

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035829**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.08.18

(51) Int. Cl. **A61B 17/12 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201600138

(22) Дата подачи заявки
2014.08.08

(54) **ЗАЖИМНОЕ УСТРОЙСТВО ДЛЯ МИНИМАЛЬНОГО ЗАХВАТА И ЕГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ**

(31) **61/863,903**(56) **US-A-3667471**(32) **2013.08.08****US-A-5236437**(33) **US****US-A-4708140**(43) **2016.10.31****US-A-5782839**(86) **PCT/US2014/050441**(87) **WO 2015/021443 2015.02.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ГЛОБАЛ БИО ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Кабрера Акино Йозе Густаво, Сегура
Пашеко Бианка Анжелика (MX),
Мастерсон Стивен, Розенберг Аллан,
Фаучер Поль, Хоффман Джон (US)**

(74) Представитель:
Стояченко И.Л. (RU)

(57) В изобретении рассмотрено зажимающее устройство, которое может быть использовано в малоинвазивных процедурах, в том числе в хирургических вмешательствах, таких как лапароскопические хирургические вмешательства, для зажатия ткани, или органа, или участка ткани или органа. Также в настоящем документе предусмотрены способы зажатия ткани, или органа, или их участка во время малоинвазивного хирургического вмешательства с использованием предусмотренного в настоящем документе зажимающего устройства. Также предусмотрены системы для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства, которые включают предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства и инъекционное устройство, выполненное с возможностью доступа через эндоскопический порт для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства.

B1**035829****035829****B1**

Родственные заявки

Заявка на данный патент претендует на приоритет предварительной заявки США номер 61/863903, поданной 8 августа 2013 г., озаглавленной "Зажимающее устройство для малоинвазивных процедур и его применения".

Эта заявка родственна заявке на патент США (номер реестра патентного поверенного 33809.00552.US01/552), поданной в тот же день с настоящей заявкой, озаглавленной "Зажимающее устройство для малоинвазивных процедур и его применения", которая претендует на приоритет предварительной заявки США номер 61/863903.

Эта заявка также родственна заявке на патент США (номер реестра патентного поверенного 33809.00553.US01/553), поданной в тот же день с настоящей заявкой, и международной заявке РСТ (номер реестра патентного поверенного 33809.00553.WO 02/553PC), поданной в тот же день с этой заявкой, каждая из которых озаглавлена "Инъекционное устройство для малоинвазивных процедур и его применения", и каждая из которых претендует на приоритет предварительной заявки США номер 61/863888, поданной 8 августа 2013 г., озаглавленной "Инъекционное устройство для малоинвазивных процедур и его применения".

Эта заявка также родственна заявке на патент США номер 13/815206, поданной 7 февраля 2013 г., и международной заявке РСТ номер РСТ/US13/25234, поданной 7 февраля 2013 г., каждая из которых озаглавлена "Способ компартиментализации для доставки нуклеиновых кислот, композиции и их применения", и каждая из которых претендует на приоритет предварительной заявки США номер 61/633287, поданной 7 февраля 2012 г., озаглавленной "Способ компартиментализации для доставки нуклеиновых кислот, композиции и их применения".

Там, где допустимо, предмет каждой из упомянутых выше заявок включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Включение посредством ссылки перечня последовательностей, предоставленного в электронном виде

Электронная версия перечня последовательностей подана с этим изобретением, и его содержание включено посредством ссылки во всей своей полноте. Электронный файл создан 7 августа 2014 г., имеет размер 1 килобайт и называется 552SEQPC1.txt.

Область техники, к которой относится изобретение

В настоящем документе предусмотрено зажимающее устройство, которое может быть использовано в малоинвазивных процедурах, в том числе при хирургических вмешательствах, таких как лапароскопические хирургические вмешательства, для зажатия ткани, или органа, или участка ткани или органа. Также в настоящем документе предусмотрены способы зажатия ткани, или органа, или их участка в ходе малоинвазивного хирургического вмешательства с использованием предусмотренного в настоящем документе зажимающего устройства. Также предусмотрены системы для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства, которые включают предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства и инъекционное устройство, выполненное с возможностью доступа через эндоскопический порт для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства.

Предшествующий уровень техники

Многие лапароскопические процедуры, в том числе лапароскопические хирургические вмешательства, могут требовать зажатия ткани, или органа, или участка ткани или органа для осуществления процедуры. Зажатие всей ткани, или органа, или участка ткани или органа, такого как печень, почка или другие органы, может быть необходимо для остановки потока крови в участок ткани, чтобы его можно было наблюдать в отсутствие значительного количества крови. Часто бывает трудно достичь необходимого давления зажатия вокруг ткани или органа, достаточного для прекращения кровообращения в ткани, чтобы при этом ткань оставалась неповрежденной. Таким образом, существует необходимость в зажимающем устройстве, которое можно использовать в ходе малоинвазивных процедур, и с помощью которого можно создать давление, достаточное для прекращения кровообращения в ткани, но не приводящее к повреждению ткани.

Список номеров позиций

В нижеследующем списке указаны используемые термины и соответствующие номера позиций. Ссылка на каждый из них должна быть сделана с учетом описания, приведенного ниже, и прилагаемых чертежей.

- 10 - ленточное зажимающее устройство;
- 20 - ручка в форме пистолетной рукоятки;
- 21 - первое колесо для натяжения ленты (большое);
- 22 - второе колесо для натяжения ленты (маленькое);
- 23 - переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты;
- 23a - нижнее положение переключателя;
- 23b - верхнее положение переключателя;
- 24 - храповой механизм;

24a - храповой механизм - положение для ослабления натяжения;
 24b - храповой механизм - положение для натяжения;
 25 - линия надувания баллона;
 26 - корпус;
 27 - отверстие для переключателя (23);
 30 - компонент футляра;
 31 - головка регулировки футляра;
 32 - полый футляр;
 33 - винтовой механизм для выдвижения футляра;
 40 - зажимающая часть;
 41 - вытянутая поверхностная деталь;
 42 - гибкая верхняя лента;
 42a - гибкая верхняя лента - горизонтальное положение;
 42b - гибкая верхняя лента - провисающее положение;
 42c - гибкая верхняя лента - натянутое положение;
 4 - биосовместимое деформируемое изделие;
 43 - баллон;
 43a - баллон - сдутый;
 43b - баллон - надутый;
 44 - прорезь;
 45 - опора;
 50 - целевая ткань;
 51 - инъекционное устройство;
 501 - печень;
 60, 60' или 60" - лапароскопическое инъекционное устройство;
 71 или 71' - контроллер футляра иглы;
 710 - корпус контроллера футляра иглы;
 711 - устройство для позиционирования;
 711a - устройство для позиционирования - переднее положение;
 711b - устройство для позиционирования - промежуточное положение;
 711c - устройство для позиционирования - заднее положение;
 712 - запорно-пусковой элемент;
 713 - сцепляющая деталь;
 715 - дистальный ограничитель футляра;
 716 - проксимальный ограничитель футляра;
 717 - просвет контроллера;
 72, 72' или 72" - футляр иглы;
 72a - футляр иглы - открытое положение;
 72b - футляр иглы - промежуточное положение;
 72c - футляр иглы - закрытое положение;
 720 - проксимальная часть футляра иглы;
 723 - просвет футляра иглы;
 724 - окошко для осмотра;
 725 - окошко для осмотра;
 726 - открытая полость;
 73 или 73' - дистальный кончик футляра иглы;
 733 - канал для иглы;
 76 - желоб иглы;
 81 - инъекционная игла;
 82 - соединительная деталь;
 83 - инъекционная трубка;
 84 - втулка иглы;
 85 - соединительное устройство иглы;
 900a - стандартный шприц - отсоединенное положение;
 900b - стандартный шприц - присоединенное положение;
 910 - съемный шприц;
 910a - съемный шприц - отсоединенное положение;
 910b - съемный шприц - присоединенное положение;
 91, 91' или 91" - цилиндр шприца;
 92, 92' или 92" - поршень;
 920 - дополнительный поршень;
 93 - адаптер Люэра;

- 94 - упор цилиндра шприца;
- 95 или 95' - голова поршня;
- 951 - адаптер поршня;
- 96 - вкладыш адаптера шприца;
- 960 - полость для поршня;
- 961 - разъем для крепления поршня;
- 962 - полость для цилиндра;
- 963 - разъем для крепления цилиндра.

Сущность изобретения

В настоящем документе предусмотрено зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства, которое содержит вытянутую поверхностную деталь, имеющую проксимальный конец и дистальный конец; биосовместимое деформируемое изделие, которое располагается на поверхностной детали на дистальном конце поверхностной детали; и гибкую ленту, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом поверхностной детали, и образующую замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием на поверхностной детали, где в замкнутую петлю может помещаться ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Биосовместимое деформируемое изделие может быть сделано из любого материала, который может соответствовать анатомии ткани или органа, чтобы гарантировать равномерное распределение силы зажатия. Например, биосовместимое деформируемое изделие может быть сделано из материала с низкой или средней твердостью по дюрометру, являющегося биосовместимым. Примеры таких материалов включают пенорезины, силиконы (например, силикон с низкой твердостью по дюрометру), эластомеры (например, эластомер с низкой твердостью по дюрометру), силиконовые каучуки, вязкоэластичные гели или гидрогели, но не ограничиваются ими. В некоторых примерах биосовместимое деформируемое изделие представляет собой надувной баллон, где баллон, когда он надут, может соответствовать анатомии. Таким образом, в настоящем документе предусмотрено зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства, которое содержит вытянутую поверхностную деталь, имеющую проксимальный конец и дистальный конец; надувной баллон, который располагается на поверхностной детали на дистальном конце поверхностной детали; и гибкую ленту, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом поверхностной детали, и образующую замкнутую петлю с баллоном на поверхностной детали, где замкнутая петля может вмещать ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Проксимальный конец гибкой ленты выполнен с возможностью регулировать ее натяжение таким образом, что часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, можно укорачивать или удлинять, чтобы петля могла зажать ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, предусмотренное в настоящем документе устройство также содержит футляр, имеющий полость с проксимальным концом и дистальным концом. В примерах зажимающего устройства, предусмотренного в настоящем документе, содержащего баллон, просвет футляра содержит линию надувания баллона, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец связан с проксимальным концом надувного баллона, чтобы контролировать надувание баллона. Просвет футляра вмещает часть вытянутой поверхностной детали и гибкую ленту, но, поскольку поверхностная деталь длиннее, чем футляр, просвет футляра не вмещает биосовместимое деформируемое изделие, располагающееся на дистальном конце поверхностной детали. Например, в устройствах, содержащих баллон, просвет футляра вмещает часть вытянутой поверхностной детали, гибкую ленту и линию надувания баллона, и поверхностная деталь длиннее, чем футляр, и, следовательно, просвет футляра не вмещает надувной баллон, располагающийся в опоре на дистальном конце поверхностной детали. В некоторых примерах футляр зажимающего устройства выполнен с возможностью линейно перемещаться вдоль поверхностной детали, чтобы укорачивать или удлинять часть поверхностной детали, которая не заключена в футляр.

В любом из примеров в настоящем документе устройство также содержит регулируемую головку, функционально связанную с футляром, чтобы контролировать перемещение футляра линейно вдоль поверхностной детали. Регулируемая головка выполнена на устройстве таким образом, что аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно поверхностной детали с целью выдвижения или оттягивания футляра в регулируемую головку, таким образом, укорачивая или удлиняя часть поверхностной детали, которая заключена в просвет футляра.

Любое из упомянутых выше устройств, предусмотренных в настоящем документе, может также содержать ручку, соединенную с проксимальным концом поверхностной детали. Ручка включает корпус, имеющий внутреннюю и наружную часть, первое колесо для натяжения ленты, установленное в корпусе для обеспечения доступа оператору, для регулируемого натяжения гибкой ленты, и проксимальный конец гибкой ленты. Проксимальный конец гибкой ленты функционально входит в контакт с первым коле-

сом для натяжения ленты, и в результате перемещения колеса для натяжения ленты укорачивается или удлиняется часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, на дистальном конце вытянутой поверхностной детали. Первое колесо для натяжения ленты функционально соединено со вторым колесом для натяжения ленты таким образом, что движение первого колеса для натяжения ленты одновременно приводит к движению второго колеса для натяжения ленты в том же направлении. Второе колесо для натяжения ленты выполнено с возможностью удерживать гибкую ленту вокруг его наружной окружности таким образом, что в результате перемещения колеса для натяжения ленты укорачивается или удлиняется часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, на дистальном конце вытянутой поверхностной детали.

В любом из таких примеров ручка предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства может также содержать подвижный переключатель, установленный на ручке, и с помощью которого можно контролировать направление движения первого колеса для натяжения ленты. В некоторых примерах переключатель установлен таким образом, что часть его находится снаружи корпуса и доступна оператору, а часть находится внутри и функционально связана с храповым механизмом, расположенным в непосредственной близости с переключателем, так что перемещение переключателя приводит в движение храповой механизм, и движение храпового механизма приводит в действие первое колесо для натяжения ленты. Храповой механизм определяет направление возможного движения первого колеса для натяжения ленты.

В настоящем документе предусмотрено зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства, которое содержит вытянутую поверхностную деталь; биосовместимое деформируемое изделие; гибкую ленту; футляр, содержащий просвет, который вмещает поверхностную деталь и гибкую ленту; регулируемую головку, чтобы контролировать перемещение футляра; и ручку, содержащую корпус, первое колесо для натяжения ленты, второе колесо для натяжения ленты, храповой механизм и переключатель. В примерах устройства биосовместимое деформируемое изделие может содержать надувной баллон, который контролируется через линию надувания баллона. Таким образом, в настоящем документе предусмотрено зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства, которое содержит вытянутую поверхностную деталь; надувной баллон; гибкую ленту; футляр, содержащий просвет, который содержит линию надувания баллона, связанную с надувным баллоном, где футляр вмещает поверхностную деталь, гибкую ленту и линию надувания баллона; регулируемую головку, чтобы контролировать перемещение футляра; и ручку, содержащую корпус, первое колесо для натяжения ленты, второе колесо для натяжения ленты, храповой механизм и переключатель. Вытянутая поверхностная деталь устройства, предусмотренного в настоящем документе, имеет вогнутую поверхность, имеющую проксимальный конец и дистальный конец. Биосовместимый деформируемый материал, такой как надувной баллон, имеет проксимальный конец и дистальный конец, который располагается вдоль дистального конца вытянутой поверхностной детали в опоре, образованной вогнутой поверхностью поверхностной детали. Гибкая лента имеет проксимальный конец и дистальный конец, и дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом поверхностной детали таким образом, что гибкая лента образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, на поверхностной детали.

В любых устройствах футляр содержит просвет, имеющий проксимальный конец и дистальный конец. Просвет футляра вмещает вытянутую поверхностную деталь и гибкую ленту. В вариантах воплощения устройства, содержащего баллон, просвет футляра содержит линию надувания баллона, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, который связан с проксимальным концом надувного баллона, чтобы контролировать надувание баллона. Линия надувания баллона, заключенная в футляр, располагается в поверхностной детали между гибкой лентой и вытянутой поверхностной деталью. Просвет футляра вмещает часть вытянутой поверхностной детали, гибкую ленту и линию надувания баллона, где линия надувания баллона располагается в опоре поверхностной детали между гибкой лентой и вытянутой поверхностной деталью. Поверхностная деталь длиннее, чем футляр, следовательно, просвет футляра не вмещает биосовместимое деформируемое изделие, такое как надувной баллон, располагающееся в опоре на дистальном конце поверхностной детали.

В любых устройствах футляр выполнен с возможностью линейно перемещаться вдоль поверхностной детали, чтобы укорачивать или удлинять часть поверхностной детали, которая не заключена в просвет футляра. Регулируемая головка функционально соединена с проксимальным концом футляра и контролирует перемещение футляра линейно вдоль поверхностной детали. Аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно поверхностной детали с целью выдвижения или оттягивания футляра в регулируемую головку, таким образом, укорачивая или удлиняя часть поверхностной детали, которая заключена в просвет футляра.

В любых устройствах ручка расположена проксимально относительно регулируемой головки и соединена с проксимальным концом поверхностной детали. Ручка содержит корпус, имеющий внутреннюю и наружную части; первое колесо для натяжения ленты, установленное в корпусе для обеспечения доступа оператору, для регулируемого натяжения гибкой ленты; второе колесо для натяжения ленты,

которое функционально соединено с первым колесом для натяжения ленты таким образом, что движение первого колеса для натяжения ленты одновременно приводит к движению второго колеса для натяжения ленты в том же направлении, где второе колесо для натяжения ленты выполнено с возможностью удерживать проксимальный конец гибкой ленты вокруг его наружной окружности; храповой механизм, выполненный внутри корпуса, который может быть функционально соединен с первым колесом для натяжения ленты таким образом, что при движении храпового механизма он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты; и подвижный переключатель, установленный на ручке, который контролирует направление движения первого колеса для натяжения ленты. Переключатель установлен таким образом, что часть его находится снаружи корпуса и доступна для оператора, а часть находится внутри корпуса и функционально связана с храповым механизмом, расположенным в непосредственной близости с внутренней частью переключателя. Перемещение переключателя приводит в движение храповой механизм, в результате чего он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты для укорочения или удлинения части гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, на дистальном конце вытянутой поверхностной детали, таким образом, размер замкнутой петли регулируется для зажатия ткани или органа во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

В любых зажимающих устройствах, предусмотренных в настоящем документе, гибкая лента сделана из материала, который обеспечивает образование замкнутой петли пустой области между биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, и гибкой лентой в отсутствие любой зажатой ткани, так что натяжение или ослабление натяжения гибкой ленты увеличивает или уменьшает пространство, образующее пустую область между биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, и гибкой лентой. В любых примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, натяжение гибкой ленты может быть ослаблено с целью увеличения длины гибкой ленты, чтобы высота замкнутой петли была больше, чем толщина ткани, или органа, или их участка, и ткань, или орган, или их участок помещались в замкнутую петлю. Например, натяжение гибкой ленты может быть ослаблено с целью увеличения длины гибкой ленты, чтобы высота замкнутой петли составила от 1 до 10 см, от 1 до 5 см, от 2 до 4 см или от 3 до 4 см. В любых примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, дистальный конец гибкой ленты выполнен с возможностью быть регулируемо натянут проксимально относительно дистального конца вытянутой поверхностной детали, и гибкая лента длиннее, чем вытянутая поверхностная деталь, на длину, которая больше толщины ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатю. В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, длина гибкой ленты больше суммарной протяженности верхней поверхности ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатю, длины поверхностной детали и расстояния, необходимого, чтобы гибкая лента вошла в контакт со вторым колесом для натяжения ленты. Гибкая лента может быть сделана из гибкого полимера, такого как полиуретан или полиэтилен. Включая, например, полиуретан, армированный волокном.

В любом из примеров устройства, предусмотренного в настоящем документе, поверхностная деталь является вогнутой и образует опору, и биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, располагается в опоре и прикреплено к гибкой ленте на дистальном конце гибкой ленты вблизи соединения гибкой ленты с вытянутой поверхностной деталью. Например, биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, располагается в опоре поверхностной детали между гибкой лентой и вытянутой поверхностной деталью. В других примерах биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, не прикреплено к гибкой ленте, и замкнутая петля образована соединением гибкой ленты с вытянутой поверхностной деталью вблизи дистального конца биосовместимого деформируемого изделия, такого как баллон, располагающегося в поверхностной детали.

В любых примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, вытянутая поверхностная деталь может быть гибкой или жесткой. В примере устройства, вытянутая поверхностная деталь является жесткой. В любом из примеров устройства, предусмотренного в настоящем документе, дистальный конец поверхностной детали имеет прорезь, и дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом поверхностной детали в прорези с образованием замкнутой петли.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, устройство, предусмотренное в настоящем документе, имеет вытянутую поверхностную деталь, длина и диаметр которой достаточны для обеспечения доступа к ткани, или органу, или их участку через эндоскопический порт во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Например, малоинвазивное хирургическое вмешательство представляет собой лапароскопию. Ткань, или орган, или их участок, доступ к которым осуществляется во время малоинвазивного хирургического вмешательства, представляют собой ткань, или орган, или их участок, выбранные из печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, желудка, репродуктивных органов и их участков. В конкретных примерах, ткань или орган представляет собой печень или ее участок. Часть печени, к которой осуществляется доступ, может представлять собой левую медиальную долю. В таких примерах, где тканью или органом является печень, эндоскопический порт расположен в эпигастральной области брюшной полости выше участка печени, подлежащего зажатю.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, вытянутая поверхностная деталь имеет достаточную длину и диаметр, чтобы обеспечить доступ к ткани, или органу, или их участку через

эндоскопический порт во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Следовательно, устройство имеет вытянутую поверхностную деталь, длина которой от ее проксимального конца до дистального конца составляет от или примерно от 100 до 600 мм, от 100 до 500 мм, от 250 до 400 мм или от 300 до 400 мм. Например, длина составляет по меньшей мере или по меньшей мере примерно 300 мм либо по меньшей мере или по меньшей мере примерно 400 мм.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, футляр имеет длину и диаметр, которые обеспечивают доступ к ткани, или органу, или их участку во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Следовательно, длина футляра составляет от 100 до 500 мм или от 200 до 400 мм, и диаметр составляет до, или по меньшей мере, или примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм. Например, длина составляет 300 мм, а диаметр составляет 10 мм.

В любых примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, длина поверхностной детали, которая не заключена в футляр, больше, чем ширина ткани, или органа, или их участка, которые помещаются в замкнутую петлю. Например, длина поверхностной детали, не заключенной в футляр, составляет от 25 до 200 мм, от 50 до 150 мм или от 75 до 125 мм. В некоторых примерах длина поверхностной детали, не заключенной в футляр, составляет от 75 до 125 мм. Например, длина поверхностной детали, не заключенной в футляр, составляет или составляет примерно, или составляет по меньшей мере 100 мм. В любом из таких примеров биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, имеет, по существу, такую же длину, как часть поверхностной детали, которая длиннее, чем футляр. Например, длина биосовместимого деформируемого изделия, такого как надувной баллон, располагающегося в опоре на дистальном конце вытянутой детали составляет от 25 до 200 мм, от 50 до 150 мм или от 75 до 125 мм. В конкретных примерах, длина биосовместимого деформируемого изделия, такого как надувной баллон, располагающегося в опоре на дистальном конце вытянутой детали, составляет или составляет по меньшей мере 100 мм.

В любом из примеров зажимающего устройства, предусмотренного в настоящем документе, футляр содержит наружную резьбу на наружной поверхности на проксимальном конце, и регулируемая головка представляет собой полый цилиндр, который содержит внутреннюю резьбу на внутренней поверхности дистального конца регулируемой головки. Аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра вокруг футляра приводит к тому, что футляр перемещается линейно относительно поверхностной детали с целью выдвижения или оттягивания футляра в регулируемую головку, укорачивая или удлиняя, таким образом, часть поверхностной детали, которая заключена в просвет футляра.

В любом из примеров устройства, предусмотренного в настоящем документе, второе колесо для натяжения ленты содержит зубцы, и гибкая лента сделана из зазубренного гибкого полимера, что позволяет гибкой ленте входить в контакт с зубцами на втором колесе для натяжения ленты. В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, диаметр первого колеса для натяжения ленты может быть больше диаметра второго колеса для натяжения ленты. Например, отношение диаметра первого колеса для натяжения ленты к диаметру второго колеса для натяжения ленты составляет от 2:1 до 10:1. В любом из примеров устройства, предусмотренного в настоящем документе, часть гибкой ленты функционально не соединена с колесом для натяжения ленты и свободно висит внутри корпуса, эта свободная часть может перемещаться над колесом для натяжения ленты и становиться частью гибкой ленты, длина которой может быть увеличена в замкнутой петле.

В примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, часть переключателя, находящаяся снаружи корпуса, находится с одной стороны корпуса, и ею можно управлять только с одной стороны. В других примерах часть переключателя, находящаяся снаружи корпуса, находится на обеих сторонах корпуса, и ею можно управлять с одной или с обеих сторон. В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, храповой механизм может быть Y-образным, имеющим нижнюю часть и верхнюю часть с двумя ветвями, и внутренняя часть переключателя функционально соединена с нижней частью Y-образного храпового механизма, и верхняя часть функционально соединена с первым колесом для натяжения ленты. Перемещение переключателя приводит в движение храповой механизм, при этом только одна ветвь входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты в каждый момент времени, в результате чего он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты для укорочения или удлинения части гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, на дистальном конце вытянутой поверхностной детали, таким образом размер замкнутой петли регулируется для зажатия ткани или органа во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, биосовместимое деформируемое изделие сделано из любого материала, который имеет низкую или среднюю твердость по дюрометру (т.е. твердость) и может соответствовать анатомии целевой ткани, не повреждая ткань. Тем не менее, твердость материала по дюрометру достаточна, чтобы гибкая верхняя лента создавала давление зажатия на ткань, или орган, или их участок, когда они помещены между гибкой верхней лентой и биосовместимым деформируемым изделием. Такой материал также является биосовместимым. Примерами таких материалов являются пенорезины, силиконы (например, силиконы с низкой твердостью по дюрометру), эластомеры (например, эластомеры с низкой твердостью по дюрометру), силиконовые каучуки, вязкоэластич-

ные гели и гидрогели. В некоторых примерах диаметр биосовместимого деформируемого изделия не больше, чем диаметр компонента футляра, следовательно, зажимающая часть устройства может поместиться в эндоскопический порт. Например, диаметр биосовместимого деформируемого изделия меньше 15 мм, например меньше 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 мм или меньше. В некоторых примерах биосовместимое деформируемое изделие представляет собой надувной баллон. Поскольку баллон может быть надут после введения через эндоскопический порт, в таких примерах диаметр баллона может быть больше, чем диаметр футляра, но обычно диаметр не настолько большой, чтобы нарушить плотное прилегание ткани или ее участка в замкнутой петле зажимающего устройства, образованной гибкой лентой и баллоном. Как правило, диаметр баллона составляет до, или по меньшей мере, или примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм.

В любом из примеров, предусмотренных в настоящем документе, содержащих баллон, надувной баллон устройства, предусмотренного в настоящем документе, может быть сделан из жесткого материала, такого как материал со средней твердостью по дюрометру, в том числе из полиуретанового или полиэтиленового материала. Материал для надувного баллона выбран из полиуретана, значение твердости которого по шкале Шора составляет от 70 А до 85 А, полиэтилентерефталата (PET) и полиэтилентерефталатгликоля (PETG). Надувной баллон соединен с линией надувания баллона. В любом из примеров, проксимальный конец линии надувания баллона выходит из нижней части ручки и функционально соединен с внешним источником жидкости или газа, таким как шприц, насос и резервуар, который надувает и сдувает надувной баллон через линию надувания баллона. В некоторых примерах газ представляет собой воздух.

В любых примерах устройства, предусмотренного в настоящем документе, устройство может быть использовано для зажатия ткани, или органа, или их участка, в том числе паренхимы ткани, или органа, или их участка. В некоторых примерах в результате зажатия может быть осуществлена компартиментализация ткани или органа для остановки потока крови в ткань, или орган, или их участок из системной циркуляции.

Также в настоящем документе предусмотрены способы зажатия ткани, или органа, или их участка во время малоинвазивного хирургического вмешательства, которые включают введение любого из указанных выше предусмотренных в настоящем документе зажимающих устройств в эндоскопический порт для малоинвазивного хирургического вмешательства, регулировку гибкой ленты с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли между нижней частью биосовместимого деформируемого изделия и верхней гибкой лентой зажимающей части, в которую помещается ткань, или орган, или их участок, расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, и натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы гибкая лента в петле плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку и оказывала давление на них. Биосовместимое деформируемое изделие может соответствовать форме целевой ткани, когда гибкая верхняя лента находится в натянутом положении, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка.

Например, в настоящем документе предусмотрены способы зажатия ткани, или органа, или их участка во время малоинвазивного хирургического вмешательства, которые включают введение любого из указанных выше зажимающих устройств, содержащих баллон, как предусмотрено в настоящем документе, в эндоскопический порт для малоинвазивного хирургического вмешательства, регулировку гибкой ленты с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли, в которую помещается ткань, или орган, или их участок, расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы гибкая лента в петле плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку, и надувание баллона, чтобы он соответствовал анатомии ткани, или органа, или их участка, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка.

В любых таких примерах способа эндоскопический порт представляет собой лапароскопический порт. В любых таких примерах способа, ткань, или орган, или их участок выбраны из печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, желудка и репродуктивных органов или их участков. В примере способа, ткань или орган представляет собой печень или ее участок, например участком печени является левая медиальная доля. Порт может быть расположен в эпигастральной области брюшной полости выше участка печени, подлежащего зажатию.

В любых способах, предусмотренных в настоящем документе, предусмотрено такое устройство, в котором гибкая лента может лежать горизонтально над биосовместимым деформируемым изделием на поверхностной детали, когда зажимающее устройство вводится в эндоскопический порт для малоинвазивного хирургического вмешательства. В способах в настоящем документе, если биосовместимое деформируемое изделие представляет собой баллон, устройство может быть предусмотрено для введения в эндоскопический порт со сдутым баллоном. Например, в любых способах, предусмотренных в настоящем документе, в настоящем документе предусмотрено такое устройство, которое имеет сдутый баллон и гибкую ленту, которая лежит горизонтально на поверхностной детали, когда зажимающее устройство вводится в эндоскопический порт для малоинвазивного хирургического вмешательства.

В любом из примеров способа в настоящем документе регулировка гибкой ленты с целью удлине-

ния гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли, в которую помещается ткань, или орган, или их участок, осуществляется поворотом первого колеса для натяжения ленты в направлении дистального конца устройства с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле. В любых таких способах, расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, можно регулировать в петле с использованием хирургического инструмента, чтобы облегчить расположение ткани, или органа, или их участка в петле. Например, хирургический инструмент может представлять собой щипцы или пинцет. Петля располагается над участком ткани или органа. В любых способах в настоящем документе, после расположения петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, регулируемая головка аксиально вращается относительно футляра, что приводит к тому, что футляр перемещается линейно относительно поверхностной детали, таким образом укорачивая или удлиняя поверхностную деталь, которая не заключена в футляр. В любых таких примерах, предусмотренных в настоящем документе, длина поверхностной детали, заключенной в футляр, регулируется до размера, который соответствует анатомии ткани, или органа, или их участка, подлежащего зажатию.

В любых способах, предусмотренных в настоящем документе, натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы гибкая лента в петле плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку, осуществляется поворотом первого колеса для натяжения ленты в направлении проксимального конца устройства, в результате чего уменьшается количество гибкой ленты, образующее замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, и гибкая лента плотно прилегает к ткани, или органу, или их участку. В любых таких примерах, петля уменьшается до размера, соответствующего анатомии ткани, или органа, или их участка, подлежащего зажатию. В любых примерах способов в настоящем документе, натяжение гибкой ленты на ткани далее контролируется с использованием датчика контроля натяжения. В примерах способа в настоящем документе с использованием устройства, содержащего биосовместимое деформируемое изделие, являющееся надувным, такое как надувной баллон, баллон надувают, чтобы он соответствовал анатомии ткани или участку ткани, благодаря чему создается равномерное давление зажатия на ткань, или орган, или их участок, подлежащие зажатию, и тем самым осуществляется зажатие ткани, или органа, или их участка. Например, баллон надут до давления от 50 до 250 мм рт.ст. Например, баллон надут до давления больше 120 мм рт.ст. Давление можно далее контролировать, используя прибор для измерения давления в некоторых примерах.

В любых способах, описанных в настоящем документе, зажатие ткани, или органа, или их участка проводят для резекции или трансплантации ткани. В других способах в настоящем документе, зажатие ткани, или органа, или их участка проводят для диссекции, гистерэктомии, аппендэктомии, холецистэктомии (для лечения камней в желчном пузыре), бариатрической хирургии, шунтирования желудка, бандажирования желудка, лапароскопического хирургического вмешательства по поводу эндометриоза, герниопластики или лапароскопического хирургического вмешательства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В некоторых примерах зажатие ткани, или органа, или их участка останавливает поток крови к ткани или органу из системной циркуляции, что приводит к компартментализации ткани, или органа, или их участка от системной циркуляции.

В любых способах в настоящем документе, после того, как зажимающая часть расположена над тканью, или органом, или их участком и плотно прилегает к ним, следовательно, осуществлено зажатие ткани, или органа, или их участка, в зажатую ткань, или орган, или их участок вводят терапевтическую композицию. Например, после надувания баллона таким образом, что он соответствует анатомии ткани, или органа, или их участка, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка, в зажатую ткань, или орган, или их участок вводят терапевтическую композицию. В некоторых примерах молекулу нуклеиновой кислоты вводят непосредственно в паренхиму компартментализованной ткани, или органа, или их участка.

Примером способа, предусмотренного в настоящем документе, является способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок субъекта, где способ включает зажатие ткани, или органа, или их участка с использованием зажимающего устройства, предусмотренного в настоящем документе, где в результате зажатия ткани, или органа, или их участка останавливается поток крови в ткань или орган из системной циркуляции, что приводит к компартментализации ткани, или органа, или их участка от системной циркуляции, и введение молекулы нуклеиновой кислоты непосредственно в паренхиму компартментализованной ткани, или органа, или их участка.

В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, способ включает введение устройства, предусмотренного в настоящем документе, в эндоскопический порт для малоинвазивного хирургического вмешательства, регулировку гибкой ленты с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли, в которую помещается ткань, или орган, или их участок, расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы петля плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку, и надувание биосовместимого деформируемого изделия, чтобы оно соответствовало анатомии ткани, или органа, или их участка, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка. Например, способ включает введение устройства, предусмотренного в настоящем документе, в эндоскопический порт для малоинвазивного хи-

рургического вмешательства, регулировку гибкой ленты с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли, в которую помещается ткань, или орган, или их участок, расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащего зажатию, натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы петля плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку, и надувание баллона, чтобы он соответствовал анатомии ткани, или органа, или их участка, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка.

В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, молекулу нуклеиновой кислоты вводят не позднее 5, 4, 3, 2, 1 мин или 30 с после компартментализации ткани, или органа, или участка ткани или органа.

В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, примером молекулы нуклеиновой кислоты является молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид. Кодированный полипептид может быть выбран из фермента, гормона, фактора коагуляции или свертывания крови, цитокина, фактора роста или его активной части, антитела или антигенсвязывающих частей антител, модулятора ангиогенеза, иммуномодулятора, модулятора боли, рецептора или его активной части, транспортного белка, регуляторного белка, антигена и аллергена. Кодированный полипептид выбран из аденозиндезаминазы, трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе (CTFR), галсульфазы, ларонидазы, N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы, фенилаланинаммонийлиазы, кислой альфа-глюкозидазы, имиглюцеразы, алглюкозидазы альфа, тиреотропина, гормона роста, инсулина, тиреоидного гормона, эритропоэтина (EPO), интерлейкина-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, интерферона- α (IFN- α), IFN- β , IFN- γ , фактора некроза опухоли (TNF), IL-12, IL-18, Fms-родственной тирозинкиназы 3 (flt3), нейропилина-2 (NP2), костного морфогенетического белка (BMP), эпидермального фактора роста (EGF), эритропоэтина (EPO), фактора роста фибробластов (FGF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста α или β , фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), антагониста FGFR (sFGFR), рецептора трансформирующего фактора роста (TGFR), рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), активатора плазминогена, урокиназы, фактора VIII, фактора IX, фактора фон Виллебранда, гормона роста, металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами 1 (METH-1), METH-2, фрагментов триптофанил-гРНК синтетазы (TrpRS), родственного пролиферину белка, фрагмента пролактина, фактора пигментного эпителия (PEDF), вазостатина, ангиостатина, эндостатина, кининостатина, фрагмента фибриногена-E, тромбоспондина, тумстатина, канстатина, рестина, растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1), растворимых рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (sFlk), растворимого нейропилина 1 (sNRP1), интерферон гамма-индуцированного белка 10 (IP-10), тромбоцитарного фактора 4 (PF-4), Gro-бета, растворимого рецептора В-эфринов 4 (sEphB4), сефрина B2, IGF-1, тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSV-TK), карбоксипептидазы G2 (CPG2), карбоксилэстеразы (CA), цитозиндезаминазы (CD), цитохрома P450 (cyt-450), дезоксицитидинкиназы (dCK), нитроредуктазы (NR), пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP), тимидинфосфорилазы (TP), тимидинкиназы вируса ветряной оспы (VZV-TK), ксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (XGPRT), аспартилглюкозаминидазы, α -галактозидазы А, пальмитил-протеин-тиоэстергвы, трипептидилпептидазы, лизосомального трансмембранного белка, транспортера цистеина, кислой церамидазы, кислой α -L-фукозидазы, защитного белка/катепсина А, кислой β -глюкозидазы или глюкоцереброзидазы, кислой β -галактозидазы, идуронат-2-сульфатазы, α -L-идурунидазы, галактоцереброзидазы, кислой α -маннозидазы, кислой β -маннозидазы, арилсульфатазы В, арилсульфатазы А, N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатазы, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, кислой сфингомиелиназы, белка болезни Ниманна-Пика, тип C1 (NPC-1), β -гексозаминидазы В, гепаран-N-сульфатазы, α -N-ацетил-глюкозаминидазы (NaGlu), ацетил-CoA: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат-сульфатазы, β -глюкуронидазы, кислой липазы, неприлизина, деградирующего инсулин фермента инсулизына, тимет олигопептидазы, кальбиндина D28, парвальбумина, индуцированного гипоксией фактора 1-альфа (HIF1-альфа), сиртуина-2 (SIRT-2), белка выживаемости мотонейронов-1 (SMN-1), SMN-2, глиального нейротрофического фактора (GDNF), цилиарного нейротрофического фактора (CNF), рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR), липопротеинлипазы (LPL), альфа-1-антитрипсина (AAT), UDP-глюкуронил-трансферазы (UGT), UGT1A1, глюкоза-6-фосфатазы, фосфоенолпируват-карбоксикиназы, галактоза-1 -фосфатуридил-трансферазы, фенилаланингидроксилазы, дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью, фумарилацетатацетатгидролазы, метилмалонил-CoA-мутаза, орнитинтранскарбамилазы, синтетазы аргининянтарной кислоты, аденозиндезаминазы, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы, биотинидазы, бета-глюкоцереброзидазы, бета-глюкуронидазы, порфобилиноген-дезаминазы (PBGD) и p53.

В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой терапевтическую молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует терапевтический продукт, так что доставка молекулы

нуклеиновой кислоты приводит к лечению заболевания или состояния. Заболевание или состояние выбрано из артрита, хронической боли, ВИЧ-обусловленного СПИДа, атеросклероза, рестеноза, наследственного дефицита фермента, наследственного иммунодефицита, рака, ретровирусной инфекции, гемофилии, диабета, мышечной дистрофии, сердечно-сосудистого расстройства, муковисцидоза, нейродегенеративного расстройства, травмы, боли, серповидно-клеточной анемии, аутоиммунного заболевания, воспалительного заболевания и гипертензии.

Например, в любом из упомянутых выше способов, молекула нуклеиновой кислоты кодирует белок, выбранный из фактора VIII для лечения гемофилии А; фактора IX для лечения гемофилии В; гена инсулина для лечения сахарного диабета I типа; альфа-1-антитрипсина (ААТ) для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТ); белка гемохроматоза (HFE) для лечения гемохроматоза; Су-транспортирующей АТФазы 2 для лечения болезни Вильсона; УДФ-глюкоронизилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) для лечения синдрома Криглера-Найяра I типа; орнитинтранскарбамилазы (ОТС) для лечения дефицита орнитинтранскарбамилазы II типа; рецептора липопротеина низкой плотности (LDLR) для лечения семейной гиперхолестеринемии; фибриногена альфа (FGA), бета (FGB) или гамма (FGG) для лечения афибриногенемии; глюкоза-6-фосфатазы-α для лечения болезни накопления гликогена (GSD) Ia типа; G6PT для лечения GSD Ib типа; кислой α-глюкозидазы для лечения GSD II типа (Помпе); α-L-идурунидазы для лечения мукополисахаридоза (MPSI); сульфамидазы для лечения MPS IIIA; α-N-ацетилглюкозаминидазы (NaGlu) для лечения MPS IIIB; β-глюкуронидазы для лечения MPS VII; α-галактозидазы А для лечения болезни Фабри; глюкоцереброзидазы для лечения болезни Гоше; фенилаланингидроксилазы для лечения фенилкетонурии; сфингомиелиназы для лечения синдрома Ниманна-Пика; антагониста TIMP или анти-HSC молекулы для лечения фиброза печени; анти-ROS молекулы для лечения ишемически-реперфузионного повреждения печени; фермента неприлизина, деградирующего амилоид-бета, фермента инсулизына, деградирующего инсулин, или тимет олигопептидазы для лечения болезни Альцгеймера; инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), кальбиндина D28, парвальбумина, HIF1-альфа, SIRT-2, VEGF, SMN-1, SMN-2, GDNF или цилиарного нейротрофического фактора (CNF) для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS); галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы для лечения галактоземии; дегидрогеназы альфа-кетокислот с разветвленной цепью для лечения болезни кленового сиропа; фумарилацетоацетатгидролазы для лечения тирозинемии I типа; метилмалонил-СоА-мутаза для лечения метилмалоновой ацидемии; синтетаза аргининянтарной кислоты для лечения цитруллинемии; гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы для лечения синдрома Леша-Нихена; бета-глюкуронидазы для лечения синдрома Слая; мембранного белка пероксисомы 70 кДа для лечения синдромом Целвегера, энфувиртида для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); аденозиндезаминазы (ADA) для лечения тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID); CFTR для лечения муковисцидоза; порфобилиногендезаминазы (PBGD) для лечения острой интермиттирующей порфирии; интерферона-бета для лечения рассеянного склероза; липопротеинлипазы для лечения дефицита липопротеинлипазы (LPLD), p53 для лечения рака; и декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD) для лечения болезни Паркинсона.

В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, молекула нуклеиновой кислоты кодирует полипептид, который увеличивает продукцию мышц у животного, увеличивает образование волос у животного, увеличивает образование шерсти у животного, увеличивает рост животного или участвует в синтезе или утилизации питательных веществ, и кодируемый полипептид выбран из полипептида, который увеличивает продукцию мышц у животного, представляющего собой ингибитор миостатина; полипептида, который увеличивает рост животного, представляющего собой гормон роста, IGF-1, рилизинг-фактор гормона роста или Ski цыплят; и полипептида, который участвует в синтезе или утилизации питательных веществ, представляющего собой серин-трансацетилазу и О-ацетилсерин-сульфгидролазу. Например, ингибитором миостатина является фоллистатин.

В других примерах способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, агент молекула нуклеиновой кислоты выбрана из молекулы ДНК, молекулы РНК и аптамера, в том числе микроРНК, малой интерферирующей РНК, рибозима и антисмысловой нуклеиновой кислоты. В любом из примеров способа доставки нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, нуклеиновая кислота доставляется в носителе, таком как липидный носитель, вирус или микроорганизм, где липидный носитель представляет собой липосому или мицеллу, и носитель представляет собой вирус, выбранный из аденовируса, аденоассоциированного вируса (AAV), ретровируса, вируса осповакцины и вируса простого герпеса. Например, ретровирус может представлять собой лентивирус, или вирус представляет собой аденовирус, который имеет делецию в кодирующей области E1, E2a, E2b, E3 или E4. В других примерах серотип аденовируса представляет собой аденовирус 2 типа или аденовируса 5 типа. В некоторых примерах количество вводимого вируса составляет от или примерно от 10 до 1×10^{12} частиц, от 10 до 1×10^6 частиц, от 1×10^3 до 1×10^{12} частиц, от 1×10^6 до 1×10^{10} частиц или от 1×10^7 до 1×10^9 частиц; или составляет от или примерно от 10 до 1×10^{12} КОЕ, от 10 до 1×10^6 КОЕ, от 1×10^3 до 1×10^{12} КОЕ, от 1×10^6 до 1×10^{10} КОЕ или от 1×10^7 до 1×10^9 КОЕ; или мень-

ше чем 1×10^{12} частиц, 1×10^{11} частиц, 1×10^{10} частиц, 1×10^9 частиц, 1×10^8 частиц, 1×10^7 частиц, 1×10^6 частиц, 1×10^5 частиц, 1×10^4 частиц, 1×10^3 частиц или меньше; или меньше чем 1×10^{12} КОЕ, 1×10^{11} КОЕ, 1×10^{10} КОЕ, 1×10^9 КОЕ, 1×10^8 КОЕ, 1×10^7 КОЕ, 1×10^6 КОЕ, 1×10^5 КОЕ, 1×10^4 КОЕ, 1×10^3 КОЕ или меньше.

В любом из предусмотренных в настоящем документе способов, субъект выбран из мыши, крысы, коровы, свиньи, овцы, козы, лошади и человека. Например, субъектом может быть человеческий ребенок в возрасте до 18 лет или человеческий плод. В других примерах субъектом является взрослый человек.

Любой из способов, предусмотренных в настоящем документе, может также включать введение терапевтической композиции с использованием инъекционного устройства, выполненного для малоинвазивного хирургического вмешательства, такого как устройство, содержащее шприц и иглу. Способ включает введение в порт или канюлю инъекционного устройства, выполненного с возможностью доступа к ткани или органу в ходе малоинвазивного хирургического вмешательства и с возможностью осуществления нажатия на поршень для инъектирования жидкости в ткань. Инъекционное устройство может представлять собой любое инъекционное устройство, заявленное в предварительной заявке на патент США номер 61/863888. Например, инъекционное устройство может представлять собой любое инъекционное устройство, предусмотренное в любом месте в настоящем документе.

В любом из примеров способа, предусмотренного в настоящем документе, способ дополнительно включает снятие зажимающего устройства с зажатой ткани, или органа, или их участка. Например, натяжение гибкой ленты можно регулировать, поворачивая первое колесо для натяжения ленты в направлении дистального конца устройства, таким образом, увеличивая количество гибкой ленты, образующей замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, тем самым ослабляя натяжение гибкой ленты, так что ткань, или орган, или их участок могут быть удалены из устройства. В вариантах воплощения способов в настоящем документе, в которых используется устройство, содержащее надувное биосовместимое деформируемое изделие, такое как надутый баллон, зажимающее устройство может быть снято путем сдувания баллона и поворота первого колеса для натяжения ленты в направлении дистального конца устройства с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле. Снятие зажимающего устройства приводит к восстановлению связи ткани, или органа, или их участка с системной циркуляцией. Зажимающее устройство может быть снято через заранее установленное время после введения молекулы нуклеиновой кислоты, при этом заранее установленное время достаточно, чтобы введенная молекула нуклеиновой кислоты проникла в паренхимные клетки, и при восстановлении связи не более 20% доставляемого агента не проникло в паренхимные клетки или не более 20% доставляемого агента попадает в системную циркуляцию. Например, не более 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 или 5% доставляемого агента попадает в системную циркуляцию. В некоторых примерах заранее установленное время составляет от 1 до 120 мин после введения доставляемого агента. В способе, приведенном в качестве примера, заранее установленное время составляет по меньшей мере, или по меньшей мере примерно, или составляет, или составляет примерно 30 мин после введения доставляемого агента.

В любом из примеров способа, предусмотренного в настоящем документе, ткань, или орган, или участок ткани или органа выбраны из печени, головного и спинного мозга, поджелудочной железы, сердца, кожи, почки, легкого, кровеносных сосудов, кости, мышцы, матки, шейки матки, предстательной железы, мочеиспускательного канала и кишечника. В способе, приведенном в качестве примера, ткань, или орган, или участок ткани или органа представляет собой печень. В настоящем документе предусмотрены способы, в которых ткань, или орган, или участок ткани или органа представляет собой печень, и заранее установленное время до восстановления связи с системной циркуляцией составляет по меньшей мере, или по меньшей мере примерно, или составляет, или составляет примерно 30 мин. Способ может дополнительно включать удаление устройства (устройств) из порта.

В настоящем документе предусмотрена система для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства, которая включает предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства и инъекционное устройство, выполненное с возможностью доступа через эндоскопический порт для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства. В примерах систем инъекционное устройство представляет собой инъекционное устройство, заявленное в предварительной заявке на патент США номер 61/863888, поданной 8 августа 2013 г., озаглавленной "Инъекционное устройство для малоинвазивных процедур и его применения", и может входить в состав предусмотренной в настоящем документе системы с ленточным зажимающим устройством для малоинвазивного хирургического вмешательства, предусмотренным в настоящем документе.

Например, инъекционное устройство включает цилиндр шприца, где цилиндр шприца обеспечивает резервуар для жидкости; поршень, выполненный с возможностью контролироваться оператором устройства и перемещаться внутри цилиндра шприца для забора и спуска жидкости из резервуара для жидкости в цилиндре шприца; инъекционную иглу, которая функционально связана с цилиндром шприца и обеспечивает путь, по которому протекает жидкость, содержащаяся в цилиндре шприца, когда поршень нажат при осуществлении инъекции в целевую ткань; удлиненный футляр, имеющий внутренний просвет, который содержит инъекционную иглу, и имеющий дистальный кончик с отверстием для инъекционной

иглы, где футляр выполнен с возможностью вращения вокруг инъекционной иглы; и контроллер для позиционирования футляра, включающий корпус, содержащий, по меньшей мере, первый и второй ограничители, предназначенные для контроля оголения инъекционной иглы, и предусмотренные внутри корпуса на заранее заданном расстоянии друг от друга, центральный просвет, включающий сцепляющую деталь, где сцепляющая деталь выполнена с возможностью перемещаться в центральном просвете в корпусе и связана с футляром, где проксимальный конец футляра связан с дистальным концом сцепляющей детали таким образом, что перемещение сцепляющей детали контролирует перемещение футляра; и устройство для позиционирования, размещенное в корпусе, выполненное с возможностью перемещаться вперед в направлении дистального конца контроллера и назад в направлении проксимального конца контроллера между ограничителями в корпусе. Устройство для позиционирования функционально связано со сцепляющей деталью, чтобы направлять перемещение сцепляющей детали в том же направлении, при этом перемещение устройства для позиционирования вперед в направлении дистального конца приводит к контакту с первым ограничителем и перемещению футляра для заключения инъекционной иглы внутри просвета футляра, а перемещение устройства для позиционирования назад в направлении проксимального конца приводит к контакту со вторым ограничителем и перемещению футляра для оголения дистального кончика инъекционной иглы не более чем на заранее заданную длину через отверстие в футляре инъекционной иглы для осуществления инъекции в ткань. В конкретных примерах инъекционного устройства, длина и ширина удлиненного футляра достаточна для достижения органа через эндоскопический порт.

Краткое описание графических материалов

Приведенные в настоящем документе графические материалы предназначены только для иллюстративных целей для выбранных вариантов воплощения, а не для всех возможных вариантов воплощения, и не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

Фиг. 1А и 1В представляют собой вид сбоку ленточного зажимающего устройства в соответствии с предусмотренным в настоящем документе описанием. На фиг. 1А изображено устройство, содержащее любое биосовместимое деформируемое изделие. На фиг. 1В изображено устройство, содержащее биосовместимое деформируемое изделие, которое представляет собой надувной баллон, где устройство дополнительно содержит линию надувания баллона.

На фиг. 2 представлен увеличенный вид устройства с частичным вскрытием ручки в форме пистолетной рукоятки и компонента футляра, показанного на фиг. 1А и 1В, демонстрирующий внутренние компоненты устройства, размещенные внутри корпуса.

На фиг. 3А и 3В представлены увеличенные виды переключателя, храпового механизма и большого колеса для натяжения ленты, изображенных на фиг. 2. На фиг. 3А показано, что переключатель находится в нижнем положении, а храповой механизм в положении для ослабления натяжения ленты, которое позволяет колесу для натяжения ленты вращаться по часовой стрелке. На фиг. 3В показано, что переключатель находится в верхнем положении, а храповой механизм в положении для натяжения ленты, которое позволяет колесу для натяжения ленты вращаться против часовой стрелки.

На фиг. 4А-4Е представлены увеличенные виды ленточной части зажимающего устройства, изображенного на фиг. 1В, с компонентами зажимающей части в иллюстративных положениях. На фиг. 4А показан сдутый баллон и гибкая верхняя лента, натянутая таким образом, что оба лежат горизонтально на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 4В изображено ленточное зажимающее устройство после того, как гибкая верхняя лента была высвобождена в провисающее положение. Баллон остается сдутым и располагается на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 4С показана гибкая верхняя лента в натянутом положении и сдутый баллон, располагающийся на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 4D показана гибкая верхняя лента в натянутом положении и баллон в надутом виде. Фиг. 4Е представляет собой вид на фиг. 4D под другим углом, иллюстрирующий зазубренную гибкую верхнюю ленту.

Фиг. 5А-5С иллюстрирует различные положения ленточной зажимающей части, показанной на фиг. 1В, применительно к целевой ткани. На фиг. 5А показана лента в провисающем положении и сдутый баллон, располагающийся на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 5В показана лента в натянутом положении вокруг целевой ткани, и сдутый баллон, располагающийся на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 5С показана лента в натянутом положении вокруг целевой ткани и надутый баллон, соответствующий анатомии целевой ткани и заполняющий пустое пространство, оставшееся после натяжения верхней гибкой ленты.

Фиг. 6А-6F иллюстрирует способ применения устройства, показанного на фиг. 1В, с целевой тканью, такой как печень взрослого человека, для лапароскопической процедуры. Фиг. 6А иллюстрирует устройство, показанное на фиг. 1В, до введения через лапароскопический порт. Баллон сдут и гибкая верхняя лента натянута таким образом, что она лежит горизонтально, и оба располагаются на вытянутой поверхностной детали. Фиг. 6В иллюстрирует устройство, показанное на фиг. 6А, после введения через лапароскопический порт, где переключатель натяжение/ослабления натяжения ленты переводится в нижнее положение и колесо для натяжения ленты поворачивается по часовой стрелке, чтобы высвободить гибкую верхнюю ленту в провисающее положение. Баллон остается сдутым и располагается на вытянутой поверхностной детали. На фиг. 6С показано устройство, изображенное на фиг. 6В, иллюстри-

рующее расположение замкнутой петли, образованной гибкой верхней лентой и вытянутой поверхностной деталью, над целевой тканью, такой как печень взрослого человека. На фиг. 6D изображено устройство и целевая ткань, такая как печень взрослого человека, показанные на фиг. 6C, но после поворота головки регулировки футляра для выдвижения футляра и регулировки длины петли до нужного размера. Фиг. 6E изображено устройство и целевая ткань, такая как печень взрослого человека, показанные на фиг. 6D, где переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты находится в верхнем положении, что позволяет колесу для натяжения ленты поворачиваться против часовой стрелки и уменьшать размер петли над целевой тканью путем натяжения гибкой верхней ленты до нужного положения. Фиг. 6F представляет собой увеличенный вид ленточной части зажимающего устройства, показанного на фиг. 6E, с надутым баллоном для соответствия анатомии целевой ткани.

На фиг. 7 показано применение ленточного зажимающего устройства для компартментализации целевой ткани для доставки терапевтического агента или лекарственного средства.

На фиг. 8A-8C представлены примеры расположений лапароскопических портов со ссылкой на анатомические области человеческого тела, которые могут быть использованы с устройством, изображенным на фиг. 1A или 1B и с другими хирургическими инструментами во время лапароскопической процедуры.

На фиг. 9 и 9B показано стандартное инъекционное устройство шприц. На фиг. 9A показан перспективный вид варианта воплощения инъекционного устройства, приведенного в качестве примера, и содержащего стандартный шприц на проксимальном конце устройства. Фиг. 9B иллюстрирует соединение цилиндра шприца с контроллером футляра иглы.

На фиг. 10 показан перспективный вид варианта воплощения инъекционного устройства с интегрированным шприцем, в котором цилиндр шприца интегрирован в просвет футляра иглы на дистальном конце устройства.

На фиг. 11 показан перспективный вид варианта воплощения инъекционного устройства со съемным шприцем, в котором шприц, содержащий вспомогательный поршень, цилиндр и инъекционную иглу, присоединяется к адаптеру шприца в просвете футляра иглы на дистальном конце устройства.

Фиг. 12A-C иллюстрируют перемещение футляра иглы инъекционного устройства между открытым и закрытым положением, которое контролируется с помощью устройства для позиционирования. На фиг. 12A представлен вид сверху, демонстрирующий, что устройство для позиционирования расположено в направлении дистального конца, так что футляр иглы находится в закрытом положении. На фиг. 12B представлен вид сверху, демонстрирующий, что устройство для позиционирования находится в промежуточном или среднем положении, при этом футляр иглы находится в переходном положении между закрытым и открытым положением. На фиг. 12C представлен вид сверху, демонстрирующий, что устройство для позиционирования расположено в направлении проксимального конца, так что футляр иглы находится в открытом положении.

На фиг. 13 представлен увеличенный вид в разрезе контроллера футляра иглы устройства, изображенного на фиг. 9A и 9B.

На фиг. 14 представлен увеличенный вид в разрезе контроллера футляра иглы устройства, изображенного на фиг. 10.

На фиг. 15 представлен увеличенный вид в разрезе контроллера футляра иглы устройства, изображенного на фиг. 11.

На фиг. 16A-16B представлен увеличенный вид в разрезе кончика футляра иглы в устройстве, изображенном на фиг. 9A и 9B. На фиг. 16A футляр иглы показан в закрытом положении. На фиг. 16B футляр иглы показан в открытом положении.

На фиг. 17A-17D приведены увеличенные перспективные виды футляра иглы в устройстве, показанном на фиг. 9A и 9B. На фиг. 17A показан футляр иглы в закрытом положении, где футляр иглы не имеет окошка для осмотра. На фиг. 17B показан футляр иглы в открытом положении, где футляр иглы не имеет окошка для осмотра. На фиг. 17C показан футляр иглы в закрытом положении, где футляр иглы имеет окошко для осмотра. На фиг. 17D показан футляр иглы в открытом положении, где футляр иглы имеет окошко для осмотра.

На фиг. 18A-18D приведены увеличенные виды устройства, показанного на фиг. 10. Фиг. 18A представляет собой вид в разрезе футляра иглы в закрытом положении. Фиг. 18B представляет собой вид в разрезе футляра иглы в открытом положении. Фиг. 18C представляет собой перспективный вид футляра иглы в закрытом положении. Фиг. 18D представляет собой перспективный вид футляра иглы в открытом положении.

На фиг. 19A-19D приведены увеличенные виды устройства, показанного на фиг. 11. Фигура 19A представляет собой перспективный вид дистального конца устройства, который иллюстрирует полость адаптера шприца и адаптер шприца с отсоединенным съемным шприцом. Фиг. 19B представляет собой перспективный вид дистального конца устройства со съемным шприцом, присоединенным к адаптеру шприца, и футляром иглы в закрытом положении. Фиг. 19C представляет собой перспективный вид дистального конца устройства со съемным шприцом, присоединенным к адаптеру шприца, и футляром иглы в открытом положении. Фиг. 19D представляет собой перспективный вид дистального конца устройства

со съемным шприцом, присоединенным к адаптеру шприца, футляром иглы в открытом положении и поршнем съемного шприца в нажатом положении.

Соответствующие номера позиций обозначают соответствующие части на нескольких видах чертежей. Для тех частей, которые похожи, но не являются одинаковыми частями, изначально обозначенными данным номером, используется штрих (') после начального номера. Номера позиций, записанные в нижнем регистре (например, a, b и т.п.), относятся к одной и той же части в разных положениях или состояниях.

Подробное описание

A. Определения.

B. Ленточное зажимающее устройство.

1. Компоненты устройства.

a. Ручка в форме пистолетной рукоятки.

b. Компонент футляра.

c. Зажимающая часть.

i. Гибкая верхняя лента.

ii. Биосовместимое деформируемое изделие.

Баллон.

2. Эксплуатация устройства.

C. Способы и применения зажима.

1. Способ компартиментализации для доставки нуклеиновой кислоты.

a. Компартиментализация ткани или органа с использованием ленточного зажимающего устройства.

b. Доставка молекулы нуклеиновой кислоты.

i. Инъекция в паренхиму доставляемого агента.

ii. Дозировки и количества.

c. Прекращение/снятие компартиментализации.

2. Резекция и трансплантация.

3. Другие процедуры.

D. Доставляемые агенты и их композиции.

1. Молекула нуклеиновой кислоты.

2. Носители и конструкции, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты.

a. Вирус и вирусные векторы.

i. Аденовирус.

ii. Аденоассоциированный вирус (AAV).

iii. Ретровирус.

iv. Лентивирус.

b. Невирусные векторы.

3. Примеры агентов для генотерапии.

4. Композиции.

E. Инъекционное устройство.

1. Стандартное инъекционное устройство.

2. Интегрированное инъекционное устройство.

3. Съемное инъекционное устройство.

F. Системы и наборы.

G. Примеры.

A. Определения

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится изобретение (относятся изобретения). Все патенты, заявки на патенты, опубликованные заявки и публикации, последовательности Genbank, базы данных, веб-сайты и другие опубликованные материалы, которые упоминаются во всем приведенном раскрытии, если не указано иное, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. В том случае, если для терминов в настоящем документе существует множество определений, предпочтительными являются определения, указанные в этом разделе. Когда ссылка дается на URL или другой такой идентификатор или адрес, следует понимать, что такие идентификаторы могут измениться, и конкретная информация в интернете может появляться и исчезать, но эквивалентную информацию можно найти путем поиска в интернете. Ссылка на это указывает на доступность и публичное распространение такой информации.

Использованная в настоящем документе ссылка на "малоинвазивное хирургическое вмешательство" или "малоинвазивную процедуру", также иногда называемую эндоскопией, относится к любой процедуре (хирургической или иной процедуре), которая является менее инвазивной по сравнению с открытым хирургическим вмешательством, используемым с той же целью. Малоинвазивную процедуру осуществляют через кожу или через полости тела, или анатомические отверстия. Процедура, как правило, включает использование устройств, подходящих для этой процедуры, таких как артроскопические устройства (в

случае суставов и позвонков) или лапароскопические устройства (в случае хирургических вмешательств в брюшную полость). Малоинвазивные процедуры могут быть осуществлены путем косвенного наблюдения хирургического поля через эндоскоп или широкомасштабную дисплейную панель, и могут включать ручное или дистанционное управление инструментами. Примером малоинвазивной процедуры является лапароскопия. Другие малоинвазивные процедуры включают, но не ограничиваются ими, рефрактивное хирургическое вмешательство, чрескожное хирургическое вмешательство, артроскопическое хирургическое вмешательство, криохирургическое вмешательство, микрохирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство минимального доступа, торакокопическое хирургическое вмешательство, эндоваскулярное хирургическое вмешательство (например, ангиопластика), коронарографию, стереотактическое хирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство под визуализационным контролем и направляемую ультразвуком чрескожную обработку этанолом.

Использованный в настоящем документе термин "лапароскопия" или "лапароскопическое хирургическое вмешательство" относится к малоинвазивной хирургической процедуре, при которой операции в брюшной полости осуществляют через небольшие разрезы. Разрезы составляют в длину, как правило, от 5 до 20 миллиметров (мм). Делают один или несколько разрезов, и в эти разрезы вставляют лапароскопический порт, имеющий в диаметре, как правило, от 5 до 12 мм. Введение или извлечение лапароскопических инструментов осуществляют через лапароскопические порты.

Использованный в настоящем документе термин "эндоскоп" относится к инструменту, который может быть введен в тело для получения изображения его внутренних частей. "Лапароскоп" относится к инструменту, который может быть введен в брюшную полость для получения изображения ее внутренних частей.

Использованный в настоящем документе термин "эндоскопический порт" относится к медицинскому инструменту, который вставляется в разрез для проведения малоинвазивной процедуры, чтобы обеспечить путь, по которому можно через кожу или полость тела ввести малоинвазивное устройство. В случае лапароскопии "лапароскопический порт" представляет собой медицинский инструмент, который вставляют в разрез для проведения лапароскопической процедуры, чтобы обеспечить путь, по которому можно ввести лапароскопическое устройство через кожу в брюшную полость.

Использованный в настоящем документе термин устройство для малоинвазивных процедур представляет собой устройство, достаточно длинное и узкое, чтобы обеспечить доступ к ткани или органу во время малоинвазивных процедур.

Использованный в настоящем документе термин лапароскопическое устройство представляет собой устройство, достаточно длинное и узкое, чтобы обеспечить доступ к ткани или органу во время малоинвазивных процедур.

Использованный в настоящем документе термин зажимающее устройство относится к устройству, такому как хирургическое устройство, используемому для сжатия структуры, такой как орган, сосуд или ткань. Зажимающее устройство обычно имеет противоположные стороны или части, которые могут быть мобилизованы или отрегулированы для создания давления или силы на противоположные стороны структуры с целью сжатия этой структуры. Зажимающее устройство может иметь бранши с зубцами, блокаторы ручек и/или надувные баллоны. Обычно, силу или давление зажима можно регулировать.

Использованный в настоящем документе термин "зажимающее устройство на паренхиму" относится к зажиму, который может сжимать паренхиму ткани или органа.

Использованный в настоящем документе термин "ленточное зажимающее устройство" относится к зажиму, который имеет регулируемую гибкую ленту и поверхностную деталь, содержащую биосовместимое деформируемое изделие, такое как надувной баллон, образующие противоположные стороны или части, которые могут быть мобилизованы или отрегулированы для создания давления или силы на противоположные стороны структуры, такой как ткань, или орган, или их участок, с целью сжатия этой структуры. Регулируемая гибкая лента может быть натянута для приложения силы к структуре, тогда как биосовместимое деформируемое изделие соответствует анатомии ткани или органа для создания равномерного давления на структуру. Например, регулируемая гибкая лента может быть натянута для приложения силы к структуре, а баллон может быть надут для создания равномерного давления на структуру. Сочетание гибкой ленты и баллона гарантирует, что зажимающее устройство равномерно соответствует анатомии и сжимается вокруг целевой структуры для создания равномерного давления зажатия. Ленточное зажимающее устройство, описанное в настоящем документе, представляет собой устройство с замкнутой петлей. Ленточное зажимающее устройство может быть использовано для зажатия паренхимы ткани, или органов, или их участков. Для целей настоящего документа, ленточное зажимающее устройство выполнено для малоинвазивных процедур, таких как лапароскопические процедуры, и поэтому имеет узкое и длинное тело, которое обеспечивает доступ к полости тела во время процедур. Устройство может управляться вручную снаружи порта, используемого для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства.

Использованный в настоящем документе термин зажимающая часть относится к части устройства, такого как ленточное зажимающее устройство, которая может быть мобилизована или отрегулирована для создания давления или силы на противоположные стороны структуры с целью сжатия структуры.

Например, зажимающая часть ленточного зажимающего устройства сделана из гибкой ленты и поверхностной детали, содержащей биосовместимый деформируемый материал, такой как баллон. Для целей настоящего документа, зажимающая часть в ленточном зажимающем устройстве представляет собой замкнутую петлю.

Использованный в настоящем документе термин замкнутая петля со ссылкой на ленточное зажимающее устройство относится к зажимающему устройству, которое имеет часть, представляющую собой непрерывную петлю без свободных концов. Зажимающее устройство, таким образом, окружает структуру (например, ткань, или орган, или их участок), которая подлежит зажатию.

Использованный в настоящем документе термин гибкая лента относится к ленте, сделанной из материала, являющегося гибким, и который может растягиваться, но обладает достаточной жесткостью, чтобы лента могла сохранять структуру и образовывать петлю. Лента может быть сделана из материалов, таких как силиконы и эластичные полимеры, и может быть армирована материалами для придания жесткости, такими как волокна. Например, гибкая лента может быть сделана из полиуретана или полиэтилена, например, полиуретана, армированного волокном.

Использованный в настоящем документе термин биосовместимое деформируемое изделие относится к изделию, которое обладает способностью деформироваться, и поэтому может соответствовать анатомии ткани, или органа, или их участка при использовании в предусмотренном в настоящем документе устройстве. Такие изделия, как правило, сделаны из материалов, которые имеют низкую твердость или твердость по дюрометру, твердость или твердость по дюрометру от низкой до средней или среднюю твердость или твердость по дюрометру, и которые являются биосовместимыми. Обладая некоторой способностью деформироваться, биосовместимое деформируемое изделие в то же время сделано из материала с достаточно высокой твердостью по дюрометру, так что оно обладает достаточной устойчивостью к деформации при приложении силы и может соответствовать анатомии, чтобы создавалось относительно равномерное давление зажатия на ткань, или орган, или их участок при использовании предусмотренного в настоящем документе устройства. Например, твердость материала по дюрометру или по Шору, определенная по шкале твердости Шора А, может составлять от 5А до 95А, и обычно составляет от 10А до 95А или от 20А до 95А, например, от 20А до 85А, от 20А до 70А, от 20А до 60А, от 20А до 50А, от 20А до 40А, от 30А до 85А, от 30А до 70А, от 30А до 60А, от 30А до 50А, от 30А до 40А, от 40А до 85А, от 40А до 70А, от 40А до 60А, от 40А до 50А, от 50А до 85А, от 50А до 70А, от 50А до 60А, от 60А до 85А, от 60А до 70А или от 70А до 85А, включительно. Материал может быть эластомерным или неэластомерным. Например, биосовместимое деформируемое изделие может быть произведено из пенорезины, силикона (например, силикон с низкой твердостью по дюрометру), эластомера (например, эластомер с низкой твердостью по дюрометру), вязкоэластичного геля, гидрогеля или неэластомерной пленки. Примеры таких материалов включают полиуретан, полиэтилен, полиэтилентерефталат (PET), полиэтилентерефталатгликоль (PETG), сополимер этилена и винилацетата (EVA) или силикон, но не ограничиваются ими. В конкретных примерах, биосовместимое деформируемое изделие представляет собой баллон.

Использованная в настоящем документе ссылка на баллон или надувной баллон относится к изделию, которое может быть наполнено воздухом или газом для увеличения его объема с целью получения надутого баллона, который деформируется таким образом, что может соответствовать анатомии ткани, или органа, или их участка при использовании в предусмотренном в настоящем документе устройстве. Будучи деформируемым, баллон в надутом состоянии достаточно устойчив к деформации при приложении силы, так что он может соответствовать анатомии, и при этом с использованием предусмотренного в настоящем документе устройства на ткань, или орган, или их участок может создаваться относительно равномерное давление зажатия. Баллон может быть сделан из эластомерного или неэластомерного материала, такого как полиуретан, полиэтилен, гибкий поливинилхлорид (ПВХ), полиэтилентерефталат (PET), полиэтилентерефталатгликоль (PETG), нейлон, этиленвинилацетат (EVA), этиленметилакрилат (ЕМА), этиленэтилакрилат (ЕЕА), полистирол-полибутадиен-полистирол (SBS) и каучук на основе сополимера этилена, пропилена и диенового мономера (EPDM), но не ограничиваются ими. Как правило, надувной баллон сделан из неэластомерного пленочного материала, такого как материалы со средней твердостью по дюрометру. Баллон или надувной баллон может быть предусмотрен в устройстве, предусмотренном в настоящем документе, в надутом или сдутом виде, как описано в настоящем документе.

Использованный в настоящем документе термин твердость по дюрометру (также называемая твердостью по Шору) обычно относится к устойчивости материалов, таких как резины или пластмассы, к деформации, как правило, к деформации под действием индентора определенного размера и формы под известной нагрузкой. Твердость по дюрометру может быть измерена в соответствии со шкалами твердости по Шору А и D, и шкалой твердости по Роквеллу R. Как правило, твердость по дюрометру измеряют в соответствии со шкалой твердости по Шору А (А), содержащей значения твердости по дюрометру (А) от 0 до 100, где более высокие значения указывают на более твердый материал. Использованный в настоящем документе термин натяжение со ссылкой на гибкую ленту относится к акту или процессу уменьшения длины гибкой ленты в замкнутой петле зажимающей части с целью приложения силы к ткани, или органу, или их участку.

Использованный в настоящем документе термин "давление зажатия" относится к силе, которая прикладывается к ткани, или органу, или их участку с помощью предусмотренного в настоящем документе зажимающего устройства. Например, сила, которая действует на ткань, или орган, или их участок, в результате сочетания натяжения ленты и биосовместимого деформируемого изделия устройства. Величину силы или давления можно контролировать или регулировать, например, изменяя степень натяжения ленты. В примерах устройств, содержащих надувной баллон, давление также можно контролировать, надувая надуваемый баллон, который, как правило, представляет собой баллон, в надутом виде соответствующий анатомии ткани или ее участка. Сочетание гибкой ленты и биосовместимого деформируемого изделия, такого как баллон, гарантирует, что зажимающее устройство равномерно соответствует анатомии и сжимается вокруг целевой структуры для создания равномерного давления зажатия. Таким образом, можно достичь равномерного давления зажатия вокруг зажимаемой области ткани, т.е. толстые участки не сильно пережимаются, а тонкие участки достаточно хорошо зажимаются во время лапароскопической процедуры. Равномерное давление зажатия гарантирует, что ни один из участков целевой ткани не пережат или недостаточно сжат. Например, равномерное давление зажатия обеспечивает изоляцию от кровотока целой секции целевой ткани, так чтобы при этом более толстые секции не были бы пережаты, а более тонкие недостаточно сжаты, и ткань не была повреждена.

Использованный в настоящем документе термин "храповой механизм" относится к устройству, которое позволяет совершать вращательные движения только в одном направлении, препятствуя движениям в противоположном направлении. Храповой механизм может быть любой формы или конфигурации, которая обеспечивает вращательное движение, например, круглого передаточного механизма или колеса, только в одном направлении, препятствуя движению в противоположном направлении. Например, храповой механизм может иметь Y-форму, где верхняя часть храпового механизма представляет собой, например, две ветви, которые образуют верхнюю часть "Y". Как правило, ветви в верхней части храпового механизма контактируют с зубцом круглого передаточного механизма или колеса.

