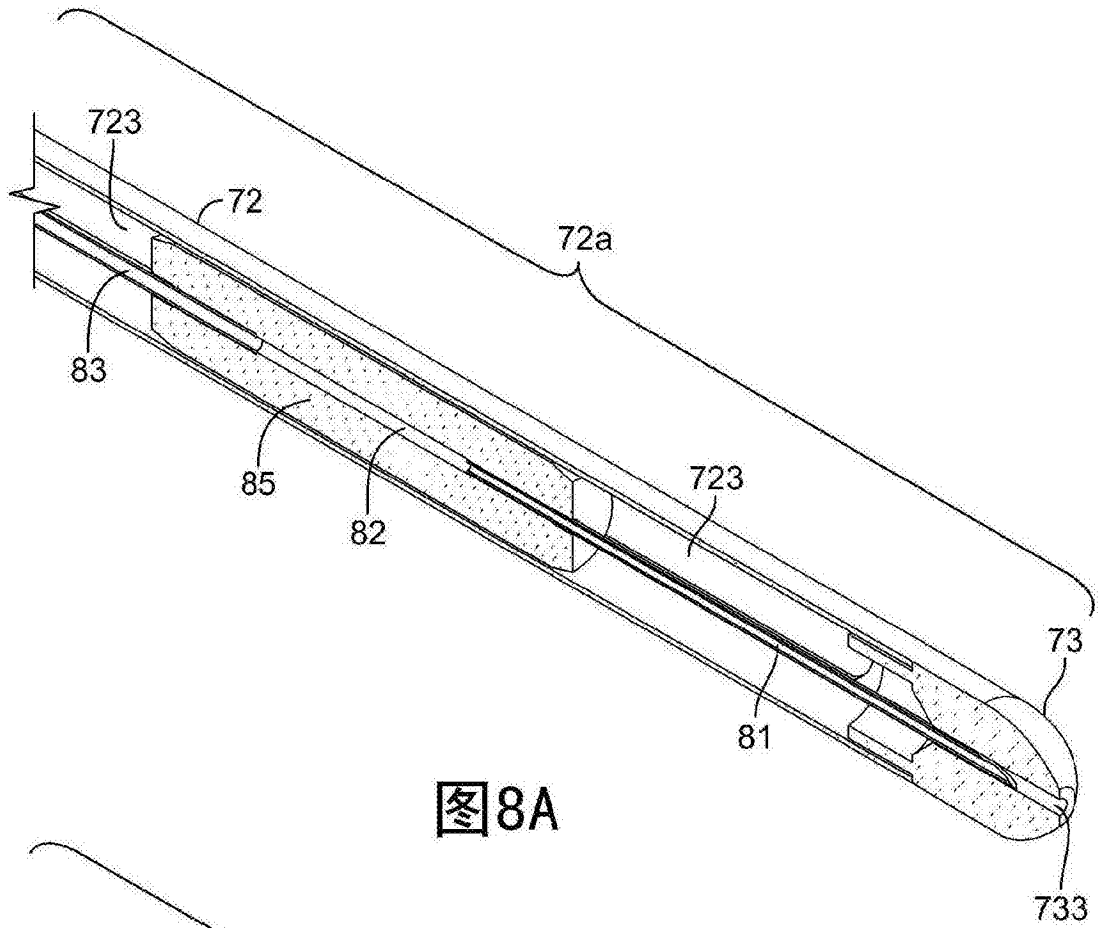


图8A

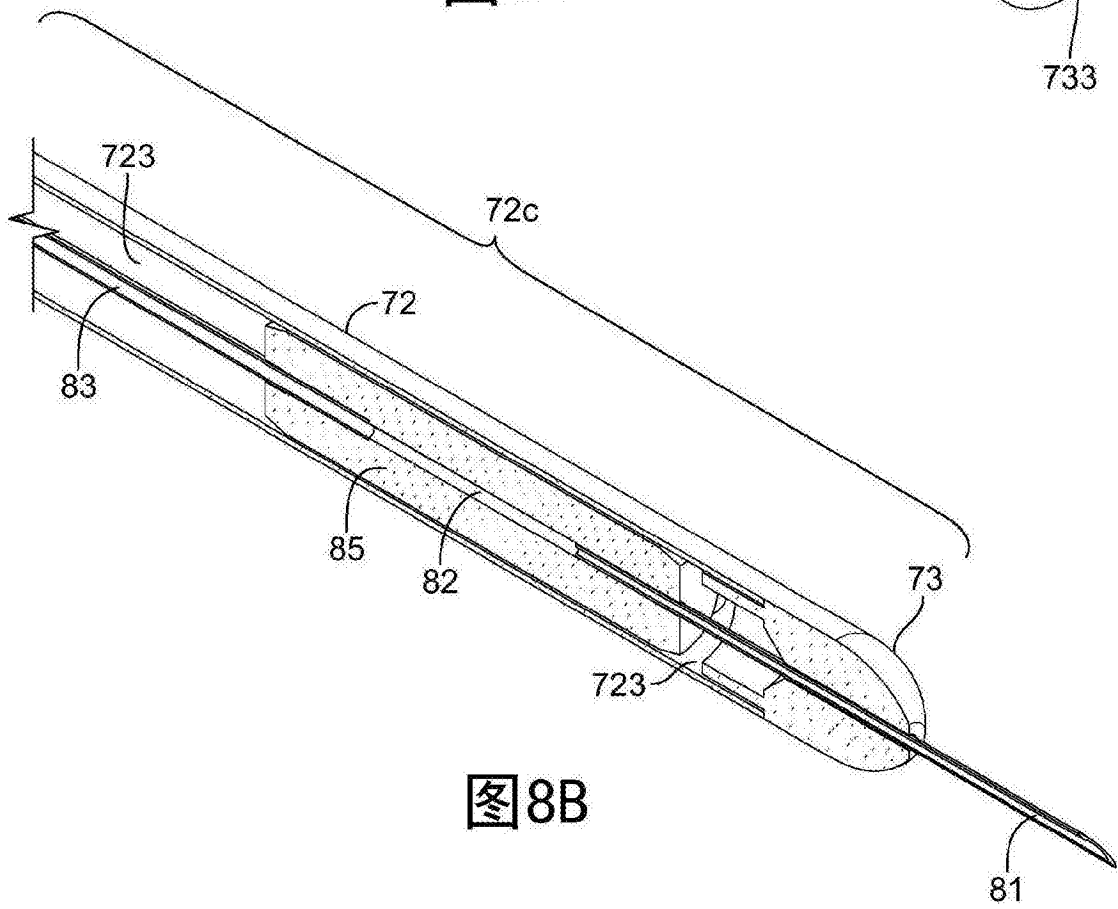