Использованный в настоящем документе термин ослабление натяжения со ссылкой на гибкую ленту относится к акту или процессу увеличения длины гибкой ленты в замкнутой петле зажимающей части. Степень, на которую увеличивается длина гибкой ленты в петле, может частично или полностью устранять силу, приложенную к ткани, органу или их участку, или иным образом освобождать ткань, орган или их участок от действия силы, приложенной со стороны гибкой ленты.

Использованные в настоящем документе термины орган или ткань относятся к дифференцированным частям тела субъекта, выполняющим определенные функции. Ткани обычно представляют собой группу специализированных клеток, объединенных вместе для выполнения определенной функции. Например, мышечная ткань представляет собой специализированную ткань, которая способна сокращаться. Органы состоят из тканей, которые выполняют функцию. Примерами органов являются глаза, уши, легкие, печень, почки, сердце или кожа, но не ограничиваются ими.

Использованный в настоящем документе термин "участок ткани или органа" относится к участку ткани или органа тела субъекта. Участок может представлять собой область, сегмент, долю, секцию или другую часть ткани или органа. Участок обычно представляет собой участок, который может быть мобилизован или отделен от остальной ткани или органа, чтобы сделать возможным зажатие участка от остальной ткани или органа. Также участком является участок, достаточный для осуществления доставки агента. Определение соответствующего размера участка ткани или органа, достаточного для осуществления зажатия и/или доставки агента, находится в компетенции специалиста в данной области техники, и он будет зависеть от конкретного органа, показаний, дозы, размера субъекта и других параметров. Как правило, участок ткани или органа имеет объем, составляющий по меньшей мере примерно 5, 10 мм³ или больше. Например, участком может быть область ткани или органа, которая имеет длину в диапазоне от 0,5 до 25 см, высоту (или толщину) от 0,5 до 20 см и/или глубину от 0,5 до 15 см. В качестве примера, участком доли или сегмента печени является участок доли или сегмента печени, имеющий длину от 5 до 10 см, высоту от 1 до 3 см и глубину (от края) от 1,5 до 3 см. Также предусмотрены меньшие области или участки, при условии, что участок имеет достаточный размер, чтобы его можно было зажать.

Использованный в настоящем документе термин "проксимальный" в отношении устройства или компонента устройства относится к концу компонента или устройства, который находится ближе к медицинскому специалисту, осуществляющему управление устройством в процессе его использования. Понятно, что проксимальной частью необязательно должен быть именно конец компонента, и она включает всю часть компонента, находящуюся ближе всего к медицинскому специалисту, осуществляющему управление устройством в процессе его использования. Например, со ссылкой на гибкую ленту, проксимальная часть включает часть, которая входит в контакт с колесом для натяжения ленты или может входить в контакт с колесом для натяжения ленты в силу того, что она свободно свисает с колеса для натяжения ленты.

Использованный в настоящем документе термин "дистальный" в отношении устройства или компонента устройства относится к концу устройства, который находится дальше всего от медицинского специалиста, осуществляющего управление устройством в процессе его использования.

Использованный в настоящем документе термин "функционально" в отношении двух компонентов

означает, что сегменты организованы таким образом, что они функционируют согласованно для определенной цели, например, перемещения одного компонента другим компонентом.

Использованный в настоящем документе термин "контактирующий" или "входящий в контакт" относится к состоянию, в котором две детали, предназначенные, чтобы быть связанными или соединенными, физически связаны или соединены друг с другом так, как это предусмотрено для их связывания или соединения. Например, внутренняя и наружная резьба могут входить в контакт, когда они физически связаны друг с другом так, как это предусмотрено для их соединения.

Использованный в настоящем документе термин "наружная" в отношении резьбы (например, на коннекторах Люэра) относится к той контактирующей детали, которая имеет резьбу на своей внешней поверхности.

Использованный в настоящем документе термин "внутренняя" в отношении резьбы (например, на коннекторах Люэра) относится к той контактирующей детали, которая имеет резьбу на своей внутренней поверхности.

Использованный в настоящем документе термин "удлиненный" или "вытянутый" в отношении поверхности детали означает, что длина поверхностной детали больше ширины или диаметра. Удлиненная структура позволяет использовать устройство через порты для доступа в полости тела во время малоинвазивных процедур, таких как лапароскопические процедуры или хирургические вмешательства.

Использованный в настоящем документе термин "осевое вращение" или "аксиально" или "по направлению оси" по отношению к вращению относится к вращательному движению объекта вокруг его собственной оси.

Использованный в настоящем документе термин линейно или линейное перемещение относится к движению вдоль прямой линии. Перемещение может быть вдоль линии в горизонтальной плоскости или вертикальной плоскости. Например, со ссылкой на перемещение футляра, футляр может перемещаться в одном направлении вдоль его горизонтальной плоскости, либо вперед в направлении дистального конца устройства, либо назад в направлении проксимального конца устройства.

Использованный в настоящем документе термин "установленный" со ссылкой на компонент или часть относится к установке или присоединению к основе, подложке или опоре. Следовательно, компонент или часть выступает из основы, подложки или опоры. Компонент или часть могут быть полностью установлены на основе, подложке или опоре или могут быть установлены внутри основы, подложки или опоры, при условии, что часть выступает наружу из основы, подложки или опоры и к ней существует доступ.

Использованный в настоящем документе термин "компартиментализованная доставка нуклеиновой кислоты" относится к доставке нуклеиновой кислоты в компартиментализованную ткань, или орган, или их участок.

Использованные в настоящем документе термины "компартиментализация" или "компартиментализованный", или их грамматические вариации (также относящиеся в настоящем документе к сосудистой изоляции) в контексте ткани, или органа, или их участка относятся к изоляции ткани, или органа, или их участка от общей системы циркуляции. Изоляцию можно осуществить путем блокирования или пережатия одной (одного) или нескольких, и, как правило, всех, артерий, вен, протоков или сосудов, которые проходят через ткань, или орган, или его участок, и которые впадают, имеют доступ или иным образом связаны с общей системой циркуляции.

Компартиментализация ткани или органа характеризуется остановкой или задержкой кровотока в ткани, или органе, или в части, или в области ткани или органа. Компартиментализация нарушает связь или доступ между тканью и органом, или частью, или областью ткани или органа, и остальным телом через общую систему циркуляции. Компартиментализацию можно осуществить любым способом, который приводит к блокировке или пережатию одной (одного) или нескольких артерий, вен, протоков или сосудов, например, используя описанное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство.

Использованная в настоящем документе формулировка "поток крови в ткань, или орган, или их участок уменьшается или превращается" или аналогичная ей формулировка означает, что существуют препятствия или блокада кровоснабжения или циркуляции крови из артерий, вен, протоков и/или сосудов, обслуживающих ткань, или орган, или их участок или проходящих через ткань, или орган, или их участок, тем самым лишая ткань или орган, или его участок доступа веществ, переносимых кровью. Такая блокада может привести к аноксии или ишемии ткани или органа, или участка ткани или органа. Контроль уменьшения или прекращения потока крови в ткани или орган находится в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Например, уменьшение или прекращение потока крови можно контролировать по цвету ткани; на основании оксиметрии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием индийских чернил или другого регистрируемого красителя; с использованием спектроскопии ткани (TiSpec); перфузионной магнитной резонансной визуализации, позитронно-эмиссионной томографии, спектроскопии в ближней инфракрасной области спектра (БИК), оптической доплеровской томографии, ультразвука и других способов, известных специалисту в данной области техники. Для целей компартиментализованной доставки нуклеиновых кислот поток крови в ткань или орган, или участок ткани или органа должен быть уменьшен более чем на 75, 80, 85, 90, 95% и вплоть до

100% в процессе компартментализации ткани, или органа, или их участка.

Использованные в настоящем документе термины "системная циркуляция" или "общая система циркуляции" или "общая циркуляция" относятся к системному кровообращению, которое несет оксигенированную кровь из левого желудочка к тканям тела, и возвращает венозную кровь в правое предсердие.

Использованный в настоящем документе термин восстановление связи в контексте компартментализации относится к процессу, с помощью которого можно прекратить компартментализацию ткани или органа, или участка ткани или органа, так что восстанавливается или возобновляется доступ к общей системе циркуляции ткани или органа. Этого можно достигнуть путем удаления устройства, аппарата или процесса, используемого для блокады или окклюзии одной (одного) или нескольких, и, как правило, всех, артерий, вен, протоков или сосудов, которые проходят через ткань, или орган, или их участок.

Использованный в настоящем документе термин заранее установленное время в контексте прекращения компартментализации перед восстановлением связи с общей системой циркуляции означает ограниченный период времени, известный заранее, и который можно контролировать. Как правило, заранее установленное время представляет собой время после введения или доставки доставляемого агента, за которое, по меньшей мере или примерно по меньшей мере 80, 85, 90, 95% или больше доставляемого агента окажется внутри клеток паренхимы ткани или органа (например, в гепатоцитах печени). Обычно, такое время представляет собой время, за которое меньше 10, 5% или меньше доставляемого агента попадает в общую систему циркуляции после восстановления связи путем прекращения компартментализации. Такое время может определить специалист в данной области техники опытным путем, и оно является функцией, например, конкретного органа-мишени и доставляемого агента. В конкретных примерах заранее установленное время составляет по меньшей мере примерно или 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 60 мин после начала компартментализации и/или ведения доставляемого агента. Заранее установленное время можно контролировать способами, механизмами или техническими методами, которые увеличивают поглощение доставляемого агента клетками. Такие способы известны специалисту в данной области техники и описаны в настоящем документе. Таким образом, в некоторых примерах, заранее установленное время может составлять меньше 15 мин, например от до 15 мин.

Использованный в настоящем документе термин "устойчивая" экспрессия в контексте доставляемой молекулы нуклеиновой кислоты относится к периоду времени после введения нуклеиновой кислоты в орган, в течение которого экспрессия составляет по меньшей мере 70, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% или больше от наблюдаемой максимальной экспрессии. Как правило, экспрессия является устойчивой, если кодируемый белок экспрессируется в течение периода времени более чем 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 16 месяцев, 24 месяца или больше.

Использованный в настоящем документе термин субъект может представлять собой позвоночное, конкретнее, млекопитающее (например, человека, лошадь, кошку, собаку, корову, свинью, овцу, козу, мышшь, кролика, крысу и морскую свинку), птиц, рептилий, амфибий, рыб и любых других животных. Этот термин не подразумевает конкретный возраст или пол. Таким образом, этот термин охватывает взрослых и новорожденных субъектов, субъектов мужского или женского пола. В настоящем документе термины пациент или субъект могут использоваться взаимозаменяемо и могут относиться к субъекту, нуждающемуся в терапевтическом агенте. Термин "пациент или субъект" включает человека и животное. В настоящем документе раскрыты терапевтические, промышленные, ветеринарные и сельскохозяйственные (например, производство мяса) применения.

Использованный в настоящем документе термин "пациент" относится к человеческому субъекту.

Использованный в настоящем документе термин "паренхима" относится к частям ткани и ассоциированным клеткам органа, которые выполняют определенную функцию органа и которые создают каркас органа. Таким образом, паренхима является основной функциональной тканью органа. Она может включать эпителиальную ткань, мышечную ткань, нервную ткань и ассоциированные с ними клетки. Паренхима отличается от стромы, которая представляет собой соединительную ткань, кровеносные сосуды, нервы и протоки. Таким образом, паренхима не включает соединительные ткани, кровеносные сосуды, нервы и протоки. Например, паренхима печени включает гепатоциты, паренхима сердца включает сердечные: мышечные клетки, такие как миоциты, паренхима почек включает нефроны. Паренхима кожи представляет собой эпидермис.

Использованный в настоящем документе термин "паренхимные клетки" относятся к клеткам, которые содержатся в паренхиме и составляют паренхиму ткани или органа. Например, гепатоциты представляют собой клетки основной ткани печени, которые составляют до 70-80% массы печени. В легких 75% всех клеток легких содержатся в паренхиме. Они включают, например, фибробласты интерстиция и эпителиальные клетки, которые выстилают альвеолы, такие как клетки 1 типа и 2 типа (пневмоциты), и щеточные клетки. В коже клетки, обнаруживаемые в паренхиме, включают эпидермальные клетки, такие как кератиноциты. Специалисту в данной области техники известна паренхима различных тканей и органов и ее клетки.

Использованный в настоящем документе термин инъекции в паренхиму относится к введению в паренхиму ткани или органа. Инъекцию в паренхиму осуществляют, как правило, путем инъекции или ка-

пилярной диффузии.

Использованный в настоящем документе термин композиция относится к любой смеси. Это может быть раствор, суспензия, жидкость, порошок, паста, композиция может быть водной, не водной, или представлять собой любую их комбинацию.

Использованный в настоящем документе термин "жидкость" относится к любой композиции, которая может течь. Таким образом, жидкости включают полутвердые композиции, композиции в форме паст, растворы, водные смеси, гели, лосьоны, кремы и другие такие композиции. Для целей настоящего документа жидкость обычно инъецируют.

Использованный в настоящем документе термин "терапевтическое средство" относится к агенту, продукту, соединению или композиции, которые могут оказывать терапевтический эффект. Агент, продукт, соединение или композиции могут включать низкомолекулярные лекарства, пролекарства, белки, пептиды, ДНК, РНК, вирусы, антитела, органические молекулы, сахараиды, полисахаридаы, липиды и их комбинации или конъюгаты. Агент, продукт, соединение или композиции могут включать другие фармацевтически эффективные агенты, про которые в области техники известно, что они представляют ценность для лечения одного или нескольких заболеваний или медицинских состояний. Примеры терапевтических средств описаны в настоящем документе.

Использованный в настоящем документе термин "терапевтический эффект" означает эффект в результате лечения субъекта, который изменяет, как правило, улучшает или облегчает симптомы заболевания или состояния, или который лечит заболевание или состояние. Терапевтически эффективное количество относится к такому количеству композиции, молекулы или соединения, которое приводит к терапевтическому эффекту после введения субъекту.

Использованные в настоящем документе термины "генетическая терапия" или "генотерапия" включают перенос молекулы нуклеиновой кислоты, такой как гетерологичная ДНК, в некоторые клетки, клетки-мишени млекопитающего, в частности, человека, имеющего расстройство или состояние, для которого предполагается такая терапия. ДНК вводят в выбранные клетки-мишени таким образом, что гетерологичная ДНК экспрессируется, и, таким образом, продуцируется кодируемый терапевтический продукт. Альтернативно, гетерологичная ДНК может некоторым образом опосредовать экспрессию ДНК, которая кодирует терапевтический продукт, она может кодировать продукт, такой как пептид или РНК, который некоторым образом опосредует, прямо или косвенно, экспрессию терапевтического продукта. Генетическую терапию также можно использовать для доставки нуклеиновой кислоты, кодирующей продукт гена для замены дефектного гена или дополнения продукта гена, продуцируемого млекопитающим или клеткой, в которую она введена. Введенная нуклеиновая кислота может кодировать терапевтическое соединение (например, фактор роста, или его ингибитор, или фактор некроза опухоли, или его ингибитор, такой как его рецептор), которое в норме не продуцируется в млекопитающем-хозяине, или которое не продуцируется в терапевтически эффективном количестве, или в терапевтически пригодное время. Гетерологичная ДНК, кодирующая терапевтический продукт, может быть модифицирована перед введением в клетки больного хозяина, чтобы усилить или иным образом изменить продукт или его экспрессию.

Использованный в настоящем документе термин "молекула нуклеиновой кислоты" относится к одноцепочечным и/или двухцепочечным полинуклеотидам, таким как дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК), а также к аналогам или производным РНК, либо ДНК. Также термин "нуклеиновая кислота" включает аналоги нуклеиновых кислот, такие как пептидная нуклеиновая кислота (ПНК), тифосфатная ДНК и другие такие аналоги и производные. Нуклеиновые кислоты могут кодировать продукты генов, такие как, например, полипептиды, регуляторные РНК, микроРНК, малые ингибирующие РНК (миРНК) и функциональные РНК. Таким образом, молекула нуклеиновой кислоты означает все типы и размеры молекул ДНК, в том числе миРНК, аптамеры, рибозимы, комплементарную ДНК (кДНК), плазмиды и ДНК, включая модифицированные нуклеотиды и аналоги нуклеотидов.

Использованный в настоящем документе термин "терапевтическая нуклеиновая кислота" представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует терапевтический продукт или может давать терапевтический эффект. Продуктом может быть нуклеиновая кислота, такая как регуляторная последовательность или ген, или нуклеиновая кислота может кодировать белок, который имеет терапевтическую активность или эффект. Например, терапевтическая нуклеиновая кислота может представлять собой рибозим, антисмысловую нуклеиновую кислоту, двухцепочечную РНК, нуклеиновую кислоту, кодирующую белок, и другие молекулы.

Использованный в настоящем документе термин "носитель" относится к агенту или средству для переноса, такому как вектор или конструкция, которые содержат молекулу нуклеиновой кислоты для генотерапии и которые облегчают проникновение молекулы нуклеиновой кислоты в клетки и/или ее экспрессию. Таким образом, носитель, содержащий нуклеиновую кислоту, представляет собой доставляемый агент, который вводят субъекту и который содержит молекулу нуклеиновой кислоты, упакованную в нем или ассоциированную с ним. Примеры носителей включают, но не ограничиваются ими, вирус, вирусоподобные частицы, мини-кольца, плазмиду или вектор, липосому и/или наночастицы. Например, носитель может включать композицию на основе липида или другую композицию на полимерной осно-

ве, такую как липосома, мицелла или обратная мицелла, которая ассоциирована с молекулой нуклеиновой кислоты или другим агентом, таким как предусмотренные в настоящем документе невирусный вектор или вирус, для доставки в субъекта-хозяина. Поглощение носителей можно дополнительно увеличить или облегчить, используя различные механические методы, такие как электропорация, сонопорация или "генная пушка".

Использованный в настоящем документе термин "гетерологичная нуклеиновая кислота" в контексте нуклеиновой кислоты, содержащейся в геноме вируса (также называемая экзогенная нуклеиновая кислота или чужеродная нуклеиновая кислота), относится к нуклеиновой кислоте, которая в норме не продуцируется *in vivo* организмом или вирусом, который ее экспрессируют, или которая продуцируется организмом или вирусом, но находится в другом локусе, или которая опосредует или кодирует медиаторы, которые изменяют экспрессию эндогенной нуклеиновой кислоты, такой как ДНК, влияя на транскрипцию, трансляцию или другие регулируемые биохимические процессы. Таким образом, гетерологичная нуклеиновая кислота обычно не является эндогенной для организма или вируса, в который она введена. Гетерологичная нуклеиновая кислота может относиться к молекуле нуклеиновой кислоты из другого вируса в том же самом организме или другом организме, включая организм того же вида или другого вида. Гетерологичная нуклеиновая кислота, тем не менее, может быть эндогенной, но тогда она представляет собой нуклеиновую кислоту, которая экспрессируется из другого локуса, или нуклеиновую кислоту, экспрессия или последовательность которой изменены (например, плазида). Таким образом, гетерологичная нуклеиновая кислота включает молекулу нуклеиновой кислоты, не находящуюся в точно такой же ориентации или позиции, как копия молекулы нуклеиновой кислоты, такой как ДНК, присутствующая в геноме. Обычно, хотя не обязательно, такая нуклеиновая кислота кодирует РНК и белки, которые в норме не продуцируются организмом или вирусом или не продуцируются таким же образом в вирусе, в котором она экспрессируется. Термин гетерологичная нуклеиновая кислота в настоящем документе включает любую нуклеиновую кислоту, такую как ДНК, которую специалист в данной области техники считает или рассматривает как гетерологичную, экзогенную или чужеродную для вируса, в котором эта нуклеиновая кислота экспрессируется. Примеры гетерологичной нуклеиновой кислоты включают, без ограничения, нуклеиновую кислоту, которая кодирует экзогенные пептиды/белки, в том числе диагностические и/или терапевтические агенты. Белки, кодируемые гетерологичной нуклеиновой кислотой, могут экспрессироваться в вирусе, секретироваться, или экспрессироваться на поверхности вируса, в который была введена гетерологичная нуклеиновая кислота.

Использованный в настоящем документе термин "конструкция ДНК" представляет собой одно- или двухцепочечную, линейную или кольцевую молекулу ДНК, которая содержит сегменты ДНК, комбинированные и соединенные вместе способом, не обнаруженным в природе. Конструкции ДНК существуют как результат манипуляций человека и включают клоны и другие копии молекул, подвергшихся манипуляциям.

Использованный в настоящем документе термин "вектор (или плазида)" относится к дискретным элементам, которые используются для введения гетерологичной нуклеиновой кислоты в клетки либо для ее экспрессии, либо репликации. Векторы, как правило, остаются эписомальными, но могут быть созданы таким образом, чтобы осуществлять интеграцию гена или его части в хромосому генома. Векторы включают невирусные векторы, такие как невирусные векторы экспрессии. Также включены векторы, которые представляют собой искусственные хромосомы, такие как искусственные хромосомы дрожжей и искусственные хромосомы млекопитающих. Векторы также включают "вирусные векторы". Выбор и применение таких носителей хорошо известен специалистам в данной области техники.

Использованный в настоящем документе термин "вектор экспрессии" включает векторы, способные экспрессировать ДНК, которая функционально связана с регуляторными последовательностями, такими как промоторные области, способные вызывать экспрессию таких фрагментов ДНК. Такие дополнительные сегменты могут включать промоторные и терминирующие последовательности, и необязательно могут включать одну или несколько точек начала репликации, один или несколько селективируемых маркеров, энхансер, сигнал полиаденилирования и тому подобное. Векторы экспрессии обычно происходят из плазмиды или вирусной ДНК, или могут содержать элементы обеих. Таким образом, вектор экспрессии относится к конструкции рекомбинантной ДНК или РНК, такой как плазида, фаг, рекомбинантный вирус или другой вектор, которая при введении в соответствующую клетку-хозяина приведет к экспрессии клонированной ДНК. Соответствующие векторы экспрессии хорошо известны специалистам в данной области техники и включают векторы экспрессии, которые реплицируются в эукариотических клетках и/или прокариотических клетках, и векторы экспрессии, которые остаются эписомальными, или векторы экспрессии, которые интегрируются в геном клетки-хозяина.

Использованный в настоящем документе термин "вирус" относится к любому из большой группы инфекционных патогенов, которые не могут расти или воспроизводиться вне клетки-хозяина. Вирусы, как правило, содержат белковую оболочку, окружающую коровый генетический материал РНК или ДНК, но не полупроницаемую мембрану, и способны расти и размножаться только в живых клетках. Вирусы включают такие вирусы, которые образуются, например, когда вектор, содержащий весь вирусный геном или часть вирусного генома, трансдуцируют в соответствующую клетку или клеточную линию для обра-

зования таких частиц. Полученные вирусные частицы имеют множество применений, включая трансфекцию нуклеиновых кислот в клетки *in vitro* или *in vivo*, но не ограничиваются ими. Таким образом, вирус представляет собой упакованный вирусный геном. Вирус может относиться к одной частице, группе частиц или к вирусному геному.

Использованный в настоящем документе термин "вирусный вектор" относится к конструкции вектора нуклеиновой кислоты, которая включает по меньшей мере один элемент вирусного происхождения и может быть упакована в частицу вирусного вектора или вирус. Ссылка на вирусный вектор в настоящем документе используется взаимозаменяемо со ссылкой на вирус, если он упакован в белковую оболочку. Частицы вирусного вектора или вируса можно использовать с целью трансфекции ДНК, РНК или других нуклеиновых кислот в клетки *in vitro* или *in vivo*. Вирусные векторы включают, но не ограничиваются ими, ретро вирусные векторы, векторы на основе осповакцины, лентивирусные векторы, векторы на основе вируса герпеса (например, HSV), бакуловирусные векторы, векторы на основе цитомегаловируса (CMV), векторы на основе папилломавируса, векторы на основе вируса обезьяны (SV40), векторы на основе вируса Синдбис, векторы на основе вируса леса Семлики, векторы на основе фагов, аденовирусные векторы и векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV). Подходящие вирусные векторы описаны, например, в патентах США номер 6057155, 5543328 и 5756086. Вирусные векторы, как правило, включают генетически сконструированные вирусы, которые функционально связаны с экзогенными генами для переноса (в качестве носителя или переносчика) экзогенных генов в клетки.

Использованные в настоящем документе термины "аденовирусный вектор" и "вектор на основе аденовируса" используются взаимозаменяемо, и, как хорошо известно в данной области техники, они означают полинуклеотид, содержащий весь геном аденовируса или часть генома аденовируса. Аденовирусный вектор относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей полный геном, или модифицированный геном, или такой нуклеиновой кислоте, которую можно использовать для введения гетерологичной нуклеиновой кислоты при переносе в клетку, в частности, при упаковке в частицу. Аденовирусный вектор может быть в любой из нескольких форм, в том числе в виде оголенной ДНК, РНК, инкапсулированной в капсид аденовируса, ДНК, упакованной в другую вирусную или вирусоподобную форму (такую как простой герпес и AAV), ДНК, инкапсулированной в липосомы, ДНК в комплексе с полилизинном, в комплексе с синтетическими поликатионными молекулами, конъюгированной с трансферрином, в комплексе с соединениями, такими как PEG, которые иммунологически "маскируют" молекулу и/или увеличивают период полувыведения, или конъюгированной с невирусным белком, но не ограничиваются ими.

Использованный в настоящем документе термин "аденовирус" или "аденовирусная частица" предназначен для включения любого и всех вирусов, которые можно отнести к аденовирусам, в том числе любого аденовируса, который инфицирует человека или животное, включая аденовирусы всех групп, подгрупп и серотипов. В зависимости от контекста ссылка на "аденовирус" может включать аденовирусные векторы. Существует по меньшей мере 51 серотип аденовирусов, которые классифицируют в несколько подгрупп. Например, подгруппа А включает серотипы аденовирусов 12, 18 и 31. Подгруппа В включает серотипы аденовирусов 3, 7, 11а, 11р, 14, 16, 21, 34, 35 и 50. Подгруппа С включает серотипы аденовирусов 1, 2, 5 и 6. Подгруппа D включает серотипы аденовирусов 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49 и 51. Подгруппа Е включает серотип аденовирусов 4. Подгруппа F включает серотипы аденовирусов 40 и 41. Таким образом, использованный в настоящем документе термин аденовирус или аденовирусная частица представляют собой упакованный вектор или геном. Для целей настоящего документа вирусы, как правило, представляют собой рекомбинантные аденовирусы, содержащие гетерологичную молекулу нуклеиновой кислоты в своем геноме и образующиеся, когда аденовирусный вектор инкапсулирован в капсид аденовируса.

Аденовирусы включают любые и все вирусы, которые можно отнести к аденовирусам, в том числе любой аденовирус, который инфицирует человека или животное, включая все группы, подгруппы и серотипы. Таким образом, использованные в настоящем документе термины "аденовирус" и "аденовирусная частица" относятся к вирусу как таковому и его производным и охватывают все серотипы и подгруппы, а также встречающиеся в природе и рекомбинантные формы, если не указано иное. Включены аденовирусы, которые инфицируют клетки человека. Аденовирусы могут быть дикого типа или могут быть модифицированы различными способами, известными в данной области техники или описанными в настоящем документе. Такие модификации включают, без ограничения, модификации генома аденовируса, упакованного в частицу, чтобы получить инфекционный вирус. Примеры модификаций включают делеции, известные в данной области техники, такие как делеции в одной или нескольких из кодирующих областей E1a, E1b, E2a, E2b, E3 или E4. Другие примеры модификаций включают делеции всех кодирующих областей аденовирусного генома. Такие аденовирусы известны как "голые" аденовирусы. Термины также включают аденовирусы с зависимой от условий репликацией, которые представляют собой вирусы, предпочтительно реплицирующиеся в конкретных типах клеток или тканей и реплицирующиеся в меньшей степени или не реплицирующиеся в других типах клеток или тканей.

Использованный в настоящем документе термин "трансдукция" означает перенос генетического материала в клетки с помощью вируса.

Использованный в настоящем документе термин "инъекционное устройство" относится к устройст-

ву, которое может быть использовано для доставки жидкостей в тело или его полости, например, в ткань, или орган, или его участок. Устройство обычно содержит полый цилиндр или шприц с плотно вставленным поршнем и полый иглой для проникновения в целевую область. Для целей настоящего документа инъекционным устройством является такое устройство, которое может быть использовано для малоинвазивных процедур, таких как лапароскопические хирургические вмешательства или процедуры.

Использованный в настоящем документе термин "непосредственное инъектирование" относится к инъекциям непосредственно в целевую область, например, прямо в ткань, или орган, или их участок.

Использованный в настоящем документе термин "выступающий" в отношении поршня означает, что проксимальный конец поршня не находится вблизи цилиндра шприца, так что поршень удлинен или увеличен в длину и занимает большую область, так что он может быть функционально связан с цилиндром шприца.

Использованный в настоящем документе термин "по существу одинаковые" в отношении длины оголенной иглы по сравнению с расстоянием между ограничителями футляра означает, что длина и расстояние по большей части одинаковые или практически одинаковые, но могут немного отличаться, что не является значимым. Например, длина оголенной иглы и расстояние между ограничителями футляра будут по существу одинаковыми, если длина оголенной иглы больше или меньше, чем расстояние между ограничителями футляра, не более чем на 1 мм, и обычно не более чем на 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,4 мм или меньше.

Использованный в настоящем документе термин "ограничитель футляра" в отношении контроллера футляра иглы относится к отверстию или желобку, сделанным в контроллере для остановки, или прекращения, или предотвращения движения футляра. Контакт футляра с ограничителями не обязательно должен быть непосредственным, а может быть не непосредственным. Например, футляр может быть функционально связан с компонентом, который в свою очередь контактирует с ограничителем. В примерах устройства в настоящем документе футляр соединен со сцепляющей деталью, которая соединена с устройством для позиционирования, которое напрямую контактирует с ограничителем для остановки, прекращения или предотвращения движения футляра. Таким образом, ограничители блокируют перемещение футляра. Ограничители могут быть расположены на разных расстояниях друг от друга, так что футляр может быть подвижно зафиксирован в нескольких позициях (например, закрытое и открытое положение).

Использованные в настоящем документе термины "закрытый" или "закрытое положение" в отношении инъекционной иглы означает, что футляр закрывает иглу, так что игла не выходит или не выступает за пределы тупого конца футляра.

Использованные в настоящем документе термины "открытый" или "открытое положение" в отношении инъекционной иглы означает, что дистальный кончик иглы выходит или выступает за пределы футляра, и футляр не закрывает дистальный кончик иглы. Насколько дистальный конец иглы открыт, зависит от конкретного устройства (например, от ограничителей в футляре).

Использованный в настоящем документе термин "осевая сила в отношении поршня" относится к силе, которая действует непосредственно вдоль центральной оси объекта. Осевая сила, использованная в настоящем документе, прикладывается вдоль продольной оси. Например, осевая сила должна быть приложена для нажатия на поршень или оттягивания его назад. Осевая сила, как правило, представляет собой силу нажатия, например, надавливания на поршень, или силу растяжения, например, оттягивание поршня назад.

Использованный в настоящем документе термин "просвет" относится к внутреннему пространству трубчатой конструкции. Трубчатая конструкция может быть правильной трубчатой или цилиндрической формы, или неправильной трубчатой или цилиндрической формы.

Использованный в настоящем документе термин "полость" относится к пустотам или полому пространству или отверстию, ведущему) в пустое пространство внутри объекта.

Использованный в настоящем документе термин "углубление" относится к пустотам или полому пространству, сформированному частью объекта так, что оно находится позади остального объекта. Это может быть полое пространство, сформированное стенками, окружающими пространство. Например, углубление может представлять собой желобок с отверстиями на одном или обоих концах, так что некий элемент может пройти через него.

Использованный в настоящем документе термин "заранее заданная длина" относится к длине, которая устанавливается конфигурацией устройства. Если устройство было создано и сконфигурировано, заранее заданная длина не может быть изменена.

Использованный в настоящем документе термин "наполнение шприца" относится к наполнению жидкостью цилиндра шприца, резервуара для жидкости. Цилиндр шприца, как правило, наполняют путем оттягивания поршня назад в направлении проксимального конца устройства.

Использованные в настоящем документе термины "высвобождение", "выпуск", "выталкивание" или "спуск жидкости из шприца" означают выход жидкого содержимого шприца через его дистальный конец путем надавливания на поршень.

Использованный в настоящем документе термин "вкладыш" относится к отдельному слою из дру-

гого материала, расположенного на внутренней поверхности объекта. Например, если внутри полый трубчатой структуры на ее внутренней поверхности расположена другая полая трубчатая структура немного меньшего диаметра, то внутренняя трубчатая структура является вкладышем для внешней трубчатой структуры.

Использованный в настоящем документе термин "интегрированный" описывает часть, которая физически закрыта или защищена другой частью. Интегрированные части не могут быть отделены от части, которая защищает или закрывает интегрированную часть. Со ссылкой на интегрированное инъекционное устройство цилиндр шприца закрыт или защищен футляром и не может быть отделен от футляра.

Использованный в настоящем документе термин "съемный" или "отсоединяемый" описывает часть, которая может быть присоединена, пристыкована, закреплена или помещена в адаптер другой части. Съемные части могут быть присоединены, пристыкованы, закреплены или помещены в адаптер обратимым образом. Например, часть может быть отсоединена или удалена, т.е. отделена от другой части. Таким образом, часть не является физически связанной с другой частью, которая содержит разъем или адаптер. Со ссылкой на съемный шприц инъекционного устройства шприц может быть удален или отсоединен от футляра. Также, со ссылкой на стандартное инъекционное устройство, цилиндр шприца может быть отсоединен от устройства.

Использованный в настоящем документе термин "мертвый объем" относится к объему жидкости, помещенному в цилиндр шприца, но который не может быть удален из устройства и остается в цилиндре шприца или игле. Факторы, которые влияют на количество мертвого объема, включают длину иглы, диаметр иглы и диаметр цилиндра шприца.

Использованный в настоящем документе термин "инъекционное давление" относится к давлению, требуемому для осуществления инъекции жидкости из резервуара с жидкостью в целевую область. Требуемое инъекционное давление может отличаться в зависимости от свойств композиции жидкости (например, вязкость), длины иглы и целевой области (например, ее твердости).

Использованный в настоящем документе термин "падение давления" относится к снижению давления по мере протекания жидкости через путь протекания жидкости из-за таких факторов как сопротивление и эффект трения. Факторы, которые могут влиять на падение давления, включают длину иглы, диаметр иглы и вязкость жидкости. Если происходит сильное падение давления, осевая сила, прикладываемая к поршню, не приводит к созданию достаточного инъекционного давления в игле.

Использованный в настоящем документе термин "комбинация" относится к любой ассоциации между двумя или несколькими элементами. Комбинация может состоять из двух или большего числа отдельных элементов, таких как две композиции или две коллекции, или может представлять их смесь, такую как смесь из двух или нескольких элементов, или любые другие варианты. Элементы комбинации обычно функционально ассоциированы или связаны.

Использованный в настоящем документе термин "система" представляет собой комбинацию, содержащую два или несколько элементов или компонентов, которые предназначены для совместного использования для достижения общей цели. Например, компоненты могут быть использованы совместно друг с другом при осуществлении процедуры, такой как хирургическое вмешательство, например, малоинвазивная процедура или хирургическое вмешательство. Компоненты могут быть изготовлены для совместного использования.

Использованный в настоящем документе термин "набор" представляет собой упакованную комбинацию, необязательно включающую другие элементы, такие как дополнительные реагенты и инструкции по применению комбинации или ее элементов. Наборы необязательно включают инструкции по применению.

Использованные в настоящем документе формы единственного числа включают указание множественного числа, если в контексте явно не указано иное.

Использованный в настоящем документе термин "или" используется для обозначения "и/или", если явно не используется для обозначения только альтернативы или если альтернативы не являются взаимоисключающими.

Использованные в настоящем документе области и количества могут быть выражены как "примерно" конкретное значение или область. Примерно также включает точное количество. Таким образом, "примерно 5 граммов (г)" означает "примерно 5 г" и также "5 г". Также понятно, что диапазоны, выраженные в настоящем документе, включают целые числа и дробные числа в указанных диапазонах. Например, диапазон между 5 и 20 г включает целые числа, такие как 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 и 20 г, и дробные числа в указанном диапазоне, включая 5,25, 6,72, 8,5 и 11,95 г, но не ограничиваясь ими.

Использованные в настоящем документе термины "необязательный" или "необязательно" означают, что последовательно описанные события или обстоятельства происходят или не происходят, и что описание включает примеры, в которых указанное событие или обстоятельство происходит, и примеры, в которых они не происходят.

Для ясности описания, а не в качестве ограничения, подробное описание разделено на следующие подразделы.

В. Ленточное зажимающее устройство

Описанное в настоящем документе устройство представляет собой ленточное зажимающее устройство, которое может быть использовано в малоинвазивных процедурах, таких как лапароскопические процедуры, для зажатия ткани, или органа, или их участка. Устройство можно вводить через эндоскопические порты, такие как лапароскопические порты, и управлять им во время малоинвазивных процедур (например, лапароскопических процедур), и, таким образом, устройство может использоваться в процессе малоинвазивного хирургического вмешательства для остановки потока крови к участку ткани. Устройство может быть использовано для любого хирургического вмешательства или способа, в котором необходимо осуществить зажатие ткани, или органа, или их участка. Например, устройство может зажимать ткань, или орган, или их участок для осуществления компартментализации ткани, или органа, или их участка от системной циркуляции для способов генотерапии, включающих доставку нуклеиновой кислоты в компартментализованную целевую ткань или ее участок. Описанное в настоящем документе устройство также может быть использовано для других тканевых хирургических вмешательств, таких как трансплантация и резекция. Устройство может быть использовано в сочетании с другими малоинвазивными хирургическими (например, лапароскопическими) устройствами во время однопортовых или многопортовых процедур.

Ленточное зажимающее устройство используется для зажатия участка любой ткани или органа. В некоторых случаях зажатие может приводить к компартментализации участка ткани или органа от системной циркуляции, в зависимости от конкретного натяжения или давления, приложенного к участку ткани или органа. Величина такого приложенного давления или силы зависит от конкретного применения. Такие ткани или органы включают печень, головной и спинной мозг, сердце, кожу, почки, легкие, кровеносные сосуды, кости, мышцы, матку, шейку матки, предстательную железу, мочеиспускательный канал или кишечник, но не ограничиваются ими. Этот список не является исчерпывающим, специалисту в данной области техники будут понятны дополнительные целевые органы и их участки. В конкретных примерах, ткань, или орган, или их участок для применения с ленточным зажимающим устройством, описанным в настоящем документе, представляет собой, печень или ее участок.

Как более подробно описано ниже со ссылкой на сопутствующие фигуры, предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство содержит ручку, с помощью которой можно управлять устройством снаружи эндоскопического порта (например, лапароскопического порта), длинный и выступающий подвижный футляр, который имеет достаточно маленький диаметр, чтобы поместиться в эндоскопический порт (например, лапароскопический порт), и который заканчивается в зажимающей части на дистальном конце устройства. Зажимающая часть включает гибкую верхнюю ленту, которая начинается в ручке в форме пистолетной рукоятки и проходит через футляр и прикрепляется на дистальном конце устройства к дистальному концу вытянутой поверхностной детали, которая увеличивает длину устройства от ручки. Вытянутая поверхностная деталь содержит биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, располагающееся на ее дистальной поверхности таким образом, что соединение гибкой ленты с дистальным концом вытянутой детали образует замкнутую петлю с вытянутой поверхностной деталью, и, следовательно, биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон.

Замкнутая петля, образованная вытянутой поверхностной деталью, биосовместимым деформируемым изделием, таким как баллон, и гибкой верхней лентой, образует зажимающую часть устройства. Зажимающая часть является регулируемой и может быть отрегулирована таким образом, чтобы соответствовать участку ткани или органа. В вариантах воплощения устройства, содержащего баллон, как описано в настоящем документе, нижний баллон может быть надут и сдут. Противоположная гибкая верхняя лента и нижнее биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, зажимающей части могут быть мобилизованы или отрегулированы для создания силы или давления на противоположные стороны участка ткани или органа. Под действием силы зажатия биосовместимое деформируемое изделие, такое как надутый баллон, может соответствовать анатомии, чтобы гарантировать равномерное распределение силы зажатия с целью равномерной компрессии участка ткани или органа, подлежащих зажатию. Это означает, что ленточное зажимающее устройство позволяет избежать проблем, связанных с пережатием и недостаточным сжатием зажимаемой ткани, которые возникают при использовании других зажимающих устройств. Кроме того, варианты воплощения устройства, содержащего баллон, позволяют пользователю точно контролировать силу зажатия. В других примерах силу зажатия можно контролировать натяжением ленты.

Например, гибкая верхняя лента регулируется с целью увеличения (т.е. ослабления натяжения) или уменьшения (т.е. натяжения) размера замкнутой петли, тем самым обеспечивая плотное прилегание к нужному участку ткани или органа. Подвижный футляр может дополнительно регулироваться линейно, путем аксиального вращения, с целью изменения или регулировки размера зажимающей части таким образом, чтобы она соответствовала участку ткани или органа. Поскольку гибкая лента и биосовместимое деформируемое изделие, такое как баллон, располагающееся в вытянутой поверхностной детали в непосредственной близости от гибкой ленты, образуют замкнутую петлю, зажимающая часть предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства может быть отрегулирована,

чтобы соответствовать анатомии любого нужного участка ткани или органа, путем натяжения. Натяжение может регулироваться оператором с целью обеспечения плотного прилегания к ткани или органу, без создания силы зажатия, повреждающей ткань или орган. Благодаря тому, что гибкая верхняя лента и подвижный футляр являются регулируемыми, они также могут быть отрегулированы, чтобы соответствовать любой толщине тканей.

Более того, многие ткани неоднородны по размеру (например, имеют неодинаковую толщину в пределах ткани). В частности, печень, такая как печень взрослого человека, неоднородна по своему составу, т.е. толщина печени может варьировать в пределах ткани, что может осложнять зажатие во время лапароскопической процедуры. Благодаря тому, что биосовместимое деформируемое изделие соответствует анатомии ткани, например, когда натягивается лента, то могут быть заполнены любые пустоты, где ткань иначе не будет контактировать с зажимающей частью. Например, в вариантах воплощения устройства, содержащего баллон, благодаря возможности надувать баллон также обеспечивается соответствие зажимающей части анатомии ткани и заполнение любых пустот в зажимающей части, где гибкая лента не достаточно хорошо соответствует анатомии ткани. Это означает, что достигнуто равномерное давление, приложенное ко всему зажимаемому участку ткани. Это гарантирует, что зажимающая часть равномерно распределена вокруг всего участка, подлежащего зажатия, что позволяет избежать пережатия или недостаточного зажатия выбранных участков. Таким образом, с помощью описанного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства может быть достигнуто равномерное давление зажатия по всей зажимаемой области ткани и компартиментализация всего зажимаемого участка, т.е. толстые участки не пережимаются, а тонкие участки достаточно зажимаются во время лапароскопической процедуры.

Ленточное зажимающее устройство, описанное в настоящем документе, может быть введено через эндоскопический порт, такой как лапароскопический порт, во время малоинвазивных процедур. Как правило, размер портов находится в диапазоне от 3 до 15 мм, например, размер, т.е. диаметр, портов может составлять или составлять примерно до 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм, но может быть меньше, например меньше 3 мм, или больше, например больше 15 мм, в некоторых примерах. Описанное в настоящем документе устройство предназначено для использования с обычным портом, используемым для малоинвазивных процедур, таким как обычный лапароскопический порт, например, порт, диаметр которого составляет или составляет примерно от 3 до 15 мм, как правило, по меньшей мере или по меньшей мере примерно 5, 10 или 12 мм, и обычно, по меньшей мере или по меньшей мере примерно 10 мм. Например, диаметр части устройства, вставляемой через порт, т.е. компонента футляра и зажимающей части устройства, описанного в настоящем документе, может быть равен диаметру порта. Например, диаметр части устройства, которая вводится через порт, т.е. компонента футляра и зажимающей части устройства, описанных в настоящем документе, может составлять или составлять примерно от 3 до 15 мм, например, диаметр может составлять или составлять примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм, но может быть меньше, например меньше 3 мм, или больше, например больше 15 мм, в некоторых примерах. Как правило, диаметр составляет по меньшей мере или примерно по меньшей мере 5 мм, 10 мм или 12 мм, и обычно по меньшей мере или примерно по меньшей мере 10 мм. В одном из примеров диаметр части устройства, которая вводится через порт, т.е. компонента футляра и зажимающей части устройства, описанных в настоящем документе, составляет или составляет примерно 10 мм.

Размер и параметры отдельных компонентов ленточного зажимающего устройства, в том числе ручки в форме пистолетной рукоятки, компонента футляра и зажимающей части, могут быть отрегулированы до нужного размера. Например, размер и параметры ленточного зажимающего устройства могут быть определены на основе одного или нескольких соображений, включая, но не ограничиваясь ими, проводимой процедурой, применением устройства и однородностью и физическими характеристиками целевой ткани, и другими факторами в пределах компетентности специалиста в данной области техники. В качестве примера, размер и параметры предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства обычно описаны для печени, например, печени взрослого человека, но могут быть отрегулированы и изменены для ленточного зажимающего устройства, предназначенного для зажатия любой ткани или органа.

Ленточное зажимающее устройство, в том числе варианты воплощения устройства, будут описаны со ссылкой на соответствующие чертежи. Ленточное зажимающее устройство обычно имеет два конца, конец с ручкой и зажимающий конец. Если не указано иное, описанные в настоящем документе варианты воплощения устройства изображены с "передней стороны", так что зажимающий конец обычно расположен с правой стороны на фигурах, а конец с ручкой обычно расположен с левой стороны на фигурах. Зажимающий конец обычно будет обозначаться как "дистальный конец", а конец с ручкой обычно будет обозначаться как "проксимальный конец". Термин "дистальный конец" предназначен для обозначения конца ленточного зажимающего устройства, наиболее удаленного от человека, держащего устройство, а термин "проксимальный конец" предназначен для обозначения конца ленточного зажимающего устройства, расположенного ближе всего к человеку, держащего устройство. Если компонент описан, как более "проксимальный" относительно другого компонента, компонент расположен ближе к проксимальному концу (концу с ручкой). Если компонент описан как более "дистальный" относительно другого компонента, компонент расположен ближе к дистальному (зажимающему) концу.

Некоторые компоненты ленточного зажимающего устройства могут вращаться или поворачиваться по часовой стрелке и против часовой стрелки. Термины "по часовой стрелке" и "против часовой стрелки" будут использоваться для описания направления вращения, если смотреть с передней стороны устройства. Некоторые компоненты могут поворачиваться или вращаться вокруг оси. Вращение будет описано как "аксиальное вращение" или "аксиально" относительно оси компонента, вокруг которой происходит поворот или вращение. Аксиальное перемещение может представлять собой вращение в направлении передней стороны устройства и в направлении задней стороны устройства. Термин "вращение вперед" будет использоваться для описания направления вращения в направлении передней стороны устройства. Термин "вращение назад" будет использоваться для описания направления вращения в направлении задней стороны устройства. Обычно, направление вращения будет указываться стрелками на соответствующих чертежах. Некоторые компоненты могут перемещаться, выдвигаться или оттягиваться, линейно. Перемещение будет описано как "линейное перемещение" или "линейно" относительно перемещения другого компонента. Линейное перемещение может быть в направлении дистального конца устройства или в направлении проксимального конца устройства. Например, как описано ниже, линейное перемещение футляра может быть вызвано аксиальным вращением вперед или назад, так что футляр выдвигается или оттягивается линейно.

1. Компоненты устройства.

Фиг. 1А и 1В иллюстрируют варианты воплощения ленточного зажимающего устройства, описанного в настоящем документе. Ленточное зажимающее устройство 10, описанное в настоящем документе, обычно содержит ручку в форме пистолетной рукоятки 20, компонент футляра 30 и зажимающую часть 40. Вытянутая поверхностная деталь 41 соединена с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20, где она прикреплена к верхней части корпуса 26 ручки в форме пистолетной рукоятки 20 (детально показана на фиг. 3А и 3В). Вытянутая поверхностная деталь 41 может быть прикреплена к ручке в форме пистолетной рукоятки 20 любым способом, с помощью которого можно соединить и удерживать вместе два компонента, например, вытянутая поверхностная деталь 41 может быть прикреплена к ручке в форме пистолетной рукоятки 20 с помощью винтов, болтов, пазов, бороздок или механическими способами, включая сварку или использование клея. В одном из примеров удлиненная поверхностная деталь 41 прикреплена к ручке в форме пистолетной рукоятки 20 с помощью винтов.

Как показано на фиг. 1А и 1В, вытянутая поверхностная деталь 41 выходит горизонтально из ручки в форме пистолетной рукоятки 20 к дистальному концу устройства, и служит в качестве основы, которая соединяет компонент футляра 30 и зажимающую часть 40 с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20. Просвет полого футляра 32 компонента футляра 30 является цилиндрическим вокруг вытянутой поверхностной детали 41 и может перемещаться линейно относительно фиксированной вытянутой поверхностной детали 41, как подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 6D. Вытянутая поверхностная деталь 41 выходит из дистального конца полого футляра 32 и проходит вдоль всей длины зажимающей части 40, где она образует основу зажимающей части 40.

Таким образом, вытянутая поверхностная деталь 41 проходит вдоль всей длины компонента футляра 30 и зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10, и представляет собой часть, которая вставляется в эндоскопический порт (например, лапароскопический порт). Общая длина компонента футляра 30 и зажимающей части 40 достаточна для обеспечения доступа внутрь тела в ходе малоинвазивных процедур (например, лапароскопических процедур) и доступа к целевой области, например, обычно длина составляет от 100 до 600 мм, например от или примерно от 100 до 500 мм, обычно от или примерно от 250 до 400 мм или от или примерно от 300 до 400 мм. Например, выбор суммарной длины компонента футляра 30 и зажимающей части 40, и, следовательно, вытянутой поверхностной детали 41, зависит от таких факторов как тип проводимой процедуры, ткани или органа, подлежащих зажатию, или типа пациента, например, взрослый пациент или ребенок, и других факторов. Более подробно описание каждого отдельного компонента и конфигураций будет обсуждаться ниже со ссылкой на конкретные чертежи.

а. Ручка в форме пистолетной рукоятки.

Как показано на фиг. 1А и 1В, ручка в форме пистолетной рукоятки 20 служит в качестве рукоятки или ручки для пользователя ленточного зажимающего устройства 10. Параметры, т.е. длина, ширина и высота ручки в форме пистолетной рукоятки 20 могут быть любыми, обеспечивающими пользователю возможность захвата ленточного зажимающего устройства 10, а также размещение внутри внутренних компонентов, с помощью которых осуществляется контроль управлением ленточного зажимающего устройства 10. Как правило, длина, т.е. расстояние от проксимального конца до дистального конца ручки в форме пистолетной рукоятки 20 составляет от или примерно от 15 до 50 мм, и обычно составляет от или примерно от 20 до 40 мм, например примерно 30 мм. Ширина, т.е. расстояние от передней стороны до задней стороны ручки в форме пистолетной рукоятки 20, может составлять или составлять примерно от 10 до 40 мм, как правило от или примерно от 15 до 30 мм, например 20 мм. Высота, т.е. расстояние от верхней части до нижней части может составлять от или примерно от 75 до 200 мм, как правило от или примерно от 100 до 150 мм, например 125 мм.

Ручка в форме пистолетной рукоятки 20 включает корпус 26, который вмещает внутренние компо-

ненты, с помощью которых осуществляется контроль управлением ленточным зажимающим устройством 10, как изображено на фиг. 1А и 1В. Корпус 26 включает отверстие 27, которое содержит переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 может располагаться с обеих сторон корпуса 26, т.е. в корпусе может быть два отверстия, по одному с каждой стороны корпуса 26, или переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 может располагаться только на одной стороне корпуса 26, т.е. в корпусе есть только одно отверстие 26. Отверстие 27 может быть либо на одной, либо на обеих сторонах корпуса 26. Например, переключатель 23 может располагаться на обеих сторонах корпуса 26, что обеспечивает оператору устройства 10 гибкость в контроле и управлении устройством, например, оператор может использовать либо левую ручку, либо правую ручку для доступа к переключателю 23. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 является подвижным и может перемещаться вверх и вниз, т.е. в верхнее положение и нижнее положение (см. фиг. 3А и 3В).

Корпус 26, как показано на фиг. 1А и 1В, вмещает внутренние компоненты ленточного зажимающего устройства 10. Корпус 26 может быть выполнен из жесткого пластикового материала, такого как пластмасса, полученная литьем под давлением. Например, пластик может быть любого типа, который может быть получен литьем под давлением, например, любой термопластичный или термореактивный полимер, включая, но не ограничиваясь ими, акрилы (т.е. поли(метилметакрилат) (PMMA)), полиэтилены, полипропилены, полистиролы, акрилонитрилбутадиенстирол (ABS) и поликарбонаты. Корпус 26 может быть металлическим. Корпус 26 включает переднюю сторону и заднюю сторону. Передняя сторона и задняя сторона корпуса 26 могут быть сделаны из одного непрерывного компонента, т.е. куска. Передняя сторона и задняя сторона корпуса 26 могут быть сделаны из двух отдельных компонентов, т.е. кусков. В одном из примеров передняя сторона и задняя сторона корпуса 26 сделаны из двух отдельных компонентов, например, двух кусков пластмассы. Два компонента, т.е. куска, могут быть сомкнуты и прикреплены друг к другу, чтобы вмещать внутренние компоненты, расположенные в ручки в форме пистолетной рукоятки 20. Два компонента могут быть прикреплены друг к другу любым способом, с помощью которого можно соединить и удержать вместе два компонента, например, два компонента, т.е. куска, могут быть привинчены друг к другу, склеены друг с другом, спаяны, сварены друг с другом или слиты друг с другом под давлением вдоль шва с образованием корпуса 26.

На фиг. 2 показан увеличенный вид устройства с частичным вскрытием ручки в форме пистолетной рукоятки 20 и соединение с головкой регулировки футляра 31 и футляром 32 компонента футляра 30, как показано на фиг. 1А и 1В. Вид устройства с частичным вскрытием на фиг. 2 иллюстрирует внутренние компоненты ручки в форме пистолетной рукоятки 20 ленточного зажимающего устройства 10 так, как они располагаются под корпусом 26.

Как показано на фиг. 2, проксимальный конец гибкой верхней ленты 42 заключен внутрь ручки в форме пистолетной рукоятки 20 ленточного зажимающего устройства 10. Часть гибкой верхней ленты 42 изгибается вокруг и входит в контакт со вторым колесом для натяжения ленты 22, тогда как проксимальный конец гибкой верхней ленты 42 свободно висит внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20. Например, проксимальный конец гибкой верхней ленты 42 не прикреплен внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20, чтобы обеспечивать перемещение, т.е. натяжение или ослабление натяжения гибкой верхней ленты 42. Дистальная часть гибкой верхней ленты 42 проходит в опоре 45 и направляется опорой 45 вытянутой поверхностной детали 41, поскольку гибкая верхняя лента 42 и вытянутая поверхностная деталь 41 входят горизонтально в проксимальный конец головки регулировки полого футляра 31. Гибкая верхняя лента 42 проходит дальше через головку регулировки футляра 31 и превышает длину полого футляра 32, продолжаясь в зажимающую часть 40 (как показано на фиг. 1А и 1В).

Со ссылкой на описание гибкой ленты, приведенное ниже, общая длина гибкой верхней ленты 42, т.е. длина гибкой верхней ленты 42, которая находится внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20, проходит через футляр 32 и продолжается в зажимающую часть 40, по меньшей мере, равна длине гибкой верхней ленты 42, необходимой для контакта со вторым колесом для натяжения ленты 22, плюс длина компонента футляра 30 и зажимающей части 40 плюс длина гибкой верхней ленты 42, которая может быть ослаблена или высвобождена из полого футляра 32 с образованием петли, достаточно большой, чтобы в нее поместилась целевая ткань (более подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 6В). Обычно, общая длина гибкой верхней ленты 42 составляет или составляет примерно от 200 до 1000 мм, и, как правило, от 300 до 800 мм, например от 400 до 600 мм, но может быть длиннее или короче в зависимости от размера устройства и размера ткани, подлежащей зажатия. В одном из примеров общая длина гибкой верхней ленты 42 составляет по меньшей мере 450 мм, когда, чтобы вместить целевую ткань, необходима петля высотой от 3 до 4 см, и длина компонента футляра 30 и зажимающей части 40 составляет или составляет примерно 400 мм.

Как показано на фиг. 2, первое колесо для натяжения ленты 21 и второе колесо для натяжения ленты 22 расположены в верхней части внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20. Первое колесо для натяжения ленты 21 частично помещено внутрь ручки в форме пистолетной рукоятки 20, а второе колесо для натяжения ленты 22 полностью находится внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20, т.е. ни одна из частей второго колеса для натяжения ленты 22 не является внешней по отношению к ручке в

форме пистолетной рукоятки 20. Оставшаяся часть первого колеса для натяжения ленты 21 выступает из ручки в форме пистолетной рукоятки 20 и не заключена внутрь ручки в форме пистолетной рукоятки 20.

Первое колесо для натяжения ленты 21 соединено со вторым колесом для натяжения ленты 22. Первое колесо для натяжения ленты 21 и второе колесо для натяжения ленты 22 соединены друг с другом в центре или вблизи центра первого колеса для натяжения ленты 21. Первое колесо для натяжения ленты 21 и второе колесо для натяжения ленты 22 могут быть соединены друг с другом любыми способами, с помощью которых можно зафиксировать два колеса, например колеса могут быть соединены друг с другом посредством плавления, привинчены друг к другу, склеены друг с другом, спаяны, сварены друг с другом или слиты друг с другом под давлением. Первое и второе колеса для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, являются подвижными и перемещаются друг относительно друг, т.е. первое колесо для натяжения ленты 21 и второе колесо для натяжения ленты 22 не перемещаются независимо друг от друга. Первое и второе колеса для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, могут поворачиваться, или вращаться по часовой стрелке и против часовой стрелки. Вращение первого колеса для натяжения ленты 21 одновременно вращает второе колесо для натяжения ленты 22 и входит в контакт с гибкой верхней лентой 42, которая располагается на втором колесе для натяжения ленты 22.

Как показано на фиг. 2, наружные края как первого колеса для натяжения ленты 21, так и второго колеса для натяжения ленты 22 могут быть зазубренными. Наружный край первого колеса для натяжения ленты 21 может быть зазубренными, например, чтобы обеспечивать сцепление при вращении первого колеса для натяжения ленты 21, например, при вращении первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке или против часовой стрелки. Наружный край второго колеса для натяжения ленты 22 может быть зазубренными, например, чтобы вступать в контакт и перемещать гибкую верхнюю ленту 42, которая располагается на втором колесе для натяжения ленты 22, например, когда первое и второе колеса для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, вращаются одновременно, например, по часовой стрелке или против часовой стрелки. Например, как обсуждалось ранее, гибкая верхняя лента 42 может быть зазубренной, например, иметь зубцы, которые расположены по ширине или по длине гибкой верхней ленты 42. Расстояние между каждым отдельным зубцом, т.е. расстояние между зубцами гибкой верхней ленты 42 может быть комплементарно, например, быть таким же, как расстояние между зубцами второго колеса для натяжения ленты 22. Например, когда зубцы гибкой верхней ленты 42 расположены по ширине, и расстояние между зубцами гибкой верхней ленты 42 комплементарно, например, является таким же, как расстояние между зубцами второго колеса для натяжения ленты 22, зубцы второго колеса для натяжения ленты 22 могут вступать в контакт с зубцами гибкой верхней ленты 42, таким образом удерживая гибкую верхнюю ленту 42 на месте над вторым колесом для натяжения ленты 22, так что лента 42 изгибается вокруг второго колеса для натяжения ленты 22, и при одновременном вращении первого и второго колес для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, происходит перемещение гибкой верхней ленты 42.

Обычно, как изображено на фиг. 2, диаметр первого колеса для натяжения ленты 21 больше, чем диаметр второго колеса для натяжения ленты 22. Диаметр первого колеса для натяжения ленты 21 может составлять или составлять примерно от 20 до 50 мм, например от или примерно от 25 до 45 мм или от 30 до 40 мм, но может быть больше или меньше, если необходимо. Диаметр второго колеса для натяжения ленты 22 может составлять или составлять примерно от 5 до 30 мм, например от или примерно от 5 до 25 мм или от 10 до 20 мм, но может быть больше или меньше, если необходимо. В некоторых вариантах воплощения отношение размера первого колеса для натяжения ленты 21 к размеру второго колеса для натяжения ленты 22 составляет или составляет примерно 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3,3:1, 3:1, 2:1, 1,5:1 или 1:1 или меньше. Обычно, отношение диаметра первого колеса для натяжения ленты 21 к диаметру второго колеса для натяжения ленты 22 определяют таким образом, чтобы обеспечить оператору устройства 10 механическое преимущество, возникающее между силой, создаваемой большим пальцем оператора, и натяжением ленты (гибкой верхней ленты 42). Например, размер большего первого колеса для натяжения ленты 21 можно определить, исходя из эргономических соображений, и соотношение размеров первого колеса для натяжения ленты 21 и второго колеса для натяжения ленты 22 можно определить, исходя из нужной степени натяжения гибкой верхней ленты 42, которая должна достигаться за один щелчок храпового механизма, как описано ниже со ссылкой на фиг. 3А и 3В. В одном из примеров соотношение диаметров первого колеса для натяжения ленты 21 и второго колеса для натяжения ленты 22 равно 3,3:1. В другом примере диаметр первого колеса для натяжения ленты 21 составляет 33 мм, а диаметр второго колеса для натяжения ленты 22 составляет 10 мм.

На фиг. 2 показано расположение переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23 и храпового механизма 24. Переключатель ослабления и натяжения ленты 23 и храповой механизм 24 работают совместно, контролируя направление, в котором может вращаться первое колесо для натяжения ленты 21, например, по часовой стрелке или против часовой стрелки. Вращение первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке и против часовой стрелки в свою очередь контролирует высвобождение, т.е. ослабление натяжения, и втягивание, т.е. натяжение гибкой верхней ленты 42, соответственно, как подробно описано со ссылкой на фиг. 6В и 6Е.

Как изображено на фиг. 2, переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 расположен

под первым колесом для натяжения ленты 21 в центре или вблизи центра ручки в форме пистолетной рукоятки 20. Переключатель 23 выступает наружу через отверстие на каждой стороне корпуса 26, или только на одной стороне, и может быть доступен с одной стороны или с обеих сторон корпуса 26, как описано выше со ссылкой на фиг. 1А и 1В. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 может быть перемещен вверх или вниз, например, вручную перемещен вверх или вниз, например, пользователем ленточного зажимающего устройства 10.

Храповой механизм 24 расположен непосредственно под первым колесом для натяжения ленты 21, как видно на фиг. 2. Как будет более подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 3А и 3В, перемещение переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23 в верхнее или нижнее положение одновременно перемещает храповой механизм 24 в положение для натяжения и положение для ослабления натяжения, соответственно. Храповой механизм 24 может быть Y-образной формы или любой формы, которая обеспечивает контакт, т.е. соприкосновение, как с первым колесом для натяжения ленты 21, так и с переключателем натяжение/ослабление натяжения ленты 23, когда переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 перемещается в верхнее или нижнее положение. Например, нижняя часть храпового механизма 24 может контактировать, т.е. вступать в соприкосновение, с переключателем натяжение/ослабление натяжения ленты 23, тогда как верхняя часть храпового механизма 24 может контактировать, т.е. вступать в соприкосновение, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21. Нижняя часть Y-образного храпового механизма 24 опирается на сторону переключателя 23 и может перемещаться, т.е. сдвигаться, путем перемещения переключателя 23 вверх или вниз, как подробно описано со ссылкой на фиг. 3А и 3В, ниже. Верхняя часть Y-образного храпового механизма 24 заканчивается двумя ветвями. Вершина каждой ветви может контактировать, т.е. соприкасаться, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21, в зависимости от положения переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23. Ветви могут быть любого размера, если они могут быть расположены, т.е. зажаты, между зубцами первого колеса для натяжения ленты 21, когда храповой механизм 24 находится в положении для натяжения или положении для ослабления натяжения, как описано ниже со ссылкой на фиг. 3А и 3В. Проксимальная сторона (относительно переключателя 23) самой нижней части Y-образного храпового механизма 24 может иметь одну или несколько бороздок или прорезей, которым может соответствовать переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23, когда переключатель 23 перемещается в верхнее или нижнее положения, как можно подробно видеть на фиг. 3А и 3В.

На фиг. 3А и 3В показаны увеличенные виды устройства с частичным вскрытием ручки в форме пистолетной рукоятки 20, показанной на фиг. 1А и 1В и фиг. 2, иллюстрирующие взаимодействие между первым колесом для натяжения ленты 21, храповым механизмом 24 (24а и 24b) и переключателем натяжение/ослабление натяжения ленты 23 (23а и 23b). Положения переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23 (23а и 23b) и храпового механизма 24 (24а и 24b) контролируют направление (т.е. по часовой стрелке или против часовой стрелки), в котором может вращаться первое колесо для натяжения ленты 21, таким образом, контролируя перемещение гибкой верхней ленты 42 (т.е. ослабление натяжения или натяжение). Степень натяжения или ослабления натяжения гибкой верхней ленты 42, которая регулируется путем вращения первого колеса для натяжения ленты 21, может быть определена по количеству гибкой верхней ленты 42, которая высвобождается или втягивается за один щелчок храпового механизма, где щелчок описывает перемещение зубца первого колеса для натяжения ленты 21 над ветвью Y-образного храпового механизма 24. Например, количество гибкой верхней ленты 42, которое может высвобождаться или втягиваться за один щелчок храпового механизма, может составлять или составлять примерно от 0,1 до 1 мм, обычно от 0,25 до 0,75 мм, как правило, примерно 0,5 мм, но может быть больше или меньше, если необходимо.

Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 (23а и 23b) может перемещаться вверх или вниз, чтобы одновременно перемещать Y-образный храповой механизм 24 (24а и 24b) в положение для натяжения или положение для ослабления натяжения, соответственно. Например, вершина одной из ветвей Y-образного храпового механизма 24а, например, ветви, которая расположена дальше от переключателя 23, может контактировать, т.е. соприкасаться, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21, когда переключатель 23а находится в нижнем положении, а вершина другой ветви Y-образного храпового механизма 24b, например, ветви, которая расположена ближе к переключателю 23, контактировать, т.е. соприкасаться, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21, когда переключатель 23b находится в верхнем положении, как описано ниже.

На фиг. 3А показаны положения первого колеса для натяжения ленты 21, храпового механизма 24а и переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23а относительно друг друга, когда переключатель 23а находится в нижнем положении. Переключатель 23а в нижнем положении контактирует с нижней частью храпового механизма 24а, помещая, или перемещая, храповой механизм 24а в положение для ослабления натяжения. Когда храповой механизм 24а находится в положении для ослабления натяжения, храповой механизм 24а расположен таким образом, что нижняя часть храпового механизма 24а отодвигается от переключателя 23а (т.е. в направлении проксимального конца (конца с ручкой) ленточного зажимающего устройства 10), а верхняя часть Y-образного храпового механизма 24а отодвигается в направлении переключателя 23а (т.е. в направлении дистального (зажимающего) конца ленточного за-

жимающего устройства 10). В положении для ослабления натяжения вершина ветви, которая расположена дальше от переключателя 23, контактирует, т.е. соприкасается, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21. Это позволяет первому колесу для натяжения ленты 21 вращаться по часовой стрелке и предотвращает его вращение против часовой стрелки. Ветвь пропустит зубец первого колеса для натяжения ленты 21, когда оно перемещается по часовой стрелке, но зацепит зубец колеса 21 при движении в обратном (т.е. против часовой стрелки) направлении. Например, вершина ветви, которая расположена дальше от переключателя Y-образного храпового механизма 24а, может быть расположена, т.е. зажата, между двумя зубцами на нижней части первого колеса для натяжения ленты 21, предотвращая, таким образом, вращение против часовой стрелки. Вращение первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке аналогичным образом вращает связанное второе колесо для натяжения ленты 22 по часовой стрелке (показано и подробно описано выше со ссылкой на фиг. 2). Вращение по часовой стрелке первого и второго колеса для натяжения ленты 21 и 22, соответственно, высвобождает, или ослабляет натяжение гибкой верхней ленты 42, которая входит в контакт со вторым колесом для натяжения ленты 22. Например, вращение по часовой стрелке первого и второго колес для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, высвобождает гибкую верхнюю ленту 42 через полый футляр 32 и в зажимающую часть 40 (как показано и подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 4В). На фиг. 3В показано расположение первого колеса для натяжения ленты 21, храпового механизма 24b и переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты 23b относительно друг друга, когда переключатель 23b находится в верхнем положении. Переключатель 23b в верхнем положении контактирует со средней частью храпового механизма 24b, помещая, или перемещая, храповой механизм 24b в положение для натяжения. Когда храповой механизм 24b находится в положении для натяжения, храповой механизм 24b расположен таким образом, что нижняя часть храпового механизма 24b отодвигается в направлении переключателя 23b (т.е. в направлении дистального (зажимающего) конца ленточного зажимающего устройства 10), а верхняя часть Y-образного храпового механизма 24b отодвигается от переключателя 23b (т.е. в направлении проксимального конца (конца с ручкой) ленточного зажимающего устройства 10). В положении для натяжения 24b вершина ветви, которая расположена ближе к переключателю 23, контактирует, т.е. соприкасается, с нижней частью первого колеса для натяжения ленты 21. Это позволяет первому колесу для натяжения ленты 21 вращаться против часовой стрелки и предотвращает его вращение по часовой стрелке. Ветвь пропустит зубец первого колеса для натяжения ленты 21, когда оно перемещается против часовой стрелке, но зацепит зубец колеса 21 при движении в обратном (т.е. по часовой стрелке) направлении. Например, вершина ветви, которая расположена ближе к переключателю Y-образного храпового механизма 24b, может быть расположена, т.е. зажата, между двумя зубцами на нижней части первого колеса для натяжения ленты 21, предотвращая, таким образом, вращение по часовой стрелке. Вращение первого колеса для натяжения ленты 21 против часовой стрелки аналогичным образом вращает связанное второе колесо для натяжения ленты 22 против часовой стрелки (показано и подробно описано выше со ссылкой на фиг. 2). Вращение первого и второго колес для натяжения ленты 21 и 22, соответственно, против часовой стрелки втягивает, или натягивает, гибкую верхнюю ленту 42, которая входит в контакт со вторым колесом для натяжения ленты 22 (как описано выше со ссылкой на фиг. 2). Например, вращение против часовой стрелки первого и второго колеса для натяжения ленты, 21 и 22, соответственно, втягивает, т.е. натягивает, гибкую верхнюю ленту 42 через полый футляр 32 из зажимающей части 40 (как показано и описано ниже со ссылкой на фиг. 4С).

b. Компонент футляра.

Как упоминалось выше, ручка в форме пистолетной рукоятки 20 соединена с компонентом футляра 30 с помощью вытянутой поверхностной детали 41, которая прикреплена к верхней дистальной части ручки в форме пистолетной рукоятки 20 (как показано на фиг. 1А и 1В) и проходит вдоль всей длины компонента футляра 30 и зажимающей части 40. Вытянутая поверхностная деталь может быть гибкой или жесткой. Обычно вытянутая поверхностная деталь 41 жесткая и негибкая и может быть сделана из любого материала, который не будет изгибаться, такого как металл или жесткий пластик. Например, вытянутая поверхностная деталь 41 может быть сделана из металла, такого как нержавеющая сталь, титан или алюминий, или может быть сделана из жесткого пластика, такого как стеклонеполненный нейлон. В одном из примеров вытянутая поверхностная деталь 41 сделана из латуни. В другом примере вытянутая поверхностная деталь 41 сделана из нержавеющей стали.

Вытянутая поверхностная деталь 41 может быть плоской или может иметь бороздки. Например, со ссылкой на фиг. 2, 3А, 3В, 4В и 4С, вытянутая поверхностная деталь 41 может быть вогнутой и иметь опору 45, доходящую до середины вытянутой поверхностной детали 41. В одном из примеров вытянутая поверхностная деталь 41 имеет опору 45, доходящую до середины длины вытянутой поверхностной детали 41, т.е. длины вытянутой поверхностной детали 41, которая проходит через компонент футляра 30 и зажимающую часть 40 (как подробно показано на фиг. 2, 3А, 3В, 4В и 4С). Опора 45 вытянутой поверхностной детали 41 может быть использована, например, для стабилизации, т.е. удержания на месте, гибкой верхней ленты 42, располагающейся на вытянутой поверхностной детали 41 в компоненте футляра 30 и зажимающей части 40 устройства 10 и. В вариантах воплощения устройства, содержащего биосовместимое деформируемое изделие, которое может быть надутым, такое как надувной баллон, опора 45

вытянутой поверхностной детали 41 также удерживает на месте линию надувания баллона 25 и баллон 43, располагающиеся на вытянутой поверхностной детали 41 в компоненте футляра 30 и зажимающей части 40, соответственно.

Как показано на фиг. 1А и 1В, вытянутая поверхностная деталь 41 выступает из дистального конца футляра 32 с образованием нижнего сегмента зажимающей части 40 устройства 10. Сегмент вытянутой поверхностной детали 41, т.е. сегмент вытянутой поверхностной детали, соединенный с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20, и который выступает из ручки в форме пистолетной рукоятки 20, может быть заключен в футляр 32, полый, цилиндрический стержень, который увеличивает длину компонента футляра 30. Футляр 32 простирается дистально от головки регулировки футляра 31 (обсуждается далее), заканчиваясь на проксимальном конце зажимающей части 40.

Футляр 32 соединен с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20 через головку регулировки футляра 31. Головка регулировки футляра 31 является регулируемой головкой, которая представляет собой полый цилиндр и имеет отверстия на обеих сторонах, т.е. на проксимальном конце и дистальном конце, чтобы вместить ручку в форме пистолетной рукоятки 20 и полый футляр 32, соответственно. Проксимальное отверстие головки регулировки футляра 31 соединено с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20. Головка регулировки футляра 31 может быть соединена с ручкой в форме пистолетной рукоятки 20 любыми способами, которые обеспечивают аксиальное и свободное вращение головки регулировки футляра 31 вокруг футляра 32 при повороте или вращении, например, вращении в направлении вперед или вращении в направлении назад. Например, в головку регулировки футляра 31 могут быть вставлены болт или винт, соответствующие бороздке в ручке в форме пистолетной рукоятки 20. В другом примере внутренняя поверхность головки регулировки футляра 31 может быть снабжена кольцом, которое может контактировать с соответствующей бороздкой в ручке в форме пистолетной рукоятки 20. Дистальное отверстие головки регулировки футляра 31 соединено с проксимальным концом футляра 32. Проксимальный конец футляра 32 может быть ввинчен в дистальное отверстие головки регулировки футляра 31 посредством винтового механизма 33 футляра (как показано на фиг. 3А и 3В). Например, внутренняя поверхность головки регулировки футляра может иметь резьбу, например, внутреннюю резьбу, и внешняя поверхность проксимального конца футляра 32 может иметь совпадающую резьбу, например, наружную резьбу винтового механизма 33.

Отверстия на любом конце головки регулировки футляра 31 могут быть любого размера, т.е. диаметра, достаточного, чтобы вместить ручку в форме пистолетной рукоятки 20 на проксимальном конце и футляр 32 на дистальном конце. Например, когда диаметр футляра 32 составляет 10 мм, дистальное отверстие головки регулировки футляра 31 несколько больше 10 мм. Головку регулировки футляра 31 можно вращать аксиально и можно поворачивать или вращать, чтобы контролировать перемещение футляра 32, как описано ниже со ссылкой на фиг. 6D.

Головка регулировки футляра 31, как правило, сделана из жесткого пластикового материала, такого как пластмасса, полученная литьем под давлением. Например, пластик может быть любого типа, который может быть получен литьем под давлением, например, любой термопластичный или термореактивный полимер, включая, но не ограничиваясь ими, акрилы (т.е. поли(метилметакрилат) (PMMA)), полиэтилены, полипропилены, полистиролы, акрилонитрилбутадиенстирол (ABS) и поликарбонаты. Проксимальная внешняя поверхность головки регулировки футляра 31 может иметь выемки или быть ребристой и образовывать захватываемую часть на головке регулировки футляра 31 для пользователя.

Футляр 32, показанный на фиг. 1А и 1В, перемещается линейно относительно вытянутой поверхностной детали 41. Например, футляр 32 может быть выдвинут вдоль вытянутой поверхностной детали 41 дистально, т.е. в направлении зажимающего конца или дистального конца устройства 10, и может быть оттянут вдоль вытянутой поверхностной детали 41 проксимально, т.е. в направлении конца с ручкой или проксимального конца устройства 10. Выдвижение футляра 32 уменьшает длину зажимающей части 40, которая выступает из дистального конца полого футляра 32, а оттягивание футляра 32 увеличивает длину зажимающей части 40, которая выступает из дистального конца полого футляра 32. Например, футляр 32 может быть отрегулирован, чтобы вмещать большую или меньшую часть вытянутой поверхностной детали 41 путем выдвижения или оттягивания футляра 32, соответственно. Положение и линейное перемещение футляра 32 контролируется головкой регулировки футляра 31 посредством винтового механизма 33 (подробно показан на фиг. 6D). Со ссылкой на фиг. 3А и 3В и фиг. 6D, дистальная часть внутренней поверхности головки регулировки футляра 31 имеет резьбу, например, внутреннюю резьбу, и контактирует с винтовым механизмом 33, имеющим наружную резьбу, для выдвижения и оттягивания футляра 32 линейно относительно вытянутой поверхностной детали 41 при повороте или вращении головки регулировки футляра 31, как описано ниже со ссылкой на фиг. 6D.

Длина футляра 32, как правило, составляет или составляет примерно от 100 до 500 мм, и обычно составляет или составляет примерно от 200 до 400 мм, например 300 мм, но футляр 32 может быть длиннее, т.е. больше 500 мм, или короче, т.е. меньше 100 мм, при необходимости. В одном из примеров длина футляра 32 составляет или составляет примерно 300 мм.

Как правило, диаметр полого футляра 32, показанного на фиг. 1, составляет или составляет примерно от 3 до 15 мм, например, диаметр составляет до или примерно до или примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,

11, 12, 13, 14 или 15 мм, но может быть меньше, например меньше 3 мм, или больше, например больше 15 мм, в некоторых примерах. Как правило, диаметр футляра 32 равен по меньшей мере или по меньшей мере примерно 5, 10 или 12 мм, и обычно равен по меньшей мере или по меньшей мере примерно 10 мм. В одном из примеров диаметр футляра 32 составляет или составляет примерно 10 мм.

Футляр 32 может быть сделан из любого прочного материала, такого как материал, обычно используемый для лапароскопических хирургических инструментов, например, нержавеющая сталь или прочный пластик.

с. Зажимающая часть устройства.

Как изображено на фиг. 1А и 1В, вытянутая поверхностная деталь 41 выступает из дистального конца полого футляра 32 и образует нижнюю часть зажимающей части 40. Величина зажимающей части 40, например, длина вытянутой поверхностной детали 41, которая выступает из полого футляра 32, как показано на фиг. 1А и 1В, может быть любой, если она соответствует нужной области или участку ткани, подлежащей зажатию. Конкретные параметры могут быть определены, основываясь на размере и физических характеристиках ткани, подлежащей зажатию, и конкретного количества ткани, подлежащей зажатию. Например, количество ткани, подлежащей зажатию, может основываться, например, на характере проводимой процедуры или конкретной ткани, подлежащей зажатию. Размер ткани и, следовательно, размер зажима, могут варьировать в зависимости от расположения зажима на ткани. Например, когда ткань представляет собой печень, такую как печень человека, ткань может быть тоньше по краям и увеличиваться в размере, например, в толщину, по направлению к центру ткани. Размер ткани, подлежащей зажатию, может варьировать, например, в зависимости от субъекта. В одном из примеров ткань может быть больше, например, представлять собой печень взрослого человека. В другом примере ткань может быть меньше, например, представлять собой печень человеческого ребенка. Для большей ткани может потребоваться более длинная зажимающая часть 40, тогда как для меньшей ткани может потребоваться более короткая зажимающая часть 40. В одном из примеров ткань, подлежащая зажатию, представляет собой печень, такую как печень взрослого человека, и количество ткани, подлежащей зажатию ленточным зажимающим устройством, описанным в настоящем документе, составляет, как правило, или составляет примерно от 1 до 100 г, например составляет или составляет примерно от 5 до 50 г печени.

В конкретных примерах, исследования на моделях, например, 3-D моделирование, такое как моделирование с использованием MRI, могут быть проведены для ткани, подлежащей зажатию, т.е. целевой ткани, с целью определения анатомии и других физических характеристик ткани, и размера зажима, необходимого для обеспечения соответствия данной области или участку. В некоторых примерах результаты моделирования используются для определения размера и параметров компонентов ленточного зажимающего устройства 10. В одном из примеров результаты 3-D моделирования печени с использованием MRI, например, печени взрослого человека, используются для определения размера и параметров компонентов ленточного зажимающего устройства 10. Результаты исследований на моделях, например, 3-D моделирования, например, 3-D моделирования с использованием MRI, могут быть использованы для определения количества ткани, подлежащей зажатию или компартиментализации во время процедуры, такой как лапароскопическая процедура. Например, 3-D модель ткани, такой как печень человека, можно постепенно разделять на части, чтобы определить объем ткани, который может быть изолирован. Объем ткани, который может быть изолирован, далее может использоваться для определения соответствующих параметров, т.е. ширины и высоты, зажима 40.

Как правило, длина вытянутой поверхностной детали 41, которая выступает из полого футляра 32 с образованием основания зажимающей части 40, составляет или составляет примерно от 50 до 500 мм, и обычно составляет или составляет примерно от 75 до 200 мм, например до 100 мм, или по меньшей мере, или примерно 100 мм, но может быть длиннее, т.е. больше 500 мм, или короче, т.е. меньше 50 мм, если необходимо. В одном из примеров ткань, подлежащей зажатию, является печень, такая как печень взрослого человека, и длина зажимающей части 40, например, длина вытянутой поверхностной детали 41, которая выступает из полого футляра 32, составляет или составляет примерно 100 мм.

i. Гибкая верхняя лента.

Вытянутая поверхностная деталь 41 заканчивается на дистальном конце зажимающей частью 40. Дистальный конец вытянутой поверхностной детали 41 содержит прорезь 44, как показано на фиг. 1А и 1В. Вытянутая поверхностная деталь 41 соединена с гибкой верхней лентой 42 в прорези 44. Конец гибкой верхней ленты 42 может быть вставлен в прорезь 44 с образованием замкнутой петли между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42. Прорезь 44 может быть любого размера, т.е. глубины, чтобы в нее мог поместиться конец гибкой верхней ленты 42. Например, глубина прорези 44 может соответствовать или соответствовать примерно толщине гибкой верхней ленты 42. Замкнутая петля, образованная между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42 в прорези 44, может быть зафиксированной, т.е. вытянутая поверхностная деталь 41 и гибкая верхняя лента 42 могут быть скреплены неразрывно друг с другом в прорези 44 с образованием неразрывной замкнутой петли. Например, гибкая верхняя лента 42 и вытянутая поверхностная деталь 41 могут быть склеены друг с другом, запаяны, соединены сваркой или сформованы вместе. Альтернативно, замкнутая петля, образованная между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42 в прорези 44, может отсо-

единяться или присоединяться, т.е. гибкая верхняя лента 42 может быть вставлена в прорезь 44 для образования замкнутой петли с вытянутой поверхностной деталью 41 и может быть удалена из прорези 44 с раскрытием петли, например, с помощью крючка. Например, гибкая верхняя лента 42 может быть удалена из прорези 44 в вытянутой поверхностной детали 41 и снова вставлена в прорезь 44 в вытянутой поверхностной детали 41 при необходимости.

Гибкая верхняя лента 42, показанная на фиг. 1А и 1В, начинается внутри ручки в форме пистолетной рукоятки 20 и проходит через полый футляр 32, как будет обсуждаться более подробно ниже со ссылкой на фиг. 2. Гибкая верхняя лента 42 выходит из дистального конца полого футляра 32 и заканчивается в прорези 44 вытянутой поверхностной детали 41 зажимающей части 40. Длина гибкой верхней ленты 42, которая выступает из футляра 32, может регулироваться и может зависеть от положения гибкой верхней ленты 42. Например, лента 42 может быть в провисающем положении (как показано на фиг. 1А и 1В) и в горизонтальном положении или натянутом положении, как будет обсуждаться более подробно ниже со ссылкой на фиг. 4А-4Д. Обычно, длина гибкой верхней ленты 42, которая выступает из полого футляра 32, по меньшей мере, равна длине вытянутой поверхностной детали 41, которая выступает из полого футляра 32, например, по меньшей мере или по меньшей мере равна примерно 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 или 500 мм либо больше. В одном из примеров длина гибкой верхней ленты 42, которая выступает из полого футляра 32, составляет по меньшей мере 100 мм.

Гибкая верхняя лента 42, как показано на фиг. 1А и 1В, может быть сделана из любого материала, который может образовывать петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, которая не будет лежать горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41, когда натяжение петли ослаблено или она высвобождена из футляра 32. Например, материалом может быть любой материал, который обладает достаточной жесткостью и/или памятью формы, чтобы обеспечить образование петли с вытянутой поверхностной деталью 41, когда натяжение гибкой верхней ленты 42 ослаблено или она высвобождена из футляра 32. Примеры материалов, которые могут быть использованы для гибкой верхней ленты 42, включают любой материал, который сочетает жесткость и гибкость, что позволяет гибкой верхней ленте 42 образовывать петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, а не лежать горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41 после того, как гибкая верхняя лента 42 была высвобождена, и который является достаточно мягким, чтобы соответствовать анатомии целевой ткани при натяжении. Примеры материалов включают материалы, обычно используемые для изготовления лент, например, зубчатых лент, такие как силиконы и эластичные полимеры, такие как полиуретан или полиэтилен, например, гибкий армированный полиуретан, например, полиуретан, армированный волокном, не ограничиваются ими. В некоторых примерах армирующее волокно полностью инкапсулировано полимером и/или является биосовместимым.

Гибкая верхняя лента 42 может быть зазубренной (см., например, фиг. 4Е). Зубцы на гибкой верхней ленте могут быть расположены по всей длине или по всей ширине гибкой верхней ленты 42. Например, зубцы могут быть расположены по всей длине или по всей ширине гибкой верхней ленты 42 вдоль всей длины гибкой верхней ленты 42, т.е. всей длины гибкой верхней ленты 42, которая выступает из ручки в форме пистолетной рукоятки 20 через компонент футляра 30 и зажимающую часть 40. В одном из примеров зубцы на одном из концов устройства 10, например, со стороны ручки, могут быть расположены по ширине части гибкой верхней ленты 42, и зубцы на другом конце устройства 10, например, с зажимающего конца, могут быть расположены продольно по длине гибкой верхней ленты 42. В одном из примеров гибкая верхняя лента 42 сделана из гибкого, зазубренного полиуретана, армированного стекловолокном. В другом примере гибкая верхняя лента 42 сделана из формованного, гибкого полиуретана, не армированного стекловолокном. Расстояние между каждым отдельным зубцом, т.е. расстояние между зубцами, гибкой верхней ленты 42 может быть таким же, как расстояние, т.е. расстояние между зубцами, на втором колесе для натяжения ленты 22 (показано и более подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 2). Расстояние между зубцами гибкой верхней ленты 42 может зависеть от одного или нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь ими, размер или ширина гибкой верхней ленты 42, расстояние между зубцами на втором колесе для натяжения ленты 22 или характеристики целевой ткани. Как правило, желательно, чтобы расстояние между зубцами было небольшим, поскольку это обеспечивает возможность более точного и плавного управления гибкой верхней лентой 42. Обычно, расстояние между зубцами на гибкой верхней ленте 42 такое же, как расстояние между зубцами на втором колесе для натяжения ленты 22.

ii. Биосовместимое деформируемое изделие.

Биосовместимое деформируемое изделие 4 располагается на вытянутой поверхностной детали 41 зажимающей части 40, как показано на фиг. 1А. Поскольку биосовместимое деформируемое изделие 4 располагается на дистальном конце вытянутой поверхностной детали 41, замкнутая петля также образована гибкой лентой 42 и биосовместимым деформируемым изделием 4. В замкнутой петле биосовместимое деформируемое изделие 4 находится между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42. Образованная замкнутая петля имеет достаточный размер, чтобы в нее поместилась ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства. Таким образом, биосовместимое де-

формируемое изделие 4 образует часть противоположной стороны зажимающей части устройства для создания давления или силы на ткань, или орган, или их участок с целью зажатия структуры.

В контексте устройства, предусмотренного в настоящем документе, биосовместимое деформируемое изделие представляет собой любое изделие, которое может соответствовать анатомии ткани, или органа, или их участка, чтобы гарантировать равномерное распределение силы зажатия, и, следовательно, равномерное давление при использовании устройства по настоящему документу. Биосовместимое деформируемое изделие 4 может быть сделано из любого материала, который может соответствовать целевой ткани и создавать давление на целевую ткань без повреждения ткани, когда целевая ткань помещена в замкнутую петлю и давление или сила зажатия создаются натяжением ленты. Биосовместимое деформируемое изделие 4 может быть сделано из любого деформируемого полимерного материала.

Примерами материалов, которые могут быть использованы для биосовместимого деформируемого материала 4, являются материалы с низкой твердостью по дюрометру (т.е. твердостью), с твердостью по дюрометру (т.е. твердостью) от низкой до средней или со средней твердостью по дюрометру (т.е. твердостью). Например, твердость материала по дюрометру или по Шору, определенная по шкале твердости Шора А, может составлять от 5А до 95А, и обычно составляет от 10А до 95А или от 20А до 95А, например, от 20А до 85А, от 20А до 70А, от 20А до 60А, от 20А до 50А, от 20А до 40А, от 30А до 85А, от 30А до 70А, от 30А до 60А, от 30А до 50А, от 30А до 40А, от 40А до 85А, от 40А до 70А, от 40А до 60А, от 40А до 50А, от 50А до 85А, от 50А до 70А, от 50А до 60А, от 60А до 85А, от 60А до 70А или от 70А до 85А, включая в каждом случае границы указанных диапазонов. В некоторых случаях может быть использован материал, значение твердости которого измерено по шкале Шора 00. В пределах компетентности специалиста в данной области техники выбрать подходящий материал в зависимости от конкретной целевой ткани, применения, создаваемого давления зажатия и других факторов. Биосовместимое деформируемое изделие 4 может быть произведено из пенорезины, силикона (например, силикон с низкой твердостью по дюрометру), эластомера (например, эластомер с низкой твердостью по дюрометру), силиконового каучука, вязкоэластичного геля, гидрогеля или неэластомерного пленочного материала. Примеры таких материалов включают полиуретан, полиэтилен, полиэтилентерефталат (PET), полиэтилентерефталатгликоль (PETG), сополимер этилена и винилацетата (EVA) или силикон, но не ограничиваются ими. В конкретных примерах, биосовместимое деформируемое изделие 4 может быть любым изделием, которое может быть надутым, например, может представлять собой баллон 43, приведенный в качестве примера на фиг. 1В.

Вытянутая поверхностная деталь 41 может содержать опору 45 (как описано выше и подробно показано на фиг. 2, 3А, 3В, 4В и 4С), которая может стабилизировать, т.е. удерживать на месте, биосовместимое деформируемое изделие 4 и препятствовать сдвигу биосовместимого деформируемого изделия 4 относительно вытянутой поверхностной детали 41 в зажимающей части 40. Как указано выше, биосовместимое деформируемое изделие 4 имеет размер, который соответствует ткани, или органу, или их участку, подлежащих зажатия в замкнутой петле зажимающей части, и обеспечивает создание равномерного давления на всю зажимаемую ткань, или орган, или их участок. В пределах компетентности специалиста в данной области техники отрегулировать и выбрать размер изделия в зависимости от конкретного изделия, зажимаемой ткани, или органа, или их участка, конкретного применения зажима, давления, которое необходимо создать, и других факторов. Как правило, биосовместимое деформируемое изделие по существу имеет длину, равную длине части поверхностной детали, которая превышает длину футляра. Например, длина биосовместимого деформируемого изделия, располагающегося в опоре на дистальном конце вытянутой детали, составляет от 25 до 200 мм, от 50 до 150 мм или от 75 до 125 мм. В конкретных примерах, длина биосовместимого деформируемого изделия, располагающегося в опоре на дистальном конце вытянутой детали, составляет или составляет по меньшей мере 100 мм.

Обычно, диаметр биосовместимого деформируемого изделия не больше диаметра компонента футляра 32, так что зажимающая часть устройства может поместиться в эндоскопический порт. Например, диаметр биосовместимого деформируемого изделия меньше 15 мм, например меньше 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 мм или меньше. В некоторых примерах биосовместимое деформируемое изделие представляет собой надувной баллон, как показано в устройстве, приведенным на фиг. 1В. Поскольку баллон может быть надут после введения через эндоскопический порт, в таких примерах диаметр баллона может быть больше, чем диаметр футляра, но обычно не такой большой, чтобы нарушить плотное прилегание ткани или ее участка в замкнутой петле, образованной гибкой лентой и баллоном. Как правило, диаметр баллона составляет менее, или по меньшей мере, или примерно 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 мм.

Баллон.

В предусмотренном в настоящем документе варианте воплощения устройства биосовместимое деформируемое изделие 4 представляет собой баллон 43, пример которого приведен на фиг. 1В. Баллон в надутым состоянии соответствует анатомии и гарантирует равномерное распределение силы зажатия. Дополнительным преимуществом дизайна баллона или другого надувного изделия является возможность для пользователя точно контролировать силу зажатия, контролируя давление баллона. Например, как описано далее, давление баллона можно контролировать, чтобы определить, когда было достигнуто

нужное давление, или чтобы определить, произошло ли изменение, например, падение, давления. В некоторых случаях не требуется контролировать силу или давление зажатия, потому что силу зажатия можно адекватно контролировать натяжением ленты.

Баллон 43 располагается на вытянутой поверхностной детали 41 зажимающей части 40, как показано на фиг. 1В. Вытянутая поверхностная деталь 41 может содержать опору 45 (как описано выше и показано подробно на фиг. 2, 3А, 3В, 4В и 4С), которая может стабилизировать, т.е. удерживать на месте баллон 43 и препятствовать сдвигу баллона 43 относительно вытянутой поверхностной детали 41 в зажимающей части 40, например, когда баллон 43 сдвигается, поскольку баллон 43 располагается на дистальном конце вытянутой поверхностной детали 41, и гибкая лента соединена с дистальным концом вытянутой поверхностной детали 41, замкнутая петля образована гибкой лентой 42 и баллоном 43. В замкнутой петле баллон 43 находится между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42. Баллон 43, показанный на фиг. 1В, может быть сделан из любого материала, который может соответствовать анатомии целевой ткани и создавать давление на целевую ткань, когда баллон надуется, не расширяясь при этом чрезмерно и не повреждая ткань. Такие материалы могут включать эластомерные или неэластомерные материалы, например, неэластомерный пленочный материал. Как правило, баллон сделан из материалов, значение твердости которых по шкале Шора А составляет от 20А до 95А, например от 40А до 90А, например от 50А до 70А или от 70А до 85А. Примерами материалов, которые могут быть использованы для баллона 43, являются материалы со средней твердостью по дюрометру (т.е. твердостью), такие как гибкие материалы для баллона, известные специалистам в данной области техники, например, материалы, используемые для баллонов для ангиопластики. Например, материал со средней твердостью может представлять собой полиуретан, такой как полиуретан, твердость которого по шкале Шора составляет или составляет примерно от 70 А до 85 А. Материалом со средней твердостью по дюрометру может быть полиэтиленовый материал, например, полиэтилентерефталат (РЕТ) или полиэтилентерефталатгликоль (РЕТГ). Как правило, материал для баллона 43 будет не настолько эластичным, чтобы в надутом состоянии баллон 43 не создавал давления на целевую ткань, например, как правило, баллон 43 не будет сделан из такого материала, как латекс.

Баллон 43 соединен с дистальным концом линии надувания баллона 25 на конце баллона 43, являющемся проксимальным относительно полого футляра 32. Как показано на фиг. 1В, линия надувания баллона 25 входит в корпус 26 через отверстие на нижней стороне корпуса 26, проходит через ручку в форме пистолетной рукоятки 20 и полый футляр 32 компонента футляра 30, выходит через дистальный конец полого футляра 32 и соединяется с проксимальным концом баллона 43 в зажимающей части 40. Линия надувания баллона 25 может быть использована для надувания и сдувания баллона 43, и более подробно будет обсуждаться ниже со ссылкой на фиг. 6F. Внешняя часть (т.е. проксимальный конец) линии надувания баллона 25, т.е. часть линии надувания баллона 25, которая выходит из нижней части корпуса 26, может быть соединена с внешним источником жидкости или газа, например воздуха, который может использоваться для надувания и сдувания баллона 43.

Линия надувания баллона 25 может быть сделана из разнообразных материалов, включая, но не ограничиваясь уретаном, поливинилхлоридом (ПВХ), полипропиленом и полиуретаном. В одном из примеров линия надувания баллона 25 сделана из ПВХ. В других примерах линия надувания баллона 25 сделана из того же самого материала, что и баллон 43, например, и линия надувания баллона 25, и баллон 43 сделаны из уретана. Размер линии надувания баллона 25 может варьировать в зависимости от одного или нескольких факторов, таких как размер баллона, размер полого футляра 32, источник и природа жидкости или газа, используемых для надувания баллона 43, и характера процедуры, которая должна быть проведена. Обычно, внутренний диаметр линии надувания баллона 25 может составлять или составлять примерно от 0,01 дюймов до 0,05 дюймов, как правило, может составлять или составлять примерно от 0,02 дюймов до 0,04 дюймов, например, 0,02 дюйма или 0,03 дюйма. Внешний диаметр линии надувания баллона 25 может составлять или составлять примерно от 0,04 дюймов до 0,08 дюймов, как правило, может составлять или составлять примерно от 0,05 дюймов до 0,07 дюймов, например, 0,06 дюймов. В одном из примеров линия надувания баллона 25 сделана из ПВХ, и ее внутренний диаметр составляет 0,02 дюйма или 0,03 дюйма, и внешний диаметр составляет 0,06 дюймов.

2. Эксплуатация устройства.

Предусмотренное в настоящем документе устройство может быть использовано в любом хирургическом вмешательстве или методе, в котором необходимо зажатие ткани, или органа, или их участка. Например, с помощью устройства можно зажимать ткань, или орган, или их участок для осуществления компартиментализации ткани или органа, или участка ткани от системной циркуляции для способов генотерапии, включая доставку нуклеиновой кислоты в компартиментализованную целевую ткань или ее участок. Описанное в настоящем документе устройство также может быть использовано в других хирургических вмешательствах, таких как трансплантация и резекция. Устройство может быть использовано в малоинвазивных процедурах, таких как лапароскопические процедуры, для зажатия ткани, или органа, или их участка. Устройство может быть введено через эндоскопические порты, такие как лапароскопические порты, и им можно управлять в ходе малоинвазивных процедур (например, лапароскопические процедуры), и, следовательно, оно может быть использовано во время малоинвазивных хирургических вме-

шательств для остановки потока крови в участок ткани. Устройство может быть использовано вместе с другим устройством для применения в малоинвазивных (например, лапароскопических) хирургических вмешательствах во время однопортовых или многопортовых процедур.

Эксплуатация или применение устройства в таких процедурах описаны ниже. Приведенное ниже описание иллюстрирует устройство, которое содержит биосовместимый деформируемый материал, такой как баллон, который может быть надут или сдут с помощью линии надувания баллона. Как описано выше, такое устройство имеет преимущества по сравнению с другими предусмотренными в настоящем документе биосовместимыми деформируемыми изделиями, поскольку оно дает возможность пользователю точно контролировать силу зажатия. Тем не менее, понятно, что может быть использовано любое биосовместимое деформируемое изделие, как описано в настоящем документе, которое может соответствовать анатомии. В частности, такие другие изделия могут быть использованы, когда не требуется такого точного контроля силы зажатия, или если приемлемы другие способы контроля силы зажатия, например, натяжение ленты. В пределах компетентности специалиста в данной области техники заменить биосовместимое деформируемое изделие и иным образом применять устройство, по существу, как описано в настоящем документе, но без необходимости надувать или сдувать изделие.

Как подробно описано со ссылкой на фиг. 6A-F, обычно, компоненты зажимающей части 40 и их положения контролируются другими компонентами ленточного зажимающего устройства 10, расположенными в ручке в форме пистолетной рукоятки 20 и компоненте футляра 30, как показано и описано выше со ссылкой на фиг. 1A-1B, 2 и 3A-3B. Например, перемещение, например, высвобождение или натяжение гибкой верхней ленты 42 (42a, 42b и 42c) в зажимающей части 40 контролируется вращением первого колеса для натяжения ленты 21 на ручке в форме пистолетной рукоятки 20 по часовой стрелке или против часовой стрелки, соответственно (как описано выше со ссылкой на фиг. 2 и 3A-3B). Баллон 43 (43a и 43b) может быть надут или сдут через линию надувания баллона 25. Линия надувания баллона 25 соединена с дистальным концом баллона 43 (43a и 43b), проходит через компонент футляра 30 и ручку в форме пистолетной рукоятки 20 и снаружи соединена с источником жидкости или газа, например воздуха, как описано выше со ссылкой на фиг. 1B.

На фиг. 4A-4E приведены увеличенные виды зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10, показанного на фиг. 1A и 1B. Зажимающая часть 40 выступает из дистального конца полого футляра 32. Зажимающая часть 40 образована вытянутой поверхностной деталью 41, гибкой верхней лентой 42 (42a, 42b и 42c) и баллоном 43 (43a и 43b), как описано выше со ссылкой на фиг. 1A и 1B. Гибкая верхняя лента 42 (42a, 42b и 42c) и вытянутая поверхностная деталь 41 соединены в прорези 44 с образованием замкнутой петли, как описано выше.

На фиг. 4A показан пример положений компонентов зажимающей части 40, где баллон 43a сдут и гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении. Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, например, до введения ленточного зажимающего устройства 10 через эндоскопический порт (например, лапароскопический порт). Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, например, когда ленточное зажимающее устройство 10 вводится через лапароскопический порт. Баллон 43a находится в сдутом состоянии и располагается в опоре 45 (не видна на фиг. 4A) вытянутой поверхностной детали 41, как обсуждалось выше со ссылкой на фиг. 1B. Гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении и располагается на сдутом баллоне 43a и вытянутой поверхностной детали 41. Обычно, когда гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении, она не провисает, т.е. гибкая верхняя лента 42a лежит горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41, и между гибкой верхней лентой 42a и вытянутой поверхностной деталью 41 нет свободного пространства. Например, когда гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении, гибкая верхняя лента 42a натянута, т.е. она не провисает. Когда гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении, длина гибкой верхней ленты 42a, которая выступает из конца полого футляра 32, может равняться или примерно равняться длине вытянутой поверхностной детали 41, которая выступает из конца полого футляра 32. В одном из примеров длина вытянутой поверхностной детали, которая выступает из конца полого футляра 32, составляет или составляет примерно 100 мм, а длина гибкой верхней ленты 42a, которая выступает из полого футляра 32, составляет или составляет примерно 100 мм.

На фиг. 4B показан пример положения зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10. Баллон 43a сдут и располагается в опоре 45 вытянутой поверхностной детали 41. Опора 45 предназначена для стабилизации положения, т.е. удержания на месте, баллона 43a на вытянутой поверхностной детали 41, и предотвращения смещения баллона 43a в сдутом состоянии. Гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении. Обычно, когда гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении, гибкая верхняя лента 42b была высвобождена через полый футляр 32. Высвобождение гибкой верхней ленты 42b увеличивает количество (т.е. длину) гибкой верхней ленты 42b, которая выступает из полого футляра 32, по сравнению с количеством (т.е. длиной) гибкой верхней ленты, которая выступает из полого футляра 32, когда гибкая верхняя лента 42a находится в горизонтальном положении. Высвобождение гибкой верхней ленты 42b расширяет, т.е. увеличивает размер замкнутой петли, образованной гибкой верхней лентой 42 и вытянутой поверхностной деталью 41.

Количество гибкой верхней ленты 42b, как показано на фиг. 4B, которое высвобождено, когда гиб-

кая верхняя лента 42b находится в провисающем положении, может представлять собой любое количество, достаточное для образования достаточно большой петли, т.е. достаточно широкой петли, чтобы обхватить целевую ткань. Например, количество гибкой верхней ленты 42b, которое высвобождено из полого футляра 32, может представлять собой любое количество, которое может образовывать расширенную петлю между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42b в провисающем положении, составляющее или составляющее примерно от 1 до 10 см, и обычно составляющее или составляющее примерно от 2 до 5 см, например, составляющее или составляющее примерно от 3 до 4 см, но может быть больше, т.е. больше 10 см, или меньше, т.е. меньше 1 см, если необходимо. В одном из примеров размер расширенной петли, образованной между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой 42b в провисающем положении, составляет примерно от 300 до 400 мм. Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, т.е. гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении и образует расширенную петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, например, после того, как ленточное зажимающее устройство 10 введено через лапароскопический порт. Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, т.е. гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении и образует расширенную петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, например, до того, как расширенная петля, образованная гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41, помещена вокруг целевой ткани, такой как печень.

Пример положения зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10 показан на фиг. 4C. Баллон 43a сдут и располагается в опоре 45 вытянутой поверхностной детали 41. Гибкая верхняя лента 42c находится в натянутом положении. Обычно, когда гибкая верхняя лента 42c находится в натянутом положении, гибкая верхняя лента 42c была втянута обратно через полый футляр 32, т.е. натянута, и петля была затянута (т.е. натянута). Натяжение гибкой верхней ленты 42c уменьшает количество (т.е. длину) гибкой верхней ленты 42c, которое выступает из полого футляра 32, по сравнению с количеством (т.е. длиной) гибкой верхней ленты, которая выступает из полого футляра 32, когда гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении. Например, когда гибкая верхняя лента 42c находится в натянутом положении, количество гибкой верхней ленты 42c, которое выступает из полого футляра 32, может быть меньше количества гибкой верхней ленты 42, которое выступает из футляра 32, когда гибкая верхняя лента 42 находится в провисающем положении 42b, но больше, чем когда гибкая верхняя лента находится в горизонтальном положении 42a. Укорочение, т.е. натягивание, гибкой верхней ленты 42с сужает, т.е. схлопывает, замкнутую петлю, образованную гибкой верхней лентой 42 и вытянутой поверхностной деталью 41. Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, например, после того, как ленточное зажимающее устройство 10 было введено через эндоскопический порт (например, лапароскопический порт). Зажимающая часть 40 может быть в этом положении, например, после того, как замкнутая петля, образованная гибкой верхней лентой 42 и вытянутой поверхностной деталью 41, была размещена вокруг целевой ткани, такой как печень, и гибкая верхняя лента 42c была укорочена, т.е. натянута, как описано ниже со ссылкой на фиг. 5B.

Количество гибкой верхней ленты 42с, как показано на фиг. 4C, которое втягивается, когда гибкая верхняя лента 42с находится в натянутом положении, может представлять собой любое количество, достаточное для натяжения замкнутой петли, образованной между гибкой верхней лентой 42с и вытянутой поверхностной деталью 41, чтобы плотно прилегать к целевой ткани и соответствовать анатомии целевой ткани, как показано и описано более подробно со ссылкой на фиг. 5B ниже. Например, будучи натянутой, гибкая верхняя лента 42с плотно прилегает к целевой ткани, но при этом не создается значительная сила зажатия. Как правило, длина натянутой петли может быть равна или равна примерно длине верхней поверхности ткани, подлежащей зажатию, и высота натянутой петли может быть равна или равна примерно толщине ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию. В некоторых примерах натяжение гибкой верхней ленты 42с, создаваемое вокруг целевой ткани, может быть измерено, как подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 5B. Зажимающая часть 40 может находиться в этом положении, т.е. гибкая верхняя лента 42с находится в натянутом положении и образует затянутую петлю с вытянутой поверхностной деталью 41 вокруг целевой ткани, например, после того, как ленточное зажимающее устройство 10 было введено через эндоскопический порт (например, лапароскопический порт), помещено вокруг целевой ткани, такой как печень, и гибкая верхняя лента 42с была укорочена, т.е. натянута.

На фиг. 4D проиллюстрировано положение зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10, где баллон 43b находится в надутом состоянии и гибкая верхняя лента 42с находится в натянутом положении. Как более подробно будет описано ниже со ссылкой на фиг. 6F, баллон 43b может быть надут жидкостью или газом, например, воздухом через линию надувания баллона 25, которая может быть соединена с внешним источником жидкости или газа, например воздуха. Обычно, когда баллон 43b находится в надутом состоянии, баллон 43b расширяется по сравнению с баллоном 43a в сдутом состоянии. Например, баллон 43 может быть надут до диаметра, составляющего или составляющего примерно от 5 до 15 мм, например составляющего по меньшей мере или составляющего примерно по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 мм или больше. Диаметр надутого баллона 43b может зависеть от любого одного или нескольких факторов, включающих проводимую процедуру, размер и параметры устройства 10. В одном из примеров диаметр надутого баллона 43b равен или равен примерно 8 мм. В

некоторых примерах давление надутого баллона 43b, создаваемое на целевую ткань, может быть измерено, как подробно описано ниже со ссылкой на фиг. 5C. Зажимающая часть 40 может находиться в этом положении, например, после того, как замкнутая петля, образованная гибкой верхней лентой 42с и вытянутой поверхностной деталью 41, была помещена вокруг целевой ткани, такой как печень, гибкая верхняя лента 42с была натянута с образованием натянутой петли, и баллон 43b был надут.

На фиг. 4E представлен альтернативный вид фиг. 4D, где зажимающая часть 40 наклонена назад, чтобы была видна нижняя сторона гибкой верхней ленты 42с. В варианте воплощения, приведенном в качестве примера ленточного зажимающего устройства, описанного в настоящем документе, гибкая верхняя лента 42с может быть зазубренной. Как правило, зубцы гибкой верхней ленты 42с расположены по ширине ленты. В некоторых вариантах воплощения зубцы гибкой верхней ленты 42с расположены по длине ленты. В других вариантах воплощения зубцы на одном конце ленты 42с, например со стороны ручки, могут быть расположены продольно, а зубцы на другом конце ленты 42с, например с зажимающего конца, могут быть расположены по ширине. Расстояние между каждым отдельным зубцом, т.е. расстояние между зубцами, гибкой верхней ленты 42с может зависеть от одного или нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь размером, или шириной, гибкой верхней ленты 42с, характеристиками целевой ткани или расстоянием между зубцами на втором колесе для натяжения ленты 22 (как обсуждалось выше со ссылкой на фиг. 1A и 1B и 2). В одном из примеров расстояние между зубцами на гибкой верхней ленте 42с такое же, как расстояние между зубцами на втором колесе для натяжения ленты 22.

На фиг. 5A-5C представлены увеличенные изображения зажимающей части 40 ленточного зажимающего устройства 10, наложенного на целевую ткань 50. Целевой тканью может являться любая ткань, или орган, или их участок. Неограничивающими примерами целевых тканей, на которые может быть наложен зажим, являются печень, головной и спинной мозг, поджелудочная железа, сердце, кожа, почки, легкие, кровеносные сосуды, кости, мышцы, матка, шейка матки, предстательная железа, мочеиспускательный канал или кишечник, или их участки. На фиг. 5A показана зажимающая часть 40 с гибкой верхней лентой 42b в провисающем положении и баллон в сдутом состоянии 43a. Гибкая верхняя лента 42b выступает из полого футляра 32 и образует петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, соединяясь с вытянутой поверхностной деталью 41 в прорези 44. Соединение в прорези 44 может быть фиксированным, т.е. неразрывным, или может быть отсоединяемым, например, с крючком. Участок целевой ткани 50, подлежащий зажатию, находится внутри петли, при этом нижняя часть целевой ткани 50 располагается на сдутом баллоне 43a и вытянутой поверхностной детали 41. Когда гибкая верхняя лента 42b находится в провисающем положении, между краем участка целевой ткани 50 и гибкой верхней лентой 42b имеется пустое пространство, т.е. гибкая верхняя лента 42b не затянута или не натянута вокруг целевой ткани 50.

На фиг. 5B изображена зажимающая часть 40 с гибкой верхней лентой 42с, натянутой вокруг участка целевой ткани 50, подлежащего зажатию. Целевая ткань 50 располагается на сдутом баллоне 43a и вытянутой поверхностной детали 41. Гибкая верхняя лента 42с натянута таким образом, что она плотно прилегает к участку целевой ткани 50, подлежащему зажатию, т.е. лента натянута вокруг целевой ткани 50, чтобы соответствовать анатомии целевой ткани 50. В натянутом положении гибкая верхняя лента 42с плотно прилегает к целевой ткани 50, не создавая при этом значительную силу зажатия. Например, гибкая верхняя лента 42с может быть натянута, по меньшей мере, так, что она полностью перестает провисать. Гибкая верхняя лента 42с может быть натянута далее, если необходимо, например, пока гибкая верхняя лента 42с не начнет сжимать ткань 50 и вытеснять ткань 50 на какую-либо сторону гибкой верхней ленты 42с. Нужную степень натяжения гибкой верхней ленты 42с можно определить или измерить визуально, например, путем визуального наблюдения натяжения гибкой верхней ленты 42с вокруг целевой ткани 50, когда гибкая верхняя лента 42с натягивается. Нужную степень натяжения гибкой верхней ленты 42с можно определить или измерить, используя процедуры, известные в данной области техники, например, с помощью измерительного прибора, такого как внешний измерительный прибор, например, датчик контроля натяжения, например, пружинный датчик контроля натяжения, цифровой датчик деформации, аналоговый датчик; визуально, например, путем визуального наблюдения натяжения гибкой верхней ленты 42с вокруг целевой ткани 50, когда гибкая верхняя лента 42с натягивается; или с помощью динамометрического преобразователя, работающего на сжатие, например, кнопочного динамометрического преобразователя 2.2., работающего на сжатие (Interface Advanced Force Measurement; Scottsdale, AZ). В одном из примеров натяжение может быть измерено напрямую с помощью датчика, соединенного с гибкой верхней лентой 42с. Например, датчик контроля натяжения может быть помещен в сегмент гибкой верхней ленты 42с. Датчик контроля натяжения может быть использован, чтобы измерить натяжение, приложенное к целевой ткани 50 гибкой верхней лентой 42с, и определить, когда достигнута нужная степень натяжения. В другом примере натяжение можно измерить ненапрямую, расположив гибкую верхнюю ленту 42с над подвижной опорной поверхностью, так что отклонение опорной поверхности может свидетельствовать о натяжении ленты 42с.

Фиг. 5C иллюстрирует зажатие участка целевой ткани 50. Гибкая верхняя лента 42с находится в натянутом положении и плотно прилегает к целевой ткани 50, как описано выше со ссылкой на фиг. 5B. Баллон 43b, который располагается на вытянутой поверхностной детали 41, надут и соответствует ана-

томии целевой ткани 50. Баллон 43b может быть надут до давления, составляющего от 50 до 250 мм рт.ст., и обычно до давления выше 120 мм рт.ст. (систолическое давление). Надутый баллон 43b создает равномерное давление зажатия на целевую ткань 50. Например, надутый баллон 43b создает равномерное давление на целевую ткань 50, независимо от физических параметров, например, толщины или тонкости зажатого участка целевой ткани 50. Равномерное давление зажатия, приложенное к целевой ткани 50, достигается за счет гибких и обеспечивающих соответствие анатомии зажимающих элементов, т. е. гибкой верхней ленты и баллона ленточного зажимающего устройства 10. Равномерное давление зажатия гарантирует, что ни один из участков целевой ткани 50 не будет пережат или недостаточно сжат. Например, равномерное давление зажатия позволяет остановить поток крови через весь участок целевой ткани 50, чтобы при этом более толстые участки не были пережаты, а более тонкие участки не были недостаточно сжаты, и без повреждения ткани.

Если необходимо, давление баллона может быть измерено, и/или его можно контролировать в процессе и после надувания и сдувания баллона 43b (показанного на фиг. 5C). Например, давление баллона можно контролировать, чтобы определить величину давления, которая была достигнута, или чтобы определить, произошло ли изменение, например, падение давления. Например, падение давления может указывать на то, что зажимающая часть 40 была смещена относительно целевой ткани 50 и зажатие прекратилось. Давление баллона можно определить, используя процедуры, известные в данной области техники, например, *ex vivo* или *in vivo*, используя прибор для измерения давления, такой как цифровой или аналоговый прибор для измерения давления, например, цифровое устройство для измерения давления Cole Parmer (например, Cole-Parmer®; Vernon Hills, IL); с помощью интраоперационного ультразвукового исследования; электронным способом через пользовательский интерфейс, который может включать индикатор давления в виде экрана, светодиодные индикаторы и сигнальное оповещение, например, для информирования об изменении давления, таком как падение давления, свидетельствующем о неуспешном зажатии; или визуально, например, баллон 43b можно наблюдать визуально в процессе его надувания и сдувания и доводить до требуемого давления, сильнее или слабее надувая или сдувая баллон 43b. В одном из примеров давление контролируют с помощью прибора для измерения давления, соединенного с линией надувания баллона 25, например, в точке в линии надувания баллона 25, находящейся снаружи ленточного зажимающего устройства 10 (как описано ниже со ссылкой на фиг. 6F).

В некоторых примерах давление можно оценить, измеряя степень зажатия, и, следовательно, компартментализации области с помощью зажима, различными способами, известными в данной области техники. Например, в целевую область или сегмент, которые зажаты или компартментализованы, может быть инъецирован краситель, такой как метиленовый синий или бромфеноловый синий, или аналогичный краситель, и может быть проведена оценка их распределения в этой области. Например, после снятия зажима, ткань с обеих сторон, где был помещен зажим, может быть вырезана и проанализирована на наличие красителя. Зажатие, например, компартментализация, достигнутая в результате зажатия, является полным, когда краситель не проникает наружу из участка или области изолированной ткани. Понятно, что может происходить некоторая утечка красителя (свидетельствующая о наличии кровотока) в периферическую область вокруг границы зажима, при условии, что существует область или участок ткани, изолированные от сосудистой системы на весь период компрессии паренхимы. В процедурах зажатия, требующих компартментализации, в идеале достигается такая компартментализация, что краситель не проникает в прилегающую ткань за границей зажима. Контроль или измерение давления зажатия можно осуществлять на любой стадии процедуры, такой как лапароскопическая процедура, и давление зажатия можно регулировать и контролировать на любой стадии процедуры, такой как лапароскопическая процедура, для достижения нужного давления зажатия.

В варианте воплощения, приведенном в качестве примера, давление, приложенное к целевой ткани 50, достаточно, чтобы остановить поток крови с целью компартментализации зажимаемой ткани, или органа, или их участка, но не настолько большое, чтобы вызвать серьезное повреждение окружающей ткани. Например, давление, приложенное к целевой ткани 50, может привести к компартментализации участка целевой ткани 50. Обычно, давление равномерно по всей зажимающей части 40 устройства 10. Зажим и приложенное давление должны позволить компартментализовать область или сегмент ткани или органа от прилегающих областей ткани и от окружающей сосудистой системы. В пределах компетентности специалиста в данной области техники, такого как квалифицированный хирург, определить давление, которое является идеальным для достижения оптимального зажатия и/или компартментализации органа или его участка при минимизации повреждения или травмы ткани.

На фиг. 6A-6F в качестве примера приведен способ применения ленточного зажимающего устройства 10, описанного в настоящем документе. Ленточное зажимающее устройство 10, описанное в настоящем документе, может быть использовано для зажатия участка целевой ткани для любой медицинской процедуры или хирургического вмешательства, в ходе проведения которых необходимо остановить поток крови к ткани или ее участку. Примеры таких способов, в которых может быть использовано ленточное зажимающее устройство, описаны в другом месте в настоящем документе в Разделе C. Ленточное зажимающее устройство 10, описанное в настоящем документе и показанное на фиг. 6A-6F, может быть использовано в любых малоинвазивных процедурах (например, лапароскопические процедуры), в част-

ности, в процедурах, в которых необходимо осуществить зажатие части или участка ткани. В описанном в настоящем документе варианте воплощения, приведенном в качестве примера, и показанном на фиг. 6А-6F, целевой тканью является печень 501, например, печень взрослого человека.

Ленточное зажимающее устройство 10 сначала вводят через эндоскопический порт (например, лапароскопический порт). На фиг. 6А изображено ленточное зажимающее устройство 10 до и во время введения через порт. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23b находится в верхнем положении. Как описано выше, первое колесо для натяжения ленты 21 не может быть повернуто по часовой стрелке и гибкая лента 42a не может быть высвобождена или ее натяжение не может быть ослаблено, когда переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23b находится в верхнем положении. Гибкая верхняя лента 42a лежит в горизонтальном положении на сдутом баллоне 43a и вытянутой поверхностной детали 41. Ленточное зажимающее устройство 10 вводится через порт зажимающим концом устройства. Зажимающая часть 40 и футляр 30 могут быть введены через порт частично или полностью. Длина зажимающей части 40 и футляра 30, вставленная в лапароскопический порт, может зависеть от одного или нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь ими, характер процедуры, природу и расположение ткани, подлежащей зажатию, пациента, например, возраст, рост и/или вес пациента, и уровень инсuffляции в полости тела. После введения через лапароскопический порт длина зажимающей части 40 и компонента футляра 30 может регулироваться, пока не будет достигнуто нужное положение ленточного зажимающего устройства 10 в пациенте.

После того как ленточное зажимающее устройство 10 введено через лапароскопический порт, гибкая верхняя лента 42b может быть высвобождена через футляр 32, как показано на фиг. 6В. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23a перемещен в нижнее положение, что делает возможным перемещение или вращение первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке. В результате перемещения по часовой стрелке первого колеса для натяжения ленты 21 оно входит в контакт с гибкой верхней лентой 42b, выдвигая ленту вперед через футляр 32, создавая провисающую петлю 42b с вытянутой поверхностной деталью 41 в зажимающей части 40 устройства 10. Как описано выше, гибкая верхняя лента 42b может быть сделана из материала, который обладает достаточной жесткостью и/или памятью формы, чтобы обеспечить образование расширенной петли с вытянутой поверхностной деталью 41, когда гибкая верхняя лента 42b высвобождена. Например, материал представляет собой такой материал, что гибкая верхняя лента 42b не будет лежать горизонтально на вытянутой поверхностной детали, когда лента высвобождена. Примеры материалов, которые могут быть использованы для гибкой верхней ленты 42b, включают любой материал, который сочетает жесткость и гибкость, что позволяет гибкой верхней ленте 42b образовывать расширенную петлю с вытянутой поверхностной деталью 41, а не лежать горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41 после того, как гибкая верхняя лента 42b была высвобождена, и является достаточно мягким, чтобы соответствовать анатомии целевой ткани при натяжении. Примеры материалов включают материалы, обычно используемые для изготовления лент, например, зубчатых лент, такие как эластичные полимеры, такие как полиуретан или полиэтилен, например, лента может быть изготовлена из гибкого, армированного полиуретана, такого как гибкий полиуретан, армированный стекловолокном, но не ограничиваются ими. В некоторых примерах гибкая верхняя лента 42b является зазубренной.

Размер, или высота, образованной расширенной петли может зависеть, например, от размера участка целевой ткани, подлежащего зажатию. Например, натяжение гибкой верхней ленты 42b может быть ослаблено, или гибкая верхняя лента может быть высвобождена, с образованием расширенной петли, высота которой может составлять, например, от или примерно от 1 до 10 см, например, от 1 до 9 см, от 1 до 8 см, от 1 до 7 см, от 1 до 6 см, от 1 до 5 см, от 1 до 4 см, от 1 до 3 см, от 1 до 2 см, от 2 до 10 см, от 2 до 9 см, от 2 до 8 см, от 2 до 7 см, от 2 до 6 см, от 2 до 5 см, от 2 до 4 см, от 2 до 3 см, от 3 до 10 см, от 3 до 9 см, от 3 до 8 см, от 3 до 7 см, от 3 до 6 см, от 3 до 5 см, от 3 до 4 см, от 4 до 10 см, от 4 до 9 см, от 4 до 8 см, от 4 до 7 см, от 4 до 6 см, от 4 до 5 см, от 5 до 10 см, от 5 до 9 см, от 5 до 8 см, от 5 до 7 см, от 5 до 6 см, от 6 до 10 см, от 6 до 9 см, от 6 до 8 см, от 6 до 7 см, от 7 до 10 см, от 7 до 9 см, от 7 до 8 см, от 8 до 10 см, от 8 до 9 см и от 9 до 10 см. Обычно, высота расширенной петли, образованной между гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41, составляет меньше 10 см, например, меньше 5 см. Например, высота расширенной петли, образованной между гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41, может составлять по меньшей мере или примерно по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, но меньше 10 см. В одном из примеров целевая ткань представляет собой печень, например, печень взрослого человека, и высота расширенной петли, образованной между гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41, составляет или составляет примерно от 2 до 5 см, например от 3 до 4 см.

После того как гибкая верхняя лента 42b высвобождена и образовала с вытянутой поверхностной деталью 41 петлю нужного размера, т.е. ширины, в петлю может быть помещен участок целевой ткани, подлежащей зажатию, такой как печень 501, как проиллюстрировано на фиг. 6С. Понятно, что процедура может быть осуществлена на других тканях или их участках, как описано в другом месте в настоящем документе. Количество ткани, подлежащей зажатию, может составлять или составлять примерно, например, от 1 г (т.е. 1 см³) до 100 г (т.е. 100 см³), и обычно составляет или составляет примерно от 2 до 75 г,

как правило, составляет или составляет примерно от 5 до 50 г. Обычно, количество ткани, подлежащей зажатию, зависит от природы и однородности целевой ткани. Например, когда целевая ткань представляет собой печень, например, печень взрослого человека 501, количество ткани, подлежащей зажатию, может составлять или составлять примерно от 1 до 100 г (т.е. составлять или составлять примерно от 1 до 100 см³), например составлять или составлять примерно от 1 до 50 г, например составлять или составлять примерно от 5 до 50 г. Количество целевой ткани для зажатия можно определить, проводя исследования на моделях, например, исследования на 3-D моделях, такие как исследования на MRI моделях.

В одном из примеров зажато может быть от или примерно от 5 до 50 г целевой ткани, например, печени 501. Для зажатия от или примерно от 5 до 50 г целевой ткани, например, печени 501, например, печени взрослого человека, расширенная петля зажимающей части 40 может быть помещена на расстоянии или на расстоянии примерно от 1 до 5 см от края целевой ткани, например, печени 501, как правило, на расстоянии или на расстоянии примерно от 1 до 3 см, обычно на расстоянии или на расстоянии примерно 2 см от края целевой ткани, например, печени 501. Как правило, ширина печени, например, печени взрослого человека, составляет или составляет примерно от 5 до 10 см, обычно 7 см, и толщина составляет от 1 до 2 см, обычно 1,5 см, когда расширенная петля зажимающей части 40 помещена на расстоянии или на расстоянии примерно от 1 до 5 см, как правило, 2 см, от края печени 501. Толщина печени увеличивается дальше от края, т.е. толщина печени увеличивается в направлении центра печени. Как правило, когда ширина печени составляет или составляет примерно 10 см, толщина печени равна или равна примерно 3 см.

Если первоначальный размер петли, т.е. ее ширина, недостаточен, чтобы вместить участок целевой ткани, такой как ткань печени 501, подлежащий зажатию, размер, т.е. ширину, петли можно дополнительно увеличить, вращая или поворачивая первое колесо для натяжения ленты 21 по часовой стрелке, чтобы дополнительно увеличить размер провисающей гибкой верхней ленты 42b и увеличить размер, т.е. ширину, петли, чтобы в петлю могло поместиться нужное количество целевой ткани, например, печени 501. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23a остается в нижнем положении, что позволяет вращать первое колесо для натяжения ленты 21 по часовой стрелке, и делает невозможным вращение или поворот первого колеса для натяжения ленты 21 против часовой стрелки для натяжения гибкой верхней ленты 42b. Баллон 43a остается сдутым, и располагается на вытянутой поверхностной детали 41 в опоре 45, как обсуждалось выше со ссылкой на фиг. 4B и 4C (опора 45 не видна на фиг. 6C).

Количество целевой ткани, такой как печень 501, помещенной в петлю, как изображено на фиг. 6C, можно регулировать, например, помещая в петлю нужное количество целевой ткани, например, печени 501, и перемещая петлю в нужное положение, например, такое, в котором целевая ткань, например, печень 501, лежит горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41. Количество целевой ткани, например, печени 501, помещенной в петлю, можно регулировать, захватывая и помещая участок целевой ткани, например, печени 501, в петлю в нужное положение, например, используя устройство, с помощью которого можно захватить и поместить целевую ткань, например, печень 501, в петлю, такое как щипцы или пинцеты. В одном из примеров целевая ткань, например, печень 501, может быть захвачена и помещена в петлю, образованную гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41, в нужное положение, например, с помощью щипцов. В некоторых примерах связки, прикрепленные к целевой ткани, например, печени 501, могут быть разрезаны до помещения целевой ткани, например, печени 501 в петлю. Связки, прикрепленные к целевой ткани, например, печени 501, могут быть разрезаны с использованием устройства или способа, используемого для хирургического рассечения связок, известного специалистам в данной области техники, такого как, например, лапароскопический скальпель, например, лапароскопический ультразвуковой скальпель или лапароскопические ножницы. В одном из примеров целевая ткань представляет собой печень 501, и участок печени 501, подлежащий зажатию, представляет собой левую долю, например, левую медиальную долю.

Как показано на фиг. 6D, положение футляра 32 может быть отрегулировано после помещения в петлю, образованную гибкой верхней лентой 42b и вытянутой поверхностной деталью 41 зажимающей части 40, нужного участка целевой ткани, подлежащей зажатию, например, печени 501, чтобы соответствовать анатомии целевой ткани, например, печени 501. Футляр 32 перемещается линейно относительно вытянутой поверхностной детали 41 и может быть выдвинут или оттянут вдоль вытянутой поверхностной детали 41, чтобы регулировать размер зажимающей части 40, которая выступает из дистального конца футляра 32. Положение футляра 32 контролируется головкой регулировки футляра 31 через винтовой механизм 33. Дистальная часть внутренней поверхности головки регулировки футляра 31 имеет внутреннюю резьбу и контактирует с винтовым механизмом 33, имеющим наружную резьбу, для выдвижения и оттягивания футляра 32 при повороте или вращении головки регулировки футляра 31.

Головку регулировки футляра 31 можно аксиально вращать или можно поворачивать или вращать вперед, т.е. в направлении передней стороны ленточного зажимающего устройства 10, или можно поворачивать или вращать назад, т.е. в направлении задней стороны ленточного зажимающего устройства 10. Поворот или вращение головки регулировки футляра 31 вперед, как изображено на фиг. 6D, выдвигает футляр 32 линейно относительно вытянутой поверхностной детали 41 в направлении зажимающего конца ленточного зажимающего устройства 10. Выдвижение футляра 32 уменьшает длину зажимающей час-

ти 40, которая выступает из конца полого футляра 32. Например, футляр 32 может регулироваться, чтобы заключать внутрь большую или меньшую длину вытянутой поверхностной детали 41. Например, в результате поворота головки регулировки футляра 31 вперед может быть уменьшена длина зажимающей части 40, которая выступает из полого футляра 32, чтобы она соответствовала размеру участка целевой ткани, такой как печень 501, подлежащего зажатию, т.е. размер зажимающей части 40 может быть уменьшен до размера, который соответствует анатомии и размеру участка целевой ткани, например, печени 501, подлежащего зажатию. Футляр 32 может быть выдвинут на требуемую длину, чтобы заключить внутрь нужную длину зажимающей части 40. Например, футляр 32 может быть выдвинут таким образом, чтобы заключить внутрь футляра 32 всю или почти всю зажимающую часть 40.

Головку регулировки футляра 31 можно повернуть или вращать назад, т.е. в направлении задней стороны ленточного зажимающего устройства 10 (не показано на фиг. 6D). Поворот или вращение головки регулировки футляра 31 назад оттягивает футляр 32 линейно относительно вытянутой поверхностной детали 41 от зажимающего конца в направлении конца с ручкой ленточного зажимающего устройства 10. Оттягивание футляра 32 увеличивает длину зажимающей части 40, которая выступает из конца полого футляра 32. Например, в результате поворота головки регулировки футляра 31 назад может быть увеличена длина зажимающей части 40, которая выступает из полого футляра 32, чтобы она соответствовала размеру участка целевой ткани, такой как печень 501, подлежащего зажатию, т.е. размер зажимающей части 40 может быть увеличен до размера, который соответствует анатомии и размеру участка целевой ткани, например, печени 501, подлежащего зажатию.

Фиг. 6E иллюстрирует натяжение гибкой верхней ленты 42с, чтобы она плотно прилегала к целевой ткани, такой как печень 501. Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23b перемещается в верхнее положение, что делает возможным поворот или вращение первого колеса для натяжения ленты 21 в направлении против часовой стрелки. В результате вращения первого колеса для натяжения ленты 21 в направлении против часовой стрелки оно входит в контакт с гибкой верхней лентой 42с и натягивает, или втягивает, ленту через футляр 32. В результате натяжения гибкой верхней ленты 42с натягивается петля, образованная между гибкой верхней лентой 42с и вытянутой поверхностной деталью 41 в зажимающей части 40 устройства 10. Гибкую верхнюю ленту 42с можно втянуть, или натягивать, до тех пор, пока размер, т.е. ширина, петли не будет уменьшен до нужного размера. Например, первое колесо для натяжения ленты 21 может быть повернуто против часовой стрелки, натягивая гибкую верхнюю ленту 42с до тех пор, пока лента не обернет плотно целевую ткань, например, печень 501, не создавая при этом значительную силу зажатия. Гибкая верхняя лента 42с может быть натянута, например, чтобы исключить наличие любого свободного пространства, окружающего целевую ткань, например, печень 501, т.е. чтобы соответствовать анатомии целевой ткани, например, печени 501. Как описано выше со ссылкой на фиг. 5B, натяжение гибкой верхней ленты 42с может быть измерено любым способом, известным специалистам в данной области техники, например, с помощью измерительного прибора, такого как внешний измерительный прибор, например, датчик контроля натяжения или силы, например, пружинный датчик контроля натяжения, цифровой датчик деформации, аналоговый или цифровой прибор для измерения давления, такой как цифровое устройство для измерения давления (например, Cole-Parmer®; Vernon Hills, IL); визуально, например, путем визуального наблюдения натяжения гибкой верхней ленты 42с вокруг целевой ткани 50 при стягивании гибкой верхней ленты 42с; или с помощью динамометрического преобразователя, работающего на сжатие, например, кнопочного динамометрического преобразователя, работающего на сжатие, 2.2. (Interface Advanced Force Measurement; Scottsdale, AZ).

Как описано выше, гибкая верхняя лента 42 может быть сделана из любого материала, который является гибким и может соответствовать анатомии и размеру целевой ткани, например, печени 501, при натяжении ленты 42, такого как, например, полиуретан. В некоторых примерах гибкая верхняя лента 42 может быть зазубренной. Гибкая верхняя лента 42 может быть зазубренной, чтобы обеспечивать сцепление с печенью 501. Например, зубцы на гибкой верхней ленте 42 могут использоваться, чтобы предотвратить выскальзывание зажимаемого участка целевой ткани, например, печени 501, из зажимающей части 40, т.е. благодаря зубцам зажимающая часть 40 может удерживаться в нужном положении вокруг участка целевой ткани, например, печени 501, подлежащего зажатию.

После того как гибкая верхняя лента 42с была натянута и отрегулирована по размеру, чтобы соответствовать анатомии целевой ткани, например, печени 501, баллон 43b может быть надут, как изображено на фиг. 6F. Баллон 43b надувают через линию надувания баллона 25. Как описано выше и проиллюстрировано на фиг. 1, линия надувания баллона 25 соединена с проксимальным концом баллона 43b и проходит через компонент футляра 30 и ручку в форме пистолетной рукоятки 20, и другой ее конец выходит из нижней части ручки в форме пистолетной рукоятки 20 и соединяется с внешним источником жидкости или газа, например воздуха. Баллон 43b может быть надут любой жидкостью или газом, например, воздухом, с помощью которого можно наполнить баллон до нужного размера и/или давления надувания баллона. Внешним источником жидкости или газа, например воздуха, может быть шприц, например, пластиковый шприц или стеклянный шприц, многоразовый или одноразовый шприц; насос, например, насос или манжета для измерения кровяного давления; или резервуар или цилиндр, например,

резервуар или цилиндр для газа, например, резервуар или цилиндр для сжатого газа. Например, внешним источником жидкости или газа, например воздуха, может быть шприц, такой как стеклянный шприц или пластиковый шприц любого размера, например, 500, 250, 100, 75, 50, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 1 мл или меньше. В одном из примеров внешний источник жидкости или газа представляет собой шприц, например, 20 мл стандартный шприц, заполненный воздухом.

Баллон 43 может быть надут и сдут вручную, например, с помощью шприца или другого ручного насоса, или может быть надут или сдут электронным способом, например, через пользовательский интерфейс. Надутый баллон 43b, как показано на фиг. 6F, будет соответствовать анатомии целевой ткани, например, печени 501, и создавать равномерное давление на зажимаемую область целевой ткани, например, печени 501. Количество жидкости или газа, например воздуха, используемое для надувания баллона 43b, можно определить по величине давления, создаваемого надутым баллоном 43b, например, на целевую ткань, такую как печень 501. Надутый баллон 43b может быть надут до давления, составляющего от 50 до 250 мм рт.ст., и, как правило, до давления, большего, чем 120 мм рт.ст. (например, систолическое давление). Надутый баллон 43b может создавать равномерное давление на целевую ткань, например, печень 501, независимо от физических параметров, например, толщины или тонкости, зажимаемого участка целевой ткани, например, печени 501, т.е. создается равномерное давление как на толстые участки ткани, так и на тонкие участки ткани. Надувание баллона 43b делает возможным достижение нужного давления зажатия. Например, баллон 43b может быть надут до размера, который обеспечивает соответствие баллона 43b анатомии целевой ткани, например, печени 501, и заполняет любое пустое пространство вокруг целевой ткани, например, печени 501, в петле, образованной гибкой верхней лентой 42с и вытянутой поверхностной деталью 41. Равномерное давление, приложенное к целевой ткани, например, печени 501, безопасно ниже давления, которое приводит к повреждению ткани.

В варианте воплощения, приведенном в качестве примера, зажатие и надувание баллона может компартментализовать зажатый участок ткани или органа от системной циркуляции в зависимости от конкретного натяжения и давления, приложенного к участку ткани или органа. Например, равномерное давление, создаваемое надутым баллоном 43b на печени, минимизирует возможность травмы и обеспечивает полную компартментализацию зажимаемого участка целевой ткани, например, печени 501. Например, давление надувания баллона может находиться в диапазоне между или примерно между 50 и 300 мм рт.ст., как правило, между или примерно между 100 и 300 мм рт.ст., например 200 и 300 мм рт.ст. В одном из примеров для достижения полной компартментализации равномерное давление, создаваемое надутым баллоном 43b на целевую ткань, например, печень 501, может быть выше, чем систолическое давление, т.е. 120 мм рт.ст., но меньше давления, которое приводит к повреждению ткани.

В процессе надувания и сдувания баллона 43, показанного на фиг. 6F, давление баллона можно контролировать или измерять, как описано выше со ссылкой на фиг. 5C. Например, давление баллона можно контролировать, чтобы определить, когда достигнута нужная величина давления, или чтобы определить, произошло ли изменение давления, например, падение давления. Давление баллона можно контролировать, например, с помощью прибора для измерения давления, такого как цифровой или аналоговый прибор для измерения давления. Прибор для измерения давления может быть соединен с линией надувания баллона 25, например, в точке в линии надувания баллона 25, расположенной снаружи ленточного зажимающего устройства 10. Давление можно контролировать электронным способом через пользовательский интерфейс, который может включать индикатор давления в виде экрана, светодиодные индикаторы и сигнальное оповещение, например, для информирования об изменении давления, таком как падение давления, свидетельствующем о неуспешной компартментализации. Давление надувания баллона можно контролировать, например, визуально. Например, баллон 43 можно наблюдать визуально в процессе надувания и сдувания и доводить до требуемого давления, сильнее или слабее надувая или сдувая баллон 43. Давление баллона можно контролировать и измерять на любой стадии процедуры, такой как лапароскопическая процедура, и можно регулировать и контролировать во время любой стадии процедуры, такой как лапароскопическая процедура, чтобы достичь нужного давления баллона.

С. Способы и применения зажимающего устройства

Предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство может быть использовано во время малоинвазивных хирургических процедур любого типа, например, лапароскопических процедур. Предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство может быть использовано в любых малоинвазивных хирургических процедурах, в которых необходимо осуществить зажатие ткани, или органа, или их участка. Ленточное зажимающее устройство может быть использовано в однопортовых или многопортовых малоинвазивных хирургических процедурах. Точное расположение порта, через который вводится ленточное зажимающее устройство, зависит от конкретной ткани или органа, подлежащих зажатия, и конкретной цели процедуры зажатия (например, компартментализованная доставка генов, трансплантация или резекция). Например, лапароскопические процедуры могут быть использованы для зажатия ткани или органов в брюшной полости, включая, например, печень, поджелудочную железу, желчный пузырь, селезенку, желудок или репродуктивные органы.

Обычно, в лапароскопической процедуре используются от одного до шести портов, как правило, от двух до пяти портов, например, три или четыре порта, в зависимости от объема и характера лапароско-

пической процедуры и количества используемых лапароскопических инструментов. Точный размер и расположение каждого из портов может варьировать, например, в зависимости от характера процедуры, целевой ткани, размера лапароскопических инструментов и количества используемых лапароскопических инструментов. В качестве примера, на фиг. 8А-8С изображена иллюстративная схема лапароскопического хирургического вмешательства для зажатия печени или ее участка. Как показано на фиг. 8А-8С, порт, расположенный в эпигастральной области, может быть расположен выше участка печени, подлежащего зажатию. Как показано на фиг. 8А-8С, другие порты могут быть расположены в брюшной полости, чтобы обеспечить доступ для других малоинвазивных инструментов, используемых во время хирургического вмешательства, например, как обсуждается ниже. Это касается портов, расположенных в проксимальной левой люмбальной области, умбиликальной области или левой люмбальной области. Например, порт, расположенный в умбиликальной области, непосредственно под эпигастральной областью, может быть использован для лапароскопа.

1. Способ компартиментализации для доставки нуклеиновых кислот.

В настоящем документе предусмотрен способ доставки молекулы нуклеиновой кислоты в компартиментализованную ткань, или орган, или их участок путем временного зажатия ткани, органа или их участка, так что они отделяются от системной циркуляции. В этом способе компартиментализации для доставки нуклеиновых кислот способ характеризуется 1) зажатием ткани, или органа, или их участка с использованием предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства для блокирования потока крови в орган или его участок и из органа или его участка для предотвращения или, по существу, предотвращения связи с системной циркуляцией; 2) введением выбранного доставляемого агента, содержащего молекулу нуклеиновой кислоты, непосредственно в паренхимные клетки ткани или ее участка; и 3) поддержания сосудистой изоляции на протяжении периода времени, достаточного для поглощения клетками выбранного агента. Следствием этих аспектов является то, что доставляемый агент, такой как вирусный вектор, не попадает в общую систему циркуляции, в результате чего не происходит инициации системного иммунного ответа, предотвращается системная токсичность и не происходит контаминации других нецелевых органов и тканей.

Кроме того, в результате непосредственного введения доставляемого агента в паренхимные клетки компартиментализованной ткани или органа максимизируется поглощение клетками доставляемого агента. Максимизация поглощения клетками агента означает, что при снятии компартиментализации ткани или органа практически все доставляемые молекулы нуклеиновых кислот доступны для экспрессии трансгена в клетке, и количество доставляемого агента, которое может попасть в системную циркуляцию, снижено или ничтожно мало. Таким образом, предусмотренные в настоящем документе способы обеспечивают направленное действие только на нужные клетки в целевом органе и экспрессию трансгенного продукта в течение продолжительного периода времени.

Как описано далее, ленточное зажимающее устройство используется для зажатия ткани, или органа, или их участка, чтобы остановить поток крови в ткань или орган, или участок, или область ткани или органа и тем самым осуществить компартиментализацию ткани, или органа, или их участка от системной циркуляции. Это достигается путем регулировки гибкой ленты таким образом, чтобы она была натянута и плотно прилегала к ткани, и путем надувания баллона таким образом, что баллон создает равномерное давление на зажимаемую область. Как описано ниже, натяжение и давление, приложенные к паренхимной ткани с помощью ленточного зажимающего устройства, достаточны, чтобы остановить поток крови, но не настолько велики, чтобы вызвать серьезные повреждения окружающей ткани. Таким образом, как показано на фиг. 7, компартиментализация ткани, или органа, или их участка, такого как печень 501, может быть осуществлена, когда участок целевой ткани, такой как печень 501, помещен в ленточное зажимающее устройство 10 между вытянутой поверхностной деталью 41 и гибкой верхней лентой в ее натянутом положении 42с, когда петля плотно обтягивает край целевой ткани 501. Баллон также находится в надутом состоянии 43b, чтобы соответствовать анатомии ткани, такой как печень 501 или другой целевой ткани, тем самым создавая равномерное давление зажатия на зажатую область. Как обсуждается ниже, степень зажатия можно измерить, контролировать или регулировать во время процедуры. Зажимающая часть (т.е. часть, включающая натянутую ленту и биосовместимое деформируемое изделие, например, баллон) может быть соответствующим образом отрегулирована таким образом, что устройство может быть использовано для блокирования или пережатия одной (одного) или нескольких, и обычно всех, артерий, вен, протоков или сосудов, которые пронизывают ткань, или орган, или их участок, и которые впадают, открываются или иным образом связаны с системной циркуляцией.

При осуществлении способа компартиментализация ткани, или органа, или их участка поддерживается в течение периода времени после введения агента нуклеиновой кислоты, достаточного, чтобы менее 10% доставляемого агента попало в системную циркуляцию и/или чтобы более 80% выбранного доставляемого агента было поглощено клетками органа или его участка. Предусмотренный в настоящем документе способ обеспечивает устойчивую экспрессию трансгенного продукта в ткани или органе, или их участке на протяжении более 60 дней, более 90 дней, более 6 месяцев, более 9 месяцев или более одного года.

Способ компартиментализации для доставки нуклеиновой кислоты обеспечивает устойчивую и про-

должительную экспрессию трансгенного продукта на высоком уровне. Соответственно, способ может использоваться в различных применениях, включая, но не ограничиваясь медицинскими применениями, включая применения для замены дефектного продукта гена или применения для экзогенного введения терапевтического агента; получением органов, для трансплантации; продукцией терапевтических белков в трансгенных животных (например, биореакторы); и в сельскохозяйственных, ветеринарных и промышленных применениях. Например, способы могут быть использованы для клеточной экспрессии *in vivo* выбранного полипептида. В некоторых примерах полипептидный агент может использоваться в терапевтических применениях, в которых полипептид лечит или облегчает расстройство или состояние у субъекта или иным образом улучшает качество жизни субъекта. В других примерах полипептидный агент может использоваться в сельскохозяйственных применениях, например, применениях, которые улучшают качество и количество производства мяса. Конкретное применение способа зависит от конкретной вводимой молекулы нуклеиновой кислоты. В пределах компетентности специалиста в данной области техники выбрать целевую молекулу нуклеиновой кислоты, основываясь на любом желаемом применении.