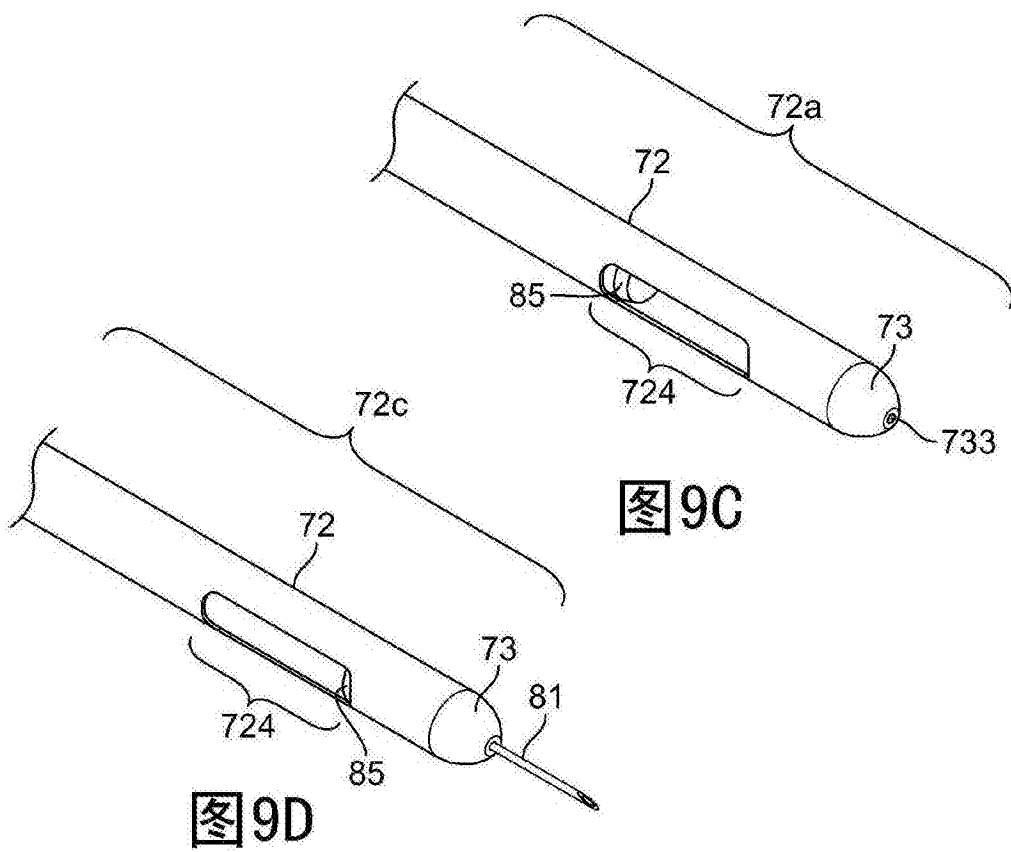
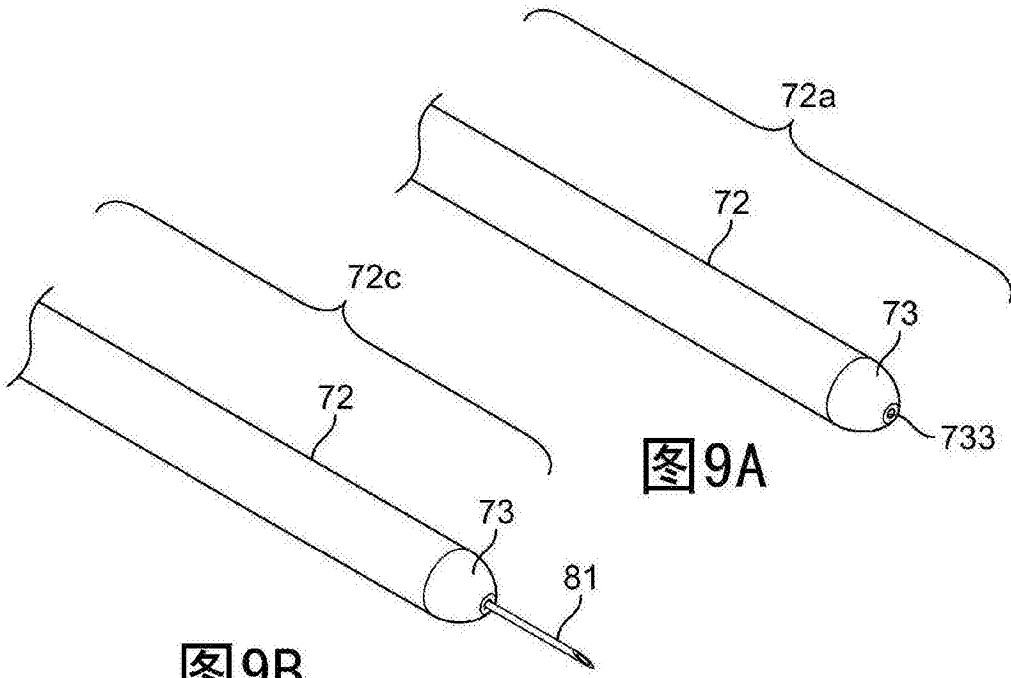