В конкретных примерах, нуклеиновая кислота выбрана таким образом, чтобы ее экспрессия после доставки с применением способа компартментализации для доставки нуклеиновых кислот приводит к лечению заболеваний или состояний. Примеры таких нуклеиновых кислот и ассоциированные заболевания и состояния предусмотрены в Разделе D ниже. Например, примеры заболеваний или расстройств, которые можно лечить доставкой молекулы нуклеиновой кислоты с использованием способа компартментализации для доставки молекулы нуклеиновой кислоты включают наследственный дефицит фермента (например, мукополисахаридоз, заболевание накопления гликогена и лизосомное заболевание накопления), рак, гемофилию, диабет, мышечную дистрофию, сердечно-сосудистое расстройство, муковисцидоз, нейродегенеративное расстройство, травму, боль, серповидно-клеточную анемию, аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание, наследственный иммунодефицит, гипертензию и болезнь Паркинсона. Например, заболевание или расстройство выбирают из гемофилии А и В, сахарного диабета I типа, дефицита альфа-1-антитрипсина (ААТ), гемохроматоза, болезни Вильсона, синдрома Криглера-Найяра I типа, дефицита орнитинтранскарбамилазы, семейной гиперхолестеринемии II типа, афибриногенемии, болезни накопления гликогена (GSD) типа Ia, GSD типа Ib, GSD типа II (Помпе), мукополисахаридоза (MPS I), MPS IIIA, MPS IIIB, MPS VII, болезни Фабри, болезни Гоше, синдрома Ниманна-Пика, дефицита орнитинтранскарбамилазы (OTC), фенилкетонурии, фиброза печени, ишемически-реперфузионного повреждения печени, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (ALS), галактоземии, фенилкетонурии, болезни мочи с запахом кленового сиропа, тирозинемии I типа, метилмалоновой ацидемии, цитруллинемии, подагры и синдрома Леша-Нихена, синдрома Слая, синдрома Целвегера, тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID), муковисцидоза, острой интермиттирующей порфирии, дефицита лиопротеинлипазы (LPLD) или рассеянного склероза. В случае примера с печенью, способы по настоящему документу можно использовать для доставки доставляемого агента, содержащего любую нуклеиновую кислоту, такую как любая нуклеиновая кислота, описанная в Разделе D, в компартментализованную печень или часть печени для лечения любого заболевания, в котором генотерапия была использована в данной области техники. Например, в способе по настоящему документу печень (или другая ткань или орган) может быть компартментализована для доставки и лечения заболеваний и состояний, включая, без ограничения, компартментализацию для доставки фактора VIII для лечения гемофилии А; для доставки фактора IX для лечения гемофилии В; для доставки α (альфа)-1-антитрипсина для лечения дефицита α (альфа)-1-антитрипсина; для доставки глюкоза-6-фосфатазы- α для лечения болезни накопления гликогена (GSD) Ia типа; для доставки G6PT для лечения GSD Ib типа; для доставки кислой α -глюкозидазы для лечения GSD II типа (Помпе); для доставки α -L-идурунидазы для лечения мукополисахаридоза (MPS I); для доставки сульфамидазы для лечения MPS IIIA; для доставки α -N-ацетилглюкозаминидазы (NaGlu) для лечения MPS IIIB; для доставки β -глюкуронидазы для лечения MPS VII; для доставки α -галактозидазы А для лечения болезни Фабри; для доставки глюкоцереброзидазы для лечения болезни Гаучера; для доставки кислой сфингомиелиназы для лечения синдрома Ниманна-Пика; для доставки орнитинтранскарбамилазы (OTC) для лечения дефицита OTC; UDP-глюкоронизилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) для лечения синдрома Криглера-Найяра; рецептора LDL для лечения семейной гиперхолестеринемии; фенилаланин гидроксилазы для лечения фенилкетонурии; металлопротеазы (MMP1 или MMP8); u-PA, антагониста TIMP или молекул анти-HSC для лечения фиброза печени; анти-ROS молекулы для лечения ишемически-реперфузионного повреждения печени; предшественника проинсулина или транскрипционных факторов для β -клеточной трансдифференциации для лечения сахарного диабета, интерферирующей РНК против вирусной РНК для лечения гепатита В; интерферирующей РНК против вирусной РНК для лечения гепатита С; p53 для лечения рака печени; IFN- β или других противовоспалительных цитокинов для лечения рассеянного склероза; интерферона- α для лечения индуцированного гепатита; или липопротеинлипазы для лечения дефицита липопротеинлипазы (LPLD); или антиангиогенного агента, такого как эндостатин или ангиостатин для лечения рака, но не ограничиваются ими.

Способ доставки нуклеиновой кислоты с использованием предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства может быть осуществлен на любом субъекте-млекопитающем. Размер устройства, в том числе длина лапароскопического доступа и/или зажимающей части, может быть отрегулирован для конкретного субъекта. Как правило, устройство выполнено с возможностью регулироваться, и может быть приспособлено к разным субъектам. Примеры таких субъектов включают мышей, крыс, собак, коров, свиней, овец, коз, лошадей и людей, но не ограничиваются ими. В частности, предусмотренные в настоящем документе способы могут быть осуществлены на субъектах-людях. В частности, способ может быть осуществлен на субъектах людей, являющихся детьми в возрасте до 18 лет, таких как дети грудного, преддошкольного и дошкольного возраста. В некоторых примерах способ может быть осуществлен *in utero* на плоде. Поскольку способ обеспечивает устойчивую и продолжительную экспрессию трансгенного продукта на высоком уровне, способ может быть использован для различных применений, включая, но не ограничиваясь медицинскими применениями, в том числе применениями для замены дефектного продукта гена или применениями для экзогенного введения терапевтического агента; получением органов для трансплантации; продукцией терапевтических белков в трансгенных животных (например, биореакторы); и в сельскохозяйственных или ветеринарных применениях, а также в промышленных применениях.

Способ с использованием ленточного зажимающего устройства для компартиментализации ткани, или органа, или их участка для доставки молекулы нуклеиновой кислоты может быть осуществлен на субъекте однократно или может быть осуществлен много раз. Например, ленточное зажимающее устройство может быть перемещено в процессе курса лечения для осуществления доставки в различные целевые точки, в частности, когда необходимо достичь высоких уровней трансдукции или экспрессии во всех участках ткани или органа. Альтернативно, вместо перемещения ленточного зажимающего устройства способ может быть осуществлен вместе с применением инъекционного устройства, которое можно перемещать во время лапароскопического хирургического вмешательства и/или с помощью которого можно иным образом осуществлять доставку в равные точки в пределах зажатой или компартиментализованной области ткани или ее участка. В таких примерах, способ обычно повторяют в течение минут, часов или дней после первого применения способа.

В других примерах способ можно повторить через недели, месяцы или годы после первого применения.

Описание стадий способа и различные иллюстративные варианты его воплощения, не носящие ограничительного характера, предусмотрены в нижеследующих подразделах.

а. Компартиментализация ткани или органа с использованием ленточного зажимающего устройства.

В предусмотренных в настоящем документе способах предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство применяют для зажатия ткани, органа или их участка во время малоинвазивного хирургического вмешательства для осуществления компартиментализации ткани, органа или их участка путем их изоляции от сосудистой системы. В некоторых примерах в зависимости от конкретной ткани, или органа, или их участка компартиментализация также дополнительно достигается путем изоляции от системы протоков и/или лимфатической системы. Компартиментализация предшествует введению выбранного агента, и зажим не будет снят для восстановления сосудистой циркуляции в органе или его части до окончания периода времени, достаточного для обеспечения поглощения клетками выбранного агента.

Любая ткань, или орган, или их участок могут быть зажаты с помощью ленточного зажимающего устройства для доставки нуклеиновых кислот в компартиментализованную область, при условии, что они могут быть доступны квалифицированному врачу или хирургу в малоинвазивных хирургических способах, и ленточное зажимающее устройство может быть помещено вокруг ткани, или органа, или их участка для натяжения гибкой ленты и надувания баллона. Такие ткани или органы включают печень, легкое, ЦНС (головной или спинной мозг), периферическую нервную систему (например, нерв), поджелудочную железу, желчный пузырь, эндокринные железы (гипофиз, надпочечники, щитовидная железа и т.п.), органы сердечно-сосудистой системы (например, сердце и кровеносные сосуды), кожу, мочеполовые органы (почки, матку, шейку матки, предстательную железу, мочеиспускательный канал), органы дыхательной системы (например, легкие или дыхательные пути), кости, мышцы и кишечник, но не ограничиваются ими. Этот список не претендует на то, чтобы быть исчерпывающим, поскольку специалисту в данной области техники известны дополнительные целевые органы и их участки. В конкретных примерах, ленточное зажимающее устройство используется для компартиментализации печени или ее участка для доставки нуклеиновых кислот.

Обычно, ткань, или орган, или их участок, зажимаемые и компартиментализуемые согласно способу, описанному в настоящем документе, представляют собой ткань, или орган, или их участок, которые могут быть изолированы от сосудистой циркуляции на период времени, достаточный, чтобы практически весь доставляемый агент был поглощен паренхимными клетками. В конкретных примерах в настоящем документе, предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство удерживается на ткани или органе, или их участке для поддержания компартиментализации органа или его участка в течение по меньшей мере 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 мин либо дольше. Обычно, зажатие и

компартиментализация продолжают по меньшей мере 20 мин, но не дольше 60 мин. Например, ленточное зажимающее устройство удерживается для компартиментализации органа или его участка, такого как печень или ее участок, в течение по меньшей мере 30 мин и обычно не дольше 60 мин. Таким образом, в зависимости от конкретного доставляемого агента компартиментализация поддерживается в условиях, которые могут привести к ишемии ткани органа или ее участка, в течение короткого периода времени. Следовательно, орган или его участок, используемые в способах по настоящему документу, выдерживают периоды короткой ишемии.

Способ может быть осуществлен с использованием малоинвазивных хирургических процедур, таких как лапароскопия. Ленточное зажимающее устройство используется для зажатия паренхимы ткани, или органа, или их участка с целью компрессии кровеносных сосудов, артерий, протоков или лимфатических сосудов и остановки потока крови в область, долю, секцию или сегмент ткани или органа. Для использования в малоинвазивных хирургических вмешательствах ленточное зажимающее устройство может быть применено к ткани, или органу, или их участку, как описано в настоящем документе со ссылкой на фиг. 6A-6F. Как обсуждалось выше со ссылкой на фиг. 6A, перед введением зажима в порт или канюлю для эндоскопического доступа (например, лапароскопический доступ или другой тип малоинвазивного хирургического вмешательства), зажимающее устройство выполнено таким образом, что гибкая лента лежит горизонтально на дистальном конце вытянутой поверхностной детали, баллон сдут, и переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты переведен в его верхнее положение 23b. В этом положении зажимающая часть и футляр могут быть введены через порт, в то время как ручка остается снаружи порта для манипулирования гибкой лентой и баллоном.

Точное расположение порта, через который вводится ленточное зажимающее устройство, зависит от конкретной целевой ткани или органа, подлежащих компартиментализации для доставки нуклеиновой кислоты. Например, лапароскопические процедуры могут быть использованы для зажатия ткани или органа в брюшной полости, включая, например, печень, поджелудочную железу, желчный пузырь, селезенку, желудок или репродуктивные органы. В качестве примера, на фиг. 8A-8C изображена иллюстративная схема лапароскопического хирургического вмешательства для зажатия печени или ее участка. Как показано на фиг. 8A-8C, ленточное зажимающее устройство 10 и инъекционное устройство могут быть использованы в многопортовых лапароскопических процедурах. Например, лапароскопическая процедура может представлять собой многопортовую процедуру, в которой используется четыре порта, представленные в виде черных кругов на фиг. 8A-8C. Четыре порта могут быть расположены в различных областях брюшной полости в зависимости от конкретной целевой ткани, подлежащей компартиментализации для доставки молекулы нуклеиновой кислоты. В качестве примера, для компартиментализации и доставки молекулы нуклеиновой кислоты в печень четыре порта могут быть расположены в эпигастральной области, умбиликальной области, проксимальной левой люмбальной области и дистальной левой люмбальной области (см., например, фиг. 8A-8C). Расположение четырех портов, изображенное на фиг. 8A-8C, представляет собой общее изображение области, в которой может быть расположен порт. Точное положение и расположение могут варьировать и будут зависеть от любого одного или нескольких факторов, включая, но не ограничиваясь ими, тип процедуры, расположение ткани и количество используемых лапароскопических инструментов.

В частности, на фиг. 8A-8C показана брюшная полость в виде различных схематических изображений, иллюстрирующих расположение четырех лапароскопических портов на примере печени для типичной лапароскопической процедуры с применением ленточного зажимающего устройства, описанного в настоящем документе. Процедуры могут быть осуществлены вместе с инъекционным устройством, также выполненным для малоинвазивных хирургических вмешательств, таких как лапароскопические процедуры, как описано далее. Порт, расположенный в эпигастральной области, находится непосредственно над участком печени, подлежащим зажатию. Предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство может быть введено в эпигастральный порт во время лапароскопической процедуры. Порт, расположенный в умбиликальной области, непосредственно под эпигастральной областью, может быть использован, например, для лапароскопа. Порт, расположенный в левой люмбальной области, проксимально по отношению к печени, находится ниже печени и ниже эпигастрального порта. Проксимальный левый люмбальный порт может быть использован для других хирургических инструментов, необходимых для проведения хирургического вмешательства. Например, он может быть использован для введения инъекционного устройства в брюшную полость, такого как, например, любой шприц или игла. Положение проксимального левого люмбального порта можно определить, основываясь на размере и длине инъекционного устройства и расположении зажатой ткани. Например, проксимальный левый люмбальный порт может быть расположен таким образом, что он находится в достаточной близости от целевой ткани, например, печени, чтобы с помощью инъекционного устройства, введенного через порт, такого как инъекционное устройство шприц, описанное в настоящем документе, осуществить доставку терапевтического агента в зажатую область. Порт, расположенный в левой люмбальной области, дистально по отношению к печени, может быть использован с хирургическим инструментом, предназначенным для захвата и перемещения целевой ткани, например, печени, например, щипцами или пинцетом. Положение дистального левого люмбального порта можно определить, основываясь на размере и длине

захватывающего устройства и расположения зажатой ткани.

Глубина, на которую вводится в порт ленточное зажимающее устройство, может изменяться в ходе хирургической процедуры. Например, хирург может постоянно регулировать длину устройства внутри брюшной полости, пока не будет достигнута надлежащая визуализация и не будет произведено зажатие нужной части ткани, или органа, или их участка (например, печени или ее участка). Кроме того, длина устройства внутри тела, например, в брюшной полости человека во время лапароскопических процедур может варьировать в зависимости от анатомических параметров субъекта, подвергаемого процедуре (например, возраст, вес, рост). Кроме того, хирург может определять и регулировать количество инсуффляции, такой как инсуффляция брюшной полости, в зависимости от того, насколько хорошо хирургом может быть визуализирована полость изнутри для расположения устройств, что может потребовать ввести устройства в полость тела на большую или меньшую длину для достижения успешного зажатия и компартментализации ткани, или органа, или их участка (например, печени или ее участка).

После введения в порт, такой как лапароскопический порт, вблизи ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию, ленточное зажимающее устройство может быть отрегулировано для осуществления зажатия ткани или ее участка. Например, как описано со ссылкой на фиг. 6B, переключатель натяжения/ослабления натяжения ленты 23a может быть перемещен в нижнее положение с целью регулировки, например, ослабления натяжения гибкой ленты. Колесо для натяжения ленты 21 может быть повернуто по часовой стрелке: для выдвижения ленты вперед таким образом, чтобы образовалась петля в зажимающей части устройства на дистальном конце удлиненной поверхностной детали.

Как описано в другом месте в настоящем документе, степень поворота колеса для натяжения ленты, и, следовательно, длину участка ленты, выдвигающегося из футляра для образования петли, можно определить на основании того, чтобы в петлю помещались зажимаемые ткань, или орган, или их участок. Для осуществления способа доставки генов высота петли должна быть достаточна, чтобы область ткани, достаточная для осуществления доставки и инъекции доставляемого агента, могла быть помещена в петлю. Например, петля регулируется таким образом, что может быть зажато от или примерно от 5 г и 50 г ткани, такой как печень 501. В качестве примера для печени, например, печени взрослого человека, на расстоянии от или примерно от 1 до 5 см, как правило, 2 см от края печени ширина печени составляет или составляет примерно от 5 до 10 см, обычно, ширина составляет 7 см и толщина от 1 до 2 см, обычно, толщина составляет 1,5 см. Толщина печени увеличивается дальше от края, т.е. толщина печени увеличивается к центру печени. Как правило, когда ширина печени равна или равна примерно 10 см, толщина печени составляет или составляет примерно 3 см. Таким образом, чтобы осуществить зажатие от или примерно от 5 до 50 г печени 501, например, печени взрослого человека, высота петли должна быть от или примерно от 3 до 4 см, так что расширенная петля может быть размещена примерно на расстоянии от 1 до 5 см от края печени, как правило, на расстоянии или примерно на расстоянии от 1 до 3 см, обычно на расстоянии 2 см или примерно 2 см от края печени. В частности, высоту гибкой ленты регулируют до 3-4 см, так что в петлю помещается левая медиальная доля печени.

Как описано в настоящем документе со ссылкой на фиг. 6C, после регулировки гибкой ленты для образования петли нужного размера петля может быть расположена вокруг части целевой ткани, подлежащей зажатию. В некоторых случаях может быть необходимо мобилизовать участок ткани или органа, чтобы обеспечить доступ к этой области для осуществления зажатия. Например, связки, прикрепленные к ткани или участку, подлежащему зажатию, могут быть разрезаны, чтобы достаточная часть ткани, или органа, или их участка могла быть доступна для петли в зажиме. Например, благодаря тому, что печень сегментирована на самостоятельные единицы, компартментализация определенной доли, сегмента или их участка может быть достигнута с сохранением потока крови к другим сегментам. Для мобилизации может быть необходимо рассечение прикрепленных связок и/или других связанных желез. Процедуры и методы для мобилизации или изоляции различных долей или сегментов печени хорошо известны в данной области техники. Например, хвостовая доля, левая доля или левая медиальная доля достаточно сосудисто изолированы и доступны. Различия в анатомии печени между видами млекопитающих могут приводить к тому, что у одного вида конкретный участок или доля являются более подходящими для изоляции, чем у другого вида. Специалисту в данной области техники известны соответствующие доли у других животных, и он может определить долю или сегмент, подходящие для мобилизации или изоляции с целью компартментализации с использованием описанных в настоящем документе способов.

В конкретных примерах в настоящем документе компартментализации подвергаются хвостовая доля, левая доля или левая медиальная доля, или их участки. Если необходимо, для обеспечения доступа к области, которая может быть правильно компартментализована от сосудистой системы без повреждения или воздействия на другие области ткани или органа или окружающие структуры, может быть осуществлено стягивание или рассечение доли или сегмента печени от окружающих его связок. Например, хвостовая доля располагается позади сегмента IV и тесно связана с нижней полой веной и воротными венами. Мобилизацию хвостовой доли можно осуществить рассечением малого сальника и дорсальной связкой между хвостовой долей печени и полой веной. Левая доля печени может быть мобилизована путем рассечения левой треугольной связки. Аналогичные процедуры могут быть использованы для мобилизации соответствующих долей печени человека или другого субъекта.

Если необходимо, ткань, или орган, или их участок могут быть помещены в петлю в зажиме с использованием щипцов или пинцетов, роль которых могут исполнить лапароскопические инструменты. В такой конфигурации сдутый баллон обычно расположен под нижней частью ткани, а гибкая лента проходит над верхней частью ткани или органа. После помещения участка ткани или органа в петлю зажима размер зажима может быть отрегулирован, чтобы соответствовать участку ткани или органа, с помощью регулируемого футляра, например, с использованием головки регулировки футляра 31, как описано в настоящем документе со ссылкой на фиг. 6D. Как показано на фиг. 6E, зажатие ткани, или органа, или их участка может быть осуществлено путем перемещения переключателя натяжения/ослабления натяжения ленты 23b в верхнее положение и регулировки колеса для натяжения ленты таким образом, чтобы гибкая лента натянулась для уменьшения размера петли вокруг ткани, или органа, или их участка. Например, футляр может быть перемещен, и гибкая лента натянута таким образом, что она плотно обтягивает ткань, но создаваемая при этом сила зажатия не является слишком значительной или высокой.

Если необходимо, силу зажатия можно определить, используя процедуры, известные в данной области техники, например, используя датчик контроля натяжения. Может быть использован любой датчик контроля натяжения, с помощью которого можно напрямую или не напрямую измерить натяжение, приложенное к гибкой ленте. Датчик контроля натяжения может быть механическим или электронным, цифровым или аналоговым. Например, датчик контроля натяжения может иметь цифровой экран, на котором отображается количественное значение силы натяжения, приложенной к гибкой ленте. Устройство линейный аналоговый индикатор также может быть использовано в тех случаях, когда считывание данных происходит в виде линейного движения иглы по шкале натяжения на одной из сторон устройства. Показания также могут быть переданы на компьютер с помощью кабеля или беспроводной передачи. Датчик измерения натяжения может быть введен в порт отдельно во время малоинвазивного хирургического вмешательства или может быть выполнен с возможностью быть введенным вместе с ленточным зажимающим устройством. Например, датчик контроля натяжения может быть помещен в сегмент ленты, в результате чего можно осуществить прямое измерение натяжения в ленте. В качестве альтернативы, ленточное зажимающее устройство может быть выполнено с подвижной опорной поверхностью таким образом, что гибкая лента проходит над опорной поверхностью. В таком устройстве не прямое измерение натяжения гибкой ленты на ткани может быть основано на отклонении опорной поверхности.

Чтобы осуществить равномерную компрессию ткани или ее участка с целью компартментализации всей зажимаемой области, обычно также надувают баллон. Как описано в другом месте в настоящем документе, баллон можно надуть через линию надувания баллона с использованием любого внешнего источника, способного наполнить баллон до нужного размера и/или давления надувания баллона. Как описано в настоящем документе со ссылкой на фиг. 6F, надувание баллона приводит к тому, что баллон плотно прилегает и таким образом создает равномерное давление зажатия на зажимаемую область ткани, или органа, или их участка.

Степень надувания и, следовательно, равномерное давление, приложенное к ткани, может быть любым, при котором создаваемое давление приводит к остановке потока крови через всю секцию или участок зажатой ткани или органа. В пределах компетентности специалиста в данной области техники, такого как квалифицированный хирург, находится определение идеального давления, которое должно быть достигнуто для осуществления оптимальной компартментализации органа или его участка при минимизации повреждения ткани или травмы. Основываясь на нормальном физиологическом кровяном давлении, находящемся в диапазоне между 120 мм рт.ст. (систолическое давление) и 80 мм рт.ст. (диастолическое давление), безопасную и эффективную компартментализацию ткани или органа можно осуществить при значении давления надувания баллона в диапазоне от 50 до 300 мм рт.ст., например от 120 до 250 мм рт.ст., например от 200 до 250 мм рт.ст. Как правило, давление превышает систолическое кровяное давление, равное 120 мм рт.ст., что приводит к полному прекращению потока крови, но не является настолько высоким, чтобы произошло повреждение ткани. Давление в баллоне может быть измерено как показатель компрессии органа. Давление в мм рт.ст. можно определить, используя прибор для измерения давления, такой как цифровое устройство для измерения давления Cole Partner (например, Cole-Parmer®; Vernon Hills, IL) или другое аналогичное устройство, известное специалисту в данной области техники. Давление в баллоне можно контролировать или измерять во время хирургической процедуры. Например, изменения в давлении баллона могут являться показателями того, что зажимающее устройство было сдвинуто в субъекте, надувание баллона было осуществлено плохо или натяжение ленты иным образом было ослаблено. Чтобы гарантировать, что давление в баллоне поддерживается постоянным, во время хирургической процедуры устройство можно регулировать, контролируя давление в баллоне.

Достигнутые натяжение и давление, создаваемые ленточным зажимающим устройством для осуществления компартментализации ткани, или органа, или их участка, также можно контролировать любым способом, с помощью которого можно оценить поток крови к ткани или органу. Например, уменьшение или прекращение потока крови можно контролировать по цвету ткани; с помощью оксиметрии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) с использованием Индийских чернил или другого регистрируемого красителя; с использованием тканевого спектроскопа (TiSpec); перфузионной магниторезонансной визуализации, позитрон-эмиссионной томографии, спектроскопии в ближней инфракрасной области

спектра, оптической доплеровской томографии, ультразвука и других способов, известных специалисту в данной области техники.

После зажатия и, следовательно, компартментализации ткани, или органа, или их участка доставляемый агент вводят непосредственно в компартментализованную область. Таким образом, зажатие ткани, или органа, или их участка для осуществления компартментализации инициируют непосредственно перед доставкой доставляемого агента в ткань. Как обсуждается далее ниже, после доставки нуклеиновой кислоты, компартментализацию области от системной циркуляции до снятия ленточного зажимающего устройства поддерживают в течение заранее установленного времени.

b. Доставка молекулы нуклеиновой кислоты.

После зажатия или компартментализации ткани или органа доставляемый агент, содержащий целевую молекулу нуклеиновой кислоты, может быть доставлен в паренхиму в компартментализованную область ткани или органа. Как правило, в способах в настоящем документе доставляемый агент вводят сразу после начала компартментализации органа или его участка, например, в течение 10 мин или не более чем через 10 мин и обычно не более чем через 5 мин после начала компартментализации органа или его части. Например, доставляемый агент доставляют субъекту не более чем через 30 с, 1 мин, 2, 3, 4 или 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мин после начала компартментализации.

i. Инъекция доставляемого агента в паренхиму.

Как правило, используется непосредственное введение доставляемого агента в паренхиму. Любая нужная молекула нуклеиновой кислоты или доставляемый агент, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, могут быть доставлены в компартментализованную ткань, или орган, или их участок, и, в частности, в любые компартментализованные ткани или органы, или их участки, описанные в Разделе D. В частности, доставляемый агент вводят путем непосредственной инъекции в паренхиму ткани, в результате чего нуклеиновая кислота доставляется непосредственно в клетки в органе или ткани, или их участке. Например, в случае печени, целевыми паренхимными клетками являются гепатоциты, а непаренхимные клетки включают клетки сосудистого эндотелия, купферовские клетки и поддерживающие стромальные клетки. Непосредственная инъекция в паренхиму или интерстициальное пространство в сочетании с компартментализацией клеток ткани (например, сосудистая эксклюзия и изоляция), описанной выше, увеличивает частоту и эффективность поглощения доставляемого агента клетками ткани, минимизируя попадание доставляемого агента в общую систему циркуляции. Помимо увеличения частоты и эффективности поглощения доставляемого агента клетками ткани благодаря доставке в паренхиму также можно избежать контакта доставляемого агента с иммунными клетками.

Как правило, доставляемый агент предусмотрен в виде композиции. Примерами таких доставляемых агентов и композиций являются доставляемые агенты и композиции, описанные в Разделе D. Доставляемый агент может доставляться в фармацевтически приемлемом жидком или водном носителе. Доставляемый агент может быть введен непосредственно в паренхиму ткани, или органа, или их участка путем инъекции с использованием иглы или другого аналогичного устройства. Объем доставляемого агента в носителе, подлежащем доставке, составляет или составляет примерно от 0,5 до 100 мл, например от 0,5 до 50 мл, от 1 до 20 мл, от 5 до 50 мл или от 5 до 20 мл.

Например, в любом из способов доставки доставляемого агента, содержащего нуклеиновую кислоту, в компартментализованную область для доставки доставляемого агента, содержащего молекулу нуклеиновой кислоты, может быть использовано инъекционное устройство, содержащее доставляемый агент, и адаптированное для доступа через лапароскопический порт (см. фиг. 7 и 8А-8С). Инъекционное устройство может быть выполнено как часть ленточного зажимающего устройства или в виде отдельного устройства. Например, ленточное зажимающее устройство может быть адаптировано, или модифицировано, или сделано, чтобы быть совместимым с устройством для доставки с целью обеспечения более быстрой или более эффективной доставки доставляемого агента после сосудистой изоляции. Как правило, используется отдельное инъекционное устройство, обеспечивающее гибкость в ходе процедуры, благодаря чему доставка нуклеиновой кислоты в ткань не ограничена близостью расположения инъекционного устройства и ленточного зажимающего устройства или конфигурацией комбинированного устройства. Например, как показано на фиг. 7, доставляемый агент, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, может быть введен с помощью любого инъекционного устройства, известного специалисту в данной области техники, способного осуществить доставку агента в целевую ткань, например, инъекционного устройства 51. Устройство 51, как правило, содержит цилиндр шприца, содержащий резервуар для агента, поршень для контроля высвобождения и забора агента и инъекционную иглу для проникновения в целевую ткань. Как правило, используется отдельное инъекционное устройство, которое вводится в ходе малоинвазивного хирургического вмешательства через отдельный лапароскопический порт. Таким образом, инъекционное устройство выполнено для лапароскопического доступа. Примером инъекционного устройства, которое может быть использовано в способах компартментализации в настоящем документе, является лапароскопическое инъекционное устройство, описанное в Разделе E, и любое лапароскопическое инъекционное устройство, описанное в предварительной заявке на патент США номер 61/863888.

В настоящем документе доставляемый агент, доставляемый в ткань или клетку, представляет собой такой агент, который может быть захвачен резидентными клетками. Если необходимо, доставляемый

агент может быть модифицирован для увеличения проникновения или содействия проникновению в конкретную клетку. Например, в данной области техники известны модификации белка фибриллы капсомера аденовируса, делающие возможным прикрепление вирусного вектора к клеткам-мишеням для эффективного проникновения вируса (см., например, Campos et al. (2007) *Curr. Gene Ther.*, 7:189-204; Russell, W.C., (2009) *J. Gen. Virol.*, 90:1-20).

Доставке доставляемых агентов путем инъектирования в паренхиму можно способствовать, используя методы визуализации, которые дифференцируют паренхимную ткань и клетки от окружающих сосудистых и ассоциированных структур. Визуализацию можно осуществить непосредственно перед инъекцией, одновременно с инъекцией и/или после инъекции. Такие методы визуализации включают получение изображений методом ядерного магнитного резонанса (MRI), ультразвуковые методы и методы сонографии, включая доплеровскую сонографию, но не ограничиваются ими. Например, можно использовать B-flow, 3-D визуализацию или цветное доплеровское картирование. Если необходимо, контрастные агенты могут быть инъектированы для облегчения визуализации. Например, такие способы также можно использовать для минимизации возможности введения агента в просвет сосудистой системы или системы протоков.

В предусмотренных в настоящем документе способах, если необходимо, эффективность поглощения доставляемого агента клетками ткани можно увеличить, используя различные методы, известные специалисту в данной области техники. Понятно, что методики, которые увеличивают поглощение доставляемого агента, могут снизить время компартиментализации (обсуждалось выше), потому что будет требоваться меньше времени, чтобы достаточное количество доставляемого агента было захвачено клетками. Выбор конкретной методики может быть осуществлен опытным путем специалистом в данной области техники, и он зависит от конкретного доставляемого агента, который доставляется, способа введения (например, конкретная ткань или орган) и дозы или количества вводимого агента. В одном из примеров доставляемый агент может быть получен в виде композиции вместе с липидами, полимерными реагентами для трансфекции или другими агентами. В других примерах для увеличения доставки можно использовать физические способы. Примеры физических способов для увеличения доставки доставляемого агента включают способ "генной пушки", электропорацию, сонопорацию, давление или ультразвук, но не ограничиваются ими. Альтернативно для увеличения доставки гена *in vivo* с минимальным повреждением ткани фармацевтические композиции можно вводить, используя фемтосекундный инфракрасный лазер (LBGT technology).

В одном из примеров поглощение доставляемых агентов и, в частности, доставляемых агентов, которые представляют собой вирусы или вирусоподобные частицы, такие как аденовирус, может быть увеличено за счет присутствия различных агентов. Например, доставляемый агент можно вводить с агентом или соединением, который представляет собой транскрипционный энхансер вирус-специфического рецептора поверхности клеток. Такие агенты или соединения включают, например, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC). Ингибиторы HDAC включают соединения из класса гидроксамовых кислот, циклических тетрапептидов, бензамидов, электрофильных кетонов или алифатических кислот. Например, ингибиторы HDAC включают трихостатин А, вориностат (SAHA), белиностат (PXD101), LAQ824, панобиностат (LBH589), энтиностат (MS-275), C199, моцетиностат (MGCD0103), ромидепсин (истодакс), вальпроевую кислоту, PCI-24781, SB939, ресминостат, гивиноностат, CUDC-101, AR-42, CHR-2845, CHR-3996, 4SC-202, CG200745, кеветрин или трихостатин А (TSA), но не ограничиваются ими. Примером ингибитора HDAC является вальпроевая кислота, которая представляет собой транскрипционный энхансер аденовирусного рецептора CAR и терапевтического трансгена. Исследования показали, что поглощение аденовирусов увеличивается в присутствии вальпроевой кислоты (Segura-Pancheco et al. (2007) *Genet. Vaccines Ther.*, 5:10). В таких примерах, вирусный вектор получен в виде композиции вместе с агентом или без него. В примерах, в которых вирусный вектор получен в виде композиции без агента, агент или соединение транскрипционный энхансер доставляют перед доставкой доставляемого агента. Агент транскрипционный энхансер можно вводить в дозе, равной или равной примерно от 1 до 100 мг/кг, например, равной или равной примерно от 20 до 60 мг/кг, такой как 40 мг/кг. Дозы могут быть разделены и вводиться отдельно для достижения полной дозы. Например, цикл введения может составлять 1 раз в день, 2 раза, 3 раза, 4 раза или 5 раз в день. Частота введения может представлять собой ежедневное введение на протяжении по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7 дней или 2 недель.

Агент можно вводить любым способом введения, таким как подкожное, внутривенное, пероральное или местное введение. В конкретных примерах агент вводят непосредственно в паренхиму.

В некоторых примерах доставляемый агент получен в виде композиции вместе с носителем для доставки, который связывается с доставляемым агентом или образует комплекс с доставляемым агентом и опосредует проникновение в клетки. Примеры агентов включают катионные липосомы и липиды, липопротеины, синтетические полимеры или полипептиды, минеральные соединения или витамины, но не ограничиваются ими. Примеры полимеров включают поликатионы или полианионы. Например, доставляемый агент может быть получен в виде композиции вместе с полиамином, преципитатом фосфата кальция, гистоновым белком, протамином, полиэтиленамином, полилизинном, полиаргинином, полиорнитинном, DEAE декстраном, полибренном, комплексом полиамфолитов, спермином, спермидином, путрес-

цином, сывороточным альбумином человека, ДНК-связывающими белками, негистоновыми хромосомными белками, белками оболочки из ДНК-содержащих вирусов и полимерами N-замещенных глицинов.

Например, доставляемый агент может быть инкапсулирован в липиды или упакован в липосомы перед доставкой субъекту или в клетки, полученные из субъекта. Инкапсуляцию в липиды обычно осуществляют, используя липосомы, которые могут стабильно связывать или захватывать и сохранять нуклеиновую кислоту. Отношение доставляемого агента конденсированной нуклеиновой кислоты к препарату липидов может варьировать, но обычно будет составлять примерно 1:1 (мг ДНК:микромоль липидов), или может быть использовано больше липидов. Липосомные препараты включают катионные (положительно заряженные), анионные (отрицательно заряженные) и нейтральные препараты. Такие препараты хорошо известны специалисту в данной области техники и легко доступны. Например, примеры катионных липидов включают N[1-2,3-диолеилокси]пропил]-N,N,N-триэтиламмоний (DOTMA; доступный под торговым названием Lipofectin®); DDAB/DOPE и DOTAP/DOPE, но не ограничиваются ими. Анионные и нейтральные липосомы также являются легко доступными и могут быть получены из фосфатидилхолина, холестерина, фосфатидилэтаноламина, диолеилфосфатидил холина (DOPC), диолеилфосфатидил глицерина (DOPG), диолеилфосфатидил этаноламина (DOPE), как, например, коммерчески доступный препарат Avanti Polar Lipids. Липосомы включают многослойные везикулы (MLV), маленькие однослойные везикулы (SUV) или большие однослойные везикулы (LUC).

В некоторых примерах доставляемый агент может представлять собой наночастицу, которая содержит функциональную группу или агент направленного действия для дальнейшего содействия и усиления клеточной доставки агента, например, молекулу направленного действия, которая связывается с рецепторами, экспрессируемыми в клетках-мишенях. Функциональные группы или агенты направленного действия включают, например, фрагмент, обеспечивающий направленное взаимодействие с клеткой, который усиливает ассоциацию агента или комплекса с клеткой. Фрагмент, обеспечивающий направленное взаимодействие с клеткой, может представлять собой белок, пептид, липид, стероид, сахар, углевод, (не экспрессирующую) полинуклеиновую кислоту или синтетическое соединение, но не ограничивается этим. Например, сигналы, обеспечивающие направленное взаимодействие с клеткой, могут включать лиганды, которые усиливают связывание с рецепторами клеток. Такие лиганды включают инсулин, фактор роста (например, EGF или FGF), трансферрин, пептиды, которые включают последовательность RGD, но не ограничиваются этим. Другие фрагменты направленного взаимодействия включают химические группы, которые реагируют с тиольными, сульфгидрильными или дисульфидными группами на клетках, фолат и другие витамины, но не ограничиваются ими.

ii. Дозы и количества.

Количество или дозу вводимого доставляемого агента можно определить опытным путем, основываясь на конкретном применении и конкретном типе доставляемого агента (например, вируса). Доставка нуклеиновой кислоты в компартментализованную ткань или орган, такая как доставка, достигаемая с использованием предусмотренного в настоящем документе ленточного зажимающего устройства, может быть описана линейной кинетикой зависимости доза-ответ. Например, существует прямая корреляция между количеством вводимого доставляемого агента, например, вируса, такого как аденовирус или адеиноассоциированный вирус, или другой вирус, и продуцируемым трансгенным продуктом. Поскольку для получения терапевтического количества белка достаточно 40 геномов трансдуцированного вируса (см., например, Nathwani et al. (2002) Blood, 100:1662), используя доставку генов с компартментализацией, можно вводить более низкие количества вируса. Например, количество может представлять собой количество, достаточное для трансдукции клеток 40 геномами вируса на клетку, или большее количество. Способы компартментализации для доставки генов могут дополнительно увеличить число копий генома на клетку, и, тем самым, дополнительно усилить устойчивую экспрессию продукта при более низкой дозе по сравнению с существующими способами. Таким образом, используя способы компартментализации, можно добиться точной корреляции между количеством инъецируемых частиц, количеством геномов внутри клеток и количеством экспрессируемого белка.

Обычно, используя способы компартментализации для доставки нуклеиновых кислот, можно вводить значительно меньшее количество доставляемого агента по сравнению с существующими способами для достижения оптимальной доставки молекулы нуклеиновой кислоты, такой как молекула терапевтической нуклеиновой кислоты. Кроме того, количество вводимого доставляемого агента можно контролировать благодаря линейной взаимосвязи между дозой доставляемого агента и количеством продуцируемого терапевтического продукта. В результате, используя способы по настоящему документу, можно вводить до 100 раз меньше или меньше доставляемого агента по сравнению с внутривенным введением того же самого доставляемого агента. Например, количество вводимого доставляемого агента в способах в настоящем документе может быть в 10 раз, 100 раз, 200 раз, 300 раз, 400 раз, 500 раз, 600 раз, 700 раз, 800 раз, 900 раз, 1000 раз, 5000 раз, 10000 раз меньше или еще меньше по сравнению с количеством того же самого доставляемого агента, который вводят внутривенно в целевой орган или ткань. Определение конкретного количества доставляемого агента, вводимого в способах согласно настоящему документу, основываясь на конкретном доставляемом агенте, молекуле нуклеиновой кислоты и заболевании или состоянии, которое подвергается лечению, находится в пределах компетентности специалиста в данной

области техники.

В частности, доза или количество доставляемого агента, который вводится в компартментализованную ткань или орган, являются такими, что полученный уровень белкового продукта позволяет получить терапевтический или профилактический эффект. Как правило, количество представляет собой такое количество, с помощью которого в способах компартментализации для доставки нуклеиновых кислот указанный уровень поддерживается на протяжении по меньшей мере 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 20, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96 месяцев, 10 лет, 15 лет или дольше. Поскольку существует линейная взаимосвязь между вводимым доставляемым агентом и количеством продуцируемого продукта, такие дозы может определить специалист в данной области техники. Соображения, касающиеся определения дозы, могут включать конкретную генетическую терапию и терапевтический продукт, период полувыведения белкового продукта, промотор, используемый для экспрессии продукта трансгена, конкретный доставляемый агент и другие аналогичные факторы.

Когда доставляемый агент представляет собой невирусную нуклеиновую кислоту, эффективная доза (количество) ДНК или РНК находится в диапазоне от примерно или от 0,005 мг/кг массы тела до примерно или до 50 мг/кг массы тела. Обычно, доза составляет примерно от или от 0,005 мг/кг до примерно или до 20 мг/кг или больше, обычно примерно от или от 0,05 мг/кг до примерно или до 5 мг/кг. Например, для невирусной нуклеиновой кислоты (например, плазида, оголенная ДНК, миРНК, мкРНК или антисмысловая нуклеиновая кислота) доставляют от 0,01 до 2000 мг, например от 0,05 до 1500 мг, от 1 до 1000 мг, от 10 до 1500 мг или от 100 до 1000 мг.

Когда доставляемый агент представляет собой вирус, такой как аденовирус или аденоассоциированный вирус, или другой вирус, дозы, как правило, предусмотрены в виде числа вирусных частиц (vp) или бляшкообразующих единиц (БОЕ), и дозы обычно составляют меньше 1×10^{12} частиц или 1×10^{12} БОЕ, и обычно находятся в диапазоне от примерно или от 10 до 1×10^{12} частиц, от 10 до 1×10^6 частиц, от 1×10^3 до 1×10^{12} частиц, таком как от 1×10^6 до 1×10^{10} частиц или от 1×10^7 до 1×10^9 частиц, или в диапазоне от примерно или от 10 до 1×10^{12} БОЕ, от 10 до 1×10^6 БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^{12} БОЕ, таком как от 1×10^6 до 1×10^{10} БОЕ или от 1×10^7 до 1×10^9 БОЕ. Могут требоваться более низкие или высокие дозы, чем указанные выше. Определенные доза и схема лечения для любого конкретного субъекта или пациента могут зависеть от различных факторов, в том числе от конкретной генетической терапии и ее терапевтического продукта, активности определенного соединения или агента, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарств, тяжести и течения заболевания, состояния или симптомов, предрасположенности субъекта или пациента к заболеванию, состояния или симптомов, способа введения и решения лечащего врача. Определение точной дозы находится в пределах компетентности лечащего врача, специалиста в данной области техники.

Способы титрования вирусов с целью получения их композиций и/или определения количества дозы хорошо известны специалисту в данной области техники. Например, титры можно определить с помощью анализа OD_{260} , в котором измеряется концентрация вирусной ДНК и белка. Для проведения такого анализа требуется очищенный вирусный материал, поскольку сыворотка и другие факторы, содержащиеся в среде для выращивания вирусов, могут влиять на показания оптической плотности. Например, вирус можно очистить с помощью зонального центрифугирования, используя градиент плотности CsCl, или другими способами, известными специалисту в данной области техники. Как правило, делают разведения вирусов. Значение оптических единиц частиц (опу) или вирусных частиц (vp) на мл можно определить по поглощению. Например, для аденовируса vp/мл определяют, умножая $1,1 \times 10^{12}$ на поглощение OD_{260} и кратность разведения вируса. В анализе OD_{260} не различают живые и мертвые вирусы. В другом примере титр можно определить с помощью анализа бляшкообразования, используя стандартные методики, известные специалисту в данной области техники. Как правило, клетки, которые могут быть выращены в виде монослоя, например, клетки 293, высевают с умеренно высокой плотностью (например, составляющей или составляющей примерно или больше 70%) с последующим инфицированием их вирусным материалом с различной кратностью разведений. По прошествии времени, достаточного для инфекции и трансдукции клеток, к клеткам добавляют раствор агарозы. Бляшки, которые образуются в результате лизиса клеток, видны на протяжении нескольких дней и на протяжении до 10 дней могут быть посчитаны (как правило, с использованием красителя, который позволяет отличить области бляшек). Титр рассчитывают как бляшкообразующие единицы (БОЕ) на мл, разделяя число бляшек на кратность разведения. В дополнительном примере, можно использовать анализ конечных разведений. Этот анализ аналогичен анализу бляшкообразования, за исключением большего числа используемых разведений (обычно от 10^{-3} до 10^{-10}). Также, вместо добавления верхнего слоя агарозы для идентификации бляшек планшеты с инфицированными клетками визуализируют вручную под микроскопом для идентификации лунок с цитопатическим эффектом (CPE). Чтобы определить конечное разведение, лунки планшета можно посчитать, основываясь на методе Спирмена-Кербера.

Схема дозирования для лечения может представлять собой режим однократных инъекций или режим многократных инъекций. Частота дозирования может зависеть от вводимого агента, прогрессирующего заболевания или состояния у субъекта и других соображений, известных специалисту в данной об-

ласти техники. Например, доставляемые агенты или композиции могут доставляться 1 раз или могут доставляться путем многократных введений, например, по меньшей мере, или примерно, или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 введений. В ходе лечения может быть использован единый сайт для введения (целевой сайт) или может быть использовано множество целевых сайтов. Например, доставку доставляемого агента можно осуществить в виде однократной инъекции в целевой сайт, или можно осуществить в виде повторных инъекций в целевой сайт. В качестве примера, в лечении заболевания легких, такого как муковисцидоз, может быть необходимым по меньшей мере в 25, 50, 75, 80, 85, 90 или 95% легких делать многократные инъекции для достижения достаточной продукции трансгена и/или функционального улучшения у субъекта. Таким образом, можно использовать множество сайтов для инъекции. Повторные инъекции можно осуществлять последовательно, например, непосредственно после первой инъекции, или можно отложить на минуты, часы, дни или годы. В некоторых примерах доставляемый агент вводят больше чем в одно место в органе или его части, особенно, в случае высоких уровней трансдукции. Например, в некоторых вариантах воплощения, в дополнение к первому сайту введения композицию, содержащую доставляемый агент, вводят в другой сайт или место. Другой сайт или место могут находиться в месте, прилегающем или расположенном около первого сайта введения в той же области или части ткани-мишени, или могут находиться в месте, удаленном от первого локуса, но в том же самом органе-мишени (например, разные доли или области печени или легких).

с. Прекращение/снятие компартментализации.

После доставки доставляемого агента компартментализация ткани, или органа, или их участка поддерживается на протяжении периода времени, достаточного, чтобы обеспечить поглощение доставляемого агента и/или минимизировать попадание доставляемого агента в общую систему циркуляции. Например, компартментализация продолжается достаточное время, чтобы обеспечить проникновение доставляемого агента в клетку и при этом избежать попадания в общую систему циркуляции. Эффект этой компартментализации означает, что токсичность и иммунная активация минимизированы. Обычно, компартментализация ткани или органа, или их участков поддерживается с целью ограничения, минимизации или избегания токсичности и иммунной активации (например, которые оценивают по локальной или системной экспрессии цитокинов, воспалительным инфильтратам, таким как инфильтраты нейтрофилов и лимфоцитов, и/или тканевым ферментам). Определение опытным путем точного периода времени для поддержания компартментализации, основываясь на факторах, которые включают конкретный вводимый доставляемый агент, целевые ткань, или орган, или их участок, субъекта, подвергаемого лечению, или конкретное применение, находится в пределах компетентности специалиста в данной области техники.

Оптимальная продолжительность компартментализации может зависеть от разнообразных факторов, которые включают конкретный орган или ткань, или их участок, доставляемый агент и конкретный способ, используемый для доставки. Например, различные резидентные клетки ткани или органа обладают разной способностью к эндоцитозу и кинетикой внутриклеточного поглощения доставляемого агента. На эту функцию эндоцитоза может влиять, или она может зависеть от конкретного доставляемого агента. Например, для доставляемого агента, который представляет собой вирусный вектор, такой как аденовирус, кинетика аденовирусной инфекции начинается со связывания и взаимодействия с его рецепторами, которыми для подгрупп аденовирусов A, C-F является рецептор вируса Коксаки B Ad (CAR). Связывание с первичным рецептором опосредует эндоцитоз ассоциированного вируса. В течение 1 мин после трансдукции обычно примерно 2% вируса оказывается внутри клеток. Распакованный аденовирус попадает в цитозоль при высвобождении эндосомального содержимого в цитоплазму. В течение 30 мин или до 30 мин после трансдукции примерно 80% вируса оказывается внутри клеток. При дальнейшей распаковке капсид транспортируется через цитоплазму, где он, в конечном итоге, доставляет вирусную ДНК в клеточное ядро. В течение 60 мин или до 60 мин после трансдукции все трансгены доставляются в ядро.

Кроме того, оптимальная продолжительность сосудистой компартментализации может зависеть от толерантности органа или ткани либо их участков и их резидентных клеток к условиям ишемии и является одним из условий, учитываемых в способах в настоящем документе. Некоторые органы или ткани обладают меньшей толерантностью к условиям ишемии по сравнению с другими. Например, гепатоциты обычно дольше сохраняют жизнеспособность, чем нейроны или кардиомиоциты, при сосудистой изоляции. Печень обычно толерантна к нарушению кровотока до или больше 60 мин (Abdalla et al. (2004) Surg. din. N. Am, 84:563-585). Для почек сосудистую изоляцию можно осуществить на протяжении заранее установленного времени, чтобы практически все нуклеиновые кислоты были захвачены клетками ткани. Почки, как правило, толерантны к периодам ишемии до 2 ч, но обычно не больше 1 ч или не больше 30 мин (Hoffman et al. (1974) AMA Arch. Surg., 109:550-551; Thompson et al. (2006) J. Urology, 177:471-476). Мышцы толерантны к ишемии на протяжении периода времени до 4 часов (Blaisdell F.W. (2002) Cardiovascular Surgery, 10:620-630). Специалист в данной области техники может контролировать и оценивать ткань или орган для определения периода времени, при котором достигается достаточное поглощение клетками, минимизируется попадание в системную циркуляцию и не происходит ишемии, или приемлемая для органа или его части ишемия является обратимой или восстановимой. Например, для построения карты окисления органа или ткани либо их участков "в реальном времени" можно использовать гипер-

спектральную визуализацию (HSI) с цифровой обработкой света (DLP®) (Best et al. (2011) Proc SPIE, 7932, 793202).

В конкретных примерах, в способах в настоящем документе компартиментализация органа или ткани либо их участков продолжается больше 15 мин. Например, период времени для поддержания компартиментализации органа или ткани, или их участков, как описано в настоящем документе выше, составляет по меньшей мере, или по меньшей мере примерно, или до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 или 120 мин после инициации компартиментализации и/или введения доставляемого агента. Понятно, что период времени для поддержания компартиментализации может быть короче 15 мин в присутствии агентов, которые облегчают поглощение или проникновение. Таким образом, в примерах в настоящем документе, период времени для поддержания компартиментализации органа или ткани либо их участков составляет по меньшей мере, или по меньшей мере примерно, или до 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 мин или больше. В некоторых вариантах воплощения компартиментализация поддерживается на протяжении по меньшей мере примерно 30 мин или до 30 мин. Обычно, в любом из способов в настоящем документе, компартиментализация органа или ткани либо их участков продолжается не больше 60, например больше 15, но меньше 60 мин.

Например, в примерах в настоящем документе, в которых печень или ее часть компартиментализуют способами по настоящему документу, период времени для поддержания компартиментализации печени составляет по меньшей мере, или по меньшей мере примерно, или до 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или 60 мин после инициации компартиментализации и/или введения доставляемого агента. Обычно, в любом из способов в настоящем документе, компартиментализация печени или ее части продолжается не больше 60 мин, например по меньшей мере или по меньшей мере примерно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, но меньше чем 60 мин. Например, компартиментализация может продолжаться от или примерно от 15 до 60 мин, от 15 до 50 мин, от 15 до 40 мин, от 15 до 30 мин, от 20 до 60 мин, от 20 до 40 мин и обычно продолжается на протяжении примерно или приблизительно 30 мин.

В некоторых примерах в настоящем документе, способ, предусмотренный в настоящем документе, может дополнительно включать удаление из органа или его участка, или из хирургического поля внеклеточного доставляемого агента (т.е. той части доставляемого агента, которая была введена, но не захвачена клетками компартиментализованного органа или его участка). Стадия удаления может включать абсорбцию, всасывание или промывание, так чтобы после того как сосудистая циркуляция в органе или его части будет восстановлена, в общую циркуляцию попадет небольшое количество доставляемого агента, или доставляемый агент не попадет в общую циркуляцию совсем. Таким образом, стадию удаления осуществляют перед восстановлением сосудистой циркуляции в органе или его участке.

После периода компартиментализации компартиментализацию органа или его участка прекращают. Это осуществляют путем восстановления связи ткани, или органа, или их участка с общей системой циркуляции после удаления зажима. Например, компартиментализация, осуществленная с помощью ленточного зажимающего устройства, может быть прекращена путем сдувания баллона, передвижения переключателя натяжение/ослабление натяжения ленты в нижнее положение для ослабления натяжения натянутой гибкой ленты и поворота колеса для натяжения ленты по часовой стрелке для ослабления натяжения гибкой ленты в ее провисающем положении. Ткань или орган далее могут быть удалены из зажимающей части, и зажимающее устройство целиком может быть удалено из порта. В пределах компетентности квалифицированного лечащего врача аккуратно удалить устройство, аппарат или прекратить применять методику, которые применяли, чтобы блокировать кровоток в ткань, или орган, или их участок, так чтобы не произошло повреждения подлежащей ткани, сосудов, вен, артерий или протоков. Например, давление зажима на паренхиму можно аккуратно понижать, чтобы контролировать восстановление кровотока ткани, органа или его участка.

2. Резекция и трансплантация.

Предусмотренное в настоящем документе ленточное зажимающее устройство может быть использовано во время любых лапароскопических хирургических вмешательств, таких как хирургическое вмешательство по поводу резекции ткани или трансплантационное хирургическое вмешательство. Как правило, резекционное хирургическое вмешательство включает хирургическое удаление всего органа, всей ткани или структуры, или их участков, в том числе опухолей, злокачественных новообразований или других новообразований или аномалий, таких как патологические изменения окружающей ткани. Может быть осуществлена резекция любой ткани, органа или их участка, если участок или вся ткань или орган подлежат удалению. Например, может быть осуществлена резекция ткани печени, предстательной железы, почки, кишки, легкого, селезенки, кишечника, желудка, поджелудочной железы, репродуктивных органов и любой другой ткани или органа, вся ткань или участок которых подлежит удалению. Например, предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство может быть использовано во время резекции печени. Резекция печени может быть наиболее эффективным способом радикального лечения опухолей и новообразований печени.

Предусмотренное в настоящем документе устройство может быть использовано во время лапароскопического трансплантационного хирургического вмешательства. Трансплантационное хирургическое вмешательство, как правило, включает удаление, т.е. резекцию всей ткани всего или органа, или их уча-

стков у донора, и перемещение удаленной ткани или органа, или их участков реципиенту. Может быть осуществлена трансплантация любой ткани или органа, если есть донор и реципиент, включая, но не ограничиваясь ими, печени, предстательной железы, почки, кишки, легкого, селезенки, кишечника, желудка, поджелудочной железы, репродуктивных органов и любой ткани или органа, если часть ткани или органа или вся ткань или орган подлежат удалению у донора и перемещению реципиенту. В одном из примеров предусмотренное в настоящем документе устройство может быть использовано во время процедуры трансплантации органа, например, лапароскопической донорской нефрэктомии, например, процедуры по трансплантации почки, в которой почку удаляют у донора и трансплантируют реципиенту. Обычно, во время резекционного хирургического вмешательства или трансплантационного хирургического вмешательства зажим может быть наложен на любой участок целевой ткани или органа, и далее может управляться оператором, что позволяет осуществить резекцию ткани или органа различных размеров.

3. Другие процедуры.

Предусмотренное в настоящем документе зажимающее устройство может быть использовано в любых других типах малоинвазивных хирургических вмешательств, которые требуют зажатия ткани, или органа, или их участка. Примеры процедур включают диссекцию, гистерэктомию, аппендэктомию, холецистэктомию (для лечения камней в желчном пузыре), бариатрическую хирургию, например, шунтирование желудка, бандажирование желудка, лапароскопические хирургические вмешательства по поводу эндометриоза, герниопластику, лапароскопические хирургические вмешательства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как болезнь Крона, колоректальный рак, дивертикулит, семейный полипоз, недержание кала, пролапс прямой кишки, неспецифический язвенный колит, полипы толстой кишки, хронический тяжелый запор, а также любые другие малоинвазивные хирургические вмешательства, в которых ткань, или орган, или их участок могут быть зажаты.

D. Доставляемые агенты и их композиции

Доставляемый агент для применения для доставки в компартментализованную ткань или орган с использованием способа компартментализации для доставки нуклеиновых кислот, описанного в Разделе C, может представлять собой любую желательную молекулу нуклеиновой кислоты, или носитель, конструкцию или комплекс, содержащий любую молекулу нуклеиновой кислоты. В частности, доставляемый агент представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты или включает молекулу нуклеиновой кислоты, которая имеет желательную функцию или которая кодирует выбранный полипептид с желательной функцией. Доставляемый агент может представлять собой ДНК (например, двухцепочечную кольцевую или линейную ДНК), РНК, рибозим или аптамер. Также доставляемый агент может быть в любой форме, в том числе в виде оголенной ДНК, микроРНК, малой интерферирующей РНК или антисмысловой нуклеиновой кислоты, но не ограничиваются ими. Доставляемый агент может быть предусмотрен в виде конструкции, содержащей гетерологичную молекулу нуклеиновой кислоты. Существует целый ряд конструкций, известных специалисту в данной области техники, для доставки нуклеиновых кислот в клетки, либо *in vitro*, либо *in vivo*. Такие конструкции включают системы доставки на основе вирусов и невирусные системы доставки. Например, доставляемый агент может представлять собой конструкцию, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, которая доставляется в наночастице (например, в наночастице направленного действия или радиоактивно меченой наночастице), плазмиде или векторе (например, вирусный вектор или вектор экспрессии). Такие конструкции хорошо известны в данной области техники и легко могут быть приспособлены для применения с композициями и способами, описанными в настоящем документе.

Понятно, что выбор используемого доставляемого агента зависит от ткани-мишени или местоположения органа. В пределах компетентности специалиста в данной области техники находится определение опытным путем и идентификация доставляемого агента и/или способа доставки, который совместим с поглощением клеткой, осуществляемым клеткой ткани-мишени или клетками органа. Например, специалисту в данной области техники известно, что векторы на основе ретровирусов обычно трансдуцируют только активно делящиеся клетки. Клетки печени обычно находятся в состоянии покоя, и, таким образом, для доставки вектора на основе ретровируса в клетки печени нужен способ, который включает стадию стимуляции деления клеток (например, частичная гепатэктомия). В противоположность этому, векторы на основе аденовирусов могут быть доставлены в неделящиеся клетки.

1. Молекула нуклеиновой кислоты.

Конкретный доставляемый агент, который используется в способах, применениях или композициях в настоящем документе, представляет собой или включает молекулу нуклеиновой кислоты, при этом ее доставка и/или экспрессия обуславливает активность или свойство, которые являются полезными, когда она присутствует в органе-мишени или когда секретируется в кровоток. Например, доставка и/или экспрессия молекулы нуклеиновой кислоты приводит к замене отсутствующего или дефектного (например, частично или полностью нефункционального) продукта гена, достигает сверхпродукции продукта гена, действует, как ДНК вакцина, кодирует полипептид, имеющий нужный эффект или терапевтическую активность, или ингибирует экспрессию гена. Например, молекула нуклеиновой кислоты может быть такой, которая выбрана с целью кодирования полипептида с нужным эффектом или терапевтическим ис-

ходом. В другом примере молекула нуклеиновой кислоты представляет собой ингибитор гена или продукта гена на основе нуклеиновой кислоты, такой как ингибитор транскрипции или трансляции гена. Например, доставляемый агент может представлять собой последовательность малой интерферирующей РНК (миРНК), антисмысловую последовательность или последовательность микро-РНК (микроРНК). В дополнительных примерах, доставляемый агент может использоваться в целях профилактики для доставки профилактических белков. В следующем примере может быть проведена доставка и/или экспрессия молекулы нуклеиновой кислоты, которая может кодировать белки для применения в сельскохозяйственных применениях, например, для улучшения образования мышц (например, путем блокирования продукции миостатина). В пределах компетентности специалиста в данной области техники находится выбор молекулы нуклеиновой кислоты в зависимости от конкретного применения или конкретного заболевания или расстройства, которое подлежит лечению.

Молекулу нуклеиновой кислоты можно доставить в виде оголенной ДНК или можно доставить в носителе, или в виде комплекса или конструкта. Таким образом, понятно, что доставляемый агент представляет собой или включает молекулу нуклеиновой кислоты. Например, молекула нуклеиновой кислоты может включать вектор или плазмиду, содержащую молекулу нуклеиновой кислоты, такие как вирусный вектор или невирусный вектор. Молекула нуклеиновой кислоты может быть инкапсулирована в липосомы. Молекула нуклеиновой кислоты может быть в комплексе с другими агентами, такими как лиганды с направленным действием или другие фрагменты, и может быть доставлена в виде наночастицы.

Молекулой нуклеиновой кислоты можно управлять с помощью промотора или энхансера для контроля или регуляции экспрессии. Промотор функционально связан с кодирующей областью. Любой сильный промотор, известный специалистам в данной области техники, может использоваться для стимуляции экспрессии ДНК. Промотор может представлять собой конститутивный промотор, такой как промотор CMV, тканеспецифичный промотор, индуцибельный или регулируемый промотор. В определенном варианте воплощения молекула нуклеиновой кислоты для введения в целях генотерапии содержит индуцибельный промотор, функционально связанный с кодирующей областью, так что экспрессия нуклеиновой кислоты контролируется присутствием или отсутствием соответствующего индуктора транскрипции. Обычно промотор представляет собой индуцибельный промотор и систему экспрессии транскрипционных факторов, такие как опубликованные регулируемые тетрациклином системы или другие регулируемые системы (см., например, опубликованную международную заявку РСТ номер WO 01/30843), чтобы сделать возможным регулируемую экспрессию кодируемого полипептида. Примерами других промоторов являются тканеспецифичные промоторы, такие как промоторы, описанные в патенте США номер 5998205, в том числе, например, промоторы α -фетопротеина, DF3, тирозиназы, CEA, поверхностно-активного белка и ErbB2. Примером регулируемых систем промоторов является Tet-On (и Tet-Off) система, доступная, например, от Clontech (Palo Alto, CA). Эта система промоторов позволяет регулировать экспрессию трансгена с помощью тетрациклина или производных тетрациклина, таких как доксициклин. Известны другие регулируемые системы промоторов (см., например, опубликованную заявку США номер 2002-0168714, озаглавленную "Регулирование экспрессии генов с использованием одноцепочечных, мономерных, лиганд-зависимых полипептидных переключателей", в которой описаны переключатели генов, содержащие лиганд-связывающие домены и домены, регулирующие транскрипцию, такие как домены из рецепторов гормонов). Другие подходящие промоторы, которые можно использовать, включают, но не ограничиваются ими, аденовирусные промоторы, такие как аденовирусный главный поздний промотор и/или промотор E3; или гетерологичные промоторы, такие как промотор цитомегаловируса (CMV); промотор вируса саркомы Рауса (RSV); индуцибельные промоторы, такие как промотор MMT, промотор металлотионеина; промоторы теплового шока; промотор альбумина; и промотор ApoA1.

В некоторых примерах доставляемый агент в способах, применениях или композициях в настоящем документе представляет собой или включает молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует нужный полипептид. При доставке доставляемого агента в способах в настоящем документе кодируемый полипептид может представлять собой полипептид, который может использоваться для биологической терапии или в качестве лекарства. Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать любой нужный продукт гена, такой как цитокин, фактор свертывания или фактор коагуляции, гормон, фактор роста, фермент, транспортный белок, регуляторный белок, рецептор или антиген. Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать белковые гормоны, регулирующие рост клетки, дифференциацию клетки или метаболизм. Выбор конкретной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей нужный терапевтический полипептид, зависит от конкретного заболевания или состояния, которое подвергается лечению, и находится в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Например, молекула нуклеиновой кислоты кодирует инсулин, если субъект, который подлежит лечению, имеет диабет I типа, определенный фактор свертывания крови, если у субъекта гемофилия, дофамин, если у субъекта болезнь Паркинсона, или рецептор LDL, если субъект, подвергающийся лечению, имеет семейную гиперхолестеринемию. Специалист в данной области техники будет знать, как выбрать нужный полипептид и нуклеиновую кислоту, которая кодирует его, основываясь на конкретных потребностях субъекта, который подлежит лечению. Примеры молекул нуклеиновых кислот кодируют иммуномодулирующие белки, фермен-

ты, гормоны, цитокины, рецептор, антитело или антиангиогенный агент. Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать белок, который представляет собой белок слияния.

Выбранная молекула нуклеиновой кислоты может кодировать полипептид, который представляет собой иммуностимулирующий белок или который обладает иммуномодулирующими свойствами. Такие молекулы нуклеиновых кислот включают, без ограничения, гены, которые кодируют цитокины, например, интерлейкин, интерферон, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, такие как интерлейкин (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-5, IFN- β , IFN- γ , IFN- α , TNF, IL-12, IL-18 и flt3; белки, которые стимулируют взаимодействия между иммунными клетками (B7, кластер дифференциации 28 (CD28), главный комплекс гистосовместимости класса I (MHC класс I), MHC класса II, ассоциированный с процессированием антигена транспортер (TAP)); опухолеассоциированные антигены (иммуногенные полипептиды из антигена меланомы, распознаваемые Т-клетками 1 (MART-1), gp100 (белок меланоцитарте-17); тирозиназа, белок, родственный тирозиназе 1, белок, родственный тирозиназе 2, рецептор меланоцит-стимулирующего гормона, меланома-ассоциированный антиген 1 (MAGE1), MAGE2, MAGE3, MAGE12, В-антиген меланомы (BAGE), антигены, экспрессирующиеся в раковых клетках и клетках зародышевой линии (GAGE), раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, β -катенин, мутированный меланома-ассоциированный антиген 1 (MUM-1), циклин-зависимая киназа 4 (CDK-4), каспаза 8, антиген, идентифицированный моноклональным антителом Ki-67 (KIA) 0205, антиген лейкоцитов человека (HLA)-A2R1701, α -фетопроtein, каталитический белок теломеразы, G-250, муцин 1 (MUC-1), канцерозмбриональный белок, p53, Her2/neu, триозофосфатизомеразы, контролирующий клеточное деление белок 27 (CDC-27), белок слияния рецептор липидов низкой плотности-GDP-1-фукоза: β -d-галактозидаза 2- α -1-фукозилтрансфераза (LDLR-FUT), обратная транскриптаза теломеразы и специфический мембранный антиген простаты (PSMA)), кДНК, кодирующую антитела, которые блокируют ингибиторные сигналы (блокада антигена цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA4)), хемокины (воспалительный белок макрофагов (MIP1), MIP3, лиганд CCR7 и кальретикулин) и другие белки.

Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать полипептид, который представляет собой фактор роста или его части, которые связываются с рецептором, или рецептор фактора роста или его части, которые связываются с лигандом. Факторы роста и рецепторы факторов роста известны в данной области техники. См., например, Baxley and Serra, *Curr. Drug Targets* 11(9): 1089-102 (2010); Lo, *Curr. Mol. Pharmacol* 3(1):37-52 (2010); Barakat and Kaiser, *Expert Opin. Investig. Drugs* 18(5):637-46 (2009); Trojanowska and Varga, *Curr. Opin. Rheumatol.* 19(6):568-73 (2007); Jimeno and Hidalgo, *Biochim. Biophys. Acta* 1766(2):217-29 (2006); Fmch and Rubin, *J. Natl. Cancer Inst.* 98(12):812-24 (2006); Lo et al., *Breast Cane. Res. Treat.* 95(3):211-8 (2006); Schilephake, *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 31(5):469-84 (2002); George, *Urology* 60(3 Suppl. 1):115-21 (2002). Факторы роста включают, например, костный морфогенетический белок (BMP), эпидермальный фактор роста (EGF), эритропоэтин (EPO), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста α и β и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Рецепторы факторов роста включают, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) или рецептор трансформирующего фактора роста (TGFR).

Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать полипептид, который представляет собой антитело или фрагмент антитела, в том числе одноцепочечное антитело или анти-идиопатическое антитело. Антитела известны в данной области техники. См., например, Brekke and Sandlie, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2(1):52-62 (2003); Mellstedt *Drugs Today* 39(Suppl. C):1-16 (2003); *Therapeutic Antibodies: Methods and Protocols*; Ed. Dimitrov, A. S., Humana Press, Springer, New York, NY (2009); Zheng et al. (2007) *Cell Research*, 17:303-306. Неограничивающие примеры кодируемых антител или их фрагментов включают, например, антитимоцитарный глобулин, муромонаб, абциксимаб, адалимумаб, алектумумаб, базиликсимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, цертолизумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, ибритумумаб тиуксетан, инфликсимаб, муромонаб-CD3, натализумаб, омализумаб, паливизумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тозитумумаб или трастузумаб.

Молекула нуклеиновой кислоты может кодировать полипептид, который представляет собой фермент (например, галсульфаза, ларонидаза, N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза, фенилаланин-аммонийлиаза, кислая альфа-глюкозидаза, имиглюцераза, алглюкозидаза альфа), гормон (например, тиреотропин, гормон роста, инсулин, тиреоидный гормон, эритропоэтин), модулятор ангиогенеза, иммуномодулятор (денилейкин дифтитокс; интерлейкин-2), модулятор боли (например, NP2), белок слияния (например, инсулиноподобный фактор роста 2 и кислая альфа-глюкозидаза (IGF2-GAA); абатасепт; алефацепт, этанерцепт), ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), гилан или другие производные гиалуронана, или аллерген (например, арахисовый или другой пищевой аллерген), но не ограничиваются ими.

Например, молекула нуклеиновой кислоты может кодировать человеческий эритропоэтин или его варианты (см., например, патент США номер 4703008, номер доступа P01588), человеческий G-CSF или его варианты (см., например, номер доступа P09919); человеческий GM-CSF или его варианты (см., на-

пример, Cantrell et al. (1985) Proc. Natl. Acad. Sci, 82:6250-4; номер доступа P04141); активатор плазминогена или его варианты (см., например, номер доступа P00750); урокиназу или ее варианты (см., например, номер доступа P00749); инсулин или его варианты (см., например, патент США номер 4652525, патент США номер 4431740, Groskreutz et al. (1994) J. Biol. Chem., 269:6241-5, номер доступа P01308); интерлейкины, такие как интерлейкин-1 или его варианты (см., например, номера доступа P01583, P01584), интерлейкин-2 или его варианты (см., например, номер доступа P60568, патент США номер 4738927), интерлейкин-3 или его варианты (см., например, номер доступа P08700, опубликованные документы номер EP 275598 или 282185), интерлейкин-4 или его варианты (см., например, номер доступа P05112), интерлейкин 7 или его варианты (см., например, номер доступа P13232, патент США номер 4965195), интерферон или его варианты, фактор VIII или его варианты (см., например, номер доступа P00451), фактор IX или его варианты (см., например, P00740). фактор фон Виллебранда или его варианты (см., например, номер доступа P04275) или человеческий гормон роста или его варианты (см., например, номер доступа P01241, P01242, патент США номер 4342832).

Другие целевые молекулы нуклеиновых кислот, включают молекулы нуклеиновых кислот, которые кодируют антиангиогенные белки или белки, ведущие к гибели клетки. Антиангиогенные белки включают, например, METH-1, METH-2, фрагменты TrpRS, белок, родственный пролиферину, фрагмент пролактина, PEDF, вазостатин, различные фрагменты белков внеклеточного матрикса и ингибиторы факторов роста/цитокинов. Различные фрагменты белков внеклеточного матрикса включают ангиостатин, эндостатин, кининостатин, фрагмент фибриногена E, тромбоспондин, тумстатин, канстатин и рестин, но не ограничиваются ими. Ингибиторы факторов роста/цитокинов включают антагонисты VEGF/VEGFR, sFlt-1, sFlk, sNRP1, антагонист ангиопоэтина/tie, sTie-2, хемокины (IP-10, PF-4, Grog-beta, IFN-гамма (Mig), IFN, антагонист FGF/FGFR (sFGFR), антагонист эрфина/Eph (sEphB4 и растворимый рецептор эрфина B2), PDGF, TGF и IGF-1, но не ограничиваются ими. Белок, ведущий к гибели клетки, представляет собой белок, который ведет к гибели клетки, как, например, экспрессия дифтерийного токсина A, или экспрессия белка может сделать клетки селективно чувствительными к некоторым лекарствам, например, экспрессия гена тимидинкиназы вируса простого герпеса (HSV-TK) делает клетки чувствительными к антивирусным соединениям, таким как ацикловир, ганцикловир и FIAU (1-(2-дезоксидеокси-2-фтор-β-D-арабинофуранозил)-5-иодурацил). Другие белки, ведущие к гибели клетки, включают карбоксипептидазу G2 (CPG2), карбоксилэстеразу (CA), цитозиндезаминазу (CD), цитохром P450 (сyt-450), дезоксицитидинкиназу (dCK), нитроредуктазу (NR), пурин-нуклеозид-фосфорилазу (PNP), тимидинфосфорилазу (TP), тимидинкиназу вируса ветряной оспы (VZV-TK) и ксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу (XGPRT). Другие кодируемые белки включают тимидинкиназу вируса простого герпеса (HSV-TK), которая используется в качестве защитного переключателя (см. патентную заявку США номер 08/974391, поданную 19 ноября 1997 г., которая опубликована как опубликованная заявка PCT номер WO 99/25860), Nos, FasL и sFasR (растворимый рецептор Fas), но не ограничиваются ими.

В других примерах в настоящем документе, молекула нуклеиновой кислоты представляет собой такую молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок, участвующий в лизосомном заболевании накопления, и, в частности, фермент, который является дефицитным при этом заболевании, включая аспартилглюкозаминидазу, α-галактозидазу A, тиоэстеразу пальмитоилированного белка, трипептидилпептидазу, лизосомный трансмембранный белок, транспортер цистеина, кислую церамидазу, кислую α-L-фукозидазу, защитный белок/катепсин A, кислую β-глюкозидазу или глюкоцереброзидазу, кислую β-галактозидазу, идуронат-2-сульфатазу, α-L-идуронидазу, галактоцереброзидазу, кислую α-маннозидазу, кислую β-маннозидазу, арилсульфатазу B, арилсульфатазу A, N-ацетилгалактозамин-6-сульфат сульфатазу, N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазу, кислую сфингомиелиназу, белок болезни Ниманна-Пика, тип C1 (NPC-1), β-гексозаминидазу B, гепаран-N-сульфатазу, α-N-ацетилглюкозаминидазу (NaGlu), ацетил-CoA:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазу, N-ацетилглюкозамин-6-сульфат сульфатазу, β-глюкуронидазу и кислую липазу, но не ограничиваются ими. Роль таких ферментов в различных лизосомных заболеваниях накопления известна специалисту в данной области техники (см., например, опубликованную патентную заявку США номер US2008/0025952: US20120009268). Выбор фермента зависит от конкретного лизосомного заболевания накопления. Неограничивающие примеры нужных молекул нуклеиновых кислот включают любые, которые кодируют β-глюкоронидазу для лечения расстройства мукополисахаридоза (например, синдром Слая); α-L-идуронидазу для лечения синдрома Гурлера; α-L-идуронидазу для лечения синдрома Шейе или синдрома Шейе-Гурлера; идуронатсульфатазу для лечения синдрома Гунтера; гепаринсульфамидазу для лечения синдрома Санфилиппо A (MPSIIA); N-ацетилглюкозаминидазу для лечения синдрома Санфилиппо B (MPSIIB); ацетил-CoA:α-глюкозаминид ацетилтрансферазу для лечения синдрома Санфилиппо C (MPSIIC); N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу для лечения синдрома Санфилиппо D (MPSIID); галактоза-6-сульфат сульфатазу для лечения синдрома Моркио A; β-галактозидазу для лечения синдрома Моркио B; N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазу для лечения синдрома Марото-Лами; α-галактозидазу для лечения болезни Фабри; глюкоцереброзидазу для лечения болезни Гоше или лизосомную кислую α-глюкозидазу для лечения расстройства накопления гликогена (например, болезни Помпе).

Другие примеры нужных молекул нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются любыми молекулами нуклеиновых кислот, которые кодируют белок для лечения болезни Альцгеймера, такой как металлоэндопептидаза, например, деградирующий амилоид-бета фермент неприлизин, деградирующий инсулин фермент инсулизин или тимет олигопептидаза; белок или пептид, который может действовать как анти-ретровирусный агент для лечения вирусной инфекции, такой как инфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV), например, энфувиртид (Fuzeon®); белок для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS), такой как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), кальбиндин D28, парвальбумин, HIF1-альфа, SIRT-2, VEGF, SMN-1, SMN-2, GDNF или цилиарный нейротрофический фактор (CNF), но не ограничиваются ими; белок, который является дефицитным у субъектов с гемофилией, такой как фактор VIII или фактор IX, но не ограничиваются ими; белок для лечения диабета I типа, такой как инсулин, расщепляемый фурином; белок для лечения семейной гиперхолестеринемии, такой как рецептор липопротеина низкой плотности (LDLR); белок для лечения дефицита липопротеинлипазы (LPLD), такой как липопротеинлипаза (LPL); белок для лечения дефицита альфа-1-антитрипсина (AAT), такой как AAT; белок для лечения синдрома Криглера-Найяра I типа или II типа, такой как билирубин-УДФ-глюкуронилтрансфераза печени или ее функциональные варианты, например, UGT1A1 (Gong et al. (2001) Phammcogentics, 11:357-68); белок для лечения дефицита накопления гликогена IA типа, такой как глюкоза-6-фосфатаза; белок для лечения дефицита PEPCK, такой как фосфонолпируваткарбоксилаза; белок, ассоциированный с галактоземией, такой как галактоза-1-фосфат-уридилтрансфераза; белок, ассоциированный с фенилкетонурией, такой как фенилаланингидроксилаза, белок, ассоциированный с заболеванием мочи с запахом кленового сиропа, такой как дегидрогеназа альфа-кетокислоты с разветвленной цепью; белок, ассоциированный с тирозинемией I типа, такой как фумарилацетоацетатгидролаза; белок, ассоциированный с метилмалоновой ацидезией, такой как метилмалонил-КоА-мутаза; белок, ассоциированный с дефицитом орнитинтранскарбамилазы, такой как орнитинтранскарбамилаза; белок, ассоциированный с цитруллинемией, такой как синтетаза аргинин-янтарной кислоты; белок, ассоциированный с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, такой как аденозиндезаминаза; белок, ассоциированный с подагрой и синдромом Леша-Нихена, такой как гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза; белок, ассоциированный с дефицитом биотинидазы, такой как биотинидаза; белок, ассоциированный с болезнью Гоше, такой как бета-глюкоцереброзидаза; белок, ассоциированный с синдромом Слая, такой как бета-глюкуронидаза; белок, ассоциированный с синдромом Цельвегера, такой как 70 кДа белок мембраны пероксисомы; белок, ассоциированный с острой интермиттирующей порфирией, такой как порфобилиногендезаминаза (PBGD); белок, ассоциированный с дефицитом альфа-1-антитрипсина (эмфизема), такой как альфа-1-антитрипсин, белок, ассоциированный с раком, такой как супрессор опухоли, такой как p53; белок, кодирующий декарбоксилазу глутаминовой кислоты (GAD) для лечения болезни Паркинсона; или белок, который является дефицитным при лизосомной болезни накопления, и, в частности, при синдроме Санфилиппо (также называемым мукополисахаридоз III типа, MPSIII), такой как лизосомная сульфамидаза и α -N-ацетилглюкозаминидаза (NaGlu).

Другие примеры целевых молекул нуклеиновых кислот включают, но не ограничиваются любыми молекулами нуклеиновых кислот, которые кодируют белок для лечения рака. Например, рак может представлять собой солидную опухоль, включая, но не ограничиваясь раком груди, меланомой, раком головы и шеи, раком толстой кишки, раком почки и саркомой. Такие виды рака можно лечить с помощью любой молекулы, которая ингибирует ангиогенез. Таким образом, молекула нуклеиновой кислоты, которая кодирует белок, ингибирующий ангиогенез, включает, но не ограничивается ими, эндостатин, ангиостатин, васкулостатин, тромбоспондин-1, тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и вазостатин (фрагмент кальретикулина). Такие анти-ангиогенные агенты также могут быть использованы для лечения других ангиогенных заболеваний или состояний, таких как глазные заболевания.

Альтернативно, терапевтическая нуклеиновая кислота может оказывать свой эффект на уровне РНК, например, кодируя антисмысловой транскрипт или рибозим, белок, который влияет на сплайсинг или 3' процессинг (например, полиаденилирование), или белок, который влияет на уровень экспрессии другого гена в клетке, например, опосредуя изменение скорости накопления мРНК, изменение транспорта мРНК и/или изменение посттранскрипционной регуляции. Они включают РНК, такие как интерферирующие РНК и другие двухцепочечные РНК, антисмысловые РНК и рибозимы, которые среди других возможностей могут быть направлены на мРНК, кодирующую белки, важные для пролиферации, такие как структурные белки, факторы транскрипции, полимеразы, гены, кодирующие цитотоксические белки, гены, которые кодируют генетически сконструированный цитоплазматический вариант нуклеазы (например, РНаза А) или протеазы (например, трипсин, папаин, протеиназа К и карбоксипептидаза).

Например, молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой ингибитор гена или продукта гена на основе нуклеиновой кислоты, такой как ингибитор транскрипции или трансляции гена. Доставляемый агент может представлять собой последовательность малой интерферирующей РНК (миРНК), последовательность антисмысловой или микро-РНК (микроРНК). РНК может иметь в длину от 10 до 30 нуклеотидов, например 19-25 или 21-25 нуклеотидов в длину. Способы сайленсинга гена, опосредован-

ного миРНК, в которых продукты экспрессии гена являются мишенями для нуклеотидных последовательностей специфичных двухцепочечных миРНК, комплементарных нуклеотидному сегменту целевого гена транскрипта (например, комплементарные, по меньшей мере, нуклеотидному сегменту длиной 19-25), в том числе 5' нетранслируемой (UT) области, ORF, или 3' UT области, известны в данной области техники (см., например, международную опубликованную заявку РСТ номер WO 00/44895, WO 01/75164, WO 01/92513 или WO 01/29058). Последовательность миРНК, как правило, связывается с уникальной последовательностью в мРНК-мишени с точной комплементарностью, что приводит к деградации молекулы мРНК-мишени. Последовательность миРНК может связываться с молекулой мРНК в любом месте. Последовательности, являющиеся мишенями для миРНК, включают гены, экспрессирующие нужный полипептид, или вышележащий или нижележащий модулятор такого гена. Примеры вышележащих или нижележащих модуляторов гена включают фактор транскрипции, который связывается с промотором гена, киназу или фосфатазу, которые взаимодействуют с нужным полипептидом, и полипептиды, участвующие в регуляторных путях, способных оказывать влияние на нужный полипептид. Последовательность микроРНК, как правило, связывается с уникальной последовательностью мРНК-мишени с точной или менее точной комплементарностью, что приводит к трансляционной репрессии молекулы мРНК-мишени. Последовательность микроРНК может связываться с последовательностью мРНК в любом месте, но обычно связывается с 3' нетранслируемой областью молекулы мРНК.

Нуклеотидная последовательность миРНК или микроРНК (например, 21-25 нуклеотидов в длину) может, например, продуцироваться из вектора экспрессии путем транскрипции последовательности короткой шпилечной РНК (кшРНК), более длинной предшествующей последовательности (например, 60-80 нуклеотидов), которая далее процессируется клеточным аппаратом РНК интерференции с образованием либо последовательности миРНК, либо микроРНК. Альтернативно, нуклеотидная последовательность миРНК или микроРНК (например, 21-25 нуклеотидов в длину) может, например, быть синтезирована химическим путем. Химический синтез последовательностей миРНК или микроРНК коммерчески доступен у таких компаний как Dharmacon, Inc. (Lafayette, CO), Qiagen (Valencia, CA) и Ambion (Austin, TX). Способы доставки молекул миРНК или микроРНК известны в данной области техники. См., например, Oh and Park, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 61(10):850-62 (2009); Gondi and Rao, *J. Cell Physiol.* 220(2):285-91 (2009); и Whitehead et al., *Nat. Rev. Drug. Discov.* 8(2): 129-38 (2009).

Например, молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой последовательность антисмысловой нуклеиновой кислоты. За счет гибридизации антисмысловая нуклеиновая кислота блокирует экспрессию клеточной или патогенной мРНК. Антисмысловые молекулы нуклеиновых кислот могут, например, транскрибироваться из вектора экспрессии, чтобы продуцировать РНК, комплементарную, по меньшей мере, уникальной части мРНК-мишени и/или эндогенного гена, который кодирует мишень. Гибридизация антисмысловой нуклеиновой кислоты в специфичных клеточных условиях приводит к ингибированию белка-мишени путем ингибирования транскрипции и/или трансляции. Примеры антисмысловых нуклеиновых кислот включают следующие продукты Isis Pharmaceuticals, Inc.: мипомерсен при высоком уровне холестерина; ISIS-CRP_{Rx} для заболелания коронарной артерии, воспаления и заболелания почек; ISIS-APOCIII_{Rx} для высокого уровня триглицеридов; ISIS-FXI_{Rx} для расстройств свертывания; BMS-PCSK9_{Rx} для заболелания коронарной артерии; ISIS-SGLT2_{Rx}, ISIS-PTP1B_{Rx}, ISIS-GCGR_{Rx} и ISIS-GCCR_{Rx} для диабета 2 типа; ISIS-FGFR4_{Rx} для ожирения; OGX-011 f, LY2181308, ISIS-EIF4E_{Rx}, OGX-427, ISIS-STAT3_{Rx} для рака; ISIS-SOD1_{Rx} для ALS; ISIS-TTR_{Rx} для TTR амилоидоза; ISIS-SMN_{Rx} для спинальной мышечной атрофии; витравен для CMV ретинита; аликафорсен для язвенного колита; ACHN-490 для тяжелой бактериальной инфекции; ATL1102 для рассеянного склероза; EXC 001 для локального фиброза; iCo-007 для заболелания глаз; и ATL1103 для акромегалии, но не ограничиваются ими. Примеры микроРНК, которые можно вводить, используя способы, предусмотренные в настоящем документе, включают следующие продукты Santaris Pharma: мивавирсен для гепатита С; EZN-2968 для солидных опухолей; EZN-3042 для рака; EZN-4176 для андрогенового рецептора; SPC 4955 и SPC 5001 при высоком уровне холестерина, но не ограничиваются ими. Дополнительные терапевтические микроРНК включают следующие продукты Mirna Therapeutics, Inc. для лечения рака: let-7, miR-34, miR-Rx02, miR-16, miR-Rx-01, miR-Rx-03, miR-Rx-06 и miR-Rx-07.

В других примерах молекула нуклеиновой кислоты может представлять собой рибозим (например, рибозим типа hammerhead или рибозим, содержащий шпильку), созданный либо для репарации дефектной клеточной РНК, либо для разрушения нежелательной клеточной или кодируемой патогеном РНК (см., например, Sullenger (1995) *Chem. Biol.*, 2:249-253; Czubayko et al. (1997) *Gene Therapy*, 4:943-9; Rossi (1997) *Ciba Found. Symp.*, 209:195-204; James and Gibson (1998) *Blood*, 91:371-82; Sullenger (1996) *Cytokines Mol. Ther.*, 2:201-5; Hampel (1998) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 58:1-39; или Curcio et al. (1997) *Pharmacol Therapy*, 74:317-32).

2. Носители и конструкции, содержащие молекулу нуклеиновой кислоты.

Молекула нуклеиновой кислоты может быть предусмотрена в виде вектора, конструкции или другого носителя для доставки. Такими примерами являются вирусные векторы, невирусные векторы, наночастицы или целые клетки. Способы получения таких конструкций или носителей для доставки хорошо известны специалисту в данной области техники. Например, молекулы нуклеиновых кислот могут быть

вставлены в невирусные или вирусные векторы с использованием стандартных способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. В некоторых примерах можно использовать рутинные методы молекулярной биологии и методы рекомбинантных ДНК (см., например, Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1998, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)). В других примерах молекулы нуклеиновой кислоты могут быть вставлены таким образом, что они находятся под контролем любой соответствующей регуляторной последовательности или последовательностей. В других примерах молекулы нуклеиновых кислот вставлены как часть кассеты экспрессии, которая включает регуляторные элементы, такие как промоторы и энхансеры. Соответствующие регуляторные элементы могут быть выбраны специалистом в данной области техники на основании, например, желательного уровня экспрессии. В конкретных примерах регуляторные элементы могут быть выбраны таким образом, чтобы включать тканеспецифичные промоторы, такие как промоторы, специфичные для печени, чтобы ограничить экспрессию гена экспрессией в тканеспецифичных клетках.

а. Вирус и вирусные векторы.

Вирус можно использовать в качестве доставляемого агента в способах, применениях и композициях в настоящем документе в качестве доставляемого агента, в котором последовательность экзогенной нуклеиновой кислоты вставлена в вирусный вектор. Вирусы используются для доставки молекул нуклеиновых кислот *in vivo*, так как они эффективно осуществляют перенос вирусной ДНК в клетки-хозяева, они могут инфицировать и захватываться специфичными клетками-мишенями в зависимости от вирусных белков прикрепления (например, капсид или гликопротеины), и ими можно манипулировать с целью удаления несущественных генов и добавления гетерологичных молекул нуклеиновой кислоты. Специалистам в данной области техники известно много вирусных векторов. Примеры вирусов, которые можно использовать в способах в настоящем документе, включают аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, альфавирусы, бакуловирусы, гепаднавирусы, бакуловирусы, поксвирусы, герпесвирусы, ретровирусы, лентивирусы, ортомиксовирусы, паповавирусы, парамиксовирусы и паровирусы, но не ограничиваются ими. В конкретных примерах, вирус может представлять собой аденовирус. В пределах компетентности специалиста в данной области техники находится выбор вируса, и выбор вируса зависит от целого ряда факторов, таких как желательность репликации или интеграции вирусной ДНК, тропность вируса и/или иммуногенность вируса. Такие вирусы и их производные хорошо известны и доступны специалисту в данной области техники. Например, многие вирусы доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Rockville, Md.) или от коммерческих поставщиков (например, Vector Biolabs, Philadelphia, PA; Applied Biological Materials, Inc., Richmond, British Columbia, Canada).

Вирусные векторы для применения с целью получения рекомбинантных вирусов включают вирусы, компетентные к репликации, и вирусы, дефектные по репликации. В случае дефектных по репликации вирусов, вирус, как правило, не имеет одного или нескольких генов, ассоциированных с вирусной репликацией, и не может реплицироваться в первом цикле инфекции. В некоторых случаях чтобы получить дефектные по репликации вирусы, нужны векторы, осуществляющие перенос, упаковывающие векторы или вирус-помощник. Например, вектор, осуществляющий упаковку, может быть предусмотрен в виде космиды или в клеточной линии, которая обеспечивает вирусные структурные белки для упаковки дефектного вектора.

Вирусные векторы, используемые в способе в настоящем документе, также могут содержать кассеты экспрессии, которые включают регуляторные элементы, такие как промоторы и энхансеры, функционально связанные с выбранным трансгеном. Как обсуждалось выше, можно использовать любой подходящий промотор. Подходящие промоторы и энхансеры широко доступны в данной области техники для применения в выбранных вирусных векторах. Как правило, промотор представляет собой конститутивный промотор. Примеры промоторов включают промотор CMV, укороченный промотор CMV, промотор сывороточного альбумина человека или промотор α -1-антитрипсина, но не ограничиваются ими. Например, промотор представляет собой укороченный промотор CMV, в котором удален сайт связывания с известными транскрипционными репрессорами. В других примерах промотор представляет собой индуцибельный промотор. Например, промотор представляет собой индуцибельный экдизоном промотор. Другие примеры промоторов включают промоторы стероидов, такие как промоторы эстрогенов и андрогенов, и промоторы металлотионеинов. Энхансер может представлять собой тканеспецифичный или не-тканеспецифичный энхансер. Например, энхансер представляет собой элемент энхансер, специфичный для печени. Примеры элементов энхансеров включают энхансеры сывороточного альбумина человека (HAS), энхансеры протромбина человека (HPrT), энхансеры α -1-микроглобулина, интронные энхансеры альдолазы и печеночную контролируемую область аполипопротеина E, но не ограничиваются ими.

i. Аденовирус.

Аденовирусы представляют собой вирусные векторы, которые можно использовать в способах, применениях и композициях в настоящем документе в качестве доставляемых агентов, содержащих нужную молекулу нуклеиновой кислоты. Аденовирус представляет собой ядерный ДНК вирус, имеющим геном размером примерно 36 тысяч пар оснований, хорошо охарактеризованный в исследованиях в

рамках классической генетики и молекулярной биологии (Horwitz, M. S., "Adenoviridae and Their Replication," в *Virology*, 2nd edition, Fields, B. N., et al., eds., Raven Press, New York, 1990). Геном разделяют на ранние (известные как E1-E4) и поздние (известные как L1-L5) транскрипционные единицы, относящиеся к образованию двух временных классов вирусных белков. Разделяет эти события репликация вирусной ДНК.

Аденовирусы демонстрируют природную тропность по отношению к эпителиальным клеткам дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Аденовирус также может инфицировать клетки печени, такие как гепатоциты, и эндотелиальные клетки, что может произойти при клиренсе вируса в печень после системного введения. В частности, в способах в настоящем документе непосредственная инъекция в паренхиму облегчает селективное поглощение гепатоцитами в печени. Основание пентона и белки фибриллы на поверхности вируса обуславливают тропность вируса. Множественные взаимодействия между аденовирусными частицами и клеткой-хозяином необходимы для обеспечения эффективного проникновения в клетку (Nemerow (2000) *Virology* 274:1-4). Для подгруппы С аденовирусов, таких как аденовирус 2 и 5 (Ad2 или Ad5), путь проникновения вируса был хорошо охарактеризован, и считается, что в него вовлечены два отдельных события, связанных с клеточной поверхностью. Первое, высокоаффинное взаимодействие между доменом knob белка фибриллы аденовируса и рецептором коксэки-аденовируса (CAR) опосредует прикрепление аденовирусной частицы к поверхности клетки. Последующая ассоциация пентона с интегринами $\alpha_v\beta_3$ и $\alpha_v\beta_5$ поверхности клетки, которые действуют как корецепторы, потенцирует интернализацию вируса. CAR, который экспрессируется во многих тканях человека, в том числе в эпителиальных клетках легких (Bergelson et al. (1997) *Science* 275: 1320-1323), функционирует в качестве клеточного рецептора для большинства аденовирусных подгрупп, за исключением подгруппы В (Bergelson et al. (1997) *Science* 275: 1320-1323; Roelvink et al. (1998) *J. Virol.* 72: 7909-7915).

Аденовирус включает больше 50 серотипов, которые сгруппированы в шесть отдельных подгрупп, от А до F. Любые из этих серотипов аденовирусов, которые доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Rockville, Md.) и от других коммерческих и не коммерческих поставщиков, можно использовать в способах в настоящем документе или использовать в качестве источника для дальнейших модификаций, как известно в данной области техники. Также любой другой серотип аденовируса, доступный из любого другого источника, можно использовать или далее модифицировать. Например, аденовирус может быть из подгруппы А (например, серотипы 12, 18, 31), подгруппы В (например, серотипы 3, 7, 11a, 11p, 14, 16, 21, 34, 35, 50), подгруппы С (например, серотипы 1, 2, 5, 6), подгруппы D (например, серотипы 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 19p, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51), подгруппы Е (например, серотипы 4), подгруппы F (например, серотипы 40, 41) или иметь любой другой аденовирусный серотип. В некоторых вариантах воплощения, аденовирус принадлежит к подгруппе С аденовирусов или происходит от аденовируса подгруппы С. Подгруппа С аденовирусов включает Ad2 и Ad5, но не ограничиваясь ими.

Аденовирусные векторы доступны в данной области техники (например, доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Rockville, Md.), и последовательности белков аденовирусов дикого типа из множества различных серотипов аденовирусов хорошо известны в данной области техники (см., например, Roberts et al. (1984) *J. Biol. Chem.*, 259:13968-13975; Chroboczek et al. (1992) *Virology*, 186:280-285; Sprengel et al. (1994) *J. Virol.*, 68:379-389; Chillon et al. (1999) *J. Virol.*, 73:2537-2540; Davison et al. (1993) *J. Mol. Biol.*, 234:1308-1316; www.binf.gmu.edu/wiki/index.php/Human_Adenovirus_Genome_Sequences_and_Annotations).

Аденовирусные векторы широко доступны специалисту в данной области техники, например, из Американской коллекции типовых культур (ATCC) или от других коммерческих или некоммерческих поставщиков. Из ATCC аденовирусы доступны под номерами ATCC, от VR-1 до VR-1616. Например, аденовирус типа 2 дикого типа доступен из ATCC как VR-846, и аденовирус типа 5 доступен как VR-5 и VR-1082. Можно получить любое число рекомбинантных или модифицированных аденовирусов, которые происходят от любых серотипов аденовирусов, как описано в данной области техники и в настоящем документе, или любым подходящим способом, известным специалисту в данной области техники.

Аденовирусные векторы имеют несколько преимуществ для применения в качестве носителей для доставки гена, в том числе тропность по отношению как к делящимся, так и к неделящимся клеткам, минимальный патогенный потенциал, способность к репликации с высоким титром для получения материалов вектора и потенциал для включения больших вставок (см., например, Berkner (1992) *Curr. Top. Micro. Immunol.*, 158:39-66; Jolly et al. (1994) *Cancer Gene Therapy*, 1:51-64).

Например, аденовирусные векторы включают дефектный аденовирусный вектор, содержащий по меньшей мере одну делецию в первом районе ранних генов (E1-E4). Модификации аденовирусных векторов включают делеции, известные в данной области техники, такие как делеции в одном или нескольких кодирующих районах E1, E2a, E2b, E3 или E4. Например, аденовирусные векторы для генотерапии могут быть получены путем замены на гетерологичную молекулу нуклеиновой кислоты генов E1, E2a, E2b, E3 и/или E4. Делецию можно осуществить, используя рестрикционные эндонуклеазы. Например, район E1a можно удалить, используя подходящие сайты рестрикционных эндонуклеаз в районе E1a. Частично, часть E3 также удаляют путем добавления рестрикционной эндонуклеазы таким образом, чтобы

обеспечить вставку большего куска чужеродной ДНК, но в то же время необходимо удовлетворять ограничениям по размеру для упаковки в новые вирусные частицы. Благодаря делеции этих областей, клонирующая емкость аденовирусного вектора составляет примерно 8 тысяч пар оснований. Такие аденовирусные векторы, как правило, относятся к дефектным по репликации аденовируса, по меньшей мере, вследствие одной делеции в первом вирусном районе ранних генов, таком как E1, который включает районы E1a и E1b.

Делеция ранних генов, таких как вирусный район E1, приводит к получению рекомбинантного дефектного по репликации аденовируса, неспособного продуцировать инфекционные вирусные частицы в инфицируемых впоследствии клетках-мишенях. Таким образом, для репликации генома аденовируса с удаленными ранними генами, такой как репликация генома аденовируса с удаленным E1, и для продуцирования вирусных частиц требуется комплементирующая система, которая обеспечивает отсутствующий продукт гена. Например, комплементация E1, как правило, обеспечивается за счет клеточной линии, экспрессирующей E1, такой как упаковывающая линия человеческих эмбриональных клеток почек, т.е. эпителиальная клеточная линия, называемая 293 (хранится в АТСС под номером CRL-1573). Клеточная линия 293 содержит район E1 аденовируса, который обеспечивает продукты генов района E1 для "поддержания" роста вируса с делецией E1 в клеточной линии (см., например, Graham et al., J. Gen. Virol. 36: 59-71, 1977). Дополнительно, сообщалось о клеточных линиях, которые используются для получения дефектного аденовируса, имеющего часть района E4 аденовируса (см., например, международную опубликованную заявку номер WO 96/22378). E3 также может быть удален из вектора, но, поскольку он не нужен для получения вектора, он может быть не включен в комплементирующую продуцирующую клетку.

Преимущество использования дефектных по репликации вирусов в качестве векторов состоит в том, что степень их распространения в другие типы клеток ограничена, поскольку они могут реплицироваться в первично инфицированной клетке, но не способны образовывать новые инфекционные вирусные частицы. Также было описано множество дефектных аденовирусных векторов и комплементирующих клеточных линий (см., например, опубликованную заявку номер WO 95/34671, патент США номер 5994106). Создание дефектных по репликации аденовирусов было описано (Berkner et al., J. Virol. 61:1213-20 (1987); Massie et al., Mol. Cell. Biol. 6:2872-83 (1986); Haj-Ahmad et al., J. Virol. 57:267-74 (1986); Davidson et al., J. Virol. 61:1226-39 (1987); Zhang et al., BioTechniques 15:868-72 (1993); Berkner (1983) Nuc. Acids Res. 11:6003; Ghosh-Choudhury (1987) Biochem. Biophys. Res. Commun., 147:964; Gilardi et al. (1990) FEBS Lett. 267:60; Mittal (1993) Virus Res 28:67; Yang (1993) Proc. Natl Acad. Sci. USA 90:4601; и международная опубликованная заявка PCT WO 1995/026411).

Аденовирусные векторы также включают "голые" векторы, в которых все вирусные гены удалены и остались только ITR, необходимые для размножения вектора, и Ψ. Такие аденовирусные векторы называются псевдоаденовирусные векторы (PAV), потому что они получены из генома аденовируса, который содержит минимальные цис-действующие нуклеотидные последовательности, необходимые для репликации и упаковки генома вектора. PAV векторы содержат нуклеотидные последовательности 5' инвертированного концевой повтора (ITR) и 3' ITR, который содержит точку начала репликации, и цис-действующие последовательности нуклеотидов, необходимые для упаковки генома PAV. Они могут быть модифицированы таким образом, чтобы содержать один или несколько трансгенов с соответствующими регуляторными элементами (например, промотор или энхансеры). PAV имеют емкость намного больше, чем 8 тысяч пар оснований, размером вплоть до 36 тысяч пар оснований, поскольку они содержат делеции большинства вирусных кодирующих последовательностей (см., например, патент США номер 5882887 или 567048; опубликованную заявку PCT номер WO 96/40955, WO 97/25466, WO 95/29993, WO 97/00326; Morral et al. (1998) Hum. Gene Ther. 10:2709-2716, Kochanek et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci., 93:5731-5736; Parks et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci., 93:13565-13570; Lieber et al. (1996) J. Virol., 70:8944-8960 или Fisher et al. (1996) J. Virol., 217:11-22).

PAV получают путем коинфекции продуцирующих клеток вирусом-"помощником" (например, используя аденовирусный вектор с делецией E1), где упаковывающие клетки экспрессируют продукты генов E1. Вирус-помощник транс-комплементирует отсутствующие функции аденовируса, в том числе продукцию вирусных структурных белков, необходимых для сборки частицы. Например, геном аденовирусного вектора-помощника и геном голого аденовирусного вектора доставляют в упаковывающие клетки. Клетки поддерживают при стандартных поддерживающих условиях или условиях роста, при этом геном вектора-помощника и упаковывающие клетки вместе обеспечивают комплементирующие белки для упаковки частицы аденовирусного вектора. Такие частицы голого аденовирусного вектора выделяют стандартными методами. Геном вектора-помощника можно доставить в форме плазмиды или аналогичной конструкции стандартными методами трансфекции, или можно доставить путем инфицирования вирусной частицей, содержащей геном. Такая вирусная частица обычно называется вирус-помощник. Аналогично, геном голого аденовирусного вектора можно доставить в клетку путем трансфекции или вирусной инфекции.

Аденовирусы также включают аденовирусы с зависимой от условий репликацией, которые представляют собой вирусы, реплицирующиеся в некоторых типах клеток или тканей, но не в других типах, как результат помещения аденовирусных генов, необходимых для репликации, под контроль гетероло-

гичного промотора (обсуждалось выше; см. также патент США номер 5998205, патент США номер 5801029 и заявку США номер 10/081969, опубликованную как US 2003-0104625 и соответствующую опубликованную международную заявку PCT номер WO 2002/067861).

Аденовирусы также включают те аденовирусы, которые были модифицированы таким образом, чтобы содержать лиганд направленного действия для увеличения инфицирования специфичных клеток-мишеней, которые экспрессируют рецепторы (белки, липиды, углеводы и их части) для лиганда направленного действия, например, для изменения тропности вируса. Несмотря на то что аденовирусные векторы очень перспективны для терапевтических применений, их использование ограничено широким распространением в тканях CAR, что ограничивает доставку аденовирусных векторов в специфичные типы клеток. Более того, отсутствие CAR и/или рецепторов α_v интегрина на некоторых клетках *in vivo* ограничивает число типов клеток или тканей, которые могут являться мишенями для аденовирусных векторов. Таким образом, аденовирус также включает те аденовирусы, которые были модифицированы путем снижения или устранения связывания с нативными рецепторами и/или создания белков капсида, таких как петля HI, С-конец фибриллы, петля L1 гексона или петля RGD основания пентона или белок IX капсида, для включения лигандов направленного действия для нужного клеточного рецептора или тканеспецифичного рецептора (см., например, Krasnykh et al. (2000) *Mol. Ther.*, 1:391-405; Wickham et al. (2000) *Gene Ther.*, 7:110-4; Dmitriev et al. (1998) *J. Virol.*, 72:9706-12; Mizuguchi et al. (2004) *Hum. Gene Ther.*, 15:1034-44; Wickham et al. (1997) *J. Virol.*, 71:8221-9; Curiel (1999) *Ann NY Acad. Sci.*, 886:158-71). Белок капсида может быть модифицирован, например, путем добавления лиганда направленного действия или замены белка фибриллы другим типом белка фибриллы аденовирусов. Лиганд направленного действия может представлять собой любой белок или его часть, которая связывается с фрагментом в клетке или на клетке, таким как белок клеточной поверхности, липид, углевод или другой фрагмент. Например, лиганд направленного действия включает факторы роста, молекулы адгезии, цитокины, белковые гормоны, нейропептиды (нейротрансмиттеры) и одноцепочечные антитела или их подходящие части, но не ограничиваются ими. В других примерах аденовирусные векторы могут быть конъюгированы с адаптерными молекулами, такими как антитела и белки слияния, содержащие анти-Ad одноцепочечное антитело (scFv) или внеклеточный домен CAR с лигандом направленного действия, или могут быть химически модифицированы полимерами, например, фрагментами полиэтиленгликоля (PEG), которые содержат лиганды направленного действия (см., например, Mizuguchi et al. (2004) *Hum. Gene Ther.*, 15:1034-44; Eto et al. (2008) *Int. J. Pharm.*, 354:3-8).

Любые из приведенных выше аденовирусов или любые аденовирусы, известные в данной области техники, могут быть модифицированы таким образом, чтобы содержать нужную гетерологичную молекулу нуклеиновой кислоты для применения в качестве доставляемого агента в настоящем документе. Аденовирус, содержащий нужную последовательность гетерологичной нуклеиновой кислоты, можно получить любым способом, известным специалистам в данной области техники (Levrero et al., *Gene* 101 (1991) 195, EP 185 573; Graham, *EMBO J.* 3 (1984) 2917; международная опубликованная заявка PCT номер WO95/26411). В частности, такие вирусы можно получить путем гомологичной рекомбинации между аденовирусным вектором и плазмидой, несущей последовательность гетерологичной ДНК. Гомологичная рекомбинация может происходить после котрансфекции аденовирусного вектора и плазмиды в соответствующую клеточную линию. Используемая клеточная линия обычно является трансформируемой. Трансфекцию можно осуществить в присутствии реагента, который направляет проникновение аденовирусных частиц в продуцирующие клетки. Такие реагенты включают поликатионы и бифункциональный реагент, но не ограничиваются ими. В некоторых примерах, если аденовирус представляет собой дефектный аденовирус (из-за делеции раннего гена или белка фибриллы), клеточная линия также содержит последовательности, которые могут дополнить часть дефектного генома аденовируса, например, в интегрированной форме, чтобы избежать рисков рекомбинации. Примеры комплементирующих клеточных линий включают, но не ограничиваются человеческими эмбриональными клетками почек линии 293 (Graham et al., *J. Gen. Virol.* 36 (1977) 59), которые содержат левую часть генома аденовируса Ad5. Комплементирующая клетка также включает, например, клетку клеточной линии PER.C6, которая содержит аденовирусный ген EI (PER.C6 доступна, например, от Crucell, The Netherlands; имеет номер доступа ECACC 96022940; см. также Fallaux et al. (1998) *Hum. Gene Ther.* 9:1909-1907; см., также, патент США номер 5994128) или клетку AE1-2a (см. Gorziglia et al. (1996) *J. Virology* 70:4173-4178; и Von Seggern et al. (1998) *J. Gen. Virol.* 79:1461-1468)). Далее, размножившиеся аденовирусы выделяют и очищают обычными методами молекулярной биологии.

Ссылки, иллюстрирующие применение аденовирусов в генотерапии, включают Vorburger and Hunt (2002) *The Oncologist*, 7:46-59; Breyer et al. (2001) *Current Gene Therapy*, 1:149-162; Shirakawa (2009) *Drugs News Perspectives*, 22:140-5; Wang et al. (2005) *Gene Therapy and Mol. Biology*, 9:291-300; и Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121), но не ограничиваются ими.

ii. Аденоассоциированный вирус (AAV).

Вирусные векторы для применения в качестве доставляемого агента в способах, композициях и применениях в настоящем документе включают аденоассоциированный вирус (AAV). AAV представляет собой одноцепочечный ДНК парвовирус человека, геном которого имеет размер 4,6 тысяч пар оснований. Геном AAV содержит два основных гена: ген гер и ген сар. Ген гер кодирует белки Rep (Rep 76, Rep 68, Rep 52 и Rep 40). Ген сар ответственен за репликацию, спасение, транскрипцию и интеграцию AAV, тогда как белки сар формируют вирусную частицу AAV. AAV получил свое название из-за своей зависимости от аденовируса или другого вируса-помощника (например, герпесвирусов) в отношении обеспечения продуктами генов, необходимыми для осуществления AAV продуктивной инфекции (т.е. для воспроизведения себя в клетке-хозяине). В отсутствие вируса-помощника AAV интегрирован в виде провируса в хромосому клетки-хозяина до тех пор, пока не будет спасен из нее путем суперинфекции клетки-хозяина вирусом-помощником, которым обычно является аденовирус (Muzyczka(1992) *Curr. Top. Micro. Immunol.*, 158:97-129).

AAV вирусы могут быть интегрированы в клеточный геном. Механизм интеграции опосредован наличием инвертированных концевых повторов (ITR) на обоих концах генома AAV, который содержит нуклеотидные последовательности, действующие в цис-положении, необходимые для репликации, спасения, упаковки и интеграции вируса. Транс-действующая функция интеграции ITR, опосредованная белком гер, обеспечивает интеграцию генома AAV в клеточную хромосому после инфекции в отсутствие вируса-помощника. Сайт интеграции для AAV точно установлен и локализуется в 19 хромосоме человека (Kotin et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87:2211-2215). Знание сайта интеграции снижает опасность случайных инсерционных событий в клеточный геном, которые могут привести к активации или инактивации генов хозяина или прервать кодирующие последовательности. AAV также используется для применений в генотерапии, потому что диапазон его хозяев является широким, и он обладает тропностью по отношению ко многим типам клеток. AAV также могут инфицировать как неделящиеся, так и делящиеся клетки.

AAV векторы могут происходить от любых встречающихся в природе серотипов AAV, в том числе AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAV-6, AAV-7, AAV-8 или AAV-9. Такие вирусы хорошо известны и доступны специалисту в данной области техники (см., например, Grimm et al. (2003) *Current Gene Therapy*, 3:281-304; Muramatsu et al. (1996) *Virol.*, 221:208-217; Chiorini et al. (1997) *J. Virol.*, 71:6823-6833; Chiorini (1999) *J. Virol.*, 73:1309-1319; Rutledge et al. (1998) *J. Virol.*, 72:309-319; Xiao et al. (1999) *J. Virol.*, 73:3994-4003; Gao et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:11854-11859; Kotin (1994) *Human Gene Therapy*, 5:793-801). Другие серотипы также известны и доступны и включают серотипы от AAV-8 до AAV-12. Например, многие AAV векторы доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Rockville, Md.; см., например, VR-197, VR-645, VR-646, VR-680, VR-681, VR-1449, VR-1523, VR-1616). Также доступны совместимые клетки-хозяева и вирус-помощник. AAV векторы также включают "псевдотипированные" AAV векторы, в которых геном AAV-2 вектора кросс-упакован в капсиды AAV других серотипов (Burger et al. (2004) *Mol. Ther.*, 10:302-17; патент США номер 7094604). Такие псевдотипированные AAV векторы не имеют ограничений, которые имеют векторы, происходящие от серотипа AAV-2, такие как их неэффективность трансдукции некоторых клеток, таких как клетки печени и мышц.

Многие AAV векторы демонстрируют обширную трансдукцию во множестве тканей, таких как скелетные и сердечные мышцы, после способов доставки, с помощью которых была достигнута системная экспрессия. Они включают, например, серотипы AAV 6, 8 и 9. В частности, AAV векторы включают аденоассоциированный вирус серотипа 9 (AAV-9; номер доступа GenBank AY530629.1; Gao et al. (2004) *J. Virol.*, 78:6381-6388). AAV-9 представляет собой вектор, который может проходить через гематоэнцефалический барьер для направленной доставки в центральную нервную систему (ЦНС) (см., например, Foust et al. (2009) *Nature Biotechnology*, 27:59-65; Duque et al. (2009) *Mol. Ther.*, 17:1187-1196). Таким образом, в примерах нейродегенеративных заболеваний или других заболеваний в настоящем документе, которые затрагивают головной мозг или ЦНС, или связаны с головным мозгом или ЦНС, может использоваться AAV-9 в качестве доставляемого агента, чтобы кодировать нужный белок для системной доставки (например, для доставки в печень или ее часть для экспрессии в кровь).

AAV векторы включают рекомбинантные AAV векторы, которые содержат нужную гетерологичную нуклеиновую кислоту. Методики получения таких векторов известны специалисту в данной области техники. Например, в стандартных подходах для получения AAV векторов требуется осуществить трансфекцию клетки-хозяина геномом AAV вектора, содержащим нужную молекулу нуклеиновой кислоты, фланкированную последовательностями ITR AAV, трансфекцию клетки-хозяина плазмидой, кодирующей гены транс-действующих белков гер и сар AAV, и инфицирование трансдуцированной клетки вирусом-помощником, чтобы обеспечить не-AAV транс-вспомогательные функции (Muzyczka (1992) *Curr. Top. Micro. Immunol.*, 158:97-129; патент США номер 5139941). Вирус-помощник может представлять собой аденовирус или другой вирус-помощник. Белки вируса-помощника активируют транскрипцию гена гер AAV, и белки гер далее активируют транскрипцию генов сар AAV. Белки сар далее используют последовательности ITR для упаковки генома AAV в вирусную частицу.

Альтернативно, рекомбинации вирионов AAV можно помочь, используя плазмиду, содержащую

вспомогательные функциональные гены, в комбинации с инфицированием одним из хорошо известных вирусов-помощников, которые могут использоваться в качестве источника репликативных функций (см., например, патенты США номер 5622856 и 5139941). Аналогично, специалист в данной области техники может использовать плазмиду, содержащую дополнительные функциональные гены, в комбинации с инфицированием AAV дикого типа, чтобы обеспечить необходимые репликативные функции. Также можно использовать способ тройной трансфекции для получения рекомбинантных gAAV вирионов, представляющий собой способ, который не требует вируса-помощника (см., например, патент США номер 6001650). Это достигается за счет применения трех векторов для получения рекомбинантного gAAV вириона: AAV функционального вектора-помощника, дополнительного функционального вектора и gAAV вектора.

Ссылки, иллюстрирующие применение AAV вирусов в генотерапии, включают Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121, но не ограничиваются ими.

iii. Ретровирус.

Вирусные векторы для применения в качестве доставляемого агента в способах, композициях и применениях в настоящем документе включают ретровирусные векторы (см., например, Miller (1992) *Nature*, 357:455-460). Ретровирусные векторы хорошо подходят для доставки нуклеиновой кислоты в клетки, благодаря их способности доставлять перестроенный ген в виде единичной копии в большое число различных соматических клеток грызунов, приматов и человека. Ретровирусные векторы интегрируются в геном клеток-хозяев. В отличие от других вирусных векторов, они инфицируют только делящиеся клетки.

Ретровирусы представляют собой РНК вирусы, у которых вирусный геном представлен РНК. Когда клетка-хозяин инфицируется ретровирусом, геномная РНК обратно транскрибируется в интермедиат ДНК, который очень эффективно интегрируется в хромосомную ДНК инфицированной клетки. Этот интегрированный интермедиат ДНК называется провирусом. Транскрипция провируса и сборка в инфекционный вирус происходит в присутствии соответствующего вируса-помощника или в клеточной линии, содержащей соответствующие последовательности, делающие возможным инкапсуляцию без одновременной (сопутствующей) продукции контаминирующего вируса-помощника. Вирус-помощник не требуется для продукции рекомбинантного ретровируса, если последовательности для инкапсуляции обеспечиваются ко-трансфекцией соответствующих векторов.

Ретровирусный геном и провирусная ДНК имеют три гена: gag, pol и env, которые фланкированы двумя последовательностями длинных концевых повторов (LTR). Ген gag кодирует внутренние структурные белки (белки матрикса, капсида и нуклеокапсида), и ген env кодирует вирусные гликопротеины оболочки. Ген pol кодирует продукты, которые включают РНК-зависимую ДНК-полимеразу, обратную транскриптазу, которая транскрибирует вирусную РНК в двухцепочечную ДНК, интегразу, которая осуществляет интеграцию ДНК, продуцированную обратной транскриптазой, в хромосомную ДНК хозяина, и протеазу, которая процессирует кодируемые гены gag и pol. 5' и 3' LTR служат, чтобы обеспечивать транскрипцию и полиаденилирование РНК вириона. LTR содержат все другие действующие в cis-положении последовательности, необходимые для вирусной репликации.

Ретровирусные векторы описаны Coffin et al., *Retroviruses*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1997). Примером ретровирусов является вирус мышиного лейкоза Молони (MMLV) или вирус мышиных стволовых клеток (MSCV). Ретровирусные векторы могут быть компетентны к репликации или с дефектами репликации. Как правило, ретровирусный вектор имеет дефекты репликации, его кодирующие гены, необходимые для дополнительных раундов репликации вириона и упаковки, удалены или заменены на другие гены. Следовательно, вирусы не способны продолжать их типичный литический цикл после инфицирования первоначальной клетки-мишени. Такие ретровирусные векторы и необходимые агенты для получения таких вирусов (например, упаковывающие клеточные линии) коммерчески доступны (см., например, ретровирусные векторы и системы доступны от Clontech, такие как векторы и системы, имеющие номер по каталогу 634401, 631503, 631501, и другие векторы и системы, Clontech, Mountain View, CA).

Такие ретровирусные векторы могут быть получены в виде доставляемых агентов путем замены вирусных генов, необходимых для репликации, на молекулу нуклеиновой кислоты, которая должна быть доставлена. Полученный геном содержит LTR на каждом конце с желательным геном или генами между ними. Способы получения ретровирусов известны специалисту в данной области техники (см., например, международную опубликованную заявку РСТ номер WO05/26411).

Ретровирусный вектор может быть получен в упаковывающей клеточной линии, содержащей плазмиду-помощник или плазмиды-помощники. Упаковывающие клеточные линии обеспечивают вирусные белки, необходимые для образования капсида и созревания вириона вектора (например, гены gag, pol и env). Как правило, по меньшей мере, используются две отдельные плазмиды-помощники (отдельно содержащие гены gag и pol; и ген env), так что рекомбинация между плазмидными векторами не может произойти. Например, упаковывающую клеточную линию можно трансфицировать ретровирусным вектором, используя стандартные способы трансфекции, такие как трансфекция, опосредованная фосфатом кальция. Упаковывающие клеточные линии хорошо известны специалисту в данной области техники и

коммерчески доступны. Примером упаковывающей клеточной линии является упаковывающая клеточная линия GP2-293 (номера по каталогу 631505, 631507, 631512, Clontech). После периода времени, достаточного для продукции вириона, вирус собирают. При желании, собранный вирус можно использовать для инфицирования второй упаковывающей клеточной линии, например, для получения вируса с другой тропностью в хозяине. Конечным результатом является некомпетентный к репликации рекомбинантный ретровирус, который включает нужную нуклеиновую кислоту, но не имеет другие структурные гены, так что новый вирус не может образовываться в клетке-хозяине.

Ссылки, иллюстрирующие применение ретровирусных векторов в генотерапии, включают Clowes et al. (1994) *J. Clin. Invest.* 93:644-651; Kiem et al. (1994) *Blood* 83:1467-1473; Salmons and Gunzberg (1993) *Human Gene Therapy* 4:129-141; Grossman and Wilson (1993) *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114; Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121; Cassani et al. (2009) *Blood*, 114:3546-3556.

iv. Лентивирус.

Лентивирусы представляют собой подкласс ретровирусов. Примерами лентивирусов являются HIV, SIV и FIV. В отличие от других ретровирусов, лентивирусы способны интегрироваться в геном неделящихся клеток. Таким образом, например, сообщалось, что лентивирусные векторы доставляют гены в первичные клетки печени эффективно и постоянно, интегрируясь в геном неделящихся первичных клеток печени (Lewis and Emerman (1994) *J. Virol.*, 68:510-6). На лентивирусные векторы также не действует тот же самый механизм выключения транскрипции, что и для MMLV ретровирусных векторов. Лентивирусы отличаются от других ретровирусов тем, что они имеют кариофильные детерминанты, содержащиеся в нескольких белках вириона, таких как матриксный белок или VPR, которые взаимодействуют с аппаратом ядерного импорта и опосредуют активную транспортировку вирусного прединтеграционного комплекса через нуклеопору. Поэтому лентивирусная интеграция в геном клеток-хозяев не зависит от деления клетки.

Аналогично другим ретровирусам, лентивирусы содержат гены *gag*, *pol* и *env*, которые являются основными генами, кодирующими вирусные белки. Кроме того, также есть другие дополнительные гены, которые участвуют в регуляции синтеза, процессинга вирусной РНК и других репликативных функций (например, *Tat* и *Rev* в HIV). Они фланкированы двумя последовательностями длинных концевых повторов (LTR). Цикл репликации инициируется связыванием вирусного гликопротеина с рецептором клетки-хозяина, слиянием мембран и проникновением вируса в клетку. После проникновения вирус теряет оболочку и происходит обратная транскрипция, которая приводит к образованию прединтеграционного комплекса (PIC). Другие дополнительные гены играют роль в образовании PIC и в способности лентивирусов инфицировать неделящиеся клетки путем активного входа в ядро через ядерную оболочку посредством PIC. После того как провирус входит через ядерную оболочку, он самостоятельно интегрируется в геном хозяина.

Примеры лентивирусных векторов основаны на HIV-1, HIV-2, SIV или FIV. Чтобы получить безопасные лентивирусные векторы, создают упаковывающие клеточные линии, которые содержат несколько плазмидных векторов, например, векторную систему из четырех плазмид. Например, в первой плазмиде удалены вспомогательные белки (например, *tat*, *brf*, *vrg* и *nef*), и она содержит только промотор, *gag* и *pol* и упаковывающую последовательность Ψ , которая делает возможным включение транскрибированной вирусной РНК при сборке нового вируса, вторая плазида содержит обратную транскриптазу, в третьей плазмиде ген *env* замещен на белок оболочки вируса везикулярного стоматита (VSV-G), и четвертая плазида представляет собой нужный вектор с заменой вирусных генов, необходимых для репликации, на молекулу нуклеиновой кислоты, которая должна быть доставлена.

Такие лентивирусные векторы, а также системы и способы получения лентивирусов известны в данной области техники (см., например, Buchshacher and Wong-Staal (2000) *Blood*, 95:2499-2504; Blomer et al. (1997) *J. Virol.*, 71:6641-9; Choi et al. (2001) *Stem Cells*, 19:236-46; патент США номер 6218186). Лентивирусные векторы имеют дефекты репликации и не содержат гены, необходимые для репликации. Для получения лентивируса упаковывающую клеточную линию, обычно производные HEK 293 или другой аналогичной клеточной линии (например, клетки 293FT, номер по каталогу R700-07, Invitrogen, Life Technologies, Carlsbad, CA); клеточная линия 293LTV, номер по каталогу LTV-100, Cell Biolabs, [Inc, San Diego, CA]; клеточная линия Lenti-Pac 293Ta, номер по каталогу CLv-PK-01, GeneCopoeia, Rockville, MD) трансфицируют несколькими упаковывающими плазмидами. Упаковывающие плазмиды отдельно кодируют белки вириона (например, капсид и обратную транскриптазу) и молекулу нуклеиновой кислоты, которая должна быть доставлена с помощью вектора (которым можно инфицировать упаковывающие клеточные линии). Одноцепочечный РНК вирусный геном транскрибируется и упаковывается в вирион. Способы получения лентивирусных векторов хорошо известны специалисту в данной области техники (см., например, Naldine et al. (1996) *Science*, 272:263-267). Лентивирусные векторы и системы для получения вируса коммерчески доступны (см., например, лентивирусные векторы экспрессии, такие как лентивирусный вектор rSMPUW и его производные, и лентивирусные экспрессирующие и упаковывающие системы от Cell Biolabs, Inc.).

Лентивирусные векторы использовались в применениях для генотерапии (см., например, Manilla et al. (2005) *Human Gene Therapy*, 16:17-25; Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121). В частности, лен-

тивирусные векторы использовались для доставки короткой (малой) интерферирующей РНК (миРНК) (Sachdeva et al. (2007) *Journal of Medical Virology*, 79:118-26).

b. Невирусные векторы.

Агенты на основе невирусных векторов могут использоваться в качестве доставляемых агентов в способах, применениях и композициях в настоящем документе. Они включают невирусные векторы экспрессии. Невирусные векторы экспрессии содержат нужную нуклеиновую кислоту, например, нуклеиновую кислоту, кодирующую полипептид, антисмысловую ДНК или миРНК, где нуклеиновые кислоты функционально связаны с последовательностями, контролирующими экспрессию (например, промотор). Подходящие векторные основы включают, например, векторные основы, которые рутинно используются в данной области техники, такие как плазмиды, мини-кольца и искусственные хромосомы (например, искусственные хромосомы млекопитающих (МАС), бактериальные искусственные хромосомы (ВАС), искусственные хромосомы дрожжей (УАС) или искусственные хромосомы растений (РАС). Многочисленные векторы и экспрессирующие системы являются коммерчески доступными от таких компаний как Novagen (Madison, WI), Clontech (Palo Alto, CA), Stratagene (La Jolla, CA) и Invitrogen/Life Technologies (Carlsbad, CA).

Векторы, как правило, содержат одну или несколько регуляторных областей, которые являются функционально связанными с кодирующей областью. Регуляторные области включают, без ограничений, последовательности промоторов, последовательности энхансеров, SMARS (области прикрепления к ядерному матриксу), инсуляторы, элементы ответов, сайты узнавания белков, индуцибельные элементы, последовательности связывания белков, 5' и 3' нетранслируемые области (UTR), сайты старта транскрипции, последовательности терминации, последовательности полиаденилирования и интроны.

Промоторы, контролирующие транскрипцию из векторов в клетках-хозяевах млекопитающих, могут быть получены из различных источников, например, геномов вирусов, таких как вирус полиомы, вирус обезьян 40 (SV40), аденовирус, ретровирусы, вирус гепатита В и, наиболее предпочтительно, цитомегаловирус (CMV), или из гетерологичных промоторов млекопитающих, например, промотор β -актина или промотор EF1 α , или из гибридных или химерных промоторов (например, промотор CMV, слитый с промотором β -актина). Также в настоящем документе используются промоторы из клетки-хозяина или родственных видов.

Энхансер обычно относится к последовательности ДНК, которая функционирует на не фиксированном расстоянии от сайта старта транскрипции и может находиться либо 5', либо 3' по отношению к транскрипционной единице. Более того, энхансеры могут находиться в интроне, а также в его кодирующей последовательности. Они обычно имеют в длину между 10 и 300 парами оснований (п.о.) и являются цис-функциональными. Энхансеры обычно функционируют, усиливая транскрипцию с находящихся поблизости промоторов. Энхансеры также могут содержать элементы ответа, которые опосредуют регуляцию транскрипции. Тогда как многие последовательности энхансеров известны из генов млекопитающих (гены глобина, эластазы, альбумина, фетопротеина и инсулина), как правило, для обычной экспрессии будут использоваться энхансеры из вируса эукариотической клетки. Примерами являются энхансер SV40 из поздней области от точки начала репликации, ранний промотор энхансер цитомегаловируса, энхансер вируса полиомы из поздней области от точки начала репликации и энхансеры аденовируса.

Промотор и/или энхансер могут быть индуцибельными (например, химически или физически регулируемые). Химически регулируемый промотор и/или энхансер может, например, регулироваться присутствием спирта, тетрациклина, стероида или металла. Физически регулируемый промотор и/или энхансер может, например, регулироваться факторами окружающей среды, такими как температура и свет. Необязательно, промоторная и/или энхансерная область может действовать как конститутивный промотор и/или энхансер, чтобы максимизировать экспрессию области транскрипционной единицы, которая должна быть транскрибирована. В некоторых векторах промоторная и/или энхансерная область могут быть активны в специфичных типах клеток. Необязательно, в некоторых векторах, промоторная и/или энхансерная области могут быть активны во всех эукариотических клетках, независимо от типа клетки. Примером промоторов этого типа является промотор CMV, промотор SV40, промотор β -актина, промотор EF1 α и ретровирусный длинный концевой повтор (LTR).

Векторы также могут включать, например, точки начала репликации и/или маркеры. Маркерный ген может обеспечивать для клетки селективный фенотип (например, устойчивость к антибиотику) или обнаруживаться иным образом. Примеры обнаруживаемых маркеров включают ген lacZ E. coli, зеленый флуоресцентный белок (GFP) и люциферазу. Кроме того, вектор экспрессии может включать последовательность метки, созданной для облегчения манипулирования или обнаружения (например, локализации) экспрессированного полипептида. Последовательности меток, такие как последовательности GFP, глутатион S-трансфераза (GST), полигистидин, с-тус, гемагглютинин или FLAGTM (Kodak; New Haven, CT), как правило, экспрессируют в виде полипептида слияния, включающего кодируемый полипептид и маркер. Такие метки могут быть введены в любое место кодируемого полипептида, в том числе либо на карбоксильном конце, либо на аминоконце.

В частности, желательная молекула нуклеиновой кислоты вектора экспрессии, содержащая желательную нужную молекулу нуклеиновой кислоты, например, кодирующую нужный ген, антисмысловую ДНК или миРНК, или другую молекулу нуклеиновой кислоты, может быть доставлена в виде оголенной ДНК и может использоваться в качестве доставляемого агента. Эффективность доставки оголенной ДНК в способах в настоящем документе можно увеличить, используя различные способы, хорошо известные специалисту в данной области техники (см., например, Li and Huang (2006) *Gene Therapy*, 13:1313-1319). Такие способы включают, например, такие подходы как электропорация, сонопорация или "генная пушка", как описано в других местах в настоящем документе и известно специалисту в данной области техники. Также эффективность доставки можно увеличить путем инкапсуляции в липосомы или за счет образования комплекса с полимерами, как описано в настоящем документе. В конкретном примере нуклеиновая кислота может доставляться в виде наночастицы.

Ссылки, иллюстрирующие применение невирусных векторов в генотерапии, включают Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121.

Невирусные доставляемые агенты включают наночастицы (обычно размером 3-200 нм), в которых молекула нуклеиновой кислоты инкапсулирована или конъюгирована с особым наполнителем, который содержит молекулу направленного действия для направленной доставки в нужные клетки. Получение наночастиц для генотерапии хорошо известно в данной области техники (см., например, Cho et al. (2008) *Can. Cancer. Res.*, 14:1310; Jin et al. (2007) *Biotechnol. Prog.*, 23:32-41). Наночастицу можно сделать в виде полимера, например, используя полимерные наполнители (например, полимолочная кислота, полисахариды, поли(цианокрилаты), поли(лактид-со-гликолид)) или разветвленные полимеры для получения дендримеров, например, путем ступенчатой полимеризации из поли(L-глутаминовой кислоты) (PGA), полиамидоamina (PAMAM), поли(этиленгликоля) (PEG) и полиэтиленimina (PEI). Можно использовать биodeградируемые полимеры, которые включают, например, полимолочную кислоту, полигликолиевую кислоту, полимолочную-гликолиевую кислоту (PLGA) или поли(метилметакрилат) (PMMA). Другие типы наночастиц могут быть получены в виде липосомы с использованием различных смесей липидов; в виде магнитной наночастицы с использованием оксида железа, в виде кремниевой наночастицы с использованием SiO₂ или в виде золотой наночастицы с использованием золотохлористоводородной кислоты или цитрата натрия. Системы наночастиц хорошо известны специалисту в данной области техники.

Наночастицы можно функционализировать путем конъюгации с поверхностью молекулы направленного действия или покрытия ею поверхности, например, молекула направленного действия, которая представляет собой лиганд для рецепторов или иным образом связывается с рецепторами, которые экспрессируются в клетках-мишенях. Такие молекулы направленного действия включают лиганды, антитела или пептиды, но не ограничиваются ими. В конкретных примерах, подход с двойным лигандом можно использовать для увеличения селективности по отношению к клетке. Примерами молекул направленного действия могут быть фактор роста, например, фактор роста фибробластов, который специфично взаимодействует с рецептором фактора роста фибробластов. Выбор молекулы направленного действия зависит от конкретного применения, в том числе от целевой ткани или органа, и специалист в данной области техники может определить это опытным путем. Наночастицы направленного действия хорошо известны в данной области техники (см., например, Franzen (2011) *Expert Opin. Drug. Deliv.* 8(3):281-98; Faraji and Wipf (2009) *Bioorg. Med. Chem.* 17(8):2950-62; Sajja et al. (2009) *Curr. Drug. Discov. Technol.* 6(1):43-51). В частности, способы для тканеспецифичной доставки наночастиц хорошо известны в данной области техники (см., например, Harris et al. (2010) *Biomaterials*, 31:998-1006). Например, паренхимные гепатоциты экспрессируют асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R) и лектины печени. Таким образом, специфичные для печени наночастицы известны в данной области техники и могут включать функциоализацию агентами, которые узнают асиалогликопротеиновый рецептор (ASGP-R) и другие рецепторы, в том числе, например, асиало-фетуин, асиало-трансферрин, асиало-церулоплазмин, асиало-лактоферрин, асиало-орозомукоид, lac-BSA, гепатоглобулин, антитела и галактозу (см., например, Pathak et al. (2008) *Int. J. Nanomedicine*, 3:31-49).

3. Примеры агентов для генотерапии.

Доставляемый агент, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, может представлять собой любой вирусный или невирусный вектор, кодирующий нужную нуклеиновую кислоту, такую как любой агент для генотерапии, известный специалисту в данной области техники. В пределах компетентности специалиста в данной области техники находится выбор соответствующего агента для генотерапии в зависимости от конкретного заболевания или состояния, которое подвергается лечению. Сотни агентов для генотерапии находятся в клинических исследованиях, и несколько из них получили одобрение для продажи в Европе (например, Glybera®, AdLPL) и Китае (например, rAd53, Gendicine®) (см., например, Sheridan (2011) *Nature Biotechnology*, 29:121).

Например, примеры векторов для генотерапии включают терапевтические агенты на основе аденовирусов или AAV. Неограничивающие примеры терапевтических агентов на основе аденовирусов или AAV для применения в способах, применениях или композициях в настоящем документе включают, без ограничения, rAd-p53, который представляет собой рекомбинантный аденовирусный вектор, кодирующий человеческий супрессор опухоли белок p53 дикого типа, например, для применения в лечении рака

(также известный, как Gendicine®, Genkaxin®, Qi et al. (2006) *Modern Oncology*, 14:1295-1297); Ad5_d11520, представляющий собой аденовирус, у которого отсутствует ген E1B, предназначенный для инактивации p53 хозяина (также известный как H101 или ONYX-015; см., например, Russell et al. (2012) *Nature Biotechnology*, 30:658-670); AD5-D24-GM-CSF, аденовирус, содержащий цитокин GM-CSF, например, для применения в лечении рака (Cerullo et al. (2010) *Cancer Res.*, 70:4297); rAd-HSVtk, аденовирус, дефектный по репликации, с геном тимидинкиназы HSV, например, для лечения рака (разработанный как Cerepro®, Ark Therapeutics, см., например, патент США номер 6579855; разработанный как ProstAtak™ компанией Advantagene; международная заявка PCT номер WO2005/049094); rAd-TNF α , аденовирусный вектор, дефектный по репликации, экспрессирующий человеческий фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) под контролем промотора EGR-1, индуцируемого химиорадиацией, например, для лечения рака (TNFerade™, GenVec; Rasmussen et al. (2002) *Cancer Gene Ther.*, 9:951-7); rAd-FGF4, аденовирусный вектор серотипа 5, кодирующий FGF-4, например, для лечения ангиогенеза и заболевания коронарных артерий (GENERX, BioDrugs, 2002, 16:75-6; патент США номер 5792453); rAd-VEGF-D, аденовирусный вектор 5, содержащий ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-D), например, для применения в лечении заболеваний и состояний, связанных с ангиогенезом (Trinam®, Ark Therapeutics; опубликованная заявка на патент США номер US20120308522); rAd-PDGF, аденовирусный вектор 5, содержащий ген, кодирующий PDGF-B, например, для лечения ран (Excellerate, GAM501 Tissue Repair Co.; Blume et al. (2011) *Wound Repair Regen.*, 19:302-308); Ad-IFN β , вектор на основе аденовируса серотипа 5, у которого удалены гены E1 и E3, экспрессирующий ген интерферона-бета человека под контролем немедленно-раннего промотора цитомегаловируса (CMV), например, для лечения рака (BG00001 и H5.110CMVhIFN-beta, Biogen; Serman et al. (2010) *Mol. Ther.*, 18:852-860); AAV, содержащий ген, кодирующий ген дефицита липопротеинлипазы (LPLD), например, для лечения субъектов с LPLD или семейной гиперхиломикронемией (alipogene tiparvovec, Glybera®, Amsterdam Molecular Therapeutics; см., например, международную опубликованную заявку номер WO2010/134806; WO2001000220. Yla-Herttuala (2012) *Mol. Ther.*, 20:1831-2); AMT-021, AAV, содержащий ген, кодирующий фермент порфириногендезаминазу (PBGD), например, для лечения субъектов с острой интермиттирующей порфирией (AIP) (см., например, опубликованную заявку на патент США номер US2011/0262399; европейский патент номер EP1049487); rAAV9-CMV-hNaGlu, AAV-9, содержащий ген, кодирующий NaGlu под контролем промотора CMV (см., например, Fu et al. (2011) *Mol. Ther.*, 19:1025-33).

Другие примеры агентов для генотерапии для применения в способах, применениях и композициях в настоящем документе включают rAd-H1F1 α (Genzyme/Sunway), V930/V932 (Merck), NLX-P101 (Neurologix), Toca-511 (Tocagen, San Diego), LentiGlobin (Bluebird Bio), ProSavin (Oxford BioMedica), rAAV-1-CB-hAAT (Applied Genetic Technologies), rAAV2-CB- специфичный для ретинального пигментного эпителия человека белок массой 65 дальтон (RPE65) (Applied Genetic Technologies), AMT-101 (Amsterdam Molecular), Ad5CMV-p53 (Aventis), CERE-120 (Ceregene, San Diego), CERE-110 (Ceregene, San Diego), SERCA-2a (Celladon, La Jolla), AAV2-sFLT01 (Genzyme), tgAAG76 (Targeted Genetics, Seattle), 1gAAC94 (Targeted Genetics, Seattle), GX-12 (Genexine, Seoul, Korea), SC1B1 (ScanCell, Nottingham, UK), Allovectin-7 (Vical, San Diego), VM202 (ViroMed, Minnetonka, MN) или наночастица Rexin-G (Epeius Biotechnologies, San Marino, CA), но не ограничиваются ими.

4. Композиции.

Доставляемый агент может быть предусмотрен в виде композиций, таких как фармацевтические композиции. Композиции подходят для введения *in vivo*. Композиции получены в виде композиций для введения в паренхиму. Как правило, в настоящем документе предусмотрены инъекционные композиции. Инъекционные композиции могут быть получены в традиционной форме, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий, в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией, или в виде эмульсий. Обычно, предусмотренные в настоящем документе композиции доставляемого агента находятся в жидкой форме.

Композиции могут содержать фармацевтически приемлемый наполнитель. Для инъекций наполнитель будет, как правило, представлять собой жидкость. В частности, фармацевтический наполнитель представляет собой любой наполнитель, который не является неподходящим с биологической или иной точки зрения, т.е. композиции при введении субъекту не вызывают нежелательных побочных эффектов, или наполнитель не взаимодействует неблагоприятным образом с другими компонентами фармацевтической композиции, в которых он содержится. Наполнитель выбирают таким образом, чтобы минимизировать деградацию активного ингредиента, и таким образом, чтобы минимизировать нежелательные побочные эффекты для субъекта. Например, фармацевтически приемлемые наполнители для введения в клетки, как правило, представляют собой наполнитель, приемлемый для доставки путем инъекции, и не включают агенты, такие как детергенты или другие соединения, которые могут повреждать клетки.

Подходящие наполнители и их композиции описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005). Композиции для введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое

масло, и инъекционные органические эфиры, такие как этилолеат. Водные наполнители включают воду, спиртовые/водные растворы, эмульсии или суспензии, в том числе солевые и буферные среды. В качестве инъекционной среды, в общем, наполнители включают воду, которая содержит добавки, используемые для инъекционных растворов, такие как стабилизирующие агенты, соли или солевые растворы, и/или буферы. Примеры физиологически приемлемых наполнителей включают стерильные водные, солевые, буферные растворы или раствор декстрозы. Например, примеры физиологических наполнителей включают физиологический солевой раствор, фосфатный буферный солевой раствор, сбалансированный солевой раствор (BSS) или раствор Рингера и растворы, содержащие загустители и солюбилизующие агенты, такие как глюкоза, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль, и их смеси. pH раствора обычно составляет примерно от 5 до примерно 8 или от примерно 7 до 7,5. При необходимости, pH композиции можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности соединения в композиции или его формы доставки.

Доставляемый агент (который представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты или содержит молекулу нуклеиновой кислоты) может быть получен в виде композиции в виде единственного фармацевтически активного ингредиента в композиции или может быть в комбинации с другими активными агентами для конкретного расстройства, подвергаемого лечению. Необязательно, другие лекарственные агенты, фармацевтические агенты, носители, адъюванты, разбавители могут быть включены в предусмотренные в настоящем документе композиции. Например, любой один или несколько смачивающих агентов, эмульгаторов и смазывающих агентов, таких как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красителей, агентов/регуляторов высвобождения, агентов для покрытия оболочкой, подсластителей, вкусовых и ароматизирующих агентов, консервантов, антиоксидантов, хелатирующих агентов и инертных газов также могут присутствовать в композициях. Примеры других агентов и эксципиентов, которые могут быть включены в композиции, включают, например, водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфат натрия, сульфит натрия; маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (BHA), бутилированный гидрокситолуол (BHT), лецитин, пропилгаллат, α -токоферол; и хелатирующие металлы агенты, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбитол, винная кислота и фосфорная кислота.

Композиции также могут быть получены в виде композиций для препаратов с замедленным высвобождением, например, адсорбированы на биodeградируемых подложках, включая коллагеновые губки, или в виде липосом. Композиции с замедленным высвобождением могут быть составлены для многократного введения, так что на протяжении выбранного периода времени, такого как месяц или период примерно до года, вводят несколько доз. Таким образом, например, липосомы могут быть получены таким образом, чтобы вводить их всего примерно от двух до примерно пяти или больше раз, где при каждой одной инъекции вводится однократная доза.

Композиции могут быть получены с наполнителями, которые защищают их от быстрой элиминации из организма, например, могут быть использованы композиции с медленным высвобождением или оболочки. Такие носители включают композиции с контролируемым высвобождением, такие как микроинкапсулированные системы доставки, и биodeградируемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолиевая кислота, полиортоэфиры, полимолочная кислота и другие типы имплантантов, которые могут быть помещены непосредственно в тело, но не ограничиваются ими. Композиции также можно вводить в виде пеллет, таких как пеллеты ELVAX (смола сополимера этилен-винил ацетата).

Липосомные суспензии, в том числе адресно направляемые в ткани липосомы, также могут быть пригодны в качестве фармацевтически приемлемых наполнителей. Например, липосомные композиции могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники (см., например, Kim et al. (1983) *Bioch. Bioph. Acta* 728:339- 348; Assil et al. (1987) *Arch Ophthalmol.* 105:400; и патент США номер 4522811). Доставляемый агент может быть инкапсулирован в водную фазу липосомных систем.

Активные материалы также могут быть смешаны с другими активными материалами, которые не ослабляют нужное действие, или с материалами, которые дополняют нужное действие или имеют другие действия, Brk.xfz вязкоупругие материалы, такие как гиалуроновая кислота, которая продается под торговой маркой HEALON, которая представляет собой раствор высокомолекулярной (MW), примерно 3 млн Да, фракции гиалуроната натрия (произведено Pharmacia, Inc; см., например, патенты США номер 5292362, 5282851, 5273056, 5229127, 4517295 и 4328803). Могут быть включены дополнительные активные агенты.

Композиция может быть составлена для однократного или многократного введения. Например, количество аденовируса в композиции для введения одной дозой составляет от 10 бляшкообразующих единиц (БОЕ) до 1×10^{12} БОЕ, от 1×10^2 до 1×10^{10} БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^{10} БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^9 БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^8 БОЕ или от 1×10^6 до 1×10^9 БОЕ, или составляет от 10 частиц до 1×10^{12} частиц, от 1×10^2 частиц до 1×10^{10} частиц, от 1×10^3 частиц до 1×10^{10} частиц, от 1×10^3 частиц до 1×10^9 частиц, от 1×10^3 час-

тиц до 1×10^8 частиц или от 1×10^6 частиц до 1×10^9 частиц. Обычно, количество аденовируса в композиции для введения одной дозой составляет от 10 вирусных частиц (vp) до 1×10^{12} vp, от 1×10^2 vp до 1×10^{10} vp, от 1×10^3 vp до 1×10^{12} vp, от 1×10^3 vp до 1×10^{10} vp, от 1×10^3 vp до 1×10^9 vp, от 1×10^3 vp до 1×10^8 vp, от 1×10^3 vp до 1×10^6 vp, от 1×10^6 vp до 1×10^{12} vp, от 1×10^6 vp до 1×10^{10} vp, или меньше чем, или примерно меньше чем 1×10^{12} vp, 1×10^{11} vp, 1×10^{10} vp, 1×10^9 vp, 1×10^8 vp, 1×10^7 vp, 1×10^6 vp, 1×10^5 vp, 1×10^4 vp, 1×10^3 vp, 1×10^2 vp, 10 vp или меньше. В других примерах количество аденовируса в композиции для введения одной дозой составляет от 10 до 1×10^{12} БОЕ, от 1×10^2 до 1×10^{10} БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^{12} БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^{10} БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^9 БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^8 БОЕ, от 1×10^3 до 1×10^6 БОЕ, от 1×10^6 до 1×10^{12} БОЕ, от 1×10^6 до 1×10^{10} БОЕ, или меньше чем, или примерно меньше чем 1×10^{12} БОЕ, 1×10^{11} БОЕ, 1×10^{10} БОЕ, 1×10^9 БОЕ, 1×10^8 БОЕ, 1×10^7 БОЕ, 1×10^6 БОЕ, 1×10^5 БОЕ, 1×10^4 БОЕ, 1×10^3 БОЕ, 1×10^2 БОЕ, 10 БОЕ или меньше. Композиции могут быть составлены в объеме от 10 мкл до 5 мл, таком как от 20 мкл до 1 мл или от 50 до 500 мкл. В таких композициях аденовирус получен в виде композиции для введения в паренхиму. В конкретных примерах аденовирус получен в виде композиции для введения в паренхиму печени.