图8B



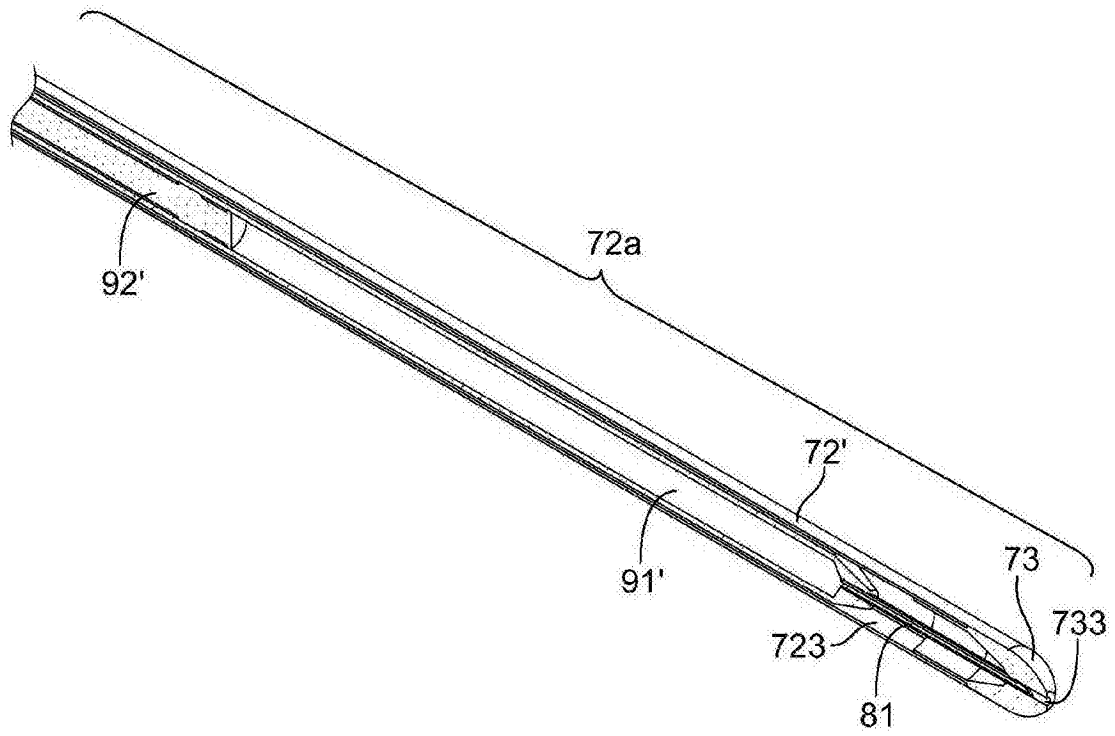


图10A

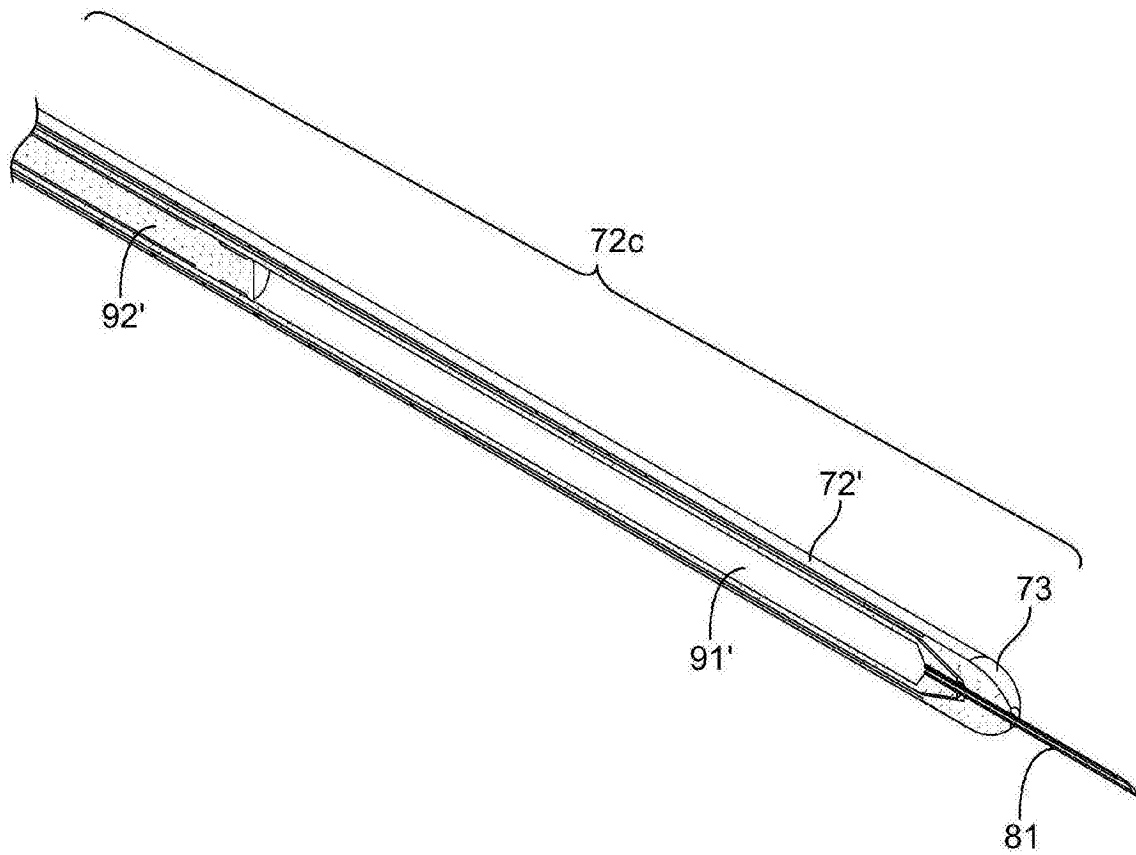


图10B

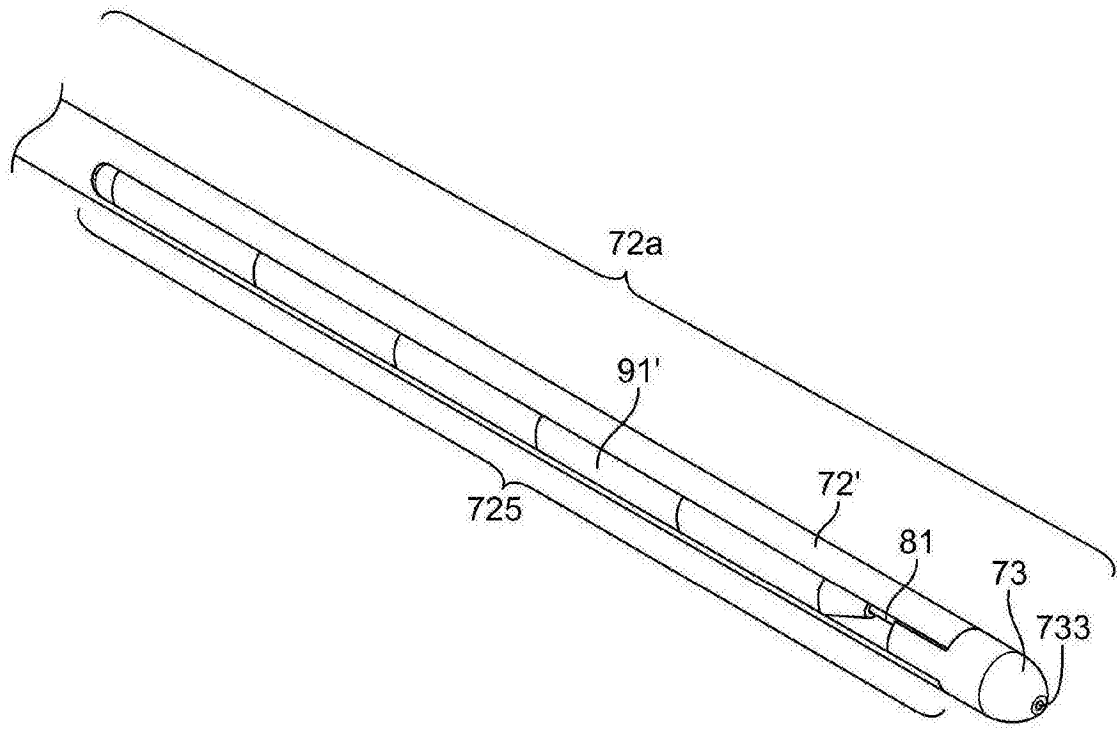


图10C

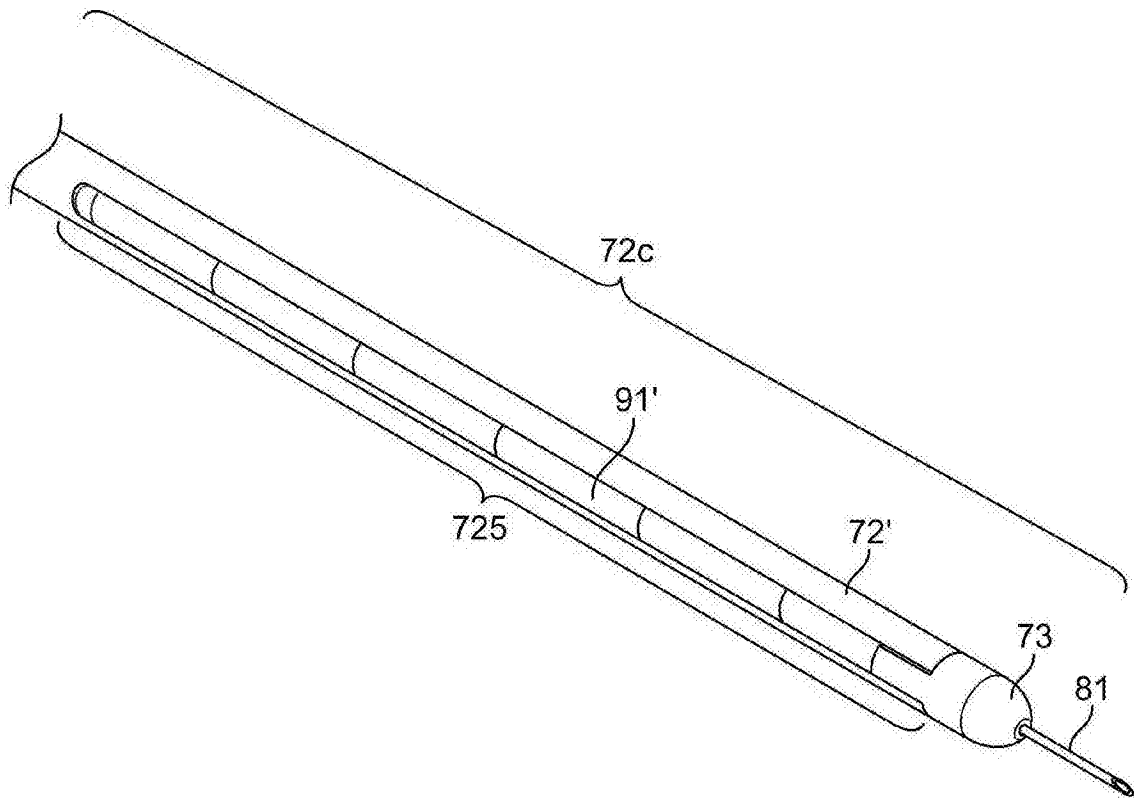


图10D