Композиции могут быть упакованы для хранения и/или применения. Упаковочные материалы для применения в упаковке агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. Примеры упаковочных материалов включают ампулы, бутылки, пробирки, флаконы, контейнеры, шприцы и любые упаковочные материалы, подходящие для выбранной композиции и введения в паренхиму. Например, композиции или комбинации могут быть помещены в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые или однодозовые флаконы, сделанные из стекла, пластика или другого подходящего материала. Упаковочный материал может включать иглу или другое устройство для инъекций, чтобы облегчать введение в паренхиму. Выбор упаковки зависит от конкретного доставляемого агента. В общем, упаковочный материал не реагирует с композициями, содержащимися внутри. Также, композиция и упаковочный материал являются стерильными.

Например, композиция, содержащая доставляемый агент, может быть предусмотрена в контейнере, таком как запечатанный стерильный флакон или цилиндр шприца (например, цилиндр шприца, предусмотренный с инъекционным устройством, описанным в Разделе E), содержащем такое количество, что при введении доставляется эффективное количество доставляемого агента (например, вирусные частицы). Количество доставляемого агента, такого как аденовирус или аденоассоциированный вирус, в композиции находится в диапазоне между или примерно между 10 БОЕ и 1×10^{12} БОЕ, 1×10^2 БОЕ и 1×10^{10} БОЕ, 1×10^3 БОЕ и 1×10^{10} БОЕ, 1×10^3 БОЕ и 1×10^9 БОЕ, 1×10^3 БОЕ и 1×10^8 БОЕ или 1×10^6 БОЕ и 1×10^9 БОЕ; или между или примерно между 10 частицами и 1×10^{12} частицами. 1×10^2 частицами и 1×10^{10} частицами, 1×10^3 частицами и 1×10^{10} частицами, 1×10^3 частицами и 1×10^9 частицами, 1×10^3 частицами и 1×10^8 частицами или 1×10^6 частицами и 1×10^9 частицами. Объем композиции в контейнере может составлять от 50 мкл до 50 мл, от 50 мкл до 5 мл, от 50 до 500 мкл, от 100 мкл до 10 мл, от 100 мкл до 5 мл, от 100 мкл до 2 мл, от 100 мкл до 1 мл, от 200 мкл до 4 мл, от 200 мкл до 2 мл, от 1 до 10 мл или от 1 до 2 мл. Например, контейнер может быть предусмотрен для одноразового или для многократного введения. Объем агента в контейнере может составлять от 100 мкл до 10 мл, где вводимый объем составляет примерно от 20 до 5 мл, например от 20 до 500 мкл, от 50 до 150 мкл, от 100 мкл до 10 мл или от 200 мкл до 2 мл, и содержит по меньшей мере примерно от 10 до 10^{10} бляшкообразующих единиц (БОЕ) или частиц, например от 10^2 до 10^6 бляшкообразующих единиц (БОЕ) или частиц.

Е. Инъекционное устройство

В настоящем документе предусмотрены инъекционные устройства, которые могут быть использованы в малоинвазивных процедурах, таких как лапароскопические процедуры, для доставки жидкостей, таких как терапевтические средства, путем их непосредственного инъецирования в целевой локус в целевой ткани. Устройство имеет удлиненный футляр иглы небольшого диаметра, и может быть вставлено через эндоскопический порт, такой как лапароскопические порты, троакары или канюли, для достижения внутренней области-мишени. Предусмотренное в настоящем документе устройство может осуществлять доставку небольших и точных доз жидкости непосредственно в целевую ткань без необходимости использования больших стандартных шприцов и открытых хирургических вмешательств. Устройство не обязательно может осуществлять доставку многократных доз в одну и ту же или разные целевые области.

Устройство может быть использовано в любом способе, который требует непосредственного инъецирования агента в целевую область, доступ к которой ограничен, например, в малоинвазивных процедурах. Например, в дополнение к лапароскопическим хирургическим вмешательствам предусмотренное в настоящем документе устройство также может быть использовано для непосредственного инъецирования жидкости, такой как терапевтическое средство, во время малоинвазивных медицинских или хирургических вмешательств, таких как торакоскопическое хирургическое вмешательство. Как описано в настоящем документе, может быть введена любая жидкость, такая как терапевтическое средство, включая, без ограничения, белок, нуклеиновую кислоту, малую молекулу, вирус, антитело, или другие жидкости. Устройство может быть использовано вместе с другими устройствами для малоинвазивных хирургиче-

ских вмешательств, в том числе во время однопортовых или многопортовых эндоскопических (например, лапароскопических) хирургических вмешательств. Устройство также может быть использовано для доставки многократных дискретных доз в одну и ту же или разные области инъекции без удаления из лапароскопического порта или после удаления устройства из лапароскопического порта.

Устройство, в том числе примеры вариантов воплощения устройства, будет описано со ссылками на соответствующие чертежи. Как указано, использование штриха (') после номера указывает на то, что показанный или описанный элемент является тем же самым элементом, что и элемент, обозначенный номером без штриха, но элемент со штрихом показан или описан иначе. Номера позиций, записанные в нижнем регистре (например, a, b, и т.п.), относятся к одной и той же части в разных положениях или состояниях.

Устройство обычно имеет два конца, конец с кончиком иглы и поршневой конец. Для ясности описания следует отметить, что примеры устройств изображены так, что конец с кончиком иглы обычно помещен справа на чертежах, а поршневой конец обычно помещен слева на чертежах. Конец с кончиком иглы обычно будет называться "дистальным концом", а поршневой конец обычно будет называться "проксимальным концом". Термин "дистальный конец" предназначен для обозначения конца инъекционного устройства, расположенного дальше всего от лица, держащего устройство, а термин "проксимальный конец" предназначен для обозначения конца устройства, находящегося ближе всего к тому, кто держит устройство. Если описано, что компонент расположен "проксимальнее" относительно другого компонента, то это означает, что компонент находится ближе к проксимальному (поршневому) концу. Если описано, что компонент расположен "дистальнее" относительно другого компонента, то это означает, что компонент находится ближе к дистальному концу (с кончиком иглы).

Некоторые компоненты инъекционного устройства могут перемещаться в двух основных направлениях вдоль продольной оси относительно других компонентов.

Например, компоненты обычно могут перемещаться в направлении проксимального конца или дистального конца, или перемещаться в проксимальном направлении или дистальном направлении. Компоненты, которые перемещаются в дистальном направлении (в направлении кончика иглы), описаны как перемещающиеся вперед, а компоненты, которые перемещаются в проксимальном направлении (в направлении поршня), описаны как перемещающиеся назад. Примеры устройств также обычно изображены с контроллером футляра иглы, расположенным таким образом, что устройство для позиционирования показано сверху, за исключением фиг. 12А-12С, которые представляют собой виды на устройство сверху. Некоторые компоненты, такие как устройство для позиционирования, могут перемещаться параллельно вертикальной оси. Компоненты могут перемещаться в направлении вверх или в направлении вниз. Нажатие на устройство для позиционирования в направлении контроллера футляра иглы далее будет обозначаться как перемещение устройства для позиционирования "вниз", и высвобождение устройства для позиционирования дальше будет обозначаться как перемещение устройства для позиционирования "вверх".

В общем варианте воплощения инъекционное устройство, или аппарат, предусмотренное в настоящем документе, включает футляр иглы и контроллер футляра иглы, инъекционную иглу с кончиком иглы, который может быть закрыт или оголен, цилиндр шприца, используемый как резервуар для жидкости, такой как терапевтическое средство, доставляемой в целевую ткань, и поршень, который контролирует забор и спуск жидкости. Футляр иглы обычно представляет собой жесткий стержень, но гибкий или подвижный стержень также могут быть использованы в зависимости от целей применения.

Например, на фиг. 9А и 9В, на которых изображен первый пример варианта воплощения, предусмотренного в настоящем документе, инъекционное устройство-шприц обычно обозначено номером позиции 60, и включает футляр иглы 72 и контроллер футляра иглы 71, инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91 и поршень 92. Другие варианты воплощения устройства-шприца описаны на фиг. 10 и фиг. 11, и других фигурах, как описано ниже. Например, на фиг. 10 показан другой вариант воплощения, который обычно обозначается номером позиции 60', и включает футляр иглы 72', контроллер футляра иглы 71', инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91' и поршень 92'. В этом варианте воплощения футляр иглы 72', контроллер футляра иглы 71', цилиндр шприца 91' и поршень 92' по существу такие же, как в варианте воплощения на фиг. 9А и 9В, за исключением того, что цилиндр шприца 91' расположен на дистальном конце устройства и интегрирован с футляром иглы 72', и поэтому поршень 92' проходит через контроллер футляра иглы 71'. На фиг. 11 показан другой вариант воплощения, который обычно обозначается номером позиции 60" и включает футляр иглы 72", контроллер футляра иглы 71', инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91" и поршень 92". В этом варианте воплощения футляр иглы 72", контроллер футляра иглы 71', цилиндр шприца 91" и поршень 92" по существу такие же, как в варианте воплощения на фиг. 9А и 9В, за исключением того, что цилиндр шприца 91" расположен на дистальном конце устройства и выполнен с возможностью быть присоединенным к футляру иглы 72". Кроме того, поршень 92" проходит через контроллер футляра иглы 71', и также выполнен с возможностью быть связанным со вспомогательным поршнем 920, расположенным дистально относительно контроллера футляра иглы 71', где вспомогательный поршень 920 выполнен с возможностью перемещаться внутри цилиндра шприца 91".

Во всех вариантах воплощения лапароскопического устройства, предусмотренного в настоящем документе, размеры лапароскопического устройства позволяют использовать его через обычные порты для лапароскопического хирургического вмешательства и других малоинвазивных хирургических процедур. Например, обычные порты для лапароскопического хирургического вмешательства, через которые в пациента вводят инструменты или устройства, имеют диаметр примерно от 5 до 10 мм. Устройство используется для достижения целевой ткани и осуществления инъекции в целевую ткань, которая, как правило, представляет собой внутреннюю ткань или орган тела, в том числе паренхиму органа. Длина устройства достаточна для обеспечения доступа к конкретной желаемой целевой ткани через лапароскопический порт, но в то же время устройство не является настолько громоздким, что им трудно управлять. Выбор размеров устройства зависит от конкретного пользователя, целевой ткани, субъекта, подлежащего лечению, вводимого агента и других факторов в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Обычно, футляр иглы 72, 72' или 72" инъекционного устройства имеет достаточную длину для обеспечения лапароскопического доступа к целевой ткани, и, обычно, длина составляет от 200 до 600 мм, например от 250 до 400 мм и обычно по меньшей мере, или примерно по меньшей мере, или 300 мм.

Во всех аспектах устройства, предусмотренного в настоящем документе, цилиндр шприца 91, 91' или 91" имеет цилиндрическую форму с полым центром, который подходит к поршню 92, 92' или 92", так что поршень может перемещаться назад и вперед внутри цилиндра шприца. Шприц может быть сделан из пластика, или стекла, или другого подходящего материала. Обычно, шприц сделан из стекла или пластика, такого как полипропилен, полиэтилен или поликарбонат. Другие типы биосовместимых материалов также могут быть использованы. Цилиндр шприца может иметь градуировку или маркировку на внешней поверхности, чтобы измерять или определять объем раствора. Градуировка может быть нанесена в любых единицах измерения, таких как кубические сантиметры (см^3), миллилитры (мл), десятые доли миллилитра, сотые доли миллилитра или в других единицах измерения. Объем цилиндра шприца может быть выбран оператором в зависимости от конкретного применения, вводимого агента, типа используемого устройства и других подобных факторов. Например, объем цилиндра шприца может зависеть от желаемого количества жидкости, такой как терапевтическое средство, которое должно быть доставлено, обычно составляющего от 200 мкл до 10 мл, как правило, от 500 мкл до 2,5 мл, например по меньшей мере 500 мкл, 1 миллилитр (мл), 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 мл или больше. Например, цилиндр шприца может иметь объем от 0,5 до 20 мл (т.е. от 0,5 до 20 см^3), и обычно составляет от 0,5 до 3 мл (т.е. от 0,5 до 3 см^3), например по меньшей мере или примерно 1 мл (т.е. 1 см^3). Градуировка цилиндра шприца также может быть выполнена в единицах, используемых для градуировки стандартных инсулиновых шприцов (например, 100 единиц соответствует 1 мл). Как правило, в целевой локус доставляют от 200 м до 600 мкл жидкости, такой как терапевтическое средство, и объем цилиндра шприца составляет 1 мл.

Цилиндр шприца 91, 91' или 91" всегда расположен на проксимальной стороне инъекционной иглы, но может быть расположен на любой стороне контроллера футляра иглы и таким образом, что находится на проксимальной или дистальной стороне контроллера футляра иглы. Например, цилиндр шприца может быть расположен на проксимальной стороне контроллера футляра иглы, или внутри футляра иглы 72, 72' или 72". В конкретных аспектах, касательно фигур и описания ниже, на фиг. 9А и 9В изображено устройство 60, где цилиндр шприца 91 расположен проксимально относительно контроллера футляра иглы 71. Наоборот, на фиг. 10 изображено устройство 60', где цилиндр шприца 91' расположен дистально относительно контроллера футляра иглы 71' и интегрирован с футляром иглы на его дистальном конце. На фиг. 11 изображено устройство 60", где цилиндр шприца 91" расположен дистально относительно контроллера футляра иглы 71' и является съемным, и, таким образом, может быть отсоединен от футляра иглы на дистальном конце.

В тех случаях, когда инъекции должны быть стерильными, жидкость, такая как терапевтическое средство, может быть набрана в цилиндр шприца в стерильной среде, например, в стерильной операционной, или может использоваться стерильный предварительно наполненный шприц. Например, стерильный стандартный или съемный шприц может быть соединен с устройством после набора жидкости, такой как терапевтическое средство, в стерильной среде. В других случаях, все манипуляции с целым устройством проводят в стерильной среде.

Поршень расположен на проксимальном конце устройства и перемещается таким образом, что его можно тянуть или толкать в продольном направлении внутри цилиндра шприца. Части поршня перемещаются внутри цилиндра шприца вдоль продольной оси устройства. Поршень имеет цилиндрическую форму, чтобы перемещаться через цилиндр шприца, и сделан из материала, который обеспечивает легкое перемещение через цилиндр шприца. Например, поршень обычно сделан из пластика, такого как полипропилен или полиэтилен. Поршень также имеет голову на проксимальном конце устройства, которая может быть удобно зажата в руке оператора для управления поршнем. Голова поршня может передавать осевую силу от оператора либо в дистальном направлении, либо в проксимальном направлении, что приводит к нажатию на поршень и оттягиванию поршня, соответственно. Поршень может быть оттянут назад для наполнения цилиндра шприца жидкостью, такой как терапевтическое средство, или нажат для инъектирования жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань. Оттягивание поршня приводит к тому, что жидкость, такая как терапевтическое средство, или воздух засасывается в цилиндр

шприца. Надавливание на поршень выгоняет воздух или жидкость из цилиндра шприца. Поршень также может быть оттянут назад в месте инъекции, чтобы проверить расположение иглы.

Длина поршня достаточна, чтобы он мог быть связан с внутренней частью цилиндра шприца напрямую или не напрямую для осуществления выдачи жидкости, такой как терапевтическое средство, или композиции, или раствора через дистальный конец шприца (и в иглу или трубку, если они соединены со шприцем). Например, в некоторых аспектах в настоящем документе, управляющий поршень, доступный оператору, может быть адаптирован для использования со вспомогательным поршнем, когда цилиндр шприца расположен дистально. Длина поршня может составлять от 5 до 500 мм, например от 10 до 300 мм, от 10 до 200 мм или от 10 до 100 мм. В зависимости от положения цилиндра шприца относительно контроллера футляра иглы, в некоторых аспектах, поршень может перемещаться через контроллер футляра иглы. В конкретных аспектах, со ссылкой на Фигуры и описание ниже, на фиг. 9А и 9В изображено устройство 60, где поршень 92 представляет собой стандартный поршень, размер которого подходит, чтобы перемещаться только внутри цилиндра шприца 91, расположенного на проксимальном конце устройства относительно контроллера футляра иглы. Наоборот, на фиг. 10 изображено устройство 60', где поршень 92' удлинен, чтобы он мог перемещаться через контроллер футляра иглы 71' и полый просвет футляра иглы и далее через цилиндр шприца 91' на дистальном конце устройства. В другом аспекте, на фиг. 11 изображено устройство 60'', где поршень 92'' удлинен, чтобы он мог перемещаться через контроллер футляра иглы 71' и полый просвет футляра, но не мог перемещаться через цилиндр шприца 92'' на дистальном конце устройства. Вместо этого, поршень может быть соединен со вспомогательным поршнем 920, размер которого подходит, чтобы перемещаться только внутри цилиндра шприца, расположенного на дистальном конце устройства.

Поршень 92, 92' или 92'' может быть нажат или оттянут назад вручную, или для контроля поршня может быть использован автоматический контроллер. С помощью автоматического или механического поршневого механизма можно доставлять несколько фиксированных или регулируемых доз жидкости, такой как терапевтическое средство, удаляя или не удаляя инъекционное устройство из лапароскопического порта. Например, средства для нажатия на поршень 92, 92' или 92'' могут включать гидравлические компоненты, такие как механические или электронные поршень и цилиндр, функционально связанные через гидравлические линии протекания жидкости с соответствующими элементами поршня 92, 92' или 92''. Устройство может быть использовано для доставки однократной дозы жидкости, такой как терапевтическое средство, или для многократных инъекций тому же самому пациенту без извлечения устройства из лапароскопического порта. Многократные дозы могут быть доставлены в разные места инъекций, если множество мест находятся достаточно близко друг от друга, так что удаление из лапароскопического порта не является необходимым. Инъекция нескольких дискретных доз может быть осуществлена с использованием разных механизмов управления, таких как механическое управление и гидравлические механизмы. Например, для управления поршнем могут быть использованы гидравлические компоненты, такие как механические и/или электронные поршни/цилиндры или гидравлические приводы поршня, что делает возможным использование удара или мультипликатора силы, а также обеспечивает гибкий стержень для поршневого механизма для передачи осевой силы. При многократных инъекциях для доставки дискретных доз жидкости, такой как терапевтическое средство, например, доз по 100 микролитров (мкл), при каждом нажатии спускового механизма используется градуированный инъекционный спусковой механизм. Дозы для многократных инъекций могут быть постоянными или регулируемыми, и для контроля доз для многократных инъекций могут быть использованы механизмы контроля объема или механизмы обратной связи. Многократные дозы имеют преимущество перед большой однократной дозой, которое заключается в том, что для них можно регулировать такие параметры как расположение ткани, геометрические параметры и временные параметры.

Во всех аспектах устройств, предусмотренных в настоящем документе, устройство содержит инъекционную иглу 81, которая расположена внутри футляра на проксимальном конце иглы, и ее дистальный кончик может быть закрыт или оголен. Инъекционная игла, как правило, имеет конический кончик, достаточный, чтобы проникнуть в ткань или орган или проколоть ткань или орган. Инъекционная игла 81 может быть напрямую или не напрямую соединена с дистальным концом цилиндра шприца таким образом, что это обеспечивает прохождение жидкости или раствора из цилиндра шприца через иглу в ее дистальный кончик. Например, в некоторых аспектах, инъекционная игла 81 может быть не напрямую соединена с цилиндром шприца с помощью промежуточной трубки 83, которая вместе с инъекционной иглой образует непрерывный герметичный путь протекания жидкости для протекания через него раствора. Промежуточная трубка может представлять собой пластиковую или металлическую трубку, связанную напрямую или не напрямую с инъекционной иглой 81 с помощью сварки/сплавления, склеивания или литья. Промежуточная инъекционная трубка 83 может быть не напрямую соединена с инъекционной иглой 81 с помощью соединительного устройства иглы 85. Соединительное устройство иглы 85 может быть сделано из любого биосовместимого и совместимого с лекарственными средствами жесткого материала, в том числе из металла, пластика и керамики, и, как правило, оно сделано из пластика, такого как поликарбонат или акрилонитрилбутадиенстирол (ABS). Необязательная соединительная деталь 82 может присутствовать внутри полости соединительного устройства иглы 85. Соединительное устройство иглы

85 связано с промежуточной инъекционной трубкой 83 и инъекционной иглой 81 с помощью сварки/сплавания, склеивания, или литья, или другой процедуры, создающей безопасное и надежное герметичное уплотнение.

В некоторых вариантах, дистальный конец цилиндра шприца может содержать адаптер, совместимый с втулкой иглы на проксимальном конце инъекционной иглы 81 или другой промежуточной трубки 83, которая сама связана с инъекционной иглой 81. Например, на фиг. 9А, и как описано далее ниже, дистальный конец цилиндра шприца 91 может содержать адаптер Люэра 93, совместимый с втулкой иглы 84 на проксимальном конце промежуточной инъекционной трубки 83, которая сама напрямую или не напрямую соединена с инъекционной иглой 81. В других вариантах устройств в настоящем документе проксимальная часть инъекционной иглы 81 или другой инъекционной трубки 83, которая связана с инъекционной иглой, напрямую прикреплена к дистальному концу цилиндра шприца и выходит наружу из цилиндра шприца. Например, на фиг. 10 и 11 инъекционная игла 81 напрямую соединена с цилиндром шприца.

Размер и диаметр инъекционной иглы 81 выбраны в зависимости от простоты введения в ткань, приемлемого повреждения ткани, параметров сдвига/потока жидкости, таких как вязкость, сила при инъекции и скорость инъекции, требуемых для жидкости, свойств целевой ткани, величины мертвого объема, остающегося в устройстве после инъекции, и других факторов, учитываемых специалистами в данной области техники. Как правило, используется маленький диаметр иглы 81 для уменьшения силы, необходимой для введения иглы в целевую ткань или орган, и для уменьшения травматического действия на целевую ткань или орган. Обычно, размер инъекционной иглы 81 по шкале гейдж составляет между 25 и 34, например, размер по шкале гейдж 25, размер по шкале гейдж 26, размер по шкале гейдж 27, размер по шкале гейдж 28, размер по шкале гейдж 29, размер по шкале гейдж 30 или размер по шкале гейдж 31, и, как правило, размер по шкале гейдж составляет 27.

Длина инъекционной иглы 81 зависит от конфигурации цилиндра шприца в данном устройстве (т.е. от того, расположен ли цилиндр шприца на проксимальном или дистальном конце устройства). Длина инъекционной иглы 81 также зависит от того, соединена ли игла с промежуточной инъекционной трубкой 83 напрямую или связана с промежуточной трубкой 83 не напрямую с помощью соединительного устройства иглы 85. Такие параметры могут быть связаны с приемлемым падением давления, вязкостью жидкости, приемлемым мертвым объемом и другими подобными факторами. Например, факторы, влияющие на падение давления, включают длину иглы, диаметр иглы и вязкость жидкости. Может быть необходимым создать некоторое инъекционное давление для доставки жидкости, такой как терапевтическое средство, в определенную ткань. Определенное инъекционное давление может быть необходимо для доставки некоторых жидких композиций. Требуемое инъекционное давление может зависеть от таких факторов как параметры доставляемой жидкости, например, вязкость, скорость инъекции и давление в целевой ткани.

Например, в некоторых вариантах устройства, инъекционная игла 81 может быть длинной и выходить из дистального кончика устройства через контроллер футляра 71, где она соединена с цилиндром шприца 91 на проксимальном конце устройства. Таким образом, длина инъекционной иглы может находиться в диапазоне от 5 до 500 мм или больше, например, от 10 до 300 мм. Обычно, в примерах устройств в настоящем документе инъекционная игла короче, что позволяет избежать проблем с падением давления, которые случаются, когда раствор вводят через длинную иглу. Например, длина инъекционной иглы обычно находится в диапазоне от 5 до 40 мм, например от 10 до 40 мм. Например, широкодоступны иглы обычной длины, например, 12,7, 25,4 или 38,1 мм. Если для прохождения раствора или жидкости необходим более длинный путь (т.е. цилиндр шприца расположен на проксимальном конце устройства, например, фиг. 9А и 9В), также может быть использована инъекционная игла 81 меньшего размера, но падения давления можно избежать, если напрямую или не напрямую соединить инъекционную иглу меньшего диаметра 81 с промежуточной инъекционной трубкой 83 большего диаметра. Например, если инъекционная игла 81 имеет размер 27 по шкале гейдж, промежуточная инъекционная трубка может иметь размер по шкале гейдж от 15 до 25, например, обычно, размер от 20 до 25 по шкале гейдж, например, размер 21 по шкале гейдж.

Инъекционная игла 81 устройства защищена с помощью тупого удлиненного футляра иглы, который может закрывать и защищать иглу перед инъекцией и оголять иглу в месте инъекции. Таким образом, во всех вариантах воплощения лапароскопического инъекционного устройства, предусмотренного в настоящем документе, например, устройств, приведенных на фиг. 9А, 9В, 10 или 11, футляр иглы 72, 72' или 72" выполнен таким образом, что инъекционная игла 81 может быть закрытой и оголенной. Способность закрывать или оголять инъекционную иглу 81 дает возможность оператору устройства контролировать, когда инъекционная игла оголена или когда инъекционная игла защищена. Например, заключение иглы в футляр может предотвратить случайные инъекции или проколы, повреждение ткани пациента, в том числе целевой ткани и не целевой ткани, повреждение лапароскопических хирургических инструментов, например, повреждение эластомерных герметичных уплотнений и клапанов лапароскопического порта, повреждение иглы и случайную утечку жидкости, такой как терапевтическое средство, при введении устройства в лапароскопический порт или удалении устройства из лапароскопического порта.

В месте инъекции игла может быть открытой, оголение инъекционной иглы 81 позволяет кончику иглы проникнуть в целевой участок и доставить агент в целевой участок, такой как паренхима целевого органа. Инъекционная игла 81 может быть снова закрыта после инъекции для предотвращения случайного прокола ткани не в месте инъекции.

В частности, футляр иглы 72, 72' или 72" выполнен с возможностью контролироваться контроллером футляра иглы 71 или 71'. Контроллер футляра иглы 71 или 71' содержит компоненты, которые контролируют перемещение футляра иглы 72, 72' или 72", соединяет проксимальный и дистальный концы устройства и представляет собой проход, по которому внутренние трубки, поршни или другие компоненты могут перемещаться между проксимальным и дистальными концами устройства. Контроллер футляра иглы 71 или 71' включает корпус контроллера 710, который заключает компоненты внутри контроллера футляра иглы 71 или 71', и проксимальный конец футляра иглы 72, 72' или 72". Корпус контроллера, футляра иглы 710 может быть сделан из любого подходящего упругого и жесткого материала, такого как любой полимерный материал, в том числе пластик, или резина, металл, керамика, композитный материал, или другой подходящий материал, известный специалисту в данной области техники. Как правило, корпус контроллера футляра иглы 710 сделан из пластика, в том числе из пластика, разрешенного для использования в медицине, такого как полипропилен, полистирол, полиэтилен, поливинилхлорид, полиуретан, или силикона, резины, или акрила. Корпус контроллера футляра иглы 710 может быть изготовлен с использованием любого метода, известного в области техники, в том числе с помощью компрессионного формования, термоформования или литья под давлением. Корпус 710 может быть изготовлен из одной части с использованием таких способов как литье под давлением. Альтернативно, корпус 710 может состоять из множества частей, которые производятся отдельно и далее во вспомогательном процессе соединяются вместе, например, путем склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения или других крепежей.

Как показано на фиг. 9А, 9В, 10 и 11, контроллер футляра иглы 71 или 71' расположен на проксимальной стороне футляра иглы 72, 72' или 72". Контроллер футляра иглы 71 или 71' выполнен с возможностью удерживаться и контролироваться оператором, например, хирургом. Контроллер футляра иглы 71 или 71' может быть любой формы и размера, так чтобы оператору было удобно удерживать и управлять устройством. Обычно, контроллер футляра иглы 71 или 71' является цилиндрическим и может поместиться в ладонь среднего человека. Диаметр контроллера футляра иглы 71 или 71' больше диаметра футляра иглы 72, 72' или 72", чтобы вмещать проксимальный конец футляра иглы 72, 72' или 72". Например, диаметр может составлять от 15 до 100 мм, и обычно составляет от 20 до 35 мм. Диаметр может быть одинаковым или разным. Например, снаружи контроллер футляра иглы 71 или 71' может иметь градуировку, быть определенной формы, быть скошенным или иметь желобки. Контроллер футляра иглы 71 или 71' обычно имеет длину от 30 до 225 мм, например от 50 до 75 мм. Снаружи контроллера футляра иглы 71 или 71' может находиться необязательная ручка, чтобы было легче манипулировать и удерживать устройство.

Контроллер футляра иглы 71 или 71' содержит доступное снаружи устройство для позиционирования 711, которое контролирует положение футляра иглы 72 относительно инъекционной иглы 81. Как можно видеть на фиг. 9А, 9В, 2 и 3, контроллер футляра иглы 71 или 71' представляет собой цилиндрическое кольцо, имеющее устройство для позиционирования 711, выступающее наружу из контроллера футляра иглы 71 или 71', так что оно доступно оператору. Устройство для позиционирования 711 может представлять собой единое целое с корпусом 710, или, альтернативно, может представлять собой отдельную часть, связанную с корпусом в процессе сборки.

Устройство для позиционирования 711 расположено в контроллере футляра иглы 71 или 71' таким образом, что оно может перемещаться вперед и назад относительно контроллера футляра иглы 71 или 71'. Перемещение устройства для позиционирования 711 вперед или назад контролирует перемещение футляра иглы 72, 72' или 72" между двумя фиксированными или заблокированными положениями, закрытым положением 72а и открытым положением 72с. В закрытом положении инъекционная игла 81 спрятана внутри футляра иглы, а в открытом положении инъекционная игла 81 выступает наружу из футляра иглы. Инъекционная игла 81, тем не менее, неподвижна и не перемещается относительно контроллера футляра иглы 71 или 71'. Таким образом, устройство для позиционирования 711 контролирует только перемещение футляра иглы 72, 72' или 72", тогда как положение инъекционной иглы 81 и других компонентов устройства остаются постоянными независимо от положения устройства для позиционирования 711. Относительное положение инъекционной иглы 81, тем не менее, изменяется с перемещением футляра иглы 72, 72' или 72", поскольку футляр иглы 71 или 71' перемещается в дистальном направлении или проксимальном направлении, закрывая или оголяя инъекционную иглу 81.

Как показано на фиг. 12А, перемещение устройства для позиционирования в переднее 711а положение приводит к перемещению футляра иглы относительно инъекционной иглы в закрытое положение 72а, так что инъекционная игла оказывается спрятанной внутри стержня футляра иглы. Как показано на фиг. 12В, перемещение устройства для позиционирования в промежуточное положение 711b, которое не полностью выдвинуто вперед или назад, приводит к перемещению иглы из стержня футляра иглы в промежуточное положение 72b, в котором оголена меньшая часть иглы по сравнению с ее максимальной

степенью оголения или длиной. Как показано на фиг. 12С, перемещение устройства для позиционирования в заднее положение 711с приводит к перемещению футляра иглы проксимально в направлении контроллера футляра иглы в полностью открытое положение 72с, тем самым оголяя инъекционную иглу 81 на максимальную длину.

Устройство для позиционирования 711 входит в контакт с футляром иглы и перемещает футляр иглы. Как можно увидеть на фиг. 13-15, перемещение футляра иглы 72, 72' или 72" устройством для позиционирования 711 облегчает сцепляющая деталь 713. Сцепляющая деталь 713 соединена с проксимальным концом футляра иглы 72, 72' или 72" и нижней частью устройства для позиционирования 711. Устройство для позиционирования 711 и коннектор футляра иглы 713 могут быть соединены друг с другом путем сварки/сплавания, склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения, крепежей или других подходящих способов. Дистальный конец сцепляющей детали 713 соединен с проксимальным концом футляра иглы 72, 72' или 72", так что футляр перемещается в продольном направлении относительно корпуса контроллера 710 и инъекционной иглы 81. В частности, дистальный конец наружной части сцепляющей детали 713 вводит в контакт с проксимальной частью внутренней поверхности просвета 723 футляра иглы по окружности. Футляр иглы 72, 72' или 72" может быть соединен со сцепляющей деталью 713 путем сварки/сплавания, склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения, крепежей или других подходящих способов.

Нижняя часть устройства для позиционирования 711, сцепляющая деталь 713 и проксимальный конец футляра иглы 72, 72' или 72" заключены в корпусе контроллера 710. Со ссылкой на фиг. 13-15, корпус контроллера футляра иглы 710 выполнен с внутренним просветом контроллера футляра иглы 717, который представляет собой полую полость внутри контроллера футляра иглы 71 или 71', имеющую достаточную длину и диаметр, чтобы подходить для перемещения сцепляющей детали 713 вперед и назад. Длина и диаметр просвета контроллера 717, тем не менее, всегда меньше, чем общая длина и диаметр контроллера футляра иглы 71 или 71", что ограничивает перемещение коннектора футляра иглы 713 внутренней частью контроллера футляра иглы 71 или 71'. Просвет контроллера 717 обычно расположен вдоль узла корпуса. Форма внутреннего или центрального просвета 717 контроллера может быть любой из множества форм и конфигураций, при условии, что она создает путь, вдоль которого перемещается сцепляющая деталь 713. Например, просвет контроллера 717 может быть цилиндрическим или прямоугольным. Просвет контроллера 717 также может быть однородным или неоднородным по форме, размеру или диаметру. Например, дистальный и проксимальный концы могут быть одинакового или разного диаметра.

Корпус контроллера футляра иглы 710 также содержит вырезанные желобки, которые служат в качестве ограничителей футляра 715 и 716, обеспечивающих зацепление с устройством для позиционирования 711. Как показано на фиг. 13-15, устройство для позиционирования 711 имеет выступающую верхнюю часть или голову, которая выдается над контроллером футляра иглы 71 или 71', так что может перемещаться вперед или назад оператором. Внутри контроллера футляра иглы 71 или 71' узел устройства для позиционирования 711 имеет бороздки с обеих сторон или иным образом может входить в зацепление с ограничителями футляра. Ограничители футляра 715 и 716 представляют собой желобки в корпусе контроллера футляра иглы 710, которые соответствуют бороздкам узла устройства для позиционирования и запирают устройство для позиционирования 711 таким образом, что оно не может быть перемещено без внешней силы.

Устройство для позиционирования 711 выполнено с возможностью быть заблокированным и разблокированным на ограничителях футляра 715 и 716 таким образом, что, когда устройство для позиционирования зацепляется в ограничителе футляра, это предотвращает перемещение футляра, но его положение может быть легко изменено для контроля перемещения футляра. Например, ограничители футляра могут быть выполнены таким образом, что образуют карман для устройства для позиционирования, так что устройство для позиционирования 711 запирается внутри ограничителя футляра и не может быть высвобождено из кармана в ограничителе. Для высвобождения устройства для позиционирования 711 из кармана в ограничителе устройство для позиционирования должно быть физически перемещено из кармана, так чтобы устройство для позиционирования 711 могло быть перемещено в другое положение. Для блокировки устройства для позиционирования устройство для позиционирования должно быть физически перемещено вовнутрь (в направлении желобков или кармана в ограничителе) для зацепления в кармане, созданном в ограничителе. Таким образом, устройство для позиционирования 711 также можно повернуть для перемещения наружу (в сторону от желобков или кармана в ограничителе) и высвобождения из ограничителей футляра 715 и 716, далее переместить вдоль продольной оси для изменения положения, и снова повернуть для перемещения внутрь (в направлении желобков или кармана в ограничителе) для зацепления и блокировки в ограничителях футляра 715 и 716 для блокировки устройства для позиционирования 711 и футляра иглы 72.

В качестве альтернативы, устройство для позиционирования 711 может содержать запорно-пусковой элемент, который обеспечивает блокировку и разблокировку устройства для позиционирования с желобками ограничителей футляра. На фиг. 13 изображен необязательный запорно-пусковой элемент 712, который может содержаться в устройстве для позиционирования для обеспечения блокировки и раз-

блокировки устройства для позиционирования 711 при контакте с желобками ограничителей футляра. Например, запорно-пусковой элемент 712 может представлять собой пружину или другой упругий элемент. Когда устройство для позиционирования 711 перемещено или входит в желобки ограничителя, оно блокируется на месте за счет силы, направленной вертикально вверх в направлении устройства для позиционирования 711, и силы, направленной вертикально вниз в направлении сцепляющей детали 713. Перемещение устройства для позиционирования 711 вертикально вниз высвобождает его из-под действия направленной вертикально вверх силы, создаваемой запорно-пусковым элементом 712, и приводит к высвобождению устройства для позиционирования из ограничителей.

Поскольку устройство для позиционирования 711 и сцепляющая деталь 713 соединены, перемещая устройство для позиционирования 711, можно контролировать перемещение сцепляющей детали 713 и соединенного футляра иглы 72, 72' или 72". Поэтому перемещение устройства для позиционирования 711 между ограничителями футляра 715 и 716 приводит к перемещению футляра иглы 72, 72' или 72" между закрытым и открытым положениями. В других вариантах запорно-пусковой механизм может представлять собой запор или переключатель, который может избирательно входить в контакт или выходить из контакта в соответствии со своей механической природой, например, за счет перемещения запора или поворачивания рычага, прикрепленного к голове устройства для позиционирования 711, в результате чего он высвобождается из бороздки или других крепежных механизмов в желобке ограничителей футляра.

Например, со ссылкой на фиг. 13-15, корпус контроллера футляра иглы 710 содержит два ограничителя футляра 715 и 716, которые расположены в корпусе контроллера футляра иглы 710 на проксимальной и дистальной стороне устройства для позиционирования 711. Со ссылкой на фиг. 5, когда устройство для позиционирования 711 входит в контакт с любыми ограничителями футляра 715 или 716, запорно-пусковой элемент 712, такой как пружина, может создавать силу, направленную на устройство для позиционирования 711 в направлении вертикально вверх, и направленную на сцепляющую деталь 713 в направлении вниз. Пока к запорно-пусковому элементу 712 не будет приложена сила путем надавливания на устройство для позиционирования 711, устройство для позиционирования 711 и сцепляющая деталь 713 будут отталкиваться друг от друга в вертикальном направлении из-за силы, которую создает запорно-пусковой элемент 712. Сила, которая отталкивает устройство для позиционирования 711 в направлении вверх, обеспечивает блокировку устройства для позиционирования 711 в дистальном ограничителе футляра 715 или в проксимальном ограничителе футляра 716. Если устройство для позиционирования 711 перемещают вертикально вниз, устройство для позиционирования 711 высвобождается из желобков и может перемещаться продольно в направлении вперед или назад.

На фиг. 13-15 показаны альтернативные положения устройства для позиционирования 711 относительно ограничителей футляра. Например, на фиг. 13 изображено устройство для позиционирования 711 в переднем положении 711a, в котором оно контактирует или вдвигается в дистальный ограничитель контроллера футляра 715. Когда устройство для позиционирования 711 контактирует с дистальным ограничителем 715, сцепляющая деталь 713 перемещена в продольном направлении до следующего дистального положения внутри просвета контроллера 717, и футляр оказывается в выдвинутом положении, прикрывающем кончик иглы. На фиг. 14 изображено устройство для позиционирования 711 в заднем положении 711c, в котором оно контактирует или вдвигается в проксимальный ограничитель футляра иглы 716. Когда устройство для позиционирования 711 контактирует с проксимальным ограничителем 716, сцепляющая деталь перемещена продольно в направлении проксимального конца просвета футляра иглы, в результате чего оголяется инъекционная игла. На фиг. 15 изображено устройство для позиционирования 711 в промежуточном положении 711b после высвобождения устройства для позиционирования из заблокированного положения в любом из ограничителей футляра и перемещения устройства для позиционирования вдоль продольной оси. В этом положении инъекционная игла 81 находится в промежуточном открытом положении, но оголена не полностью.

Степень или длина инъекционной иглы 81, на которую она может быть оголена или открыта на дистальном конце устройства, связаны с расстоянием вдоль продольной оси между первым ограничителем футляра и вторым ограничителем футляра, которое представляет собой расстояние, на которое перемещается устройство для позиционирования 711, и, соответственно, сцепляющая деталь 713, контролирующая положение футляра, между заблокированными положениями. Например, со ссылкой на фиг. 13-15, степень или длина инъекционной иглы 81, на которую она может быть оголена или открыта на дистальном конце устройства, могут быть по существу такими же, как расстояние между дистальным ограничителем футляра 715 и проксимальным ограничителем футляра 716. Понятно, тем не менее, что степень оголения или длина инъекционной иглы, на которую она оголена, могут быть несколько больше или меньше, чем расстояние между первым и вторым желобками ограничителя из-за того, что дистальный кончик инъекционной иглы немного утоплен в дистальном кончике футляра иглы, когда инъекционная игла не заключена в футляр. Например, если дистальный кончик инъекционной иглы 81 утоплен в дистальном кончике футляра иглы 73 в полностью закрытом положении 72c, степень оголения или длина инъекционной иглы, на которую она может быть оголена, короче, чем расстояние между первым ограничителем футляра и вторым ограничителем футляра. Игла, которая оголена на длину, которая является по

существо такой же, как расстояние между ограничителями футляра, утоплена только немного и не больше, чем на 1 мм, так что разница между расстоянием, на котором расположены ограничители футляра, и длиной, на которую может быть оголена инъекционная игла, составляет менее чем 1 мм, или 0,5 мм, или меньше. В качестве примера, если дистальный кончик инъекционной иглы 81 немного утоплен в дистальном кончике футляра иглы 73 в полностью закрытом положении 72с, то максимальная степень оголения или длина инъекционной иглы, на которую она может быть оголена или открыта на дистальном конце устройства, представляет собой расстояние между дистальным ограничителем футляра 715 и проксимальным ограничителем футляра 716 за вычетом небольшого расстояния между кончиком инъекционной иглы 81 и дистальным кончиком футляра иглы 73 в полностью закрытом положении.

В других примерах длина выступающей или оголенной части инъекционной иглы существенно меньше, чем расстояние между ограничителями футляра. В этом случае инъекционная игла может быть расположена таким образом, что она оказывается утопленной внутри дистального кончика футляра иглы 73 в открытом положении 72с на расстоянии больше чем 1 мм, и обычно от 2 до 5 мм, от дистального кончика футляра иглы 73 в открытом положении 72с. Таким образом, если дистальный кончик инъекционной иглы 81 утоплен в дистальном кончике футляра иглы 73 в полностью закрытом положении 72с, то максимальная степень оголения или длина инъекционной иглы, на которую она может быть оголена или открыта на дистальном конце устройства, представляет собой расстояние между дистальным ограничителем футляра 715 и проксимальным ограничителем футляра 716 за вычетом расстояния между кончиком инъекционной иглы 81 и дистальным кончиком футляра иглы 73 в полностью закрытом положении.

Степень оголения или длину инъекционной иглы 81, которая оказывается оголенной, когда игла не заключена в футляр, можно определить опытным путем, и она зависит от целевой ткани, конкретного субъекта, подлежащего лечению, вводимого агента и других факторов в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Например, степень оголения инъекционной иглы, когда она не заключена в футляр, представляет собой длину, достаточную, чтобы кончик иглы смог проникнуть в паренхиму целевой ткани, но не был бы таким длинным, чтобы легко пройти через целевую ткань или проткнуть насквозь целевую ткань. Как правило, желаемая длина оголенной инъекционной иглы, не заключенной в футляр, составляет от или примерно от 2 до 10 мм, например обычно от 5 до 10 мм. Например, типичная ткань взрослого, такая как печень, имеет толщину от 10 до 30 мм. Толщина ткани может варьировать в зависимости от анатомических характеристик субъекта, таких как возраст, рост, вес и/или тип ткани или органа. Таким образом, расстояние между дистальным ограничителем футляра 715 и проксимальным ограничителем футляра 716 составляет от 2 до 15 мм, например от 2 до 12 мм, от 2 до 10 мм, например обычно от 5 до 10 мм.

В вариантах инъекционных устройств в настоящем документе внутри корпуса контроллера футляра иглы 710 может быть расположено больше двух ограничителей иглы, например, 3, 4, 5 или больше ограничителей иглы, которые могут по отдельности контактировать с устройством для позиционирования 711 для блокировки футляра. Контакт устройства для позиционирования с наиболее дистально расположенным ограничителем футляра блокирует футляр в полностью закрытом положении, чтобы полностью спрятать инъекционную иглу внутри футляра иглы. Контакт устройства для позиционирования с наиболее проксимально расположенным ограничителем футляра блокирует футляр в полностью оттянутом или открытом положении, чтобы инъекционная игла максимально выступала наружу из футляра иглы. С помощью других ограничителей футляра можно варьировать длину оголенной инъекционной иглы между полностью закрытым положением и полностью открытым положением. Таким образом, длину оголенной инъекционной иглы 81 можно варьировать, используя несколько запирающих желобков футляра иглы. Например, в дополнение к проксимальному 715 и дистальному 716 ограничителям футляра иглы могут присутствовать несколько дополнительных ограничителей футляра иглы между проксимальным и дистальными ограничителями, что позволяет заблокировать устройство для позиционирования 711 и футляр иглы 72, 72' или 72" в нескольких разных положениях, в которых инъекционная игла 81 оказывается оголена на разную длину. В качестве примера, корпус контроллера 710 может содержать четыре ограничителя футляра, которые расположены вдоль продольной оси на расстоянии 2 мм друг от друга. Таким образом, устройство для позиционирования 711 может быть заблокировано в четырех разных положениях, в результате чего инъекционная игла оказывается заключенной в футляр, или может быть оголена на 2, 4 или 6 мм.

Сцепляющая деталь 713 содержит центральную полость, которая также расположена продольно вдоль узла корпуса и имеет размер, достаточный, чтобы перемещаться вокруг и независимо от компонентов устройства, которые проходят через контроллер футляра иглы 71, 71' или 71". Например, на фиг. 13-15, инъекционная трубка или поршень могут проходить внутри контроллера футляра иглы вдоль его продольной оси. В частности, на фиг. 13 показана промежуточная инъекционная трубка 83, которая проходит внутри контроллера футляра иглы, и сцепляющая деталь 713 содержит центральную полость, которая перемещается вокруг и независимо от инъекционной трубки 83. Инъекционная трубка 83 прикреплена к контроллеру футляра иглы 71 на его проксимальном конце. Как показано на фиг. 14-15, поршень 92' или 92", соответственно, в продольном направлении проходит внутри контроллера футляра иглы 71', и сцепляющая деталь 713 содержит центральную полость, которая вмещает поршень 92' или 92", и пере-

мещается вокруг и независимо от поршня 92' или 92". Поршень перемещается внутри контроллера футляра иглы 71' и не прикреплен к нему. Конкретная ширина или размер полости зависит от конкретного компонента, который проходит через него. Сцепляющая деталь 713 не находится в контакте с другими компонентами и перемещается независимо от других компонентов (например, инъекционная трубка или поршень), которые проходят через ее внутреннюю центральную полость.

В аспектах инъекционного устройства, предусмотренного в настоящем документе, футляр иглы не обязательно имеет окошко для осмотра, через которое можно видеть забранную жидкость для проверки расположения иглы в целевых органах. Для осуществления инъекций в паренхиму целевого органа, которая имеет обширную сосудистую сеть, забранная жидкость может быть использована для подтверждения расположения иглы в паренхиме, чтобы избежать инъекций в сосудистую сеть или желчный проток. В месте инъекции поршень может быть немного оттянут назад, чтобы набрать небольшое количество жидкости, чтобы определить, была ли игла помещена в кровеносный сосуд или в целевой орган. Если игла 81 расположена и проникла в целевой участок инъекции, поршень 92, 92' или 92" может быть нажат для доставки жидкости, такой как терапевтическое средство, содержащейся в цилиндре шприца, в целевой участок.

Цилиндр шприца 91, 91' или 91" и/или устройство может быть одноразового или многоразового использования. Например, за исключением случаев, когда шприц интегрирован с устройством, цилиндр шприца может быть удален после инъекции или впрыскивания жидкости, такой как терапевтическое средство, и замещен новым наполненным шприцом, или снова наполнен и заново присоединен. Если цилиндр шприца находится снаружи лапароскопического порта, например, как описано для устройства 60, это можно достичь/осуществить без необходимости удалить устройство из лапароскопического порта. В некоторых случаях устройство может быть удалено из лапароскопического порта и утилизировано после одного использования. Используемый способ наполнения, тип шприца и формат шприца могут быть определены опытным путем и зависят от факторов, которые учитывает специалист в данной области техники, таких как объект инъекции, целевая ткань или орган, требуемая доза и частота инъекций, свойства жидкости, такой как терапевтическое средство, композиция и хирургическое окружение.

Для ясности описания примеры вариантов воплощения инъекционного устройства описаны ниже. Понятно, что для описанных вариантов воплощения общие аспекты и компоненты устройства являются одинаковыми, и что также описаны разные аспекты или компоненты. Таким образом, если не указано иное, описание различных примеров вариантов воплощения и структуры вариантов воплощения, описанные выше, применимы ко всем вариантам воплощения инъекционного устройства. Дополнительно, способы применения инъекционного устройства, например, для осуществления инъекции жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань во время малоинвазивной процедуры одинаково применимы ко всем вариантам воплощения. Конкретное используемое инъекционное устройство может быть определено опытным путем, и его выбор зависит факторов, которые учитывает специалист в данной области техники, таких как объект инъекции, целевая ткань или орган, требуемая доза и частота инъекций, свойства жидкости, такой как терапевтическое средство, композиция и хирургическое окружение.

1. Стандартное инъекционное устройство.

На фиг. 9А-В, 13, 16А-В и 17А-Д изображено инъекционное устройство 60 и его компоненты и характеристики. Инъекционное устройство, как показано на фиг. 9А и 9В, включает футляр иглы 72, контроллер футляра иглы 71, инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91 и поршень 92. Со ссылкой на фиг. 9А, обычно, длина футляра иглы 72 инъекционного устройства достаточна для обеспечения лапароскопического доступа к целевому участку, и обычно длина составляет от 200 до 600 мм, например от 250 до 400 мм, и, обычно, по меньшей мере, или примерно по меньшей мере, или 300 мм. Устройство обычно имеет цилиндрическую форму вокруг продольной оси, и обычно имеет меньший диаметр в области футляра иглы 72 и области поршня 92, и больший диаметр в области контроллера иглы 71. Область футляра иглы 72 устройства, как правило, вставлена через лапароскопический порт. Диаметр футляра иглы 72, как правило, имеет размер от 3 до 12 мм, и, как правило, от 5 до 10 мм. Понятно, что диаметр областей устройства, которые находятся снаружи от лапароскопического порта, может быть больше 10 мм. Например, узел контроллера футляра иглы 71 может иметь достаточно большой диаметр, при условии, что он будет легко помещаться в ладонь или удерживаться оператором. Узел контроллера футляра иглы 71 удерживается оператором, как правило, хирургом, для осуществления манипуляций и изменения расположения устройства 60, контроля футляра иглы 72 и удержания устройства при управлении поршнем 92.

Цилиндр шприца 91 имеет цилиндрическую форму с полым центром, в котором помещается поршень 92 таким образом, что поршень может перемещаться назад и вперед внутри цилиндра шприца. Цилиндр шприца обычно является прозрачным. Цилиндр шприца 91 может быть сделан из пластика или стекла, или другого подходящего материала, и, в частности, сделан из пластика, такого как полипропилен, полиэтилен, поликарбонат или другой прозрачный материал. Как описано выше, на внешнюю поверхность цилиндра шприца 91 может быть нанесена градуировка или маркировка для указания объема агента внутри цилиндра. Как описано выше, вместимость цилиндра шприца 91 может составлять от 0,5 до 20 мл (т.е. от 0,5 до 20 см³) и обычно составляет от 0,5 до 3 мл (т.е. от 0,5 до 3 см³), например по меньшей мере или примерно 1 мл (т.е. 1 см³). Как правило, в целевой участок доставляется от 200 мкл до

600 мкл жидкости, такой как терапевтическое средство, и объем цилиндра шприца составляет 1 мл.

Цилиндр шприца 91 расположен проксимально относительно инъекционной иглы 81 и на проксимальной стороне контроллера футляра иглы 71. Как показано на фиг. 9А, дистальный конец цилиндра шприца 91 содержит адаптер Люэра 93, совместимый с втулкой иглы 84 на проксимальной стороне контроллера футляра иглы 71. Цилиндр шприца 91 может быть отсоединен и присоединен к контроллеру футляра иглы 71 и соединен с футляром иглы 72 с помощью коннекторов Люэра. На фиг. 9А показан шприц в отсоединенном положении 900а. Таким образом, стерильный цилиндр шприца 91 можно удобно использовать для забора или наполнения шприца жидкостью, такой как терапевтическое средство, композиции или другие растворы, в цилиндр шприца. Если необходимо, отдельная стерильная игла может быть присоединена к адаптеру Люэра 93 для обеспечения наполнения цилиндра шприца 91 жидкостью, такой как терапевтическое средство. После того как агент набран в шприц, цилиндр шприца 91 (без иглы) может быть прикреплен к контроллеру футляра иглы 71 через адаптер Люэра 93 на дистальном конце цилиндра шприца 91 и втулке иглы 84 на проксимальном конце контроллера футляра иглы 71. В некоторых случаях предварительно наполненный шприц может быть присоединен с помощью стандартного адаптера Люэра 93. На фиг. 9В показано инъекционное устройство 60 с цилиндром шприца 91, прикрепленным к контроллеру футляра иглы, в соединенном положении 900b. Преимущества устройства 60, имеющего отсоединяемый и присоединяемый цилиндр шприца 91, заключаются в том, что цилиндр шприца может быть легко наполнен, и наполненный шприц может быть заменен. Поскольку для соединения контроллера футляра иглы 71 могут быть использованы стандартные шприцы, могут быть использованы различные типы шприцов, и, если необходимо, для одного пациента может быть использовано несколько разных типов шприцов. В случаях, когда шприц должен быть наполнен заново, или требуется дополнительная жидкость, могут быть легко соединены новые или заново набранные шприцы.

Поршень 92 расположен на проксимальном конце устройства 60 и перемещается таким образом, что может быть оттянут и нажат вдоль продольной оси внутри цилиндра шприца 91. Поршень 92 может быть оттянут назад для наполнения цилиндра шприца 91 жидкостью или нажат для осуществления инъекции жидкости в целевую ткань. Поршень 92 также может быть оттянут назад в месте инъекции для проверки расположения иглы. Поршень имеет цилиндрическую форму для перемещения через цилиндр шприца 91 и сделан из материала, который позволяет поршню легко перемещаться через цилиндр шприца, такого как пластик, например, полипропилен или полиэтилен. Поршень имеет голову 95 на проксимальном конце устройства, которая удобно помещается в ладонь оператора, чтобы осуществлять управление поршнем. Голова поршня 95 также обычно сделана из пластика. Дистальный конец поршня 92 обычно сделан из силикона или другой природной или синтетической резины, чтобы обеспечить герметичное уплотнение внутри цилиндра шприца 91 при перемещении внутри цилиндра шприца 91.

Длина поршня 92 достаточна для обеспечения его связи с внутренней частью цилиндра шприца 91 для выпуска жидкости через дистальный конец шприца (и в иглу или трубку, если они присоединены к шприцу). Например, длина поршня составляет от 5 до 50 см, например от 5 до 30 см или от 10 до 20 см. Оттягивание поршня 92 приводит к забору жидкости, такой как терапевтическое средство, или воздуха, и надавливание на поршень 92 приводит к выдавливанию жидкости, такой как терапевтическое средство, или воздуха из цилиндра шприца. Необязательно, поршень может содержать упор цилиндра шприца 94, который может помогать при манипуляциях с цилиндром шприца 91 относительно поршня 92.

Цилиндр шприца 91 и/или устройство 60 может быть одноразового или многоразового использования. Например, цилиндр шприца 91, соединенный с проксимальной стороной контроллера футляра иглы 71 через адаптер Люэра 93, может быть отсоединен после осуществления инъекции жидкости, такой как терапевтическое средство, и заменен на новый наполненный шприц, или наполнен заново и снова присоединен без удаления устройства из лапароскопического порта или с удалением устройства из лапароскопического порта. Устройство 60 может быть удалено из лапароскопического порта и утилизировано после однократного использования.

Устройство 60 содержит инъекционную иглу 81, расположенную внутри футляра иглы 72, дистальный кончик 81 которой может быть заключен в футляр и оголен. Со ссылкой на фиг. 9А, в дистальном кончике футляра иглы 73 содержится канал для иглы 733, который направляет иглу наружу из футляра иглы 72, когда она оголена, как показано на фиг. 9В. Как показано на фиг. 9В, инъекционная игла 81 имеет конический кончик достаточной длины, чтобы проникнуть или проколоть ткань или орган.

На фиг. 13 изображен увеличенный вид в разрезе дистального конца цилиндра шприца 91 и контроллера футляра иглы 71. Как показано на фиг. 13, поршень 92 находится внутри цилиндра шприца 91, который необязательно может иметь упор шприца 94, в котором он может подвижно перемещаться. Контроллер футляра иглы 71 расположен на проксимальной стороне футляра иглы 72. Контроллер футляра иглы 71 содержит компоненты, которые контролируют перемещение футляра иглы 72, соединяет проксимальный и дистальный концы устройства, и представляет собой проход, с помощью которого инъекционная игла 81, напрямую или не напрямую соединенная с промежуточной инъекционной трубкой 83, проходит между проксимальным и дистальными концами устройства. Контроллер футляра иглы 71 полон с возможностью удерживаться и управляться оператором, например, хирургом. Как обсуждалось выше, контроллер футляра иглы 71 может быть любой формы и размера, так чтобы оператору было

удобно удерживать и управлять устройством, и, как правило, имеет цилиндрическую форму. Диаметр контроллера футляра иглы 71 такой, чтобы он мог поместиться в ладонь среднего человека, и обычно диаметр составляет от 20 до 100 мм, а длина составляет от 50 до 225 мм. Контроллер футляра иглы 71 необязательно может иметь снаружи ручку, чтобы было легче удерживать устройство.

Как показано на фиг. 9А-В и фиг. 13, контроллер футляра иглы 71 включает корпус контроллера 710, который окружает внутренние компоненты контроллера футляра иглы 71, и проксимальный конец футляра иглы 72. Как обсуждалось выше, корпус контроллера футляра иглы 710 может быть сделан из любого подходящего упругого и жесткого материала, такого как любой полимерный материал, в том числе пластик, или резина, металл, керамика, композитный материал, или другой подходящий материал, известный специалисту в данной области техники. Корпус контроллера 710, как правило, сделан из полипропилена, полистирола, полиэтилена, поливинилхлорида, полиуретана, силикона, резины или акрила. Как обсуждалось выше, корпус 710 может быть произведен любым способом, известным специалисту в данной области техники, и может быть сделан из одной части или может быть, сделан из двух или большего числа частей, соединенных друг с другом, например, путем склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения или других крепежей.

Как показано на фиг. 9А и 9В, контроллер футляра иглы 71 содержит доступное снаружи устройство для позиционирования 711. Как описано выше, устройство для позиционирования 711 выполнено в контроллере футляра иглы 71 таким образом, что оно перемещается как вперед, так и назад относительно контроллера футляра иглы 71. Как описано выше, устройство для позиционирования 711 входит в контакт с футляром иглы 72 через сцепляющую деталь 713, и может быть использовано для перемещения футляра иглы 72. Это соединение обеспечивает перемещение устройства для позиционирования 711 между передним или задним положениями, чтобы контролировать перемещение футляра иглы между двумя фиксированным или заблокированным положениями, закрытым и открытым положениями. В закрытом положении инъекционная игла защищена или спрятана, тогда как в открытом положении игла оголена.

Со ссылкой на фиг. 13, сцепляющая деталь 713 соединена с проксимальным концом футляра иглы 72 и нижней частью устройства для позиционирования 711. Соединение сцепляющей детали 713 с проксимальным концом футляра иглы такое, что футляр иглы 72 может перемещаться в продольном направлении относительно корпуса контроллера 710 и инъекционной иглы 81. Например, дистальный конец наружной части сцепляющей детали 713 входит в контакт с проксимальной внутренней полостью футляра иглы 72 по ее окружности. Соединение сцепляющей детали 713 с устройством для позиционирования 711 и футляром иглы 72 может быть осуществлено путем сварки/сплавания, склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения, крепежей или других подходящих способов.

Как описано выше, обычно, сцепляющая деталь 713 перемещается внутри полой полости или просвета 717, содержащегося внутри корпуса 710 контроллера футляра иглы 71, который закрыт с обоих концов, относительно корпуса 710. Просвет контроллера 717 вмещает сцепляющую деталь 713, так что сцепляющая деталь 713 может легко скользить или перемещаться вперед или назад с ограничениями. Например, сцепляющая деталь 713 может быть цилиндрической и может помещаться внутрь цилиндрического полого просвета полости 717. Как показано на фиг. 13, и обсуждается далее ниже, сцепляющая деталь 713 имеет внутреннюю полую полость, которая вмещает инъекционную трубку 83 при ее прохождении через нее.

Перемещение сцепляющей детали 713 контролируется устройством для позиционирования 711. Как показано на фиг. 9А, 9В и 13, устройство для позиционирования 711 содержит выступающую верхнюю часть или голову, которая выдается из контроллера футляра иглы 71, посредством чего она может перемещаться вперед или назад оператором. Как показано на фиг. 13, внутри контроллера футляра иглы 71 узел устройства для позиционирования 711 имеет бороздки по обеим сторонам или выполнен иным образом, чтобы входить в контакт с ограничителями футляра 715 или 716. Ограничители футляра 715 и 716 представляют собой желобки в корпусе контроллера футляра иглы 710, которые соответствуют узлу устройства для позиционирования, имеющему бороздки, и запирают устройство для позиционирования 711 таким образом, что оно не может перемещаться.

На фиг. 13 изображен необязательный запорно-пусковой элемент 712, выполненный в устройстве для позиционирования 711 с возможностью обеспечивать блокировку и разблокировку устройства для позиционирования с помощью желобков ограничителя футляра 715 или 716. Например, запорно-пусковой элемент 712 может представлять собой пружину или другой упругий элемент. Механизм, контролирующий блокировку и разблокировку устройства для позиционирования 711 с помощью желобков ограничителей футляра 715 или 716 с помощью запорно-пускового элемента 712 такой же, как описано выше, то есть направленные вниз вертикальные или латеральные силы высвобождают или блокируют устройство для позиционирования 711 в ограничителях футляра 715 или 716. Перемещение вниз устройства для позиционирования 711 позволяет устройству для позиционирования скользить и обеспечивает его помещение в любой из ограничителей футляра 715 или 716.

Перемещение устройства для позиционирования 711 между ограничителями футляра 715 и 716 приводит к перемещению сцепляющей детали 713, и, следовательно, также к перемещению футляра иг-

лы 72, так что он может перемещаться из закрытого и открытого положений с помощью устройства для позиционирования, контролируемого оператором. Когда устройство для позиционирования находится в переднем положении 711a, как в качестве примера приведено на фиг. 13, проксимальный ограничитель футляра 716 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в дистальный ограничитель футляра 715, тем самым закрывая инъекционную иглу в футляр, так что она оказывается защищенной. Несмотря на то что это не показано на фиг. 13, устройство для позиционирования 711 также может находиться в заднем положении 711c, как в качестве примера приведено на фиг. 14, где дистальный ограничитель футляра 715 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в проксимальный ограничитель футляра 716, тем самым оголяя инъекционную иглу, так что она начинает выступать наружу. В качестве дополнительного положения устройство для позиционирования 711 также может находиться в промежуточном положении 711b, как показано на фиг. 15, где дистальный ограничитель футляра 715 и проксимальный ограничитель футляра 716 свободны и не контактируют с устройством для позиционирования 711.

Инъекционная игла 81, показанная на фиг. 9B, не напрямую соединена с цилиндром шприца 91 через промежуточную инъекционную трубку 83, как показано на фиг. 9A и 13. Инъекционная трубка 83 содержит проксимальную втулку иглы 84, соединенную с адаптером Люэра 93 цилиндра шприца 91. Инъекционная трубка 83 соединена напрямую с корпусом контроллера футляра иглы 710 таким образом, что инъекционная трубка и, следовательно, инъекционная игла, соединенная с ней на дистальном конце устройства, неподвижны.

Как показано на фиг. 13, инъекционная трубка 83 проходит внутри просвета 717 контроллера футляра иглы 71 и проходит через центральную полость сцепляющей детали 713, но не соединена напрямую со сцепляющей деталью. Таким образом, сцепляющая деталь 713 может перемещаться независимо вокруг неподвижной инъекционной трубки 83. Как обсуждалось выше, поскольку футляр иглы 72 напрямую соединен со сцепляющей деталью 713, которая содержится в просвете контроллера 717, инъекционная трубка 83 входит в просвет 723 футляра иглы 72 внутри контроллера футляра иглы 71. Инъекционная трубка 83 выходит из дистального конца контроллера футляра иглы 71, где она находится внутри полости футляра иглы 72.

Со ссылкой на фиг. 16A и 16B, инъекционная трубка 83 проходит дистально и продольно через футляр иглы 72, где она соединяется с инъекционной иглой 81. Инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 могут быть сделаны из одной части или могут быть сделаны из нескольких отдельных частей. Если инъекционная трубка и инъекционная игла 81 сделаны из одной части, инъекционная трубка 83 также может быть удлиненной конической иглой, диаметр которой больше в проксимальной области и меньше в дистальной области около инъекционной иглы 81. Необязательно, может быть использовано соединительное устройство иглы 85, сделанное из такого же материала или из другого материала, чтобы не напрямую соединить две части. Инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 могут быть сделаны из одинакового материала или из разных материалов. Инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 имеют одинаковый диаметр или разный диаметр.

Как показано на фиг. 16A и 16B, инъекционная трубка 83 не напрямую связана с инъекционной иглой 81 через соединительное устройство иглы 85. Соединительное устройство 85 соединяет инъекционную трубку 83 с инъекционной иглой 81 с образованием непрерывного герметичного пути протекания жидкости, по которому перемещается раствор. Соединение может быть сделано с помощью сварки/сплавания, склеивания, или литья, или другого способа, с помощью которого можно создать безопасное и надежное герметичное уплотнение. Соединительное устройство 85 может быть сделано из любого биосовместимого и совместимого с лекарственными средствами материала, подходящего для создания герметичного уплотнения, и обычно сделано из пластика. Соединительное устройство 85 может быть прозрачным или непрозрачным. Например, соединительное устройство 85 может быть сделано из поликарбоната или других прозрачных материалов. Как обсуждается далее ниже, в вариантах воплощения, в которых футляр иглы 72 имеет необязательное окошко для осмотра 724, через которое можно видеть прохождение жидкости, соединительное устройство иглы 85 обычно бывает прозрачным, чтобы через окошко для осмотра можно было видеть жидкость или раствор.

Инъекционная игла 81 имеет конический кончик, достаточный, чтобы проникнуть или проколоть ткань или орган. Инъекционная игла 81, как правило, сделана из металла или сплава, такого как хирургическая нержавеющая сталь или другой металл, имеющий медицинскую степень чистоты. Размеры и диаметр инъекционной иглы 81 выбраны на основе параметров, описанных выше. Как описано выше, как правило, для уменьшения силы, требуемой для введения иглы в целевую ткань или орган, и для уменьшения травматического действия на целевую ткань или орган используется игла 81 меньшего диаметра. Например, размер инъекционной иглы 81 по шкале гейдж составляет от 25 до 34, например, размер по шкале гейдж равен 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31, и, как правило, равен 27.

Размер инъекционной трубки 83 по шкале гейдж может быть таким же, как размер инъекционной иглы 81 по шкале гейдж, или другим. Устройство, предусмотренное в настоящем документе, тем не менее, обычно выполнено с возможностью минимизировать падение давления при прохождении жидкости. Факторы, которые влияют на падение давления внутри столба жидкости, включают длину иглы, вязкость

содержащейся в ней жидкости, скорость доставки жидкости и размер иглы по шкале гейдж. Устройство выполнено таким образом, что к нему может быть приложена разная осевая сила (в разумных пределах) для нажатия на поршень 92 и, тем самым, для обеспечения доставки жидкости через лапароскопический порт с необходимым давлением при инъекции. Например, осевая сила, которую необходимо приложить для нажатия на поршень 92, чтобы осуществить инъекцию жидкости в целевой орган, как правило, меньше 2 фунтов силы (lbf), предпочтительно меньше 1 lbf. Осевая сила, которую необходимо приложить для нажатия на поршень 92, также может зависеть от желаемой скорости доставки жидкости, и оптимальное давление также может зависеть от оператора. В некоторых случаях для осуществления инъекции жидкости через длинную иглу лапароскопического устройства может требоваться значительная сила при инъекции. Для предотвращения быстрого значительного падения давления при протекании жидкости через инъекционную трубку 83 может быть использована инъекционная трубка, имеющая больший размер по шкале гейдж. Таким образом, чтобы снизить падение давления, которое может произойти из-за длинного пути протекания жидкости, представляющего собой непрерывный герметичный путь протекания жидкости, созданный инъекционной трубкой 83, соединительным устройством 85 и инъекционной иглой 81, инъекционная трубка 83 обычно имеет больший диаметр, чем инъекционная игла 81.

Например, если цилиндр шприца 91 расположен по меньшей мере на 300 мм проксимальнее от инъекционной иглы 81, и жидкость, такая как терапевтическое средство, должна долго проходить через стержень футляра иглы 72, может произойти значительное падение давления. В этом случае может быть использована инъекционная трубка 83 большего диаметра, связанная с инъекционной иглой 81 меньшего диаметра, чтобы предотвратить сильное падение давления при прохождении жидкости через узкую иглу 80. Для соединения инъекционной трубки 83 с инъекционной иглой 81 может быть использовано необязательное соединительное устройство иглы 85. Соединительное устройство иглы 85 содержит углубление, в которое могут быть вставлены инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81, чтобы стабильно удерживать положение компонентов иглы на месте внутри просвета футляра иглы 723. Соединительное устройство иглы 85 может необязательно содержать соединительную деталь 82, чтобы облегчить соединение инъекционной трубки 83 и инъекционной иглы 81 в углублении соединительного устройства иглы 85.

Если размеры инъекционной трубки 83 и инъекционной иглы 81 по шкале гейдж разные, может быть подобран размер соединительного устройства 85, чтобы совместить разные диаметры, например, оно может иметь коническую форму на своем проксимальном или дистальном конце. В конкретных примерах, инъекционная трубка 83 имеет размер по шкале гейдж от 15 до 25, и инъекционная игла 81 имеет размер по шкале гейдж от 25 до 34. Например, размер инъекционной трубки 83 по шкале гейдж составляет 21, и размер инъекционной иглы 81 составляет 27. Инъекционная трубка 83 может быть сделана из металла или пластика, такого как любой материал, имеющий хирургическую степень чистоты. Общая длина инъекционной трубки 83, соединительного устройства 85 и инъекционной иглы 81 достаточна, чтобы инъекционная трубка проходила от дистального конца цилиндра шприца 91 до дистального конца футляра иглы 72, и составляет, например, от 100 до 600 мм, и обычно составляет по меньшей мере или примерно по меньшей мере 300 мм. Конкретный размер инъекционной трубки 83, соединительного устройства 85 и инъекционной трубки 81 может быть выбран пользователем и может зависеть, например, от доступных инъекционных игл. Например, обычно используемые инъекционные иглы имеют размер 12,7 мм, 25,4 мм или 38,1 мм.

Непрерывный герметичный путь протекания жидкости, образованный инъекционной трубкой 83, соединительным устройством 85 и инъекционной трубкой 81, проходит внутри центральной полостью или просвета 723 футляра иглы 72. Соединительное устройство иглы 85 также вмещает инъекционную трубку 83 и инъекционную иглу 81, так что футляр иглы 72 может перемещаться относительно инъекционной трубки 83, соединительного устройства иглы 85 и инъекционной иглы 81, когда футляр перемещается между закрытым положением 72а и открытым положением 72с. Например, соединительное устройство иглы 85 свободно помещается в полый цилиндрический просвет футляра 723. Таким образом, футляр иглы 72 перемещается независимо от соединительного устройства иглы 85. Соединительное устройство иглы 85 может быть сделано из любого биосовместимого и совместимого с лекарственными средствами материала, в том числе металла, пластика и керамики, и, как правило, сделано из пластика, такого как поликарбонат или акрилонитрилбутадиенстирол (ABS). Инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 могут быть вставлены в углубление соединительного устройства иглы для обеспечения стабильного неподвижного соединения с соединительным устройством иглы 85, и, таким образом, также с корпусом 710. Необязательная соединительная деталь 82 может находиться внутри углубления соединительного устройства иглы 85 и может быть соединена с инъекционной трубкой 83 и инъекционной иглой 81. Соединительная деталь 82 связана как с промежуточной инъекционной трубкой 83, так и с инъекционной трубкой 81 с помощью сварки, склеивания, литья или другого способа, в результате которого создается безопасное и надежное герметичное уплотнение. Соединительная деталь 82 может быть сделана из любого биосовместимого и совместимого с лекарственными средствами материала, в том числе металла, пластика и керамики, и, как правило, сделана из пластика, такого как поликарбонат или акрилонитрилбутадиенстирол (ABS).