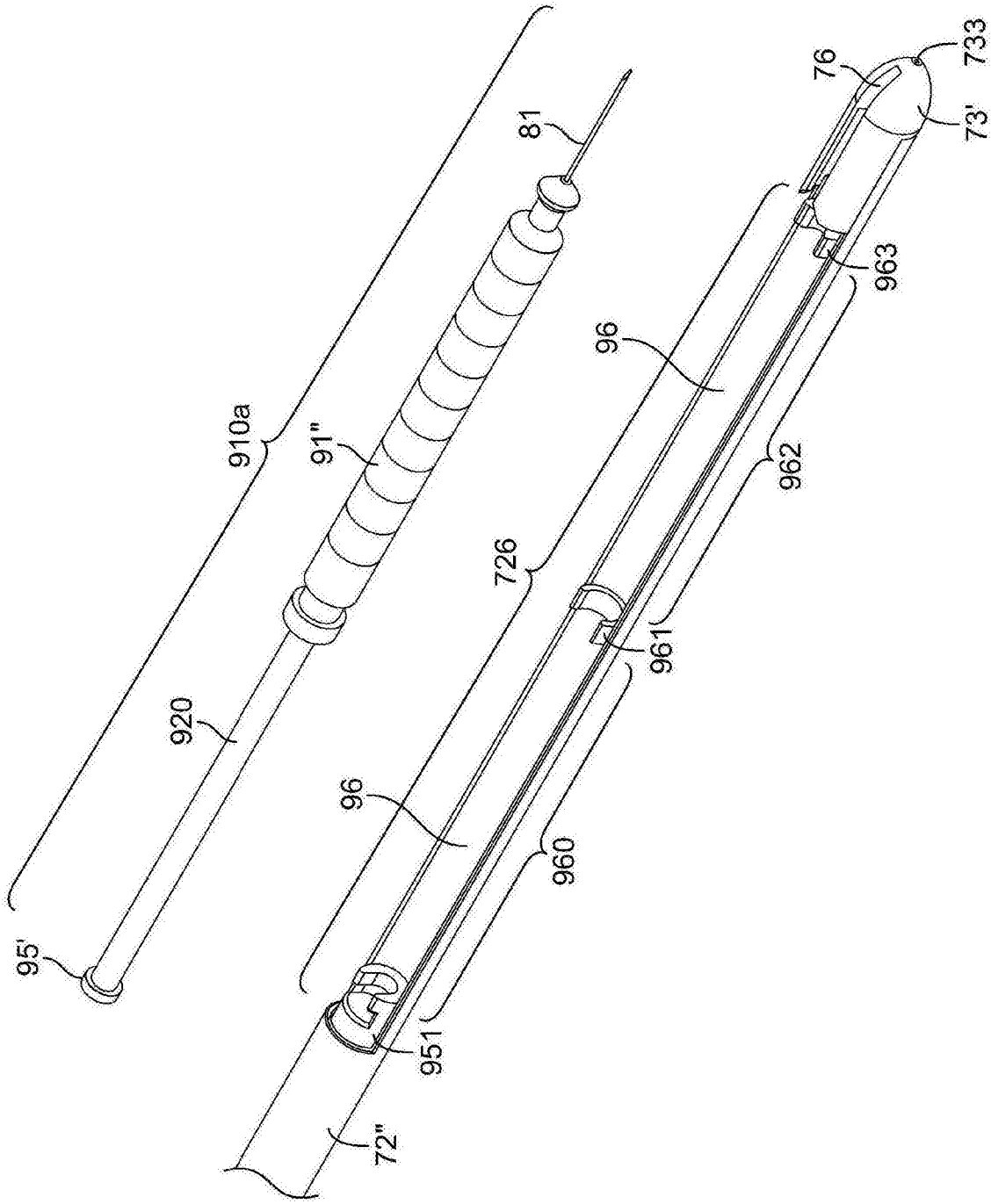


图11A

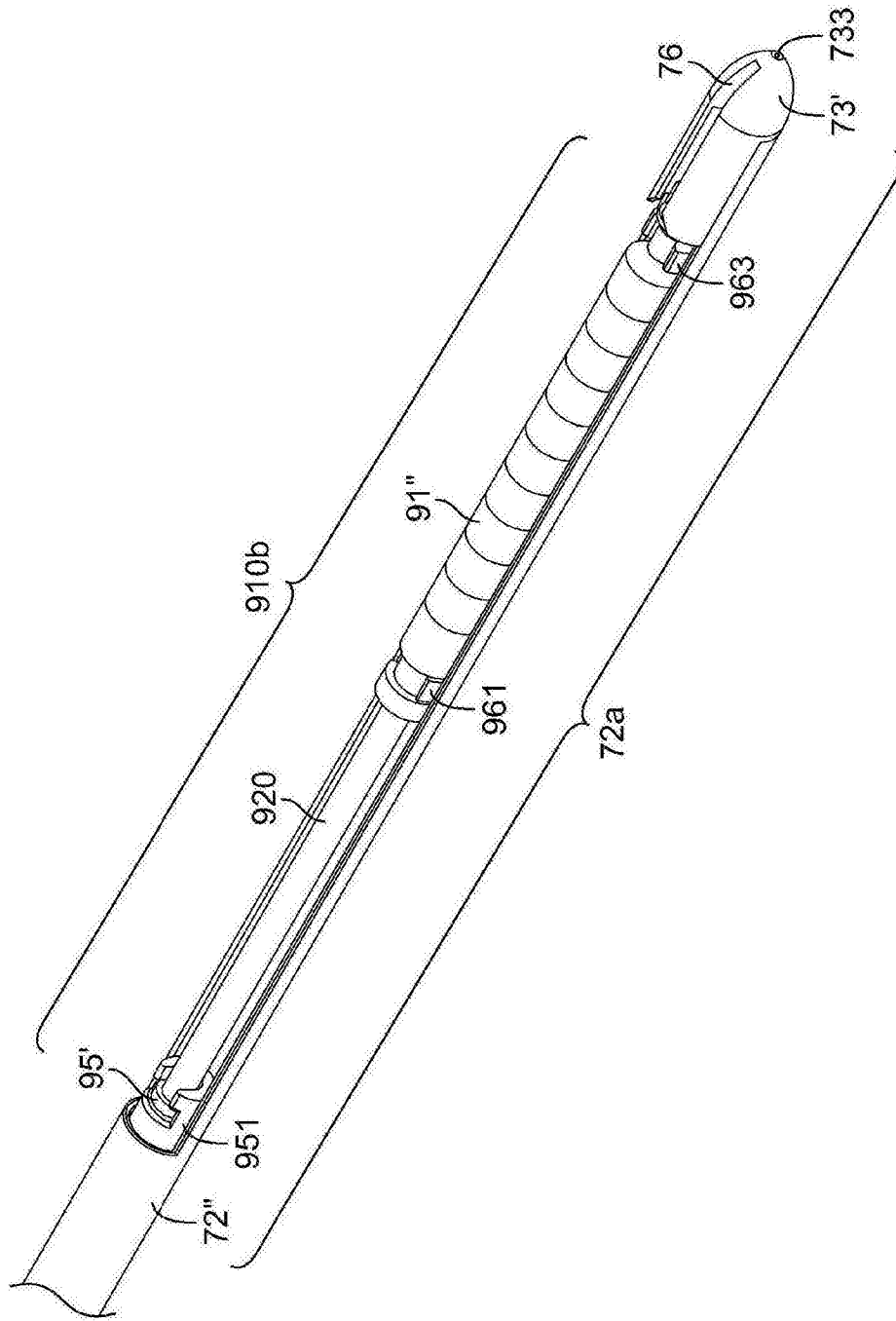


图11B

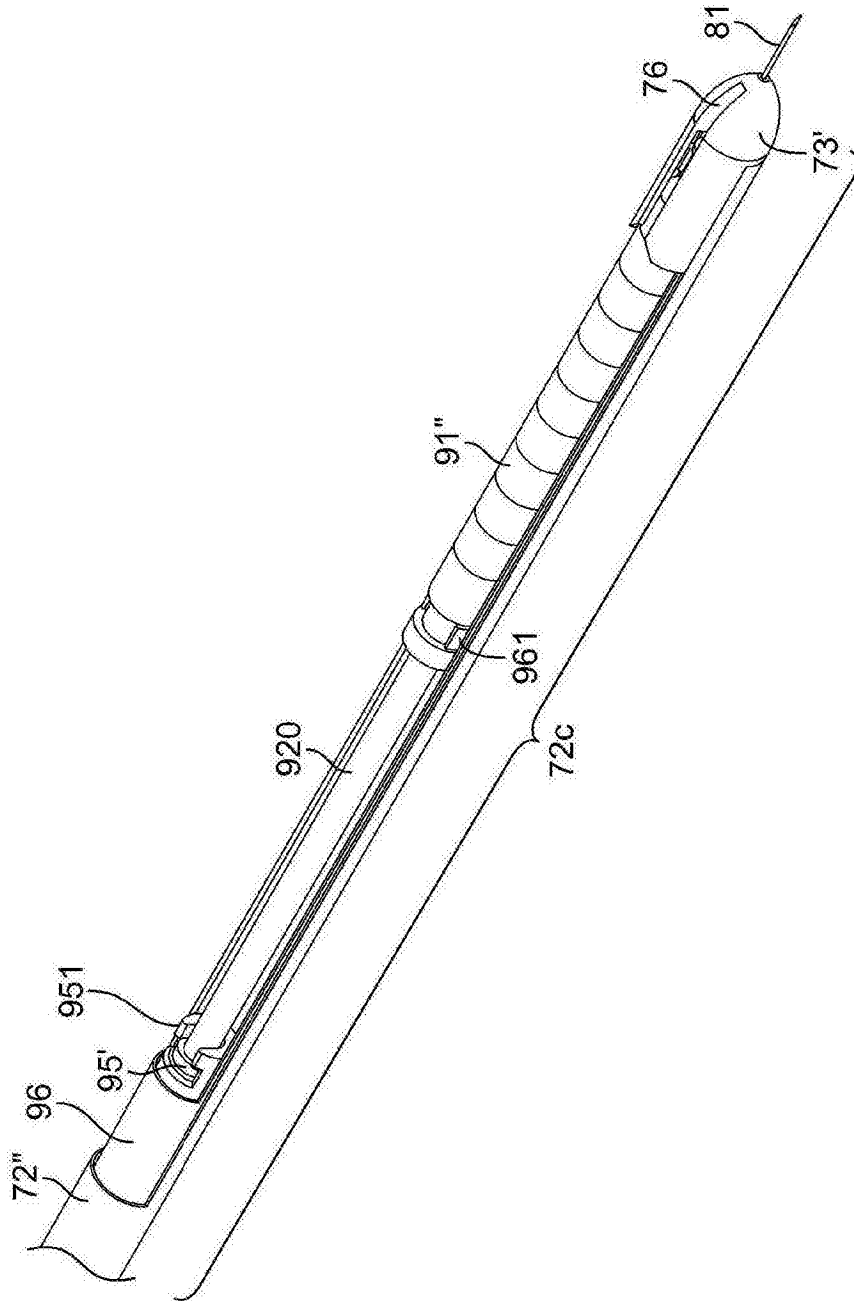


图11C

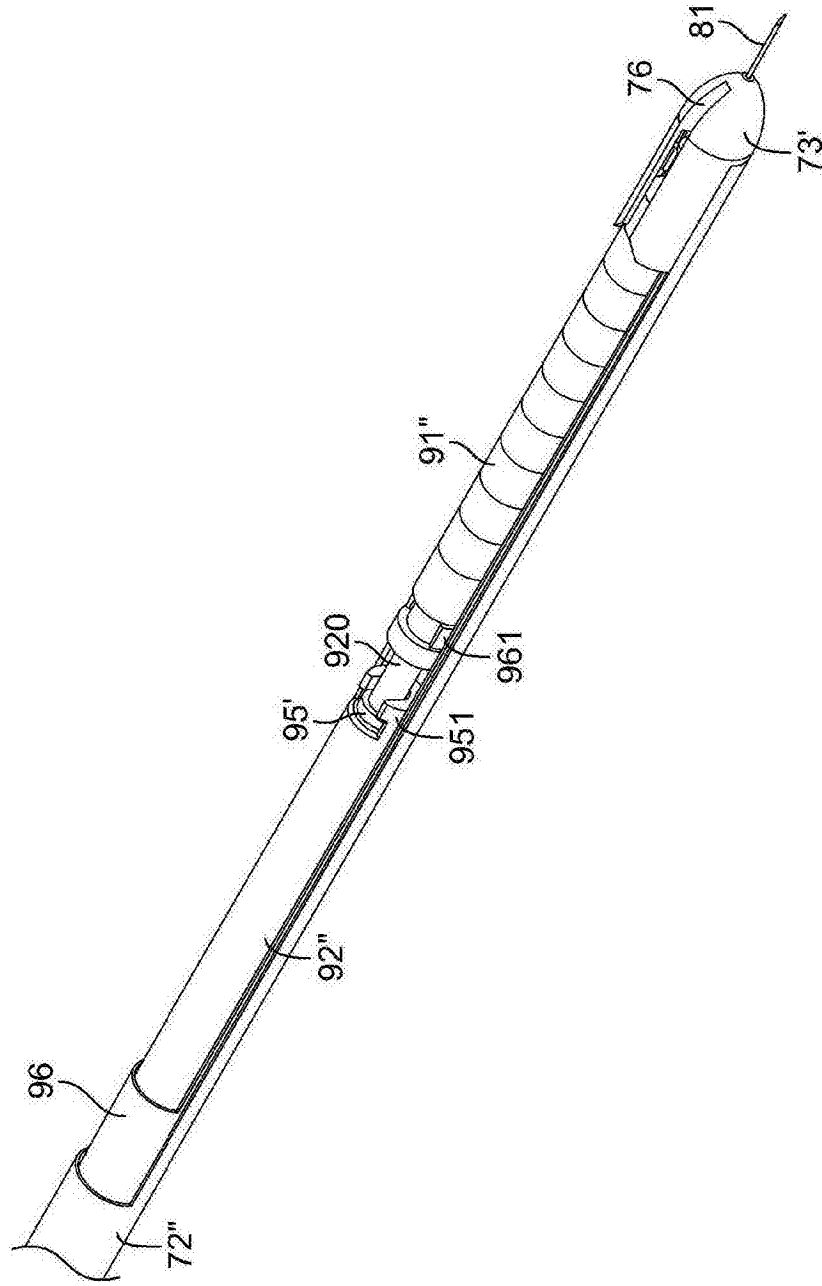


图11D