На дистальном конце устройства 60 футляр иглы 72 заканчивается дистальным кончиком футляра иглы 73, в котором имеется канал для иглы 733. Канал для иглы 733 имеет достаточный размер, чтобы через него проводила инъекционная игла 81, так что инъекционная игла может выходить наружу и втягиваться через канал для иглы 733 при перемещении футляра иглы 72. На фиг. 16А инъекционная игла 81 закрыта футляром иглы 72 и не проходит через дистальную часть канала для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12А устройство 60 на фиг. 16А находится в закрытом положении 72а. На фиг. 16В инъекционная игла 81 выходит наружу из футляра иглы 72 и проходит через дистальную часть канала для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12С, устройство 60 на фиг. 16В находится в открытом положении 72с.

В открытом положении футляр иглы 72 оттянут назад, но инъекционная трубка 83, соединительное устройство иглы 85 и инъекционная игла 81 неподвижны и не перемещаются. Например, как показано на фиг. 16В, поскольку футляр иглы 72 оттянут назад, размер просвета футляра 723 между дистальным концом соединительного устройства иглы 85 и дистальным кончиком 73 устройства меньше, чем размер соответствующего просвета футляра, показанного на фиг. 16А. Это демонстрирует, что перемещение футляра, как описано со ссылкой на фиг. 13 выше, с помощью устройства для позиционирования 711 контролирует только перемещение футляра иглы 72, тогда как положения инъекционной иглы 81 и других компонентов устройства остаются постоянными независимо от положения устройства для позиционирования 711.

Как описано выше, в открытом положении степень, на которую инъекционная игла 81 выходит или выступает из устройства 60, зависит от расстояния между ограничителями футляра 715 и 716, как показано на фиг. 13. Это расстояние зависит от конкретного применения устройства, конкретной целевой ткани, субъекта, подлежащего лечению, и других соображений. Например, оголенная выступающая часть иглы не должна быть настолько длинной, чтобы она могла легко проткнуть насквозь целевую ткань. Обычно, со ссылкой на наиболее вероятные целевые ткани (например, печень), часть инъекционной иглы 81, показанная на фиг. 16В, 17В и 17D, которая может быть оголена или может выступать наружу, обычно составляет меньше 1 см, например, от 2 до 10 мм, и обычно не больше 5 мм. Для ребенка длина может быть меньше, и обычно составляет меньше 4 мм. Для применений *in utero* длина может составлять от 2 до 3 мм.

Футляр иглы 72 может быть сплошным или может быть прозрачным. В некоторых случаях футляр иглы 72 содержит необязательное окошко для осмотра 724. Как описано выше, благодаря наличию окошка для осмотра 724 можно видеть вводимый агент или растворы, а также забранную жидкость. Например, поскольку некоторые применения требуют непосредственного инъецирования в паренхиму, а не в кровеносный сосуд или желчный проток, возможность забирать и видеть жидкость из области, в которую проникла игла, может быть использована для подтверждения расположения иглы в паренхиме, предотвратив при этом инъекции в кровеносную сеть или желчные протоки. Поскольку устройство 60 длинное, и поршень 92 находится снаружи тела, важно видеть путь протекания жидкости рядом с местом инъекции и в поле зрения лапароскопа. Чтобы достичь этого, в футляре иглы 72 необязательно может иметься окошко для осмотра 724, чтобы через него можно было видеть движение жидкости через прозрачное соединительное устройство иглы 85. На фиг. 17А и 17С приведены соответствующие перспективные виды футляра иглы, показанного на фиг. 16А в закрытом положении 72а. На фиг. 17А футляр иглы 72 сплошной, и инъекционная игла не может быть видна внутри футляра. На фиг. 17С футляр иглы 72 содержит окошко для осмотра 724, через которое можно видеть внутренние компоненты футляра иглы 72, в том числе инъекционную иглу. Аналогично, на фиг. 17В и 17D приведены соответствующие перспективные виды футляра иглы, показанного на фиг. 16В в открытом положении 72 с на фиг. 17В футляр иглы 72 сплошной, и инъекционная игла 81 выступает из футляра, но иным образом она не может быть видна внутри футляра иглы 72. На фиг. 17D футляр иглы 72 имеет окошко для осмотра 724, через которое можно видеть внутренние компоненты футляра иглы 72, в том числе часть инъекционной иглы 81, которая не выходит наружу из футляра. Понятно, что окошко для осмотра 724 на фиг. 17В и 17D приведено только в качестве примера, и окошко для осмотра может быть любого желательного размера. Например, окошко для осмотра может быть вдоль всей длины футляра. Окошко для осмотра также может располагаться дистально и включать части дистального кончика футляра иглы 73. Другие варианты также предусмотрены и могут быть легко воплощены специалистом в данной области техники с учетом этого описания.

Цилиндр шприца и/или устройство может быть одноразового или многоразового использования. Например, цилиндр шприца 91, соединенный с проксимальной стороной контроллера футляра иглы 71 через адаптер Люэра 93, может быть отсоединен после инъекции или впрыскивания жидкости, такой как терапевтическое средство, заменен на новый наполненный шприц или наполнен заново и снова присоединен без необходимости удалять устройство из лапароскопического порта. В некоторых случаях устройство 60 может быть удалено из лапароскопического порта и утилизировано после однократного использования, или может быть использовано повторно.

Со ссылкой на упомянутые выше фигуры, примеры способов применения инъекционного устройства 60 включают наполнение стандартного шприца (например, 1 мл инсулинового шприца), содержащего цилиндр шприца 91 и поршень 92, жидкостью, такой как терапевтическое средство, до соединения

шприца с контроллером футляра иглы 71 через адаптер Люэра 93 цилиндра шприца 91 и втулку иглы 84, соединенную с инъекционной трубкой 83. После того как цилиндр шприца 91 наполнен и соединен с контроллером футляра иглы 71, футляр иглы 72 может быть помещен в закрытое положение 72а, и устройство может быть введено в лапароскопический порт, чтобы оно могло быть помещено рядом с местом инъекции. В месте инъекции (целевая ткань) футляр иглы 72 может быть оголен 72с, и инъекционная игла 81 может быть оголена для осуществления инъекции. Если необходимо, поршень 92 может быть оттянут назад, чтобы забрать жидкость из места инъекции для проверки расположения инъекционной иглы 81 в месте инъекции. Необязательное окошко для осмотра 724 может быть, использовано, чтобы через него видеть забранную жидкость. После того как место расположения иглы определено, поршень 92 может быть нажат для осуществления инъекции жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань. После инъекции футляр иглы 72 может быть помещен в закрытое положение 72а, чтобы защитить нецелевые органы и предотвратить случайные проколы иглой, перед удалением лапароскопического устройства из места инъекции и через лапароскопический порт.

2. Интегрированное инъекционное устройство.

На фиг. 10, 14 и 18А-Д изображено инъекционное устройство 60' и его компоненты и характеристики. Инъекционное устройство, как показано на фиг. 10, включает футляр иглы 72', контроллер футляра иглы 71', инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91' и поршень 92'. Длина футляра иглы 72' инъекционного устройства достаточна для обеспечения лапароскопического доступа к целевому участку, и обычно длина составляет от 200 до 600 мм, например от 250 до 400 мм, и, обычно по меньшей мере, или примерно по меньшей мере, или 300 мм. Устройство обычно имеет цилиндрическую форму вокруг продольной оси и обычно имеет меньший диаметр в области футляра иглы 72' и области поршня 92' и больший диаметр в области контроллера иглы 71'. Футляр иглы 72' устройства, как правило, вставляют через порт (например, лапароскопический порт). Диаметр футляра иглы 72', как правило, имеет размер от 3 до 12 мм, и, как правило, от 5 до 10 мм. Понятно, что диаметр областей устройства, которые находятся снаружи от лапароскопического порта, может быть больше 10 мм. Например, узел контроллера футляра иглы 71' может иметь достаточно большой диаметр, при условии, что он будет легко захватываться или удерживаться оператором. Узел контроллера футляра иглы 71' удерживается оператором, как правило, хирургом, для осуществления манипуляций и изменения расположения устройства 60', контроля футляра иглы 72' и удержания устройства при управлении поршнем 92'.

Цилиндр шприца 91' имеет цилиндрическую форму с полым центром, в котором помещается поршень 92' таким образом, что поршень может перемещаться назад и вперед внутри цилиндра шприца. Цилиндр шприца обычно является прозрачным. Цилиндр шприца может быть сделан из пластика, или стекла, или другого подходящего материала, и, в частности, сделан из пластика, такого как полипропилен, полиэтилен, поликарбонат, или другого прозрачного материала. Как в общем описано выше, на внешнюю поверхность цилиндра шприца 91' может быть нанесена градуировка или маркировка для указания объема агента внутри цилиндра. Как описано выше, вместимость цилиндра шприца 91' может составлять от 0,5 до 20 мл (т.е. от 0,5 до 20 см³), и обычно составляет от 0,5 до 3 мл (т.е. от 0,5 до 3 см³), например по меньшей мере или примерно 1 мл (т.е. 1 см³). Как правило, в целевой участок доставляется от 200 до 600 мкл жидкости, такой как терапевтическое средство, и объем цилиндра шприца составляет 1 мл.

Цилиндр шприца 91' расположен на дистальной стороне контроллера футляра иглы 71'. Как показано на фиг. 10, цилиндр шприца 91' интегрирован и находится внутри наиболее дистального конца просвета футляра иглы 72'. Таким образом, цилиндр шприца окружен футляром иглы 72'. Как показано на фиг. 18А и 18В, более подробно описанных ниже, цилиндр шприца 91' не соединен напрямую с просветом 723 полости футляра, но расположен таким образом, что он не может перемещаться относительно контроллера футляра иглы 71'. Таким образом, в этом варианте воплощения цилиндр шприца 91' не может быть отсоединен от футляра иглы 72'.

Футляр иглы 72' может быть непрозрачным или может быть прозрачным. Обычно, футляр иглы 72' непрозрачный, но имеет окошко для осмотра 725, чтобы через него видеть интегрированный цилиндр шприца 91'. Поскольку устройство 60' содержит цилиндр шприца 91', который окружен футляром иглы 72' и не виден иным образом, наличие окошка для осмотра 725 позволяет видеть градуировочные отметки на цилиндре шприца, облегчающие забор агентов или растворов. В дополнение к тому, что окошко позволяет видеть вводимый агент или растворы, наличие окошка для осмотра 725 позволяет видеть забранную жидкость. Например, поскольку некоторые применения требуют непосредственного инъектирования в паренхиму, а не в кровеносный сосуд или желчный проток, возможность забирать и видеть жидкость из области, в которую проникла игла, может быть использована для подтверждения расположения иглы в паренхиме, предотвратив при этом инъекции в кровеносную сеть или желчные протоки. Окошко для осмотра 725 может быть сделано из стекла или прозрачного пластика, такого как поликарбонат. Окошко для осмотра 725 интегрировано непосредственно в узел футляра иглы 72'. Окошко для осмотра может окружать весь футляр иглы по окружности 72' или может частично окружать футляр иглы 72'. Окошко для осмотра 725 может быть любой нужной длины, и может быть расположено в любом месте вдоль футляра иглы 72', при условии, что часть цилиндра шприца 91' видна через окошко для осмотра 725. Обычно, через окошко для осмотра 725 видна дистальная часть цилиндра шприца 91', но также мо-

жет быть виден весь цилиндр шприца 91. Длина окошка для осмотра 725 может составлять от 10 до 300 мм, и обычно составляет от 20 до 100 мм.

Поршень 92' расположен на проксимальном конце устройства 60' и проходит через контроллер футляра иглы 71' и футляр иглы 72', где он может входить в контакт с цилиндром шприца 91' и проходить в цилиндр шприца 91'. Поршень 92' перемещается через контроллер футляра иглы 71', футляр иглы 72' и цилиндр шприца 91' таким образом, что он может быть оттянут и нажат вдоль продольной оси внутри цилиндра шприца 91'. Поршень 92' может быть оттянут назад для наполнения цилиндра шприца 91' жидкостью, такой как терапевтическое средство, или нажат для осуществления инъекции жидкости в целевую ткань. Поршень 92' также может быть оттянут назад в месте инъекции для проверки расположения иглы. Поршень имеет цилиндрическую форму для перемещения через цилиндр шприца 91', и сделан из материала, который облегчает перемещение через контроллер футляра иглы 71', футляр иглы 72' и цилиндр шприца 91'. Как правило, поршень 92' и сделан из материала, который позволяет поршню легко перемещаться через цилиндр шприца, такого как пластик, например, полипропилен или полиэтилен. Поршень имеет голову 95 на проксимальном конце устройства, которая удобно помещается в ладонь оператора, чтобы осуществлять управление поршнем. Голова поршня 95 также обычно сделана из пластика. Дистальный конец поршня 92' обычно сделан из силикона или другой природной или синтетической резины, чтобы обеспечить герметичное уплотнение внутри цилиндра шприца 91' при перемещении внутри цилиндра шприца 91'.

Длина поршня 92' достаточна для обеспечения его связи с внутренней частью цилиндра шприца 91' для выдачи жидкости, такой как терапевтическое средство, через дистальный конец шприца и в иглу 81, соединенную с ним. Поскольку поршень по существу увеличивает длину устройства, длина поршня обычно является, по меньшей мере, такой же, как длина футляра, и обычно больше, поскольку поршень выступает наружу из лапароскопического порта. Например, длина поршня 92' может составлять от 200 до 800 мм, например от 300 до 600 мм, и обычно по меньшей мере, или примерно по меньшей мере, или от 300 до 400 мм. Оттягивание поршня 92' приводит к забору жидкости, такой как терапевтическое средство, или воздуха, и надавливание на поршень 92' приводит к выдавливанию жидкости, такой как терапевтическое средство, или воздуха из цилиндра шприца.

Устройство 60' содержит инъекционную иглу 81, расположенную внутри футляра иглы 72', дистальный кончик которой может быть заключен в футляр и оголен. Со ссылкой на фиг. 18А, более подробно описанную ниже, в дистальном кончике футляра иглы 73 содержится канал для иглы 733, который направляет иглу наружу из футляра иглы 72', когда она оголена, как показано на фиг. 10. Как показано на фиг. 10, инъекционная игла имеет конический кончик достаточной длины, чтобы проникнуть в ткань или орган или проколоть ткань или орган.

Как обсуждается далее ниже, поскольку инъекционная игла 81 напрямую соединена с цилиндром шприца 91' на дистальном конце устройства, инъекционная игла относительно короткая. Это позволяет избежать проблем с падением давления, которое может произойти в случае более длинных игл. Это также означает, что мертвый объем в устройстве 60', который представляет собой объем жидкости, набраный в цилиндр шприца 91', но не удаленной из устройства и не инъецированный в ткань, обычно является небольшим. Поскольку терапевтические средства часто являются дорогими или имеются в ограниченном количестве, инъекционное устройство, которое минимизирует величину мертвого объема, имеет преимущество. Факторы, которые влияют на величину мертвого объема, включают длину иглы, диаметр иглы и диаметр цилиндра шприца. В случае длинной иглы воздух в игле часто недопустим для введения пациенту и в целевую ткань и/или орган. Таким образом, воздух должен быть удален из иглы, и иглу иногда "продувают". После инъекции количество жидкости, оставшейся в пути протекания жидкости между кончиком поршня и кончиком инъекционной иглы 81, не может быть удалено полностью, и, таким образом, это составляет мертвый объем. В случае длинной иглы величина мертвого объема, следовательно, больше. В устройстве 60' цилиндр шприца 91' расположен близко к кончику футляра иглы 72', и мертвый объем оказывается только в кончике цилиндра шприца 91' и инъекционной игле 81.

На фиг. 14 изображен увеличенный вид в разрезе контроллера футляра иглы 71' и поршня 92', выступающего из контроллера футляра иглы 71'. Контроллер футляра иглы 71' расположен на проксимальной стороне футляра иглы 72'. Контроллер футляра иглы 71' содержит компоненты, которые контролируют перемещение футляра иглы 72', соединяет проксимальный и дистальный концы устройства и представляет собой проход, по которому поршень 92' перемещается между проксимальным и дистальным концами устройства. Контроллер футляра иглы 71' выполнен с возможностью удерживаться и управляться оператором, например, хирургом. Как обсуждалось выше, контроллер футляра иглы 71' может быть любой формы и размера, так чтобы оператору было удобно удерживать устройство и управлять устройством, и, как правило, имеет цилиндрическую форму. Диаметр контроллера футляра иглы 71' является таким, чтобы контроллер футляра иглы 71' мог поместиться в ладонь среднего человека, и обычно диаметр составляет от 20 до 100 мм, а длина составляет от 50 до 225 мм.

Как показано на фиг. 10 и фиг. 14, контроллер футляра иглы 71' включает корпус контроллера 710, который окружает внутренние компоненты контроллера футляра иглы 71', и проксимальный конец футляра иглы 72'. Как обсуждалось выше, корпус контроллера футляра иглы 710 может быть сделан из лю-

бого подходящего упругого и жесткого материала, такого как любой полимерный материал, в том числе пластик, или резина, металл, керамика, композитный материал, или другой подходящий материал, известный специалисту в данной области техники. Корпус контроллера 710, как правило, сделан из полипропилена, полистирола, полиэтилена, поливинилхлорида, полиуретана, силикона, резины или акрила. Как обсуждалось выше, корпус 710 может быть произведен любым способом, известным специалисту в данной области техники, и может быть сделан из одной части или может быть сделан из двух или большего числа частей, соединенных вместе, например, путем склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения или других способов.

Как показано на фиг. 10 и фиг. 14, контроллер футляра иглы 71' имеет доступное снаружи устройство для позиционирования 711. Как описано выше, устройство для позиционирования 711 выполнено в контроллере футляра иглы 71' таким образом, что оно может перемещаться вперед и назад относительно контроллера футляра иглы 71'. Как описано выше устройство для позиционирования 711 входит в контакт с футляром иглы 72' через сцепляющую деталь 713 и может быть использовано для перемещения футляра иглы 72'. Это соединение обеспечивает перемещение устройства для позиционирования 711 между передним или задним положениями, чтобы контролировать перемещение футляра иглы между двумя фиксированными или заблокированными положениями, закрытым и открытым положениями. В закрытом положении инъекционная игла защищена или спрятана, тогда как в открытом положении игла оголена.

Со ссылкой на фиг. 14, сцепляющая деталь 713 соединена с проксимальным концом футляра иглы 72' и нижней частью устройства для позиционирования 711. Сцепляющая деталь 713 соединена с проксимальным концом футляра иглы таким образом, что футляр иглы 72' может перемещаться в продольном направлении относительно корпуса контроллера 710 и инъекционной иглы. Например, дистальный конец наружной части сцепляющей детали 713 входит в контакт с проксимальной внутренней полостью футляра иглы 72 по ее окружности. Соединение контролирующей детали с устройством для позиционирования 711 и футляром иглы 72' может быть осуществлено путем сварки/сплавления, склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения, крепежей или других подходящих способов.

Как описано выше, обычно, сцепляющая деталь 713 перемещается внутри полой полости или просвета 717, содержащегося внутри корпуса 710 контроллера футляра иглы 71', который закрыт с обоих концов, относительно корпуса 710. Просвет контроллера 717 вмещает сцепляющую деталь 713, так что сцепляющая деталь 713 может легко скользить или перемещаться вперед или назад с ограничениями. Например, сцепляющая деталь 713 может быть цилиндрической и может помещаться внутрь цилиндрического полого просвета полости 717. Как показано на фиг. 14 и обсуждается далее ниже, сцепляющая деталь 713 имеет внутреннюю полую полость, которая вмещает поршень 92', который проходит через нее.

Перемещение сцепляющей детали 713 контролируется устройством для позиционирования 711. Как показано на фиг. 10 и 14, устройство для позиционирования 711 содержит выступающую верхнюю часть или голову, которая выдается из контроллера футляра иглы 71', где она может перемещаться вперед или назад оператором. Как показано на фиг. 14, внутри контроллера футляра иглы 71' узел устройства для позиционирования 711 имеет бороздки по обеим сторонам или выполнен иным образом, чтобы входить в контакт с ограничителями футляра 715 или 716. Ограничители футляра 715 или 716 представляют собой желобки в корпусе контроллера футляра иглы 710, которые соответствуют устройству для позиционирования, имеющему бороздки, и запирают устройство для позиционирования 711 таким образом, что оно не может перемещаться.

Как в качестве примера показано на фиг. 13 для приведенного в качестве примера устройства 60, устройство 60' также содержит необязательный запорно-пусковой элемент 712, выполненный в устройстве для позиционирования 711 для обеспечения блокировки и разблокировки устройства для позиционирования с помощью желобков ограничителя футляра 715 или 716. Например, запорно-пусковой элемент 712 может представлять собой пружину или другой упругий элемент. Механизм, контролирующий блокировку и разблокировку устройства для позиционирования 711 с помощью желобков ограничителя футляра 715 или 716 с помощью запорно-пускового элемента 712 такой же, как описанный выше, то есть направленные вниз вертикальные или латеральные силы высвобождают или блокируют устройство для позиционирования 711 в ограничителях футляра 715 или 716. Перемещение вниз устройства для позиционирования 711 позволяет устройству для позиционирования скользить и входить в любой из ограничителей футляра 715 или 716.

Перемещение устройства для позиционирования 711 между ограничителями футляра 715 и 716 приводит к перемещению сцепляющей детали 713 и, тем самым, также к перемещению футляра иглы 72', так что он может перемещаться из закрытого и открытого положений с помощью устройства для позиционирования, контролируемого оператором. Когда устройство для позиционирования находится в заднем положении 711c, как в качестве примера показано на фиг. 14, дистальный ограничитель футляра 715 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в проксимальный ограничитель футляра 716, тем самым оголяя инъекционную иглу так, что она начинает выступать наружу. Несмотря на то что это не показано на фиг. 14, устройство для позиционирования 711 также может находиться в переднем по-

ложении 711a, как в качестве примера показано на фиг. 13, где проксимальный ограничитель футляра 716 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в дистальный ограничитель футляра 715, тем самым заключая инъекционную иглу в футляр, так что она оказывается защищенной. В качестве дополнительного положения устройство для позиционирования 711 также может находиться в промежуточном положении 711b, как в качестве примера показано на фиг. 15, где дистальный ограничитель футляра 715 и проксимальный ограничитель футляра 716 свободны и не контактируют с устройством для позиционирования 711.

Как показано на фиг. 14, поршень 92' проходит внутри просвета 717 контроллера футляра иглы 71' и проходит через центральную полость сцепляющей детали 713, но он не присоединен напрямую к контроллеру футляра иглы 71' или сцепляющей детали 713. Таким образом, сцепляющая деталь 713 может перемещаться независимо вокруг поршня 92', и поршень 92' может перемещаться независимо через сцепляющую деталь 713. Как обсуждалось выше, поскольку футляр иглы 72' напрямую соединен со сцепляющей деталью 713, находящейся в просвете контроллера 717, поршень 92' входит внутрь полости футляра иглы 72' внутри контроллера футляра иглы 71'. Поршень 92' выходит на дистальном конце контроллера футляра иглы 71', где он находится в просвете 723 футляра иглы 72'.

Со ссылкой на фиг. 18A и 18B, поршень 92' проходит дистально и в продольном направлении через футляр иглы 72', где он контактирует с проксимальным концом цилиндра шприца 91'. Инъекционная игла 81 соединена напрямую с внутренней частью цилиндра шприца 91' на дистальном конце цилиндра шприца 91'. Инъекционная игла 81 имеет конический кончик, достаточный, чтобы проникнуть в ткань или орган или проколоть ткань или орган. Инъекционная игла 81, как правило, сделана из металла или сплава, такого как хирургическая нержавеющая сталь или другой металл, имеющий медицинскую степень чистоты. Размер и диаметр инъекционной иглы 81 выбраны на основе параметров, описанных выше. Как описано выше, как правило, для уменьшения силы, требуемой для введения иглы в целевую ткань или орган, и для уменьшения травматического действия на целевую ткань или орган используется игла 81 меньшего диаметра. Например, размер инъекционной иглы 81 по шкале гейдж составляет от 25 до 34, например, размер по шкале гейдж равен 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31, и, как правило, равен 27.

На дистальном конце устройства 60' футляр иглы 72' заканчивается дистальным кончиком 73, в котором находится канал для иглы 733. Канал для иглы 733 имеет достаточный размер, чтобы через него проходила инъекционная игла 81, так что инъекционная игла может выдвигаться и втягиваться через канал для иглы 733 при перемещении футляра иглы 72'. На фиг. 18A инъекционная игла 81 покрыта футляром иглы 72' и не проходит через канал для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12A, устройство 60' на фиг. 18A находится в закрытом положении 72a. На фиг. 18B инъекционная игла 81 выступает наружу из футляра иглы 72' и проходит через дистальную часть канала для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12C, устройство 60' на фиг. 18B находится в открытом положении 72c.

Как показано на фиг. 18A и 18B, поскольку цилиндр шприца 91' не соединен с футляром иглы 72', футляр иглы 72' перемещается независимо вокруг шприца 91'. В открытом положении футляр иглы 72' оттянут назад, но цилиндр шприца 91' и инъекционная игла 81 остаются неподвижными и не перемещаются. Например, как показано на фиг. 18B, поскольку футляр иглы 72' оттянут назад, размер просвета футляра 723 меньше, чем на фиг. 10A, когда футляр иглы 72' не оттянут назад. В открытом положении, показанном на фиг. 18B, дистальный конец цилиндра шприца 91' касается дистального кончика футляра 73. В дистальном кончике 73 может быть сделана бороздка, которая соответствует цилиндру шприца 91', когда он находится в открытом положении 72c. Это демонстрирует, что перемещение футляра, как описано со ссылкой на фиг. 14 выше, с использованием устройства для позиционирования 711 контролирует только перемещение футляра иглы 72', тогда как положение цилиндра шприца 91' и инъекционной иглы 81 устройства остаются постоянными, несмотря на положение устройства для позиционирования 711.

Как описано выше, в открытом положении степень, на которую инъекционная игла 81 выходит или выступает из устройства 60', зависит от расстояния между ограничителями футляра 715 и 716, как показано на фиг. 14. Это расстояние зависит от конкретного применения устройства, конкретной целевой ткани, субъекта, подлежащего лечению, и других соображений. Например, оголенная выступающая игла не должна быть настолько длинной, чтобы она могла легко проткнуть насквозь целевую ткань. Обычно, со ссылкой на наиболее вероятные целевые ткани (например, печень), часть инъекционной иглы 81, показанной на фиг. 18B, которая может быть оголена или может выступать, обычно составляет меньше 1 см, например, от 2 до 10 мм, и обычно не больше 5 мм. Для ребенка длина может быть меньше, и обычно составляет меньше 4 мм. Для применений *in utero* длина может составлять от 2 до 3 мм. Обычно, общая длина инъекционной иглы 81 в устройстве 60' несколько больше, чем длина оголенного кончика иглы, выступающего из устройства. Как показано на фиг. 18B, дополнительная длина достаточна, чтобы было учтено расстояние до дистального кончика футляра 73 и длина, на которую приходится соединение проксимального кончика иглы с цилиндром шприца 91'. Например, общая длина инъекционной иглы 81 может составлять от 5 до 40 мм, например от 10 до 40 мм, например 12,7; 25,4 или 38,1 мм.

На фиг. 18C представлен соответствующий перспективный вид футляра иглы, показанного на фиг. 18A, в закрытом положении 72a. На фиг. 18D представлен соответствующий перспективный вид футляра иглы, показанного на фиг. 18B, в открытом положении 72c. На фиг. 18A и D футляр иглы 72' непрозрач-

ный, но имеет окошко для осмотра 725, чтобы через него видеть цилиндр шприца 91' и инъекционную иглу 81, которая заключена в футляр или оголена.

Устройство 60' может быть одноразового или многоразового использования. Например, устройство 60' может быть удалено из лапароскопического порта и утилизировано или наполнено заново и использовано повторно. Устройство 60' также может представлять собой стерильное устройство. Например, устройство 60' может быть наполнено через инъекционную иглу 81 в стерильной среде, такой как стерильная операционная. Устройство 60' может быть предварительно наполнено жидкостью, такой как терапевтическое средство, и предусмотрено в качестве стерильного предварительно наполненного шприца. Более того, поставка стерильных одноразовых предварительно наполненных устройств легко достигается с использованием этого устройства 60' благодаря полной интеграции цилиндра шприца со стержнем иглы, что приводит к минимизации контаминации, которые могут происходить, когда цилиндр шприца и устройство упакованы или хранятся отдельно друг от друга. Альтернативно, инъекционная игла 81 может быть введена в контейнер с жидкостью, такой как терапевтическое средство, композиция, и поршень 92' может быть оттянут назад, чтобы набрать жидкость, такую как терапевтическое средство, в цилиндр шприца 91'.

Со ссылкой на упомянутые выше фигуры и описание, примеры способов работы инъекционного устройства 60' включают наполнение устройства 60' жидкостью, такой как терапевтическое средство. Когда футляр иглы 72' находится в открытом положении 72с, инъекционная игла 81 может быть введена во флакон или контейнер с жидкостью, такой как терапевтическое средство, и интегрированный поршень шприца 92' может быть оттянут назад, чтобы наполнить шприц жидкостью, такой как терапевтическое средство. Необязательно может быть использован адаптер для флакона при наполнении шприца терапевтическим средством, так что длинное устройство может быть стабильно установлено над флаконом или контейнером с жидкостью, такой как терапевтическое средство, при наполнении цилиндра шприца 92'. После того как шприц наполнен, футляр иглы 72' может быть помещен в закрытое положение 72а, и устройство может быть введено в лапароскопический порт, чтобы поместить устройство вблизи места инъекции. В месте инъекции (целевая ткань) футляр иглы 72' может быть открыт 72с, и инъекционная игла 81 может быть оголена для осуществления инъекции. Если необходимо, интегрированный поршень шприца 92' может быть оттянут назад, чтобы забрать жидкость из места инъекции для проверки расположения инъекционной иглы 81 в месте инъекции. Окошко для осмотра шприца 725 может быть использовано, чтобы через него видеть забранную жидкость и перемещение поршня 92'. После того как место расположения иглы определено, поршень 92' может быть нажат для осуществления инъекции жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань. После инъекции футляр иглы 72' может быть помещен в закрытое положение 72а, чтобы защитить нецелевые органы и предотвратить случайные проколы иглой перед удалением лапароскопического устройства из места инъекции и через лапароскопический порт.

3. Съемное инъекционное устройство.

На фиг. 11, 15 и 19А-Д изображено инъекционное устройство 60" и его компоненты и характеристики. Инъекционное устройство, как показано на фиг. 11, включает футляр иглы 72", контроллер футляра иглы 71', поршень 92" и съемный шприц 910, содержащий инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91" и ассоциированный вспомогательный поршень 920. Длина футляра иглы 72" инъекционного устройства достаточна для обеспечения лапароскопического доступа к целевому участку, и обычно длина составляет от 200 до 600 мм, например от 250 до 400 мм, и, обычно, по меньшей мере, или примерно по меньшей мере, или 300 мм. Устройство обычно имеет цилиндрическую форму вокруг продольной оси, и обычно имеет меньший диаметр в области футляра иглы 72" и области поршня 92" и больший диаметр в области контроллера иглы 71'. Футляр иглы 72" устройства, как правило, вставляют через порт (например, лапароскопический порт). Диаметр футляра иглы 72", как правило, имеет размер от 3 до 12 мм, и, как правило, от 5 до 10 мм. Понятно, что диаметр областей устройства, которые находятся снаружи от лапароскопического порта, может быть больше 10 мм. Например, узел контроллера футляра иглы 71' может иметь достаточно большой диаметр, при условии, что он будет легко захватываться или удерживаться оператором. Узел контроллера футляра иглы 71' удерживается оператором, как правило, хирургом, для осуществления манипуляций и изменения расположения устройства 60", контроля футляра иглы 72" и удержания устройства при управлении поршнем 92".

Инъекционное устройство 60" выполнено таким образом, что съемный шприц 910, содержащий инъекционную иглу 81, цилиндр шприца 91" и ассоциированный вспомогательный поршень 920, может быть временно отсоединен от устройства. Как показано на фиг. 11, цилиндр шприца 91" имеет цилиндрическую форму с полым центром, в который может поместиться вспомогательный поршень 920, так что поршень может перемещаться назад и вперед внутри цилиндра шприца. Вспомогательный поршень 920 расположен на проксимальной стороне цилиндра шприца 91" и перемещается таким образом, что он может быть оттянут и нажат вдоль продольной оси внутри цилиндра шприца 91". Вспомогательный поршень 920 может быть оттянут назад, чтобы наполнить цилиндр шприца 91" жидкостью, такой как терапевтическое средство, или нажат для выпуска или осуществления инъекции жидкости в целевую ткань. Вспомогательный поршень 920 также может быть оттянут назад в месте инъекции, чтобы проверить рас-

положение иглы. Как обсуждается ниже, перемещение вспомогательного поршня 920, когда шприц присоединен к устройству, контролируется поршнем 92". Вспомогательный поршень 920 имеет цилиндрическую форму, чтобы перемещаться через цилиндр шприца 91", и сделан из материала, который позволяет легко перемещаться через цилиндр шприца, такого как пластик, например, полипропилен или полиэтилен.

Вспомогательный поршень 920 имеет голову поршня 95 на проксимальном конце поршня, которая удобно помещается в ладонь оператора, чтобы осуществлять управление поршнем, или выполнена иным образом, чтобы контролировать перемещение вспомогательного поршня 920. Например, вспомогательный поршень 920 может перемещаться и контролироваться независимо, например, когда съемный шприц 910 отсоединен (обсуждается далее ниже). В других случаях, когда съемный шприц 910 соединен с устройством 60", перемещение вспомогательного поршня 920 контролируется поршнем 92" на проксимальном конце устройства 60" через адаптер поршня 951 (обсуждается далее ниже). Голова поршня 95 также обычно сделана из пластика. Дистальный кончик вспомогательного поршня 920 обычно сделан из силикона или другой природной или синтетической резины, чтобы обеспечить герметичное уплотнение внутри цилиндра шприца 91" при прохождении внутри цилиндра шприца 91".

Длина вспомогательного поршня 920 достаточна для обеспечения его связи с внутренней частью цилиндра шприца 91" для выпуска жидкости, такой как терапевтическое средство, через дистальный конец шприца 91" и в инъекционную иглу 81, соединенную с ним. Например, длина вспомогательного поршня 920 составляет от 50 до 100 мм, как правило, от 70 до 90 мм. Оттягивание назад вспомогательного поршня 920 приводит к забору жидкости или воздуха, и надавливание на вспомогательный поршень 920 приводит к выдавливанию жидкости или воздуха из цилиндра шприца.

Цилиндр шприца 91" обычно является прозрачным. Цилиндр шприца 91" может быть сделан из пластика, или стекла, или другого подходящего материала, и, в частности, сделан из пластика, такого как полипропилен, полиэтилен, поликарбонат, или другого прозрачного материала. Как описано выше, на внешнюю поверхность цилиндра шприца 91" может быть нанесена градуировка или маркировка для указания объема агента внутри цилиндра. Как описано выше, вместимость цилиндра шприца 91" может составлять от 0,5 до 20 мл (т.е. от 0,5 до 20 см³), и обычно составляет от 0,5 до 3 мл (т.е. от 0,5 до 3 см³), например по меньшей мере или примерно 1 мл (т.е. 1 см³). Как правило, в целевой участок доставляется от 200 до 600 мкл жидкости, такой как терапевтическое средство, и объем цилиндра шприца составляет 1 мл.

Съемный шприц 910 устройства 60" содержит инъекционную иглу 81, которая расположена на дистальном конце цилиндра шприца 91", и, следовательно, на дистальном конце устройства 60", когда съемный шприц 910 присоединен к устройству 60" (обсуждается далее ниже). Инъекционная игла 81 может быть соединена с цилиндром шприца 91" напрямую или не напрямую. Например, инъекционная игла 81 может быть напрямую прикреплена, например, путем сварки/сплавания, склеивания или литья, к внутренней части цилиндра шприца 91" на дистальном конце цилиндра шприца 91". В других примерах дистальный конец цилиндра шприца 91" может содержать фитинг Люэра или другой адаптер, совместимый со втулкой на проксимальном конце инъекционной иглы 81.

Как показано на фиг. 11, инъекционная игла имеет конический кончик, достаточный, чтобы проникнуть в ткань или орган или проколоть ткань или орган. Инъекционная игла 81, как правило, сделана из металла или сплава, такого как хирургическая нержавеющая сталь или другой металл, имеющий медицинскую степень чистоты. Размеры и диаметр инъекционной иглы 81 выбраны на основе параметров, описанных выше. Как описано выше, как правило, для уменьшения силы, требуемой для введения иглы в целевую ткань или орган, и для уменьшения травматического действия на целевую ткань или орган используется игла 81 меньшего диаметра. Например, размер инъекционной иглы 81 по шкале гейдж составляет от 25 до 34, например, размер по шкале гейдж равен 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31, и, как правило, равен 27.

Поскольку инъекционная игла 81 напрямую присоединена к цилиндру шприца 91", инъекционная игла относительно короткая. Это позволяет избежать проблем с падением давления, которое может произойти в случае более длинных игл. Как и для устройства 60', как это обсуждалось выше, это также означает, что мертвый объем в устройстве 60" обычно является небольшим. Например, общая длина инъекционной иглы 81 может составлять от 5 до 40 мм, например от 10 до 40 мм, например 12,7; 25,4 или 38,1 мм. Обычно, желательно использование более коротких игл, чтобы избежать проблем, связанных с мертвым объемом и падением давления.

Футляр иглы 72" может быть непрозрачным или может быть прозрачным. Футляр иглы 72" обычно сплошной в проксимальной части футляра иглы 720, но имеет открытую полость 726 в дистальной части. Съемный шприц 910, содержащий вспомогательный поршень 920, цилиндр шприца 91" и инъекционную иглу 81, выполнен таким образом, что он может быть присоединен и отсоединен в открытой полости футляра, и таким образом, что футляр иглы 72" может вращаться вокруг съемного шприца 910. Как показано на фиг. 1L и фиг. 19A, открытая полость 726 футляра вырезана в верхней половине футляра иглы 72". Внутренняя сторона открытой полости 726 футляра может быть покрыта вкладышем адаптера шприца 96 таким образом, что футляр перемещается независимо от вкладыша адаптера шприца 96. Вкладыш адаптера

шприца 96 также имеет открытую полость по существу такого же размера.

Например, как показано на фиг. 19А и 19В, вкладыш адаптера шприца 96 может проходить через футляр таким образом, что футляр может вращаться независимо вокруг вкладыша адаптера шприца 96. Вкладыш адаптера шприца 96 может быть соединен или фиксирован на своем проксимальном конце к контроллеру футляра иглы 71' и имеет открытую полость на своем дистальном конце, которая образует гнездо для съемного шприца. Например, вкладыш адаптера шприца 96 может представлять собой гиподермальную трубку с удаленной дистальной секцией для образования гнезда для съемного шприца. Диаметр трубки может быть меньше, чем внутренняя часть футляра иглы 72", так что трубка может проходить в футляр и через футляр, где она может быть соединена с контроллером футляра иглы 71' в неподвижном положении.

Открытая полость вкладыша адаптера шприца 96 может содержать полость для поршня 960, полость для цилиндра 962 и два разъема для крепления цилиндра 961 и 963. С двух концов полости для цилиндра 962 располагаются два разъема для крепления цилиндра 961 и 963, которые представляют собой зажимы или фитинги, приспособленные для фиксации или крепления цилиндра шприца 91" на его проксимальном и дистальном концах, соответственно. Размер полости для цилиндра 962 и расстояние между двумя разъемами для крепления цилиндра 961 и 963 обеспечивают контакт с цилиндром шприца 91". Если цилиндр шприца 91" имеет желобки, которые вмещают разъемы для крепления цилиндра 961 и 963, расстояние между двумя разъемами для крепления цилиндра 961 и 963 такое же, как расстояние между соответствующими желобками в цилиндре шприца 91". Часть цилиндра шприца 91", которая может быть закреплена в разъемах для крепления цилиндра 961 и 963, может иметь узкие желобки на проксимальном и дистальном концах цилиндра шприца 91", которые соответствуют разъемам 961 и 963, соответственно. Это гарантирует, что цилиндр шприца 91", когда он помещен в открытую полость 726, надлежащим образом установлен для оголения и закрывания инъекционной иглы в футляр 81. Разъемы для крепления цилиндра 961 и 963 могут быть одинакового размера или могут быть разного размера в зависимости от конкретного размера и конфигурации цилиндра шприца 91". Разъемы для крепления цилиндра 961 или 963 могут быть жесткими или гибкими, и могут быть сделаны из металла или полимерных материалов, таких как пластики. Разъемы для крепления цилиндра 961 и 963 могут представлять собой элементы, выступающие из вкладыша адаптера шприца 96, или могут представлять собой отдельные части, которые прикреплены к выступающей части вкладыша адаптера шприца 96. Полость для цилиндра 962, и разъемы для крепления цилиндра 961 и 963 не соединены напрямую с футляром иглы, так что футляр иглы 72" может вращаться вокруг и независимо от вкладыша адаптера шприца 96, в том числе независимо от полости для цилиндра и разъемов для крепления цилиндра.

Адаптер поршня 951, который представляет собой часть дистального конца поршня 92", расположен на проксимальном конце полости 726. Адаптер поршня 951 располагается внутри открытой полости вкладыша адаптера шприца 96, когда поршень 92" оттянут назад и находится в выдвинутом положении. Как обсуждалось выше, поршень 92" перемещается внутри просвета вкладыша адаптера шприца 96, чтобы регулировать перемещение вспомогательного поршня 920. Расстояние между разъемом для крепления цилиндра 961 и адаптером поршня 951, когда поршень 92" находится в выдвинутом положении (т.е. оттянут назад на максимальную длину из цилиндра шприца), образует полость для поршня 960 внутри вкладыша адаптера шприца 96, имеющую достаточный размер, чтобы вмещать вспомогательный поршень 920, когда он находится в выдвинутом положении.

Таким образом, длина открытой полости 726 футляра иглы 72" и открытой полости вкладыша адаптера шприца 96 достаточна, чтобы в нее помещался съемный шприц 910. В некоторых случаях полость может охватывать всю длину футляра иглы 72", за исключением дистального конца футляра иглы 73', как обсуждалось выше. Как правило, длина открытой полости 726 составляет от 50 до 250 мм. Соответственно, открытая полость вкладыша адаптера шприца 96, которая по существу имеет такую же длину, как открытая полость 726 футляра иглы, имеет длину от 50 до 250 мм. Длина открытых полостей также зависит от диаметра футляра иглы 72", объема, длины и диаметра съемного шприца 910. Если для определенной инъекции нужен больший объем цилиндра шприца 91", длина цилиндра шприца 91" и открытых полостей может быть больше. Тем не менее, длина хода вспомогательного поршня 920 ограничена менее чем половиной всей длины футляра иглы 72", поскольку полностью выдвинутый вспомогательный поршень 920 и цилиндр шприца 91" должны помещаться в футляр иглы 72" и открытые полости. Длина хода поршня 92" также ограничена максимальной длиной хода вспомогательного поршня 920. Таким образом, если требуется больший объем цилиндра шприца 91", диаметр футляра иглы 72" может быть больше. Оптимальная длина и диаметр цилиндра шприца 91" в зависимости от длины хода и длины футляра иглы 72", в том числе в зависимости от длины проксимальной части футляра иглы 720, могут быть определены опытным путем, основываясь на диаметре лапароскопических портов, типе хирургического вмешательства и требуемом объеме цилиндра шприца.

Открытые полости заканчиваются на дистальном конце футляра иглы 73'. Дистальный кончик футляра иглы 73' сплошной, за исключением того, что он содержит открытый желоб иглы 76 в верхней части. Желоб иглы 76 представляет собой узкое отверстие, достаточное, чтобы инъекционная игла 81 помещалась в дистальный кончик футляра иглы 73', где она будет совмещена с каналом для иглы 733, чтобы

направлять инъекционную иглу 81 наружу в открытом положении. Длина и диаметр желоба 76 достаточны, чтобы вмещать инъекционную иглу 81. Например, длина желоба иглы 76 составляет от 5 до 40 мм, например от 10 до 40 мм. Ширина желоба иглы составляет от 0,2 до 2 мм, например от 0,3 до 1 мм.

На фиг. 19А и 19В изображен съемный шприц 910 в присоединенном и отсоединенном виде с вкладышем адаптера шприца 96 и футляром иглы 72". Например, на фиг. 19А показан съемный шприц 910 в отсоединенном положении 910а. Как показано на фиг. 19А, вкладыш адаптера шприца 96 находится внутри футляра иглы 72". Открытая полость вкладыша адаптера шприца 96, выполненная в открытой полости 726 футляра иглы 72", выполнена с возможностью вмещать съемный шприц 910, как описано выше. На фиг. 19В изображен съемный шприц 910 в присоединенном положении 910b. В присоединенном положении 910b съемный шприц 910 расположен на дистальной стороне контроллера футляра иглы 71'. В присоединенном положении 910b инъекционная игла 81 расположена внутри футляра иглы 72", и дистальный кончик иглы 81 может быть закрыт и оголен, как обсуждалось выше.

Возможность присоединяться к разьему для крепления шприца, доступному через открытую полость 726 футляра иглы 72" и открытую полость вкладыша адаптера шприца 96, обеспечивает визуализацию цилиндра шприца в устройстве 60", так что можно видеть введенный агент или забранную жидкость. Например, как обсуждалось выше, поскольку в некоторых применениях инъекция должна осуществляться непосредственно в паренхиму и не в кровеносный сосуд или желчный проток, возможность забирать и видеть жидкость из области, в которую проникла игла, может быть использована для подтверждения расположения иглы в паренхиме, чтобы избежать инъекций в кровеносную сеть или желчные протоки.

Кроме того, возможность удалять или отсоединять шприц 910 в инъекционном устройстве 60" также обеспечивает такие преимущества как легкость наполнения цилиндра шприца, возможность замены наполненного шприца и стерильность шприца. Например, стерильный цилиндр шприца 91" удобно использовать для забора или наполнения цилиндра шприца жидкостью, такой как терапевтическое средство, композиции или другие растворы. Если желательно, для наполнения цилиндра шприца 91" жидкостью, такой как терапевтическое средство, с цилиндром шприца 91" может быть соединена отдельная стерильная игла 81, например, с помощью адаптера Люэра. Цилиндр шприца 91" также может быть наполнен отдельно перед использованием устройства 60", или может быть использован предварительно наполненный цилиндр шприца 91". Также может быть использовано большое разнообразие шприцов разных типов и размеров, при условии, что они совместимы с устройством 60". В некоторых случаях при необходимости для одного пациента может быть использовано несколько разных типов шприцов. В случаях, когда шприц должен быть наполнен заново или требуется дополнительная жидкость, могут быть легко присоединены новые или заново наполненные шприцы.

Как показано на фиг. 11, поршень 92" расположен на проксимальном конце устройства 60", где он может контролироваться и управляться оператором снаружи лапароскопического порта. Поршень 92" проходит через контроллер футляра иглы 71' и проксимальную часть футляра иглы 72". Поршень 92" обычно имеет цилиндрическую форму и может перемещаться внутри контроллера футляра иглы 71' и футляра иглы 72". Поршень 92" сделан из материала, который обеспечивает легкость перемещения через контроллер футляра иглы 71' и футляр иглы 72". Как правило, поршень 92" сделан из пластика, например полипропилена или полиэтилена. Дистальный конец поршня 92" содержит адаптер поршня 951, который вступает в открытую полость 726 в футляре иглы 72", где он соединяется со вспомогательным поршнем 920. Длина поршня 92" достаточна для обеспечения его связи со вспомогательным поршнем 920 в футляре иглы 72", где вспомогательный поршень 920 присоединяется в полости 726. Например, длина поршня 92" может составлять от 50 до 500 мм, например от 100 до 400 мм или от 100 до 200 мм. Поршень 92" обычно длиннее, чем вспомогательный поршень 920.

Адаптер поршня 951 имеет желобок или бороздку, чтобы соединиться со вспомогательным поршнем 920 через голову поршня 95" вспомогательного поршня 920. Размер и форма адаптера поршня 951 достаточны, чтобы голова 95' вспомогательного поршня 920 могла быть расположена или помещена в полость для поршня 960. Как показано на фиг. 18В, когда голова 95' вспомогательного поршня 920 установлена или помещена в адаптер поршня 951, вспомогательный поршень 920 и поршень 92" оказываются соединены, так что перемещение поршня 92" контролирует перемещение вспомогательного поршня 920. Поршень 92" также имеет голову 95 на проксимальном конце устройства, которая удобно помещается в ладонь оператора для управления поршнем 92" и, следовательно, также и вспомогательным поршнем 920. Например, нажатие на поршень 92" также приводит к нажатию на вспомогательный поршень 920 и выдавливанию жидкости или воздуха из цилиндра шприца 91".

На фиг. 15 изображен увеличенный вид в разрезе контроллера футляра иглы 71' и поршня 92", выступающего из контроллера футляра иглы 71'. Контроллер футляра иглы 71' расположен на проксимальной стороне футляра иглы 72". Контроллер футляра иглы 71' содержит компоненты, которые контролируют перемещение футляра иглы 72", соединяет проксимальный и дистальный концы устройства и представляет собой проход, по которому поршень 92" перемещается между проксимальным и дистальными концами устройства. Контроллер футляра иглы 71' выполнен с возможностью удерживаться и управляться оператором, например, хирургом. Как обсуждалось выше, контроллер футляра иглы 71' может

быть любой формы и размера, так чтобы оператору было удобно удерживать и управлять устройством, и, как правило, имеет цилиндрическую форму. Диаметр контроллера футляра иглы 71' такой, чтобы контроллер футляра иглы 71' мог поместиться в ладонь среднего человека, и обычно диаметр составляет от 20 до 100 мм, а длина составляет от 50 до 225 мм. Контроллер футляра иглы необязательно может иметь снаружи ручку, чтобы было удобно держать устройство и управлять им.

Как показано на фиг. 11 и фиг. 15, контроллер футляра иглы 71' включает корпус контроллера 710, который окружает внутренние компоненты контроллера футляра иглы 71', и проксимальный конец футляра иглы 72". Как обсуждалось выше, корпус контроллера футляра иглы 710 может быть сделан из любого подходящего упругого и жесткого материала, такого как любой полимерный материал, в том числе пластик, или резина, металл, керамика, композитный материал, или другой подходящий материал, известный специалисту в данной области техники. Корпус контроллера 710, как правило, сделан из полипропилена, полистирола, полиэтилена, поливинилхлорида, полиуретана, силикона, резины или акрила. Как обсуждалось выше, корпус 710 может быть произведен любым способом, известным специалисту в данной области техники, и может быть сделан из одной части или может быть, сделан из двух или большего числа частей, соединенных вместе, например, путем склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения или других крепежей.

Как показано на фиг. 11 и 15, контроллер футляра иглы 71' имеет доступное снаружи устройство для позиционирования 711, выполненное в контроллере футляра иглы 71' таким образом, что оно может перемещаться вперед и назад относительно контроллера футляра иглы 71'. Как описано выше, устройство для позиционирования 711 входит в контакт с футляром иглы 72" через сцепляющую деталь 713, и может быть использовано для перемещения футляра иглы 72". Это соединение обеспечивает перемещение устройства для позиционирования 711 между передним или задним положениями, чтобы контролировать перемещение футляра иглы между двумя фиксированными или заблокированными положениями, закрытым и открытым положением. В закрытом положении инъекционная игла защищена или спрятана, тогда как в открытом положении игла оголена.

Со ссылкой на фиг. 15, сцепляющая деталь 713 соединена с проксимальным концом футляра иглы 72" и нижней частью устройства для позиционирования 711. Соединение сцепляющей детали 713 с проксимальным концом футляра иглы такое, что футляр иглы 72" может перемещаться в продольном направлении относительно корпуса контроллера 710 и инъекционной иглы 81. Например, дистальный конец наружной части сцепляющей детали 713 входит в контакт с проксимальной внутренней частью просвета 723 футляра иглы 72" по ее окружности. Соединение контролирующей детали с устройством для позиционирования 711 и футляром иглы 72" может быть осуществлено путем сварки/сплавания, склеивания, с помощью запирающего шарнирного сочленения, крепежей или других подходящих способов.

Как в общем описано выше, сцепляющая деталь 713 перемещается внутри полой полости или просвета 717, содержащегося внутри корпуса 710 контроллера футляра иглы 71', который закрыт с обоих концов, относительно корпуса 710. Просвет контроллера 717 вмещает сцепляющую деталь 713, так что сцепляющая деталь 713 может легко скользить или перемещаться вперед или назад с ограничениями. Например, сцепляющая деталь 713 может быть цилиндрической и может помещаться внутрь цилиндрического полого просвета полости 717. Как показано на фиг. 15, и обсуждается далее ниже, сцепляющая деталь 713 имеет внутреннюю полую полость, которая вмещает поршень 92", который проходит через нее.

Перемещение сцепляющей детали 713 контролируется устройством для позиционирования 711. Как показано на фиг. 13 и 15, устройство для позиционирования 711 содержит выступающую верхнюю часть или голову, которая выдается из контроллера футляра иглы 71', где она может перемещаться вперед или назад оператором. Как показано на фиг. 15, внутри контроллера футляра иглы 71' узел устройства для позиционирования 711 имеет бороздки по обеим сторонам или выполнен иным образом, чтобы входить в контакт с ограничителями футляра 715 или 716. Ограничители футляра 715 и 716 представляют собой желобки в корпусе контроллера футляра иглы 710, которые соответствуют узлу устройства для позиционирования, имеющему бороздки, и запирают устройство для позиционирования 711 таким образом, что оно не может перемещаться.

Как в качестве примера показано на фиг. 13 для приведенного в качестве примера устройства 60, устройство 60" также содержит необязательный запорно-пусковой элемент 712, выполненный в устройстве для позиционирования 711 для обеспечения блокировки и разблокировки устройства для позиционирования с помощью желобков ограничителей футляра 715 или 716. Например, запорно-пусковой элемент 712 может представлять собой пружину или другой упругий элемент. Механизм, контролирующий блокировку и разблокировку устройства для позиционирования 711 с помощью желобков ограничителя футляра 715 или 716 с помощью запорно-пускового элемента 712 такой же, как описанный выше, то есть направленные вниз вертикальные или латеральные силы высвобождают или блокируют устройство для позиционирования 711 в ограничителях футляра 715 или 716. Перемещение вниз устройства для позиционирования 711 позволяет устройству для позиционирования скользить и обеспечивает помещение устройства для позиционирования в любой из ограничителей футляра 715 или 716.

Перемещение устройства для позиционирования 711 между ограничителями футляра 715 и 716

приводит к перемещению сцепляющей детали 713 и, тем самым, также к перемещению футляра иглы 72", так что он может перемещаться из закрытого и открытого положений с помощью устройства для позиционирования, контролируемого оператором. Когда устройство для позиционирования находится в промежуточном положении 711b, как в качестве примера показано на фиг. 15, дистальный ограничитель футляра 715 и проксимальный ограничитель футляра 716 свободны и не контактируют с устройством для позиционирования 711. Несмотря на то что это не показано на фиг. 15, устройство для позиционирования 711 также может находиться в переднем положении 711a, как в качестве примера показано на фиг. 13, где проксимальный ограничитель футляра 716 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в дистальный ограничитель футляра 715, тем самым заключая инъекционную иглу в футляр, так что она оказывается защищенной. В качестве дополнительного положения, не показанного на фиг. 15, устройство для позиционирования 711 также может находиться в заднем положении 711c, как показано на фиг. 14, где дистальный ограничитель футляра 715 свободен, и устройство для позиционирования 711 входит в проксимальный ограничитель футляра 716, тем самым оголяя инъекционную иглу, так что она начинает выступать наружу.

Как показано на фиг. 15, поршень 92" проходит внутри просвета 717 контроллера футляра иглы 71' и проходит через центральную полость сцепляющей детали 713, но не присоединен напрямую к контроллеру футляра иглы 71' или сцепляющей детали 713. Таким образом, сцепляющая деталь 713 может перемещаться независимо вокруг поршня 92", и поршень 92" может перемещаться независимо через сцепляющую деталь 713. Как обсуждалось выше, поскольку футляр иглы 72" напрямую соединен со сцепляющей деталью 713, находящейся в просвете контроллера 717, поршень 92" входит внутрь полости футляра иглы 72" внутри контроллера футляра иглы 71'. Поршень 92" выходит из дистального конца контроллера футляра 71', где он находится в полой полости футляра иглы 72".

На дистальном конце устройства 60" футляр иглы 72" заканчивается дистальным кончиком 73', в котором находится канал для иглы 733, имеющий достаточный размер, чтобы через него проходила инъекционная игла 81. Когда съемный шприц 910 присоединен к устройству в присоединенном положении 910b, как показано на фиг. 19B-D, инъекционная игла 81 помещается в желоб 76, где она располагается для прохождения через канал для иглы 733, так что инъекционная игла 81 может выдвигаться и втягиваться через канал для иглы 733 при перемещении футляра иглы 72". На фиг. 19B инъекционная игла 81 помещается в желоб 76 и находится в футляре иглы 72", но не проходит через дистальную часть канала для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12A, устройство 60" на фиг. 19B находится в закрытом положении 72a. На фиг. 19C инъекционная игла 81 выходит из футляра иглы 72" и проходит через дистальную часть канала для иглы 733. Со ссылкой на фиг. 12C, устройство 60" на фиг. 19C находится в открытом положении.

Как показано на фиг. 19B и 19C, поскольку цилиндр шприца 91" не соединен с футляром иглы 72", футляр иглы 72" перемещается независимо вокруг цилиндра шприца 91". В открытом положении 72c, как показано на фиг. 19C, футляр иглы 72" оттянут назад, но цилиндр шприца 91" и инъекционная игла 81 неподвижны и не перемещаются. Например, как показано на фиг. 19C, поскольку футляр иглы 72" оттянут назад, дистальная часть цилиндра шприца 91" покрыта дистальным кончиком футляра 73. В противоположность, в закрытом положении 72a, как показано на фиг. 19B, футляр не оттянут назад, так что дистальный конец цилиндра шприца 91" не покрыт дистальным кончиком футляра иглы 73. Таким образом, перемещение футляра иглы 72" между закрытым и открытым положениями приводит к уменьшению длины цилиндра шприца 91", которая видна в полости устройства 60".

Как описано выше, в открытом положении 72c, как показано на фиг. 19C, степень, на которую инъекционная игла 81 оголена или выступает из устройства 60", зависит от расстояния между ограничителями футляра 715 и 716, как показано на фиг. 15 (и связанных фиг. 13 и 14). Это расстояние зависит от конкретного применения устройства, конкретной целевой ткани, субъекта, подлежащего лечению, и других соображений. Например, оголенная выступающая часть иглы не должна быть настолько длинной, чтобы она могла легко проткнуть насквозь целевую ткань. Обычно, со ссылкой на наиболее вероятные целевые ткани (например, печень), часть инъекционной иглы 81, показанной на фиг. 19C, которая может быть оголена или может выступать, обычно составляет меньше 1 см, например, от 2 до 10 мм, и обычно не больше 5 мм. Для ребенка длина может быть меньше, и обычно составляет меньше 4 мм. Для применений *in utero* длина может составлять от 2 до 3 мм. Обычно, общая длина инъекционной иглы 81 в устройстве 60" несколько больше, чем оголенный кончик иглы, который может выступать из устройства в полностью открытом положении. Как показано на фиг. 19C, дополнительная длина достаточна, чтобы была учтена часть проксимального конца инъекционной иглы 81, остающаяся в дистальном кончике футляра 73' и дистальном конце цилиндра шприца 91", когда устройство находится в открытом положении. Например, как описано выше, общая длина инъекционной иглы 81 может составлять от 5 до 40 мм, например от 10 до 40 мм, например 12,7, 25,4 или 38,1 мм.

Выпуск или впрыскивание жидкости, такой как терапевтическое средство, или другого раствора через инъекционную иглу контролируется путем нажатия на поршень 92", что приводит к нажатию на вспомогательный поршень 920, поскольку они соединены с помощью адаптера поршня 951. Со ссылкой на фиг. 19C, поршень 92" находится в выдвинутом положении, так что вспомогательный поршень 920

также находится в выдвинутом положении. В противоположность этому, на фиг. 19D изображен поршень 92" в нажатом положении, так что вспомогательный поршень 920 также находится в нажатом положении. Это позволяет осуществить доставку жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань. Поршень 92" также может быть использован, чтобы контролировать забор жидкости в месте инъекции, если такой забор жидкости необходим для проверки расположения иглы. Это достигается путем оттягивания поршня 92", который, будучи соединен со вспомогательным поршнем 920, также оттягивает вспомогательный поршень 920. Забранную жидкость можно видеть в цилиндре шприца 91", где он не закрыт футляром иглы 72".

Съемный шприц 910 (содержащий вспомогательный поршень 920, цилиндр шприца 91" и инъекционную иглу 81) и/или устройство 60" могут быть одноразового или многократного использования. Например, после инъекции или впрыскивания жидкости, такой как терапевтическое средство, из цилиндра шприца 91" или иного способа введения съемный шприц 910 может быть удален из лапароскопического порта. Заново наполненный съемный шприц 910 может быть соединен с устройством 60". Заново наполненный съемный шприц 910 может содержать ранее использованный съемный цилиндр шприца 91", который может быть повторно наполнен, или он может содержать новый заново наполненный съемный шприц 910. Альтернативно, устройство 60" может быть удалено из лапароскопического порта и утилизировано после однократного использования в случаях, когда необходимы стерильные инъекции, цилиндр шприца 91" может быть наполнен жидкостью, такой как терапевтическое средство, в стерильной среде, например, в операционной, и далее присоединен к устройству 60". Альтернативно, может быть использован стерильный предварительно наполненный съемный шприц 910, который может быть соединен с устройством 60".

Со ссылкой на упомянутые выше фигуры и описание, примеры способов работы инъекционного устройства 60" включают сначала наполнение съемного шприца 910 жидкостью, такой как терапевтическое средство, до присоединения шприца к вкладышу адаптера шприца 96, расположенному внутри футляра иглы 72". После того как съемный шприц 910 наполнен, шприц присоединяют к разьему для крепления шприца путем приведения в контакт с разьемами для крепления цилиндра 961 и 963 и адаптером поршня 951. Футляр иглы 72" может быть помещен в закрытое положение 72а, и устройство может быть введено в лапароскопический порт, чтобы оно могло быть помещено рядом с местом инъекции. В месте инъекции (целевая ткань) футляр иглы 72" может быть оголен 72с, и инъекционная игла 81 может быть оголена для осуществления инъекции. Если необходимо, управляющий поршень 92" может быть оттянут назад, чтобы забрать жидкость из места инъекции, например, для проверки расположения инъекционной иглы 81 в месте инъекции. Забранную жидкость можно видеть на дистальном конце цилиндра шприца 91" в футляре иглы 72". Управляющий поршень 92" может быть нажат для осуществления инъекции жидкости, такой как терапевтическое средство, в целевую ткань. После инъекции футляр иглы 72" может быть помещен в закрытое положение 72а, чтобы защитить нецелевые органы и предотвратить случайные проколы иглой, перед удалением лапароскопического устройства из места инъекции и через лапароскопический порт.

Г. Системы и наборы

Ленточное зажимающее устройство может быть предусмотрено в виде систем или наборов в комбинации с другими медицинскими материалами, которые могут быть использованы в сочетании с конкретной медицинской процедурой, в которой используется ленточное зажимающее устройство. Например, ленточное зажимающее устройство может быть предусмотрено в виде систем или наборов в комбинации с другими хирургическими инструментами, в частности, другими инструментами, используемыми для малоинвазивных хирургических вмешательств. В частности, ленточное зажимающее устройство может быть предусмотрено в виде систем в комбинации с щипцами, пинцетами, инъекционными устройствами, насосами, прибором для измерения давления, датчиком контроля натяжения, лапароскопом или медицинскими устройствами или инструментами, которые обычно используются в сочетании с ленточным зажимающим устройством. Системы и наборы также могут быть предусмотрены в комбинации с фармацевтической композицией или другим лекарственным средством, которое может использоваться во время процедуры зажатия.

В конкретных примерах, ленточное зажимающее устройство предусмотрено в виде системы в комбинации с инъекционным устройством, которое может быть использовано в способах и процедурах, в которых используется ленточное зажимающее устройство. В частности, инъекционное устройство может представлять собой инъекционное устройство, которое способно служить резервуаром для хранения жидкости, такой как терапевтическое средство, например, биологический, химиотерапевтический или геннотерапевтический агент (например, молекула нуклеиновой кислоты), для ее непосредственного инъектирования в целевую ткань. Например, инъекционное устройство представляет собой инъекционное устройство, которое может быть использовано в комбинации с ленточным зажимающим устройством в способе компартиментализации для доставки нуклеиновых кислот, описанном в настоящем документе, для доставки агента нуклеиновой кислоты в ткань, или орган, или их участок, которые были компартиментализованы с использованием ленточного зажимающего устройства. Как правило, инъекционное устройство представляет собой лапароскопическое инъекционное устройство. В частности, в настоящем

документе предусмотрена система или набор, предусмотренные в виде комбинации, содержащей ленточное зажимающее устройство, описанное в Разделе В, и инъекционное устройство, описанное в Разделе Е. Такие система или набор могут быть использованы в способе компартментализации для доставки нуклеиновых кислот.

Система или набор может необязательно поставляться вместе с фармацевтической композицией для использования с инъекционным устройством. Например, любая композиция, описанная в настоящем документе в Разделе D.4, содержащая нуклеиновую кислоту или доставляемый агент, содержащий молекулу нуклеиновой кислоты, может быть предусмотрена для включения в комбинацию, содержащую инъекционное устройство. Композиции могут содержаться в инъекционном устройстве для введения или могут быть предусмотрены отдельно для добавления позднее. Набор может, необязательно, включать инструкции по применению, в том числе инструкции по применению устройства или устройств, дозы, режим дозирования и инструкции по введению. Другие реагенты также предусмотрены. Например, наборы могут необязательно включать инструменты для осуществления мобилизации ткани или органа, таймер, чтобы контролировать компартментализацию, и другие реагенты для применения в практике способа.

Г. Примеры

Следующие примеры включены только с иллюстративной целью и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1.

Конструкция ленточного зажимающего устройства.

Было сконструировано ленточное зажимающее устройство такого типа, который изображен на фиг. 1-5 и описан в подробном описании. Для обеспечения лапароскопического доступа к участку печени диаметр компонента футляра 30 составлял 10 мм, а длина компонента футляра 30 и зажимающей части 40 составляла 300 мм (см., например, фиг. 1). Гибкая верхняя лента 42 была сделана из полиуретана, армированного волокном (Stock Drive Products, Hyde Park, N.Y.) (см., например, фиг. 1). Баллон 43 представлял собой медицинский баллон, сделанный из полиуретана со средней твердостью по дюрометру (Advanced Polymers, Salem, NH), и длина баллона приблизительно составляла 10 см, чтобы он мог помещаться в бороздку опоры 44, образованную в вытянутой поверхностной детали 41 зажимающей части устройства 40 (см., например, фиг. 1). Стандартный шприц объемом 20 мл (Becton & Dickinson Corp., Franklin, NJ), наполненный воздухом, был присоединен к линии надувания баллона 25, чтобы контролировать надувание баллона 43 (см., например, фиг. 1).

Перед введением в канюлю лапароскопического порта, баллон оставался сдутым 43а, и первое колесо для натяжения ленты 21 было повернуто в направлении ручки (т.е. против часовой стрелки), в результате чего гибкая лента лежала горизонтально 42а на сдутом баллоне 43а (см., например, фиг. 4А). Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 был переведен в верхнее положение (23b), чтобы предотвратить поворот первого колеса для натяжения ленты 21 в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке) и, как следствие, провисание или ослабление натяжения гибкой ленты 42 (см., например, фиг. 3В).

Пример 2.

Зажатие *ex vivo* на трупной печени свиньи с использованием ленточного зажимающего устройства.

Свежую целую печень из трупа свиньи получали на местной скотобойне. С использованием ленточного зажимающего устройства, описанного в примере 1, переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 переводили в нижнее положение 23а, и первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали по часовой стрелке, чтобы гибкая лента провисала и образовала провисающую петлю 42b, от 3 до 4 см в высоту, чтобы мог поместиться участок печени (см., например, фиг. 6В). Определяли левую медиальную долю печени 501, осуществляли ее захват, и участок доли размером 20 см отделяли от печени. Зажимающую часть 40 помещали над отделенным участком печени 501 (см., например, фиг. 6С). Головку регулировки футляра 31 поворачивали для выдвижения футляра и уменьшения размера зажимающей части 40, чтобы она соответствовала анатомии и размеру зажимаемого участка печени (см., например, фиг. 6D). Первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали против часовой стрелки для уменьшения размера провисающей петли 42b и образования натянутой петли 42с, соответствующей анатомии печени (см., например, фиг. 6Е). Баллон 43 наполняли воздухом через шприц, соединенный с линией надувания баллона 25, в результате чего надутый баллон 43b соответствовал анатомии нижней стороны печени 501, удерживаемой в зажимающей части 40 (см., например, фиг. 6F).

После того как устройство было расположено и отрегулировано по размерам на отделенном участке печени, переключатель перевели в верхнее положение 23b для предотвращения поворота первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке и провисания или ослабления натяжения натянутой гибкой ленты 42с. Находили крупный сосуд на отделенной части зажатого участка печени и вставляли канюлю на 3 см внутрь отделенного участка печени. Осуществляли инфузию пятидесяти (50) мл бромфенолового синего в паренхиму зажатой печени через канюлированный сосуд. После осуществления инфузии 50 мл баллон 43 сдували, выпуская воздух из шприца, соединенного с линией надувания баллона 25, переключатель переместили в нижнее положение 23А, чтобы ослабить натяжение натянутой гибкой петли 42с, и первое колесо для натяжения ленты 21 повернули по часовой стрелке для ослабления

гибкой ленты в ее провисающем положении 42b. Печень 501 удалили из зажимающей части 40.

Ткань с обеих сторон, где располагался зажим, была визуализирована и проанализирована на наличие синего красителя. Синий краситель был локализован только в проксимальной половине канюлированного зажатого участка печени и не проникал на другую половину зажатой ткани. Таким образом, результаты демонстрируют, что с помощью ленточного зажимающего устройства можно имитировать прекращение циркуляции и достигаемую вследствие этого успешную компартментализацию, в результате которой была предотвращена циркуляция раствора синего красителя в дистальную часть зажатого участка печени.

Пример 3.

Длительная экспрессия растворимого репортерного белка инъецированного аденовируса после компартментализации печени с использованием ленточного зажимающего устройства.

Для оценки степени продолжительной экспрессии гена, достигаемой с помощью способа компартментализации для доставки генов, аденовирус, экспрессирующий секретируемый белок, альфа-фетопротейн (AFP), инъецировали в паренхиму печени, которая была компартментализована от системной циркуляции в течение 30 мин с использованием ленточного зажимающего устройства. Для определения длительной экспрессии гена в периферической крови в течение периода времени после инъекции оценивали наличие растворимого белка.

А. Способы.

Аденовирус, обозначенный Ad-pALB.AFP, был получен из человеческого аденовируса 5 типа, и кодирует кДНК свиного (*Sus scrofa*) альфа-фетопротейна (AFP) (номер в Genbank AF517770.1) под контролем промоторной области гена сывороточного альбумина *Sus scrofa* (номер в Genbank AY033476.1). Аденовирус был дефектным по репликации за счет делеции E1 области. В эту удаленную E1 область был клонирован репортерный ген альфа-фетопротейна (AFP), сконструированный под контролем промотора гена свиного альбумина (ALB) для специфичной экспрессии в печени. кДНК AFP *Sus scrofa* под контролем промотора ALB синтезировали в Genscript (Piscataway, NJ) и клонировали в плазмиду pUC57. Кассету экспрессии AFP в плазмиде pUC57 субклонировали в бифункциональный аденовирусный челночный вектор и рекомбинировали с вектором Ad5 (DE1/DE3) (Vector Biolabs, Philadelphia, PA). Аденовирус, обозначенный Ad.pALB.AFP, упаковывали в клетках HEK293, очищали центрифугированием в градиенте хлорида цезия и титровали, используя традиционный анализ бляшкообразования HEK293.

Кратко, под общей анестезией 20 килограммовых (кг) вьетнамских свиней (n=3) помещали в положение лежа на спине. Проводили асептическую и антисептическую обработку и брюшную полость покрывали стерильными хирургическими салфетками. Сделали 10 см надпупочный медиальный разрез, открыв брюшную полость и печень. Аккуратно 10 сантиметров (см) левой медиальной доли печени извлекли из брюшной полости.

Дистальный участок левой медиальной доли размером приблизительно пять сантиметров (5 см) был компартментализован с использованием ленточного зажимающего устройства, описанного в примере 1. С использованием ленточного зажимающего устройства, описанного в примере 1, переключатель натяжения/ослабления натяжения ленты 23 перевели в нижнее положение 23a, и первое колесо для натяжения ленты 21 повернули в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке), чтобы гибкая лента провисла и образовала провисающую петлю 42b, от 3 до 4 см в высоту, чтобы мог поместиться участок печени (см., например, фиг. 6B). Левая медиальная доля печени 501 была захвачена пинцетом, и зажимающая часть 40 была помещена над печенью 501 (см., например, фиг. 6C). Головку регулировки футляра 31 повернули для выдвижения футляра 32 и уменьшения размера зажимающей части 40, чтобы она соответствовала анатомии и размеру зажимаемой части печени (см., например, фиг. 6D). Первое колесо для натяжения ленты 21 повернули в направлении ручки (т.е. против часовой стрелки) для уменьшения размера провисающей петли 42b и образования натянутой петли 42c, соответствующей анатомии печени (см., например, фиг. 6E). Баллон 43 наполняли воздухом через шприц, соединенный с линией надувания баллона 25, в результате чего надутый баллон 43b соответствовал анатомии нижней стороне печени 501, удерживаемой в зажимающей части 40.