专利名称(译)	用于微创手术过程的注射装置和其应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN105899154A</a>	公开(公告)日	2016-08-24
申请号	CN201480055640.0	申请日	2014-08-08
[标]申请(专利权)人(译)	全球生物疗法有限公司		
申请(专利权)人(译)	全球生物疗法有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	全球生物疗法有限公司		
[标]发明人	JG卡布雷拉阿奎诺 BA塞居拉帕谢科 S格肯 S马斯特森		
发明人	J·G·卡布雷拉阿奎诺 B·A·塞居拉帕谢科 S·格肯 S·马斯特森		
IPC分类号	A61B17/34 A61M5/178		
CPC分类号	A61B17/3478 A61B2017/00247 A61B2090/034 A61B2090/08021 A61D7/00 A61M5/31511 A61M5/3202 A61M5/46 A61M2005/31598 A61M2202/206 A61M2210/02 A61M2210/04 A61M2210/0693 A61M2210/1003 A61M2210/1039 A61M2210/1071 A61M2210/1089 A61M2210/125 A61M2210/1433 A61M2210/166 A61P11/00 A61P17/14 A61P19/02 A61P21/00 A61P21/02 A61P25/00 A61P25/04 A61P29/00		
优先权	61/863888 2013-08-08 US		
其他公开文献	CN105899154B		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本文提供能用于微创手术如腹腔镜手术的注射装置，用于向靶组织或器官直接施用液体如治疗剂。