После того как устройство было расположено и отрегулировано по размерам на участке печени, переключатель натяжение/ослабления натяжения ленты перевели в верхнее положение 23b для предотвращения поворота первого колеса для натяжения ленты 21 в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке) и провисания или ослабления натяжения натянутой гибкой петли 42c. Используя стандартный 1 мл инсулиновый шприц, 0,500 мл (500 мкл) раствора, содержащего $1,2 \times 10^5$ БОЕ Ad.pALB.AFP, инъецировали непосредственно в паренхиму компартментализованной печени (n=2). В качестве отрицательного контроля использовали третью свинью, которой не была сделана инъекция аденовируса (n=1).

Лапароскопический зажим для печени удерживали в таком положении в течение 30 мин и далее снимали с печени. Для снятия зажима переключатель натяжение/ослабления натяжения ленты перемещали в нижнее положение для ослабления натяжения натянутой гибкой ленты 42c и первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке) для ослабления натяжения гибкой ленты в ее провисающем положении 42b. Печень 501 удаляли из зажимаю-

шей части 40. В течение 1 мин наблюдали, будет ли кровоизлияние в месте инъекции, после чего долю аккуратно возвращали обратно в брюшную полость. Разрез мышц брюшной полости зашивали с использованием Vycril.

1. Кожу затем закрывали стандартными хирургическими скобками. На разрез была наложена повязка и свиней перевели в их клетки, где оставили восстанавливаться. Свиней, являющихся отрицательным контролем ($n = 1$), подвергали той же самой хирургической процедуре, включая зажатие доли на 30 мин, но осуществляли инъекцию PBS.

Десять миллилитров (10 мл) периферической крови забирали из правой яремной вены во время хирургической процедуры до инъекции аденовируса и через шестьдесят дней после инъекции и хирургического вмешательства. Образцы крови обрабатывали с использованием пробирок для отделения сыворотки (Electon Dickinson Corp., Franklin, NJ), образцы оставляли сворачиваться на 30 мин перед центрифугированием при 1000 g в течение 15 мин. Сыворотку отбирали, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C . AFP обнаруживали в сыворотке крови, используя набор для проведения ИФА на свиной альфа-фетопrotein AFP ELISA Kit (Cusabio Biotech Co., Ltd., Wuhan China) в соответствии с протоколом производителя.

Одну свинью из группы, которой была осуществлена инъекция аденовируса, и одну свинью из контрольной группы, которой была осуществлена инъекция PBS, впоследствии ежемесячно обследовали на протяжении 12 месяцев и оценивали уровни AFP в каждой свинье. Собирали образцы сыворотки крови и обрабатывали их, как описано выше. Из-за проблем с чувствительностью набора AFP ELISA kit, AFP обнаруживали, используя набор для твердофазного двухсайтового последовательного хемилюминесцентного иммунометрического анализа, JMMULITE 2000 AFP (Siemens Healthcare, Gwynedd, United Kingdom) в соответствии с протоколом производителя.

В. Результаты.

1. Первые шестьдесят дней.

Результаты шестидесятидневного исследования демонстрируют, что средние базальные или фоновые уровни AFP составляли 0,4 нг/мл в периферической крови животных до аденовирусной инъекции. В животных, которым была осуществлена инъекция аденовируса Ad.pALB.AFP, как описано выше, средние уровни AFP составляли 36 нг/мл у свиней через 60 дней после введения аденовируса. В противоположность этому, у контрольных свиней, которые не получали аденовирус, обнаруживались базальные уровни AFP (0,4 нг/мл). Эти результаты демонстрируют, что в результате доставки аденовируса в печень, компартментализованную ленточным зажимающим устройством, достигается устойчивая экспрессия трансгена на протяжении по меньшей мере шестидесяти дней (2 месяца) после аденовирусной трансдукции.

2. Последующее 12-месячное исследование.

В табл. 1 приведены результаты последующего 12-месячного исследования, в котором уровни AFP обнаруживали, используя твердофазный двухсайтовый последовательный хемилюминесцентный иммунометрический анализ. У животного, которому была осуществлена инъекция Ad.pALB.AFP, в каждый протестированный момент времени после введения в сыворотке крови обнаруживали уровни AFP, которые были значительно выше, чем в контроле, и они сохранялись на протяжении последующего 12-месячного исследования. Эти результаты демонстрируют, что в результате доставки аденовируса в печень, компартментализованную ленточным зажимающим устройством, достигается устойчивая экспрессия трансгена на протяжении по меньшей мере одного года (12 месяцев) после аденовирусной трансдукции.

Таблица 1

Уровни AFP в последующем 12-месячном исследовании

Месяцев после инъекции	Уровень AFP (нг/мл) в 6E6DFA3 (контрольная свинья, которой был инъецирован PBS)	Уровень AFP (нг/мл) в 6E6DBFA (свинья, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP)
0	6	7
1	4	10,3
2	4	65,1
3	4,8	36
4	3,6	38
5	8,2	48,5
6	2,8	35
7	4,5	40
8	2	36
9	5,8	32
10	7	42
11	15	28
12	4,2	24

Пример 4.

Системное обнаружение инъецированного аденовируса во время и после компартментализации печени с использованием ленточного зажимающего устройства.

Аденовирус инъецировали в паренхиму печени, которая была компартментализована от системной циркуляции в течение 30 мин с использованием ленточного зажимающего устройства, и наличие аденовируса в кровотоке во время и после зажатия оценивали с использованием количественной ПЦР, чтобы определить наличие виремии. В этих экспериментах использовали аденовирус, обозначенный Ad.pALB.AFP, описанный в примере 3.

Кратко, под общей анестезией 20 килограммовых (кг) свиней ($n=3$) помещали в положение лежа на спине. Проводили асептическую и антисептическую обработку и брюшную полость покрывали стерильными хирургическими салфетками. Сделали 10 см надпупочный медиальный разрез, открыв брюшную полость и печень. Аккуратно 10 сантиметров (см) левой медиальной доли печени извлекли из брюшной полости. Печень свиньи была компартментализована ленточным зажимающим устройством и в нее была осуществлена инъекция дозы Ad.pALB-AFP, равной $1,2 \times 10^{10}$ БОЕ ($n=2$), как описано в примере 3. В качестве отрицательного контроля использовали третью свинью, которой не была осуществлена инъекция аденовируса. Через 1, 3 и 5 мин после аденовирусной инъекции (после инъекции) брали 5 мл периферической крови из яремной вены.

Лапароскопический зажим для печени удерживали в таком положении в течение 30 мин и далее снимали с печени. Для снятия зажима переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты перемещали в нижнее положение для ослабления натяжения натянутой гибкой ленты 42с и первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке) для ослабления натяжения гибкой ленты в ее провисающем положении 42b. Печень 501 удаляли из зажимающей части 40. Далее, через 1, 3 и 5 мин после снятия зажима (после снятия зажима) брали 5 мл периферической крови из яремной вены. В течение 1 мин наблюдали, будет ли кровоизлияние в месте инъекции, после чего долю аккуратно возвращали обратно в брюшную полость. Разрез мышц брюшной полости зашивали с использованием Vycril 1. Кожу затем закрывали стандартными хирургическими скобками. На разрез была наложена повязка и свиней перевели в их клетки, где оставили восстанавливаться. Свиней, являющихся отрицательным контролем ($n = 1$), подвергали той же самой хирургической процедуре, включая зажатие доли на 30 мин, но осуществляли инъекцию PBS.

Полученные образцы крови обрабатывали с использованием пробирок для отделения сыворотки (Becton Dickinson Corp., Franklin, NJ), образцы оставляли сворачиваться на 30 мин перед центрифугированием при 1000 g в течение 15 мин. Сыворотку отбирали, разделяли на аликвоты и хранили при -80°C . Образцы сыворотки крови анализировали на наличие аденовирусной ДНК путем амплификации гена E4 аденовируса 5 типа с помощью количественной ПЦР. ДНК очищали из 500 мкл сыворотки крови с использованием набора для очистки геномной ДНК Wizard (Promega), следуя рекомендациям производителя. Используя 10 нг ДНК на ПЦР реакцию, определяли число копий аденовирусного генома путем амплификации области E4 человеческого аденовируса 5 типа (GenBank AB685372.1) с использованием смеси SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems) и Step One Plus System (Applied Biosystems). Циклы ПЦР были следующими: один цикл при 95°C в течение 10 мин, 40 циклов по 15 с при 95°C , 1 мин при 60°C , далее следуя протоколу диссоциации. Для амплификации использовали следующие праймеры: прямой 5'-GGAGTGCGCCGAGACAAC-3' (SEQ ID NO:1) и обратный 5'-ACTACGTCCGGCGTTCCAT-3' (SEQ ID NO: 2) (Kanerva et al., Molecular Therapy, Vol. 5, No. 6, 2002). Для количественного определения аденовирусных геномов показания для образцов сравнивали со стандартной кривой, построенной по результатам амплификации известного числа копий аденовирусного генома (10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 , 10^1 и 1).

Результаты приведены в табл. 2. Результаты продемонстрировали, что ни в один из протестированных моментов времени геномы не были обнаружены, что свидетельствует о том, что виремии не было и не происходило высвобождения вируса в периферический кровоток непосредственно после инъекции аденовируса и после снятия зажима.

Таблица 2

Системное обнаружение инъецированного аденовируса

Свинья, (номер)	После инъекции (копий/мкл ДНК)			После снятия зажима (копий/мкл/ДНК)		
	1 мин	3 мин	5 мин	1 мин	3 мин	5 мин
6E6F371	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6E6DD9C	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6E6DFA3 (PBS контроль)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Пример 5.

Обнаружение инъецированного аденовируса в периферических органах после компартментализации печени с использованием ленточного зажимающего устройства.

Чтобы далее подтвердить, что виремии инъецированного вируса не происходило, как описано в

примере 3, оценивали наличие вируса в периферических органах после инъекции аденовируса в паренхиму компартментализованной печени. Печень свиньи (n=2) была компартментализована ленточным зажимающим устройством и в нее была осуществлена инъекция дозы Ad.pALB-AFP, равной $1,2 \times 10^{10}$ БОЕ, как описано в примере 3. В качестве отрицательного контроля использовали свинью (n = 1), которую подвергали той же самой хирургической процедуре, включая зажатие доли печени на 30 мин, но которой инъецировали PBS.

Зажим снимали через 30 мин, свиньям накладывали швы, как описано в примере 3, и оставляли восстанавливаться. Через восемь дней после компартментализованной трансдукции печени свиней умерщвляли, и три случайных образца ткани были получены из печени в месте инъекции, ткани печени, расположенной дистальнее места инъекции, из сердца, легких, почек, мышц, тонкой кишки, селезенки, мочевого пузыря, ткани аорты и семенников. Полученные образцы тканей хранили при -80°C до обработки. ДНК очищали из образцов тканей с использованием набора для очистки геномной ДНК Wizard (Promega), следуя рекомендациям производителя.

Очищенную ДНК из образцов ткани анализировали на наличие аденовирусной ДНК путем амплификации гена E4 аденовируса 5 типа с помощью количественной ПЦР, как описано в примере 3. Результаты приведены в табл. 3. Результаты демонстрируют, что вирусные геномы присутствовали в печени в месте инъекции в животных, которым была осуществлена инъекция аденовируса, но не в контрольном животном. Результаты также демонстрируют, что вирусные геномы не были обнаружены в любом из проанализированных образцов органов/ткани. Таким образом, результаты показывают, что с применением ленточного зажимающего устройства достигается компартментализация печени, и что компартментализованная трансдукция печени позволяет избежать вирусной трансдукции в нецелевые органы/ткани.

Таблица 3

Наличие вирусных геномов в органах/ткани

Ткань/орган		Номер животного		
		6E6F371	6E6DD9C	6E6DFA3 (PBS контроль)
Печень – место инъекции	образец 1	(-)	126 ± 29	(-)
	образец 2	$142,5 \pm 3,1$	(-)	(-)
	образец 3	329 ± 47	234 ± 32	(-)
Печень – дистальный участок		(-)	(-)	(-)
Сердце		(-)	(-)	(-)
Легкое		(-)	(-)	(-)
Аорта		(-)	(-)	(-)
Почка		(-)	(-)	(-)
Мышца		(-)	(-)	(-)
Семенники		(-)	(-)	(-)
Тонкий кишечник		(-)	(-)	(-)
Селезенка		(-)	(-)	(-)
Мочевой пузырь		(-)	(-)	(-)

Пример 6.

Оценка повреждения ткани печени после компартментализации ленточным зажимающим устройством и доставки аденовирусного вектора.

Повреждение ткани оценивали гистологически и определяя уровни биомаркеров повреждения печени, таких как аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT) после компартментализации печени с помощью ленточного зажимающего устройства и доставки аденовирусного вектора.

А. Способ.

Чтобы задокументировать степень повреждения печени, левая медиальная доля печени свиней была компартментализована ленточным зажимающим устройством, и в нее была осуществлена инъекция разных доз Ad.pALB.AFP, равных $1,2 \times 10^{10}$ БОЕ, $1,2 \times 10^5$ БОЕ или $1,2 \times 10^2$ БОЕ в 500 мкл, в основном, как описано в примере 3 (n=3 на дозу). Группу свиней, являющуюся отрицательным контролем (n=2), подвергали той же самой хирургической процедуре, включая зажатие печени ленточным зажимающим устройством в течение 30 мин, но осуществляли инъекцию PBS. Зажим снимали через 30 мин и свиньям накладывали швы, как описано в примере 3, и оставляли восстанавливаться. Периферическую кровь брали у животного до зажатия, и через 24, 48, 72, 96, 120 и 144 часа после зажатия и трансдукции. Через 8 дней после компартментализованной трансдукции печени, свиней, получивших $1,2 \times 10^{10}$ БОЕ, умерщвляли.

Одну свинью, которая получила $1,2 \times 10^5$ БОЕ Ad.pALB.AFP, и одну контрольную свинью, которой инъецировали PBS, впоследствии ежемесячно обследовали на протяжении 12 месяцев, и определяли уровни биомаркеров повреждения печени в сыворотке крови, таких как аспартатаминотрансфераза (AST) и аланинаминотрансфераза (ALT).

Образцы крови обрабатывали с использованием пробирок для отделения сыворотки (Becton Dickinson Corp., Franklin, NJ). Образцы оставляли сворачиваться на 30 мин перед центрифугированием при 1000 g в течение 15 мин. Сыворотку отбирали, разделяли на аликвоты, замораживали и отправляли в Ветеринарную школу Национального университета Мехико (UNAM) для определения уровней аспартата-

минотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT) в крови с использованием коммерческих наборов (Sigma Chemicals, St. Louis MO) в автоматическом анализаторе Hitachi (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN).

В. Результаты.

1. Биомаркеры повреждения печени.

а. Аланинаминотрансфераза (ALT).

Результаты предварительного исследования показали, что средние измеренные уровни ALT в контрольных животных, компартментализованных с помощью ленточного зажимающего устройства в течение 30 мин, составляли примерно 55-80 ед./л, что в среднем было несколько выше нормального диапазона значений уровней ALT, составляющего 21-46 ед./л. При любой протестированной дозе в животных, инъецированных аденовирусом, аденовирусная трансдукция печени не приводила к значительному увеличению уровня ALT по сравнению с уровнем, наблюдаемым в контрольных животных.

В табл. 4 представлены результаты определения уровня ALT на протяжении последующего 12-месячного исследования с одной свиньей, в печень которой была осуществлена трансдукция $1,2 \times 10^5$ БОЕ Ad.pALB.AFP, и одной контрольной свиньей, которой был инъецирован PBS. Как показано в табл. 4, в течение первых 6 дней уровни ALT в свинье, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP, варьировали в диапазоне приблизительно 60-80 ед./л. У свиньи, которой был инъецирован PBS и которая также была подвергнута способу компартментализации с использованием ленточного зажимающего устройства, значения варьировали в диапазоне приблизительно 55-60 ед./л. Эти результаты указывают на несколько более высокие уровни ALT по сравнению с нормальным диапазоном значений, составляющим 21-46 ед./л, в обеих группах. Уровни ALT обычно постепенно снижались до нормального диапазона значений (21-46 ед./л) в течение приблизительно пяти месяцев (150 дней) у свиньи, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP, и у контрольной свиньи.

Таблица 4

Уровни ALT на протяжении последующего 12-месячного исследования

Дней после инъекции	Уровень ALT (ед./л) в 6E6DFA3 (контрольная свинья, которой был инъецирован PBS)	Уровень ALT (ед./л) в 6E6DBFA (свинья, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP)
0	33	53
1	55	62
2	53	64
3	50	80
4	59	75
5	60	75
6	60	73
30	50	57
60	52	51
90	48	47
120	49	49
150	37	46
180	29	48
210	46	46
240	31	43
270	22	37
300	22	25
330	35	30
365	25	24

б. Аспартатаминотрансфераза (AST).

Результаты предварительного исследования показали, что средние измеренные уровни AST в контрольных животных, компартментализованных с помощью ленточного зажимающего устройства в течение 30 мин, составляли примерно 60 ед./л (от 80 ед./л до 100 ед./л в одном животном), что также немного превышало уровни нормального диапазона значений AST, составляющего 15-55 ед./л. При любой протестированной дозе у животных, инъецированных аденовирусом, аденовирусная трансдукция печени не приводила к значительному увеличению уровня AST по сравнению с уровнем, наблюдаемым у контрольных животных.

В табл. 5 представлены результаты определения уровня AST на протяжении последующего 12-месячного исследования с одной свиньей, в печень которой была осуществлена трансдукция $1,2 \times 10^5$ БОЕ Ad.pALB.AFP, и одной контрольной свиньей, которой был инъецирован PBS. Как показано в табл. 5, в течение первых 6 дней уровни AST у свиньи, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP, варьировали в диапазоне приблизительно 60-100 ед./л. У свиньи, которой был инъецирован PBS, значения варьировали в диапазоне приблизительно 30-60 ед./л. Эти результаты указывают на несколько более высокие уровни AST по сравнению с нормальным диапазоном значений, составляющим 15-55 ед./л, у свиньи, инъецированной Ad.pALB.AFP. Далее в ходе исследования уровни AST упали до нормального диапазона значений

(15-55 ед./л) за один месяц (30 дней), и уровни оставались в пределах нормального диапазона значений вплоть до 12 месяцев в обеих группах.

Таблица 5

Уровни AST на протяжении последующего 12-месячного исследования

Дней после инъекции	Уровень AST (ед./л) в 6E6DFA3 (контрольная свинья, которой был инъецирован PBS)	Уровень AST (ед./л) в 6E6DBFA (свинья, которой был инъецирован Ad.pALB.AFP)
0	33	60
1	55	58
2	53	80
3	50	97
4	59	64
5	60	62
6	60	57
30	50	30
60	32	35
90	35	33
120	33	35
150	55	24
180	27	52
210	33	52
240	55	41
270	22	40
300	22	32
330	30	35
365	32	38

с. Вывод.

Результаты демонстрируют, что в течение короткого периода времени (например, 1-6 дней после компартментализации с помощью ленточного зажимающего устройства и аденовирусной трансдукции), уровни ALT и AST были немного выше нормального диапазона значений в группе, инъецированной аденовирусом. Тем не менее, небольшое увеличение наблюдалось также в группе отрицательного контроля, что указывает на то, что небольшое увеличение, вероятно, является следствием хирургической процедуры.

Уровни ALT и AST не были значительно выше в группе, инъецированной аденовирусом. В течение длительного периода времени (до 12 месяцев), уровни ALT и AST восстанавливались до нормального диапазона значений как в группе, инъецированной аденовирусом, так и в контрольной группе. Эти результаты демонстрируют, что компартментализованная аденовирусная трансдукция печени не вызывает активацию иммунных процессов или других ответов, которые повреждают ткань печени, и сопутствующего увеличения маркеров повреждения печени.

2. Гистология.

На восьмой день после компартментализованной трансдукции печени собирали печень умерщвленных свиней и обрабатывали ее левую медиальную долю. Ткань была фиксирована в 4% параформальдегиде и залита в среду Tissue Path media (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Были сделаны толстые тканевые срезы толщиной четыре микрометра (4 мкм), которые помещали на предметные стекла, контрастно окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали под световым микроскопом при увеличении 60X и 190X. Результаты демонстрируют, что компартментализованная аденовирусная трансдукция печени не приводит к повреждению ткани печени в виде инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. Результаты также свидетельствуют о том, что компартментализованная аденовирусная трансдукция печени не вызывает активацию иммунных процессов или других ответов, которые повреждают ткань печени.

Пример 7.

Конструкция шприца инъекционного устройства.

Был сконструирован шприц инъекционного устройства такого типа, который изображен на фиг. 9А, и как описано в подробном описании. Устройство содержит поршень 92 и цилиндр шприца 91, контроллер футляра иглы 71, футляр иглы 72, инъекционную трубку 83 и инъекционную иглу 81. Чтобы обеспечить лапароскопический доступ к части печени, диаметр футляра иглы 72 составлял 5 мм, а длина футляра иглы 72 составляла 300 мм (см., например, фиг. 9А).

Устройство было сконструировано таким образом, что в просвет футляра иглы 723 внутри футляра иглы 72 помещалась инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 в закрытом положении (см., например, фиг. 9А). Инъекционная игла представляла собой стандартную инъекционную иглу размер которой составлял 27 по шкале гейдж, а длина 10, и игла была соединена напрямую с инъекционной трубкой 83, имеющей размер 27 по шкале гейдж. Инъекционная трубка 83 и инъекционная игла 81 были сделаны из нержавеющей стали. Инъекционная трубка 83 была прикреплена к втулке иглы 84 и контроллеру фут-

ляра иглы 71 на проксимальном конце внутри контроллера футляра иглы 71 (см., например, фиг. 9А). Инъекционная игла 81 была закрыта и блокирована перемещением кнопки блокировки иглы 711 вперед. В стандартный 1 см³ инсулиновый шприц, имеющий цилиндр шприца 91 и поршень 92, но без иглы, набрали 0,7 мл раствора и спустили небольшое количество жидкости. Шприц был прикреплен к проксимальному концу втулки иглы 84 снаружи контроллера футляра иглы 71 с использованием адаптера Люэра 93 (см. фиг. 9А).

Пример 8.

Компартментализованная трансдукция печени в лапароскопическом тренажере.

Ленточное зажимающее устройство 10, описанное в примере 1, и лапароскопическое инъекционное устройство 60, описанное в примере 7, были использованы в лапароскопическом тренажере квалифицированным хирургом/врачом для зажатия части левой медиальной доли печени для компартментализации этой области с целью доставки инъекционного раствора. Лапароскопический тренажер (Lapa-Pro, Mexico) был расположен под углом от 35 до 45° для имитации среднего положения Фаулера субъекта. Среднее положение Фаулера облегчает доступ к дистальной части левой доли человеческой печени с использованием силы тяжести, чтобы дистально сместить органы брюшной полости. По отношению к субъекту входные порты тренажера были расположены следующим образом: один входной порт в эпигастральной области живота; один входной порт в умбиликальной области живота; и два входных порта в левой лумбальной области живота.

Свежеполученная трупная печень свиньи была помещена внутрь лапароскопического тренажера. Лапароскоп был введен через умбиликальный входной порт. Компонент футляра 30 и зажимающая часть 40 ленточного зажимающего устройства 10, как описано в примере 1, были введены через эпигастральный входной порт. Как описано в примере 1, для введения в канюлю лапароскопического порта устройство было со сдутым баллоном 43а, первое колесо для натяжения ленты 21 было повернуто в направлении ручки устройства (т.е. против часовой стрелки), таким образом, что гибкая лента лежала горизонтально 42а на сдутом баллоне 43а, и первый переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 был переведен в верхнее положение (23b) с целью предотвращения поворота первого колеса для натяжения ленты 21 по часовой стрелке и провисания или ослабления натяжения гибкой ленты 42. Щипцы были введены через дистальный левый лумбальный входной порт.

Переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 был переведен в нижнее положение 23а, и первое колесо для натяжения ленты 21 было повернуто в направлении зажимающего конца (т.е. по часовой стрелке), чтобы гибкая лента провисала и образовывала провисающую петлю 42b высотой от 3 до 4 см, чтобы мог поместиться участок печени (см., например, фиг. 6В). Определили расположение дистального участка левой медиальной доли трупной печени свиньи. Участок левой медиальной доли печени 501 размером по меньшей мере 5 см, был аккуратно помещен в провисающую петлю 42b ленточного зажимающего устройства с использованием щипцов, так что участок печени лежал горизонтально на вытянутой поверхностной детали 41 зажимающей части 40 (см., например, фиг. 6С). Головку регулировки футляра 31 поворачивали для выдвижения футляра 32 и уменьшения размера зажимающей части 40, чтобы она соответствовала анатомии и размеру зажимаемого участка печени (см., например, фиг. 6D). Первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали в направлении ручки (т.е. против часовой стрелки) для уменьшения размера провисающей петли 42b и образования натянутой петли 42с, соответствующей анатомии печени, с целью имитации прекращения циркуляции или компартментализации участка печени (см., например, фиг. 6Е). Баллон 43 наполняли воздухом через шприц, соединенный с линией надувания баллона 25, в результате чего надутый баллон 43b соответствовал анатомии нижней стороны печени 501, удерживаемой в зажимающей части 40 (см., например, фиг. 6F).

В стандартный 1 см инсулиновый шприц набрали 0,7 мл водопроводной воды и спустили небольшое количество жидкости. Наполненный шприц, имеющий цилиндр шприца 91 и поршень 92, присоединили к втулке иглы 84 на проксимальном конце контроллера футляра иглы 71. Кнопку блокировки иглы 711 на контроллере футляра иглы 71 переместили назад, чтобы разблокировать устройство для позиционирования 711 и оголить инъекционную иглу. Из полностью собранного инъекционного устройства-шприца спустили небольшое количество жидкости путем надавливания на поршень до тех пор, пока жидкость не появилась на кончике иглы (приблизительно 200 мкл). Кнопку блокировки иглы 711 на контроллере футляра иглы 71 далее переместили вперед, чтобы заблокировать кнопку блокировки иглы 711 в переднем положении 711а и заключить инъекционную иглу 81 в футляр. Инъекционное устройство с закрытой иглой ввели в тренажер через проксимальный левый лумбальный входной порт. Используя лапароскопический монитор, кончик инъекционного устройства расположили вблизи места инъекции. Для оголения инъекционной иглы 81 на инъекционном устройстве переместили кнопку блокировки иглы 711 назад и заблокировали кнопку в заднем положении 711с. Наконечник инъекционной иглы 81 ввели в паренхимную ткань, убедившись, что он не проткнул ткань насквозь. После того как наконечник инъекционной иглы 81 аккуратно расположили внутри паренхимы, на поршень 92 надавили, чтобы осуществить инъекцию 500 мкл жидкости.

Кнопку блокировки иглы 711 на контроллере футляра иглы 71 переместили вперед, чтобы заблокировать кнопку блокировки иглы 711 в переднем положении 711а и заключить иглу в футляр. Лапароско-

пическое инъекционное устройство 60 удалили из тренажера. Для снятия зажима с печени баллон 43 сдували, выпуская воздух из шприца, соединенного с линией надувания баллона 25, переключатель натяжение/ослабление натяжения ленты 23 переводили в нижнее положение 23А, чтобы ослабить натяжение натянутой гибкой ленты 42 с. и первое колесо для натяжения ленты 21 поворачивали по часовой стрелке для ослабления натяжения гибкой ленты в ее провисающем положении 42b. После снятия процедура была завершена. Печень 501 удалили из зажимающей части 40. Ленточное зажимающее устройство 10 удалили из тренажера.

Поскольку модификации будут очевидны специалистам в данной области техники, предполагается, что это изобретение ограничено только объемом прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства через эндоскопический порт, включающее:

- а) удлиненную деталь, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец;
 - б) биосовместимое деформируемое изделие, способное подстроиться под форму ткани, или органа, или их части и соответствовать форме ткани, или органа, или их части, которое располагается на дистальном конце удлиненной детали, поверхность которой является вогнутой и образует опору, на которой располагается биосовместимое деформируемое изделие; и
 - с) гибкую ленту, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом удлиненной детали;
- гибкая лента образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием на удлиненной детали, где в замкнутую петлю может помещаться ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства; и

зажимающее устройство содержит средство, выполненное с возможностью регулируемого натяжения проксимального конца гибкой ленты таким образом, что часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием, можно укорачивать или удлинять, за счет чего петля могла зажать ткань, или орган, или их участок и подстраивалась под форму ткани, или органа, или их участка, который нужно зажать, чтобы за счет этого равномерно сжать ткань, или орган, или их участок.

2. Зажимающее устройство по п.1, дополнительно включающее футляр, содержащий просвет и имеющий проксимальный конец и дистальный конец, где

- просвет футляра вмещает часть удлиненной детали и гибкую ленту; и
- удлиненная деталь длиннее, чем футляр, так что просвет футляра не вмещает биосовместимое деформируемое изделие, располагающееся в опоре на дистальном конце удлиненной детали.

3. Зажимающее устройство по п.1 или 2, где биосовместимое деформируемое изделие представляет собой баллон.

4. Зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства через эндоскопический порт, включающее:

- а) удлиненную деталь, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец;
 - б) биосовместимое деформируемое изделие, которое представляет собой надувной баллон, способный подстроиться под форму ткани, или органа, или их участка и соответствовать форме ткани, или органа, или их участка, который располагается на дистальном конце удлиненной детали; и
 - с) гибкую ленту, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом удлиненной детали;
- гибкая лента образует замкнутую петлю с баллоном на удлиненной детали, где в замкнутую петлю может помещаться ткань, или орган, или их участок во время малоинвазивного хирургического вмешательства; и

зажимающее устройство содержит средство, выполненное с возможностью регулируемого натяжения проксимального конца гибкой ленты таким образом, что часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с баллоном, можно укорачивать или удлинять, чтобы петля могла зажать ткань, или орган, или их участок; и

когда гибкая петля находится в натянутом положении, баллон при надувании может подстроиться под форму ткани, или органа, или их участка, который нужно зажать, чтобы за счет этого равномерно сжать ткань, или орган, или их участок.

5. Зажимающее устройство по п.4, дополнительно включающее футляр, содержащий просвет и имеющий проксимальный конец и дистальный конец, где

- просвет футляра содержит линию надувания баллона, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец связан с проксимальным концом надувного баллона, чтобы контролировать надувание баллона;

просвет футляра вмещает часть удлиненной детали, гибкую ленту и линию надувания баллона; и

удлиненная деталь длиннее, чем футляр, так что просвет футляра не вмещает надувной баллон,

располагающийся в опоре на дистальном конце удлиненной детали.

6. Зажимающее устройство по любому из пп.1-5, где футляр выполнен с возможностью линейно перемещаться вдоль удлиненной детали, чтобы укорачивать или удлинять часть удлиненной детали, которая не заключена в футляр.

7. Зажимающее устройство для малоинвазивного хирургического вмешательства по п.1, дополнительно включающее:

- d) футляр, содержащий просвет и имеющий проксимальный конец и дистальный конец, где просвет футляра вмещает часть удлиненной детали и гибкую ленту; и
- удлиненная деталь длиннее, чем футляр, так что просвет футляра не вмещает биосовместимое деформируемое изделие, располагающееся в опоре на дистальном конце удлиненной детали; и
- e) регулируемую головку, чтобы контролировать перемещение футляра линейно вдоль удлиненной детали, где

регулируемая головка функционально соединена с футляром; и

регулируемая головка выполнена на устройстве таким образом, что аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно удлиненной детали с целью выдвигания или оттягивания футляра в регулируемую головку, таким образом укорачивая или удлиняя часть удлиненной детали, которая заключена в просвет футляра.

8. Зажимающее устройство по любому из пп.1-7, дополнительно включающее ручку, соединенную с проксимальным концом удлиненной детали, где ручка содержит

- корпус, включающий внутреннюю и наружную части;
- первое колесо для натяжения ленты, установленное в корпусе для обеспечения доступа оператору, для регулируемого натяжения гибкой ленты; и
- проксимальный конец гибкой ленты функционально контактирует с первым колесом для натяжения ленты, при этом движение первого колеса для натяжения ленты укорачивает или удлиняет часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием или баллоном на дистальном конце удлиненной детали.

9. Зажимающее устройство по п.8, где

первое колесо для натяжения ленты функционально соединено со вторым колесом для натяжения ленты, так что движение первого колеса для натяжения ленты одновременно приводит к движению второго колеса для натяжения ленты в том же направлении; и

второе колесо для натяжения ленты выполнено с возможностью удерживать гибкую ленту вокруг его наружной окружности, при этом в результате движения первого колеса для натяжения ленты укорачивается или удлиняется часть гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с биосовместимым деформируемым изделием или баллоном на дистальном конце удлиненной детали.

10. Зажимающее устройство по п.8 или 9, где ручка дополнительно включает подвижный переключатель, установленный на ручке, с помощью которого осуществляется контроль направления движения первого колеса для натяжения ленты.

11. Зажимающее устройство по п.10, где

переключатель установлен таким образом, что его часть находится снаружи корпуса и доступна оператору, а часть находится внутри корпуса и функционально связана с храповым механизмом, расположенным в непосредственной близости к переключателю, при этом перемещение переключателя приводит в движение храповой механизм;

при движении храпового механизма он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты; и

положение храпового механизма определяет направление, в котором может двигаться первое колесо для натяжения ленты.

12. Зажимающее устройство по любому из пп.3-11, включающее:

a) удлиненную деталь, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец, где поверхность удлиненной детали является вогнутой;

b) надувной баллон с проксимальным концом и дистальным концом, где баллон располагается вдоль дистального конца удлиненной детали в опоре, образованной вогнутой поверхностью удлиненной детали;

c) гибкую ленту, которая имеет проксимальный конец и дистальный конец, где дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом удлиненной детали; и

гибкая лента образует замкнутую петлю с баллоном на удлиненной детали;

d) футляр, содержащий просвет и имеющий проксимальный конец и дистальный конец, где просвет футляра содержит линию надувания баллона, имеющую проксимальный конец и дистальный конец, при этом дистальный конец связан с проксимальным концом надувного баллона, чтобы контролировать надувание баллона;

просвет футляра вмещает часть удлиненной детали, гибкую ленту и линию надувания баллона, где линия надувания баллона располагается в опоре удлиненной детали между гибкой лентой и удлиненной деталью;

удлиненная деталь длиннее, чем футляр, так что просвет футляра не вмещает надувной баллон,

располагающийся в опоре на дистальном конце удлиненной детали; и

футляр выполнен с возможностью линейно перемещаться вдоль удлиненной детали, чтобы укорачивать или удлинять часть удлиненной детали, которая не заключена в футляр;

е) регулируемую головку, чтобы контролировать перемещение футляра линейно вдоль удлиненной детали, где

регулируемая головка функционально соединена с проксимальным концом футляра; и

регулируемая головка выполнена на устройстве таким образом, что аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно удлиненной детали с целью выдвижения или оттягивания футляра в регулируемую головку, таким образом укорачивая или удлиняя часть удлиненной детали, которая заключена в просвет футляра; и

ф) ручку, расположенную проксимально относительно регулируемой головки и соединенную с проксимальным концом удлиненной детали, где ручка содержит

корпус, включающий внутреннюю и наружную части;

первое колесо для натяжения ленты, установленное в корпусе для обеспечения доступа оператору, для регулируемого натяжения гибкой ленты;

второе колесо для натяжения ленты, которое функционально соединено с первым колесом для натяжения ленты, так что движение первого колеса для натяжения ленты одновременно приводит к движению второго колеса для натяжения ленты в том же направлении, где второе колесо для натяжения ленты выполнено с возможностью удерживать проксимальный конец гибкой ленты вокруг его наружной окружности;

храповой механизм, который выполнен внутри корпуса и может быть функционально соединен с первым колесом для натяжения ленты таким образом, что при движении храпового механизма он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты; и

подвижный переключатель, установленный на ручке, с помощью которого осуществляется контроль направления движения первого колеса для натяжения ленты, где переключатель установлен таким образом, что часть его находится снаружи корпуса и доступна оператору, а часть находится внутри корпуса и функционально связана с храповым механизмом, расположенным в непосредственной близости к внутренней части переключателя, при этом перемещение переключателя приводит в движение храповой механизм, в результате чего он входит в контакт с первым колесом для натяжения ленты для укорочения или удлинения части гибкой ленты, которая образует замкнутую петлю с баллоном на дистальном конце удлиненной детали, таким образом размер замкнутой петли регулируется для зажатия ткани или органа во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

13. Зажимающее устройство по любому из пп.1-12, где удлиненная деталь имеет достаточную длину и диаметр для доступа к ткани, или органу, или их участку через эндоскопический порт во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

14. Зажимающее устройство по п.13, где малоинвазивное хирургическое вмешательство представляет собой лапароскопию.

15. Зажимающее устройство по любому из пп.1-14, где ткань, или орган, или их участок выбраны из печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, желудка, органов репродуктивной системы и их участков.

16. Зажимающее устройство по любому из пп.1-15, где гибкая лента сделана из такого материала, что замкнутая петля имеет пустую область между биосовместимым деформируемым изделием или баллоном и гибкой лентой в отсутствие любой зажатой ткани, так что натяжение или ослабление натяжения гибкой ленты увеличивает или уменьшает пространство, образованное пустой областью между биосовместимым деформируемым изделием или баллоном и гибкой лентой.

17. Зажимающее устройство по любому из пп.1-16, где натяжение гибкой ленты может быть ослаблено с целью увеличения длины гибкой ленты, чтобы высота замкнутой петли была больше толщины ткани, или органа, или их участка, и в замкнутую петлю помещалась ткань, или орган, или их участок.

18. Зажимающее устройство по любому из пп.1-17, где

дистальный конец гибкой ленты выполнен с возможностью быть регулируемо натянут проксимально относительно дистального конца удлиненной детали; и

гибкая лента длиннее, чем удлиненная деталь, на длину, которая больше толщины ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатю.

19. Зажимающее устройство по любому из пп.4-18, где поверхность удлиненной детали является вогнутой и образует опору, на которой располагается биосовместимое деформируемое изделие или баллон.

20. Зажимающее устройство по любому из пп.1-19, где биосовместимое деформируемое изделие или баллон присоединены к гибкой ленте на дистальном конце гибкой ленты около соединения гибкой ленты с удлиненной деталью.

21. Зажимающее устройство по любому из пп.1-19, где биосовместимое деформируемое изделие или баллон не присоединены к гибкой ленте, и замкнутая петля образуется путем соединения гибкой ленты с удлиненной деталью около дистального конца биосовместимого деформируемого изделия или

баллона, располагающихся на удлиненной детали.

22. Зажимающее устройство по любому из пп.1-20, где биосовместимое деформируемое изделие или баллон располагается в опоре удлиненной детали между гибкой лентой и удлиненной деталью.

23. Зажимающее устройство по любому из пп.4-22, где линия надувания баллона, заключенная в футляр, располагается на удлиненной детали между гибкой лентой и удлиненной деталью.

24. Зажимающее устройство по любому из пп.2-23, где футляр имеет длину и диаметр, достаточные для обеспечения доступа к ткани, или органу, или их участку во время малоинвазивного хирургического вмешательства.

25. Зажимающее устройство по любому из пп.7-24, где футляр содержит наружную резьбу на наружной поверхности на проксимальном конце; и регулируемая головка представляет собой полый цилиндр и содержит внутреннюю резьбу на внутренней поверхности дистального конца регулируемой головки, при этом аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра вокруг футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно удлиненной детали с целью выдвижения или оттягивания футляра в регулируемую головку, таким образом укорачивая или удлиняя часть удлиненной детали, которая заключена в просвет футляра.

26. Зажимающее устройство по любому из пп.9-25, где второе колесо для натяжения ленты имеет зубцы; и гибкая лента сделана из зазубренного гибкого полимера, что обеспечивает возможность гибкой ленте входить в контакт с зубцами на втором колесе для натяжения ленты.

27. Зажимающее устройство по любому из пп.1-26, где удлиненная деталь является гибкой или жесткой.

28. Зажимающее устройство по любому из пп.1-27, где удлиненная деталь является жесткой.

29. Зажимающее устройство по любому из пп.1-28, где дистальный конец удлиненной детали имеет прорезь; и дистальный конец гибкой ленты соединен с дистальным концом удлиненной детали в прорези с образованием замкнутой петли.

30. Зажимающее устройство по любому из пп.1-29, где биосовместимое деформируемое изделие сделано из материала, выбранного из пенорезины, силикона, эластомера, силиконового каучука, вязко-эластичного геля, гидрогеля и неэластомерного пленочного материала.

31. Зажимающее устройство по п.30, где материал выбран из полиуретана, полиэтилена, полиэтилентерефталата (PET), полиэтилентерефталатгликоля (PETG), сополимера этилена и винилацетата (EVA) и силикона.

32. Зажимающее устройство по любому из пп.1-31 для применения для зажатия паренхимы ткани, или органа, или их участка для осуществления компартментализации ткани, или органа, или их участка для остановки потока крови к ткани, или органу, или их участку из системной циркуляции.

33. Способ зажатия ткани, или органа, или их участка во время малоинвазивного хирургического вмешательства, включающий:

а) введение зажимающего устройства по любому из пп.1-32 в эндоскопический порт для осуществления малоинвазивного хирургического вмешательства;

б) регулировку гибкой ленты с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле и образования замкнутой петли с биосовместимым деформируемым изделием, в которую помещается ткань, или орган, или их участок;

с) расположение петли вокруг ткани, или органа, или их участка, подлежащих зажатию; и

д) натяжение гибкой ленты с целью уменьшения размера замкнутой петли, чтобы гибкая лента в петле плотно прилегала к ткани, или органу, или их участку, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка.

34. Способ по п.33, где биосовместимое деформируемое изделие представляет собой баллон, и способ включает:

е) надувание баллона, чтобы он соответствовал ткани, или органу, или их участку, тем самым осуществляя зажатие ткани, или органа, или их участка.

35. Способ по п.33 или 34, где эндоскопический порт представляет собой лапароскопический порт.

36. Способ по любому из пп.33-35, где ткань, или орган, или их участок выбраны из печени, поджелудочной железы, желчного пузыря, селезенки, желудка, органов репродуктивной системы и их участка.

37. Способ по любому из пп.33-36, где в зажимающем устройстве, предусмотренном на стадии а), баллон сдут и гибкая лента лежит плоско на удлиненной детали.

38. Способ по любому из пп.33-37, где на стадии б) осуществляется поворот первого колеса для натяжения ленты в направлении дистального конца зажимающего устройства с целью удлинения гибкой ленты в замкнутой петле.

39. Способ по любому из пп.33-38, где после стадии с) аксиальное вращение регулируемой головки относительно футляра приводит к тому, что футляр линейно перемещается относительно удлиненной детали, укорачивая часть удлиненной

детали, которая не заключена в футляр; и

длину удлиненной детали, заключенной в футляр, регулируют до размера, который соответствует анатомии ткани, или органа, или их участка, подлежащего зажатию.

40. Способ по любому из пп.33-39, где

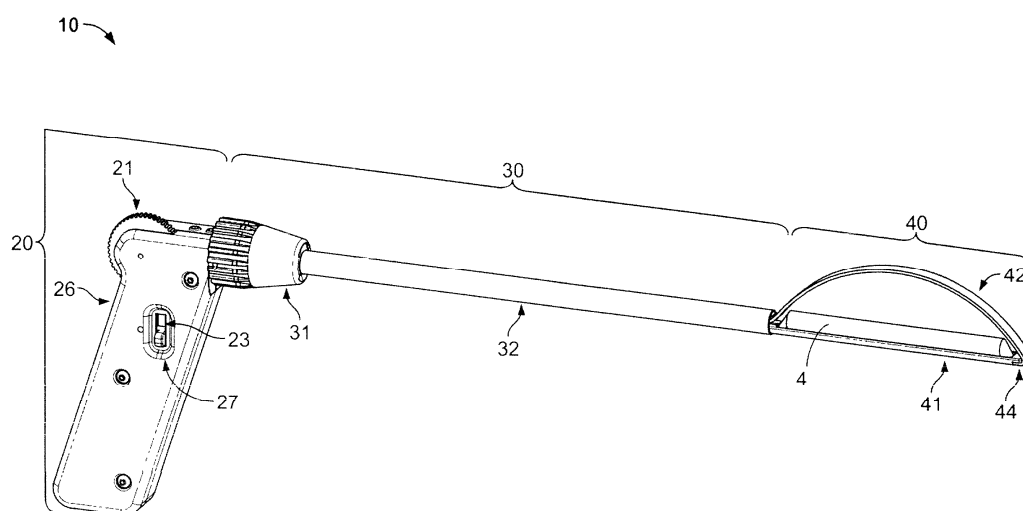
зажатие ткани, или органа, или их участка останавливает поток крови к ткани, или органу, или их участку из системной циркуляции, что приводит к компартментализации ткани, или органа, или их участка от системной циркуляции; и

способ дополнительно включает введение молекулы нуклеиновой кислоты непосредственно в паренхиму компартментализованной ткани, или органа, или их участка.

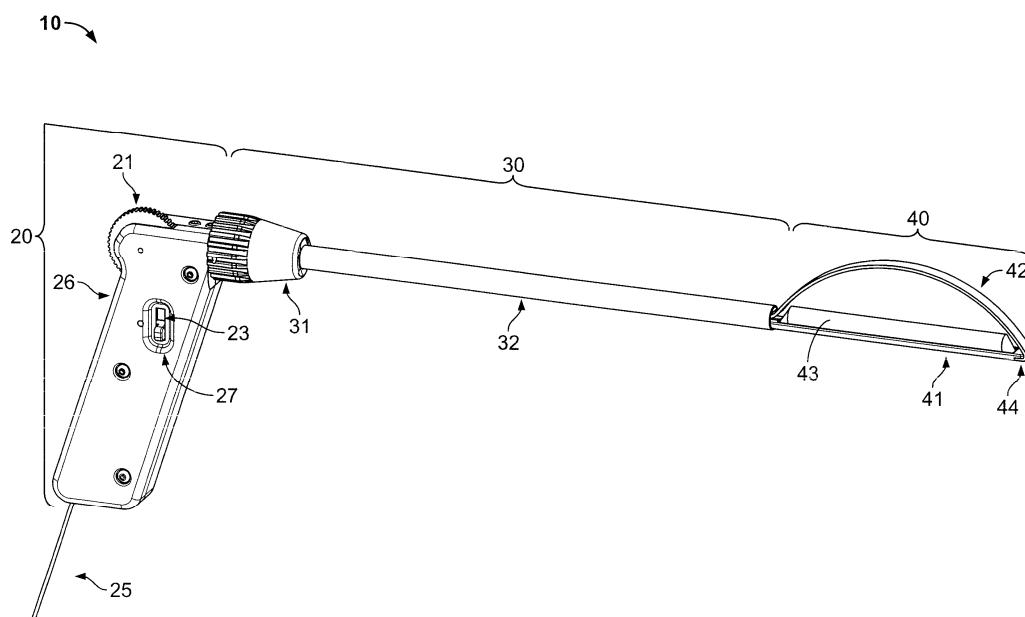
41. Способ по п.40, где молекула нуклеиновой кислоты представляет собой терапевтическую молекулу нуклеиновой кислоты, которая кодирует терапевтический продукт, при этом доставка молекулы нуклеиновой кислоты осуществляет лечение заболевания или состояния.

42. Способ по п.41, где молекула нуклеиновой кислоты кодирует полипептид.

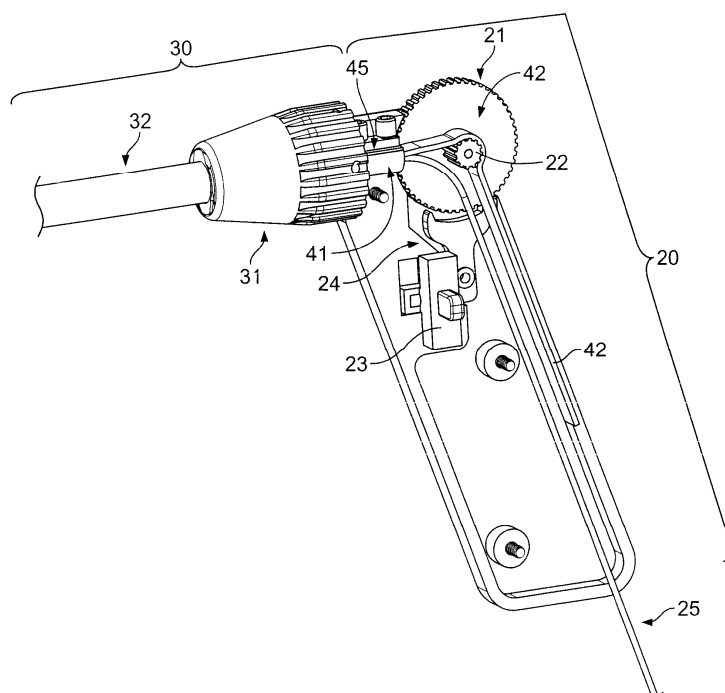
43. Способ по п.41 или 42, где молекула нуклеиновой кислоты доставляется в носителе, выбранном из липидной везикулы, вируса и микроорганизма.



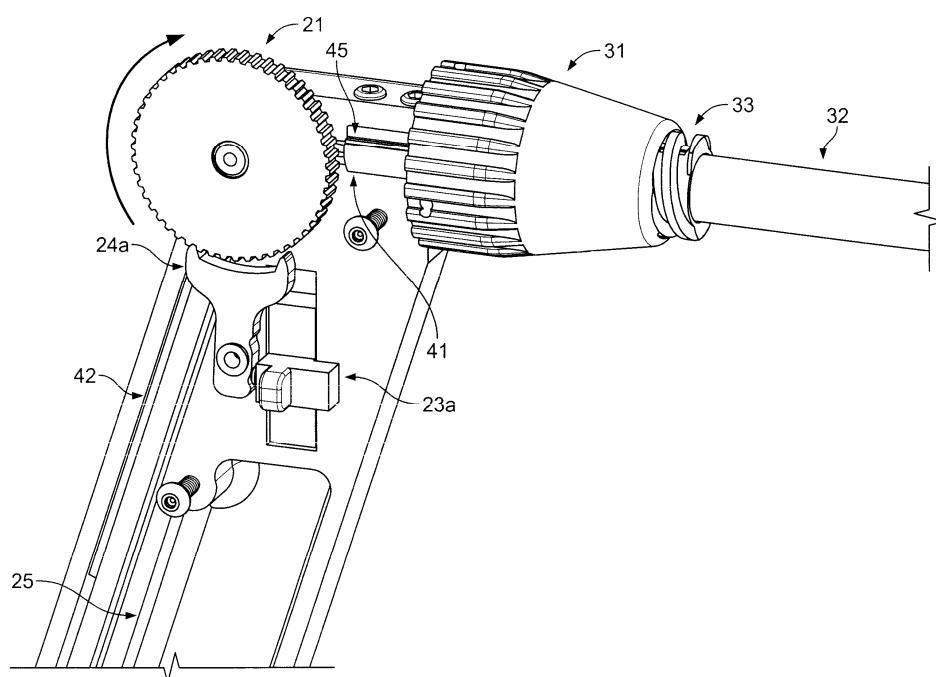
Фиг. 1А



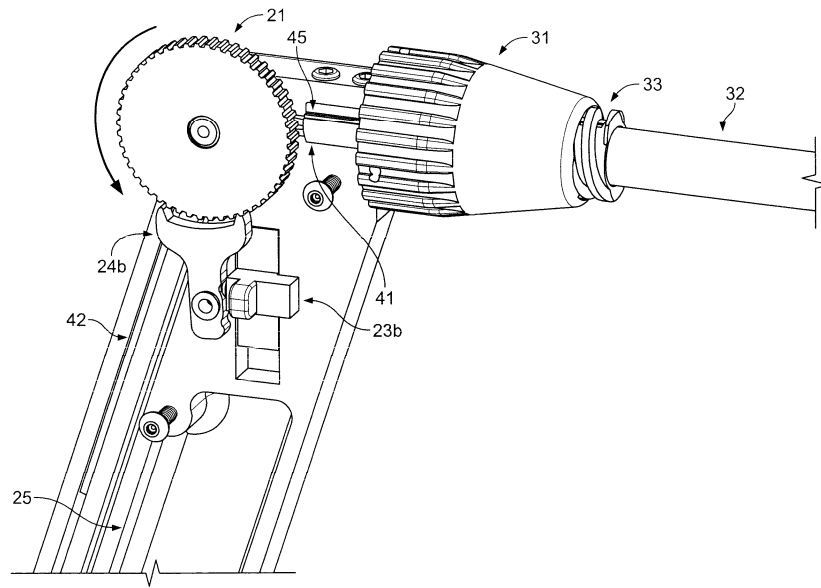
Фиг. 1В



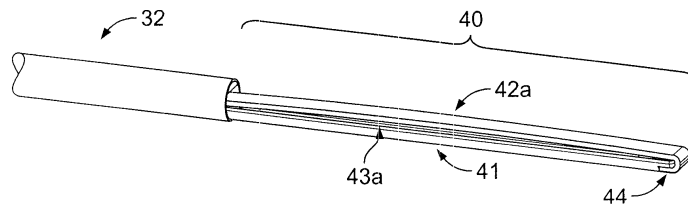
ФИГ. 2



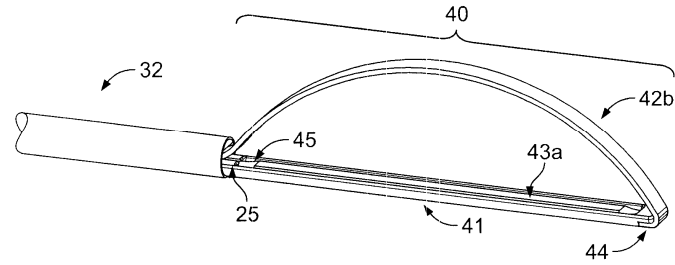
Фиг. 3А



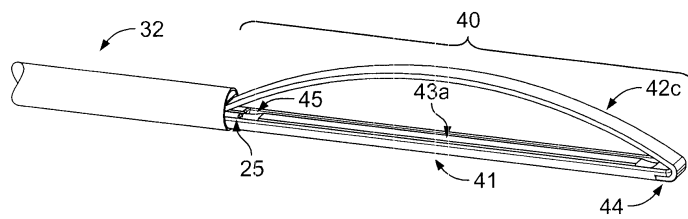
Фиг. 3В



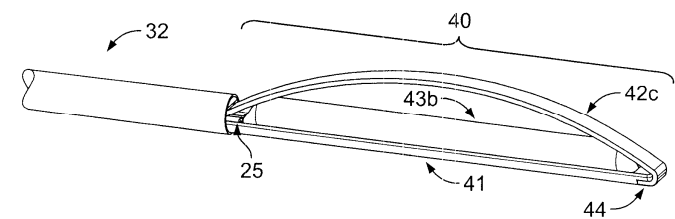
Фиг. 4А



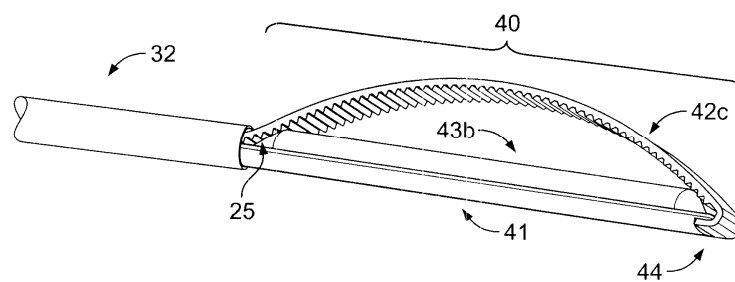
Фиг. 4В



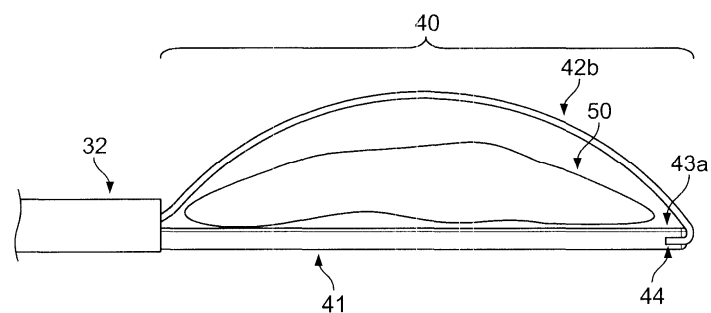
Фиг. 4С



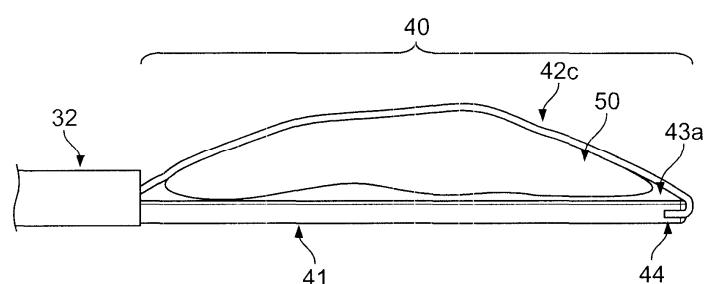
Фиг. 4D



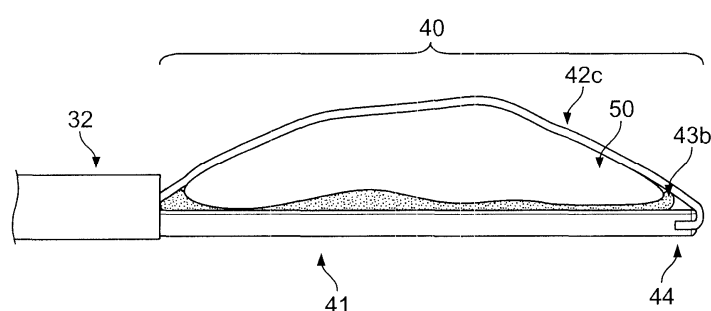
Фиг. 4Е



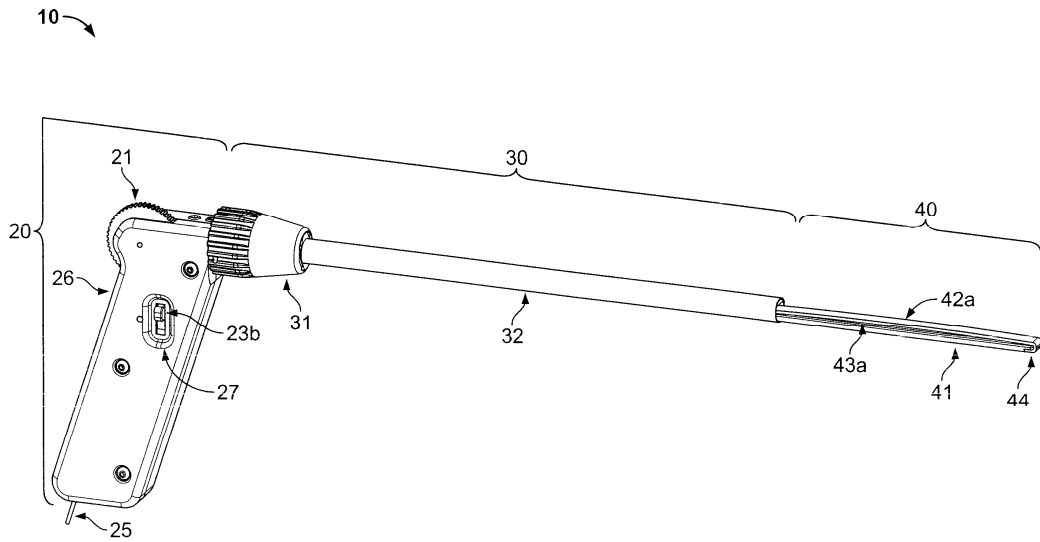
Фиг. 5А



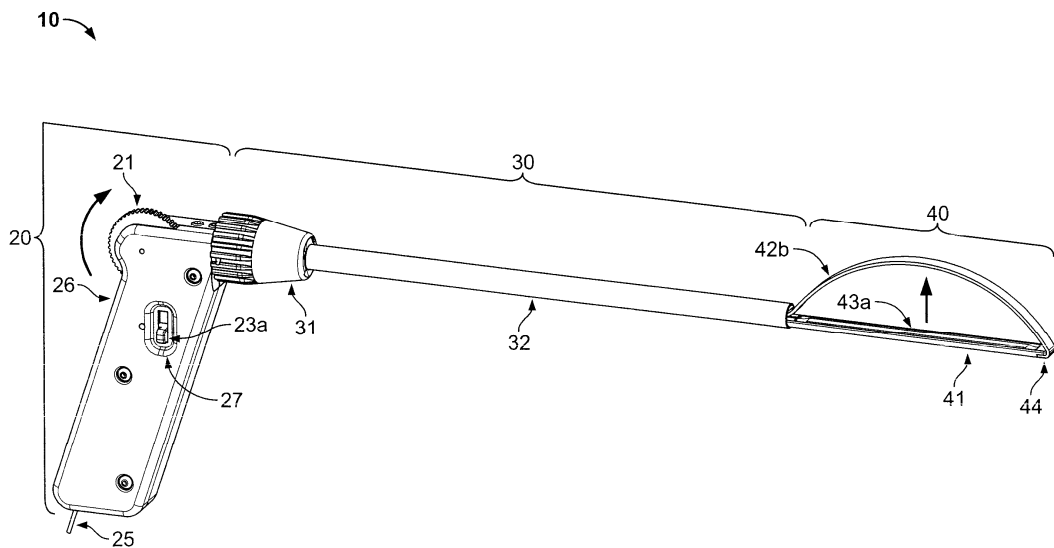
Фиг. 5В



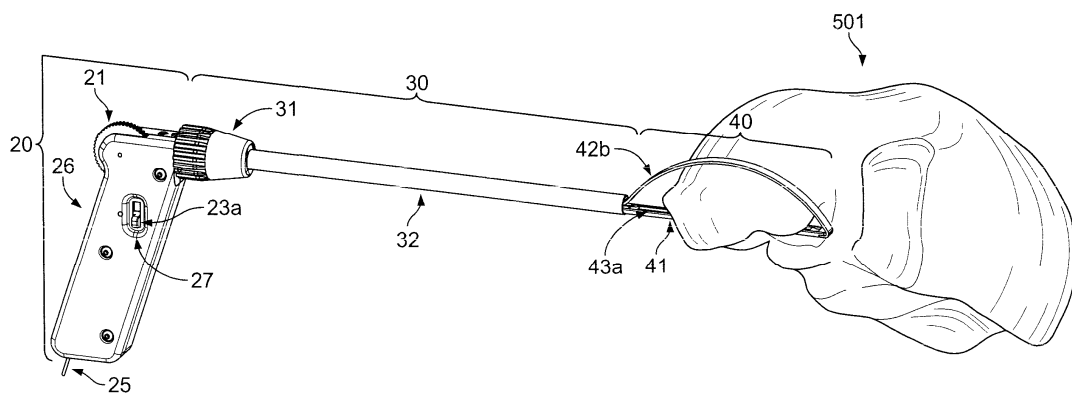
Фиг. 5С



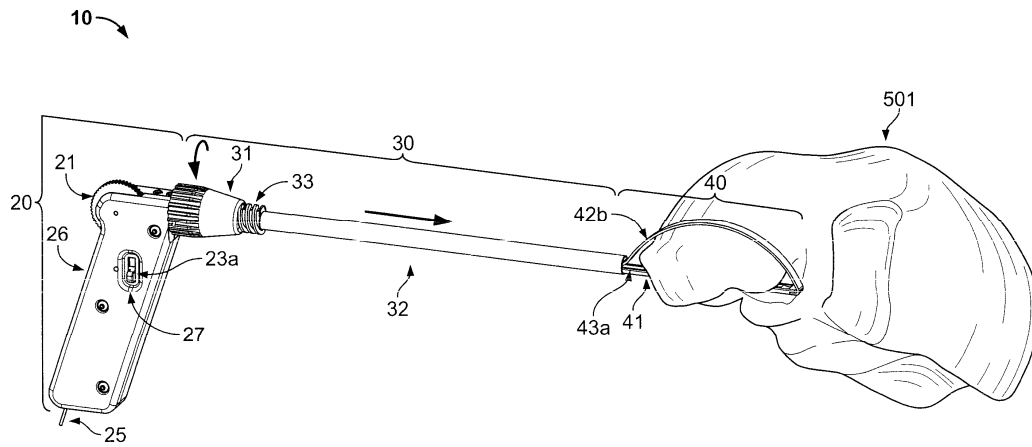
Фиг. 6А



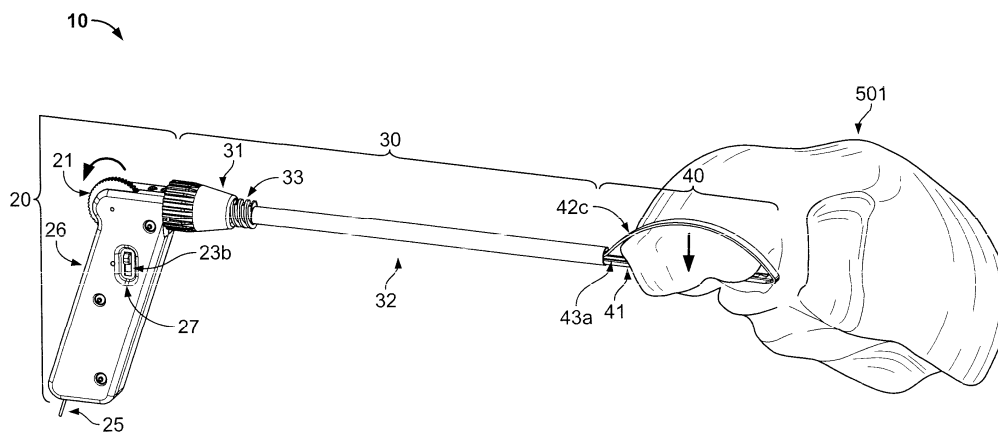
Фиг. 6В



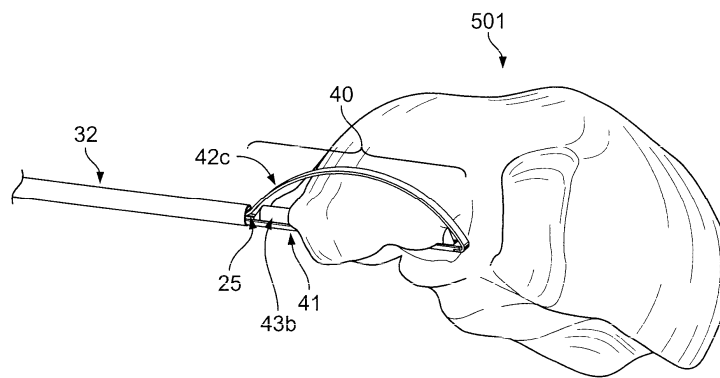
Фиг. 6С



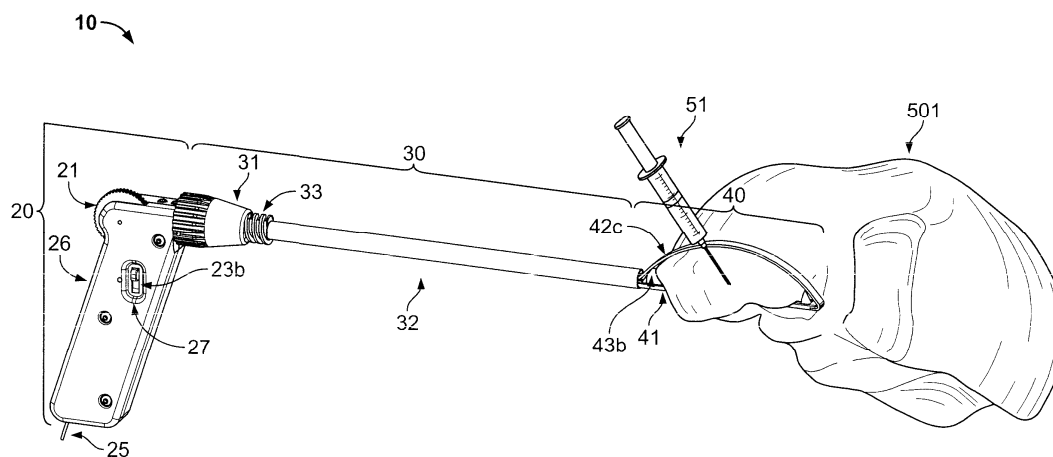
Фиг. 6D



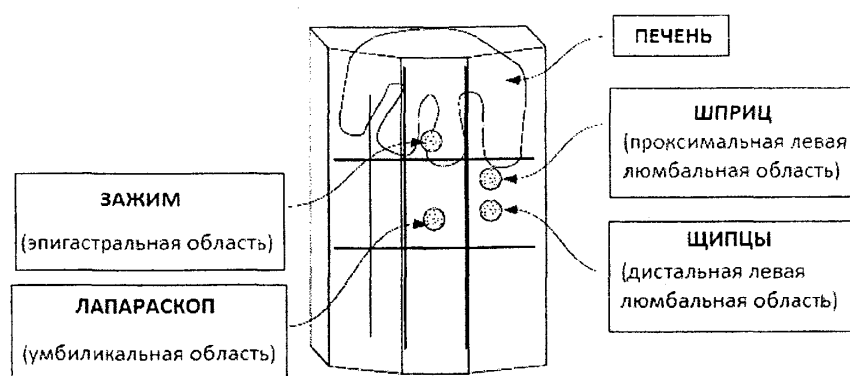
Фиг. 6E



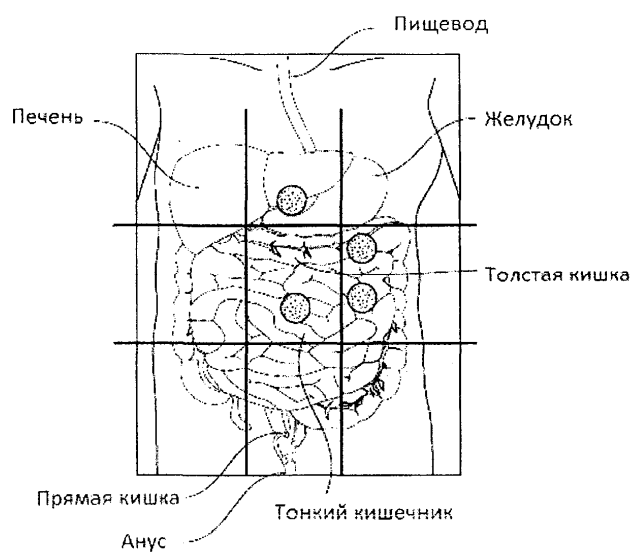
Фиг. 6F



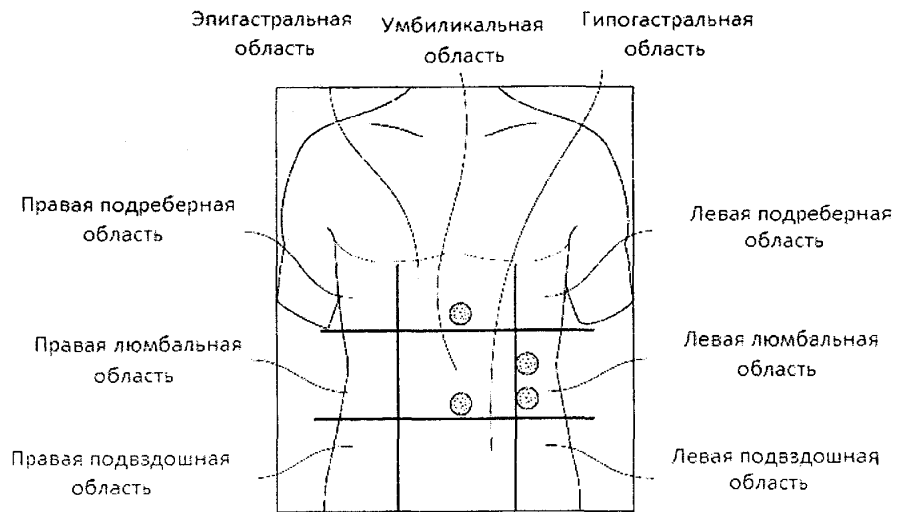
Фиг. 7



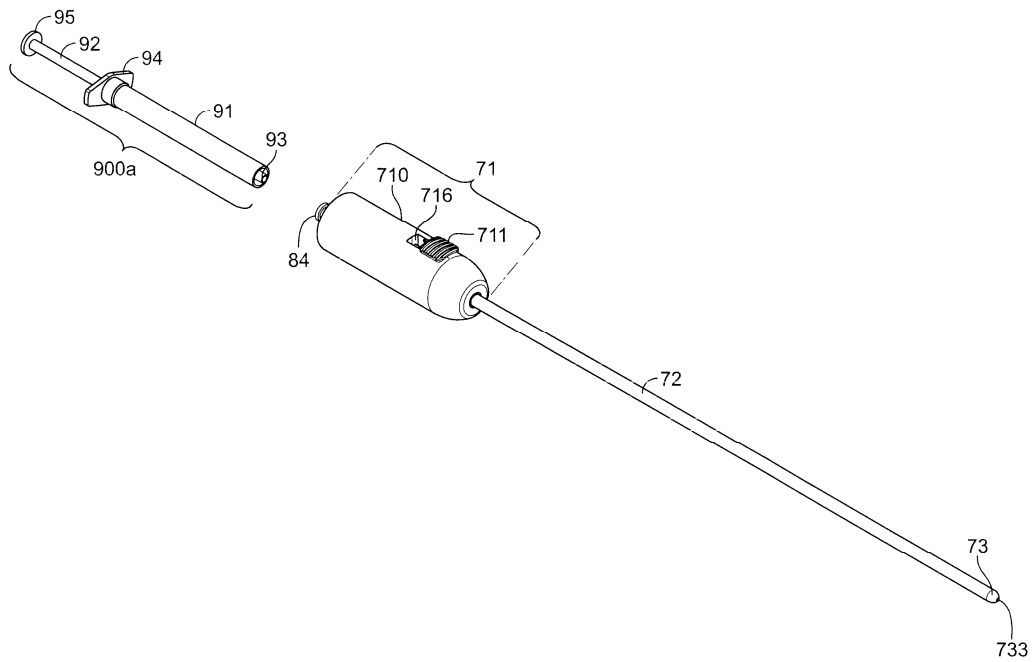
Фиг. 8А



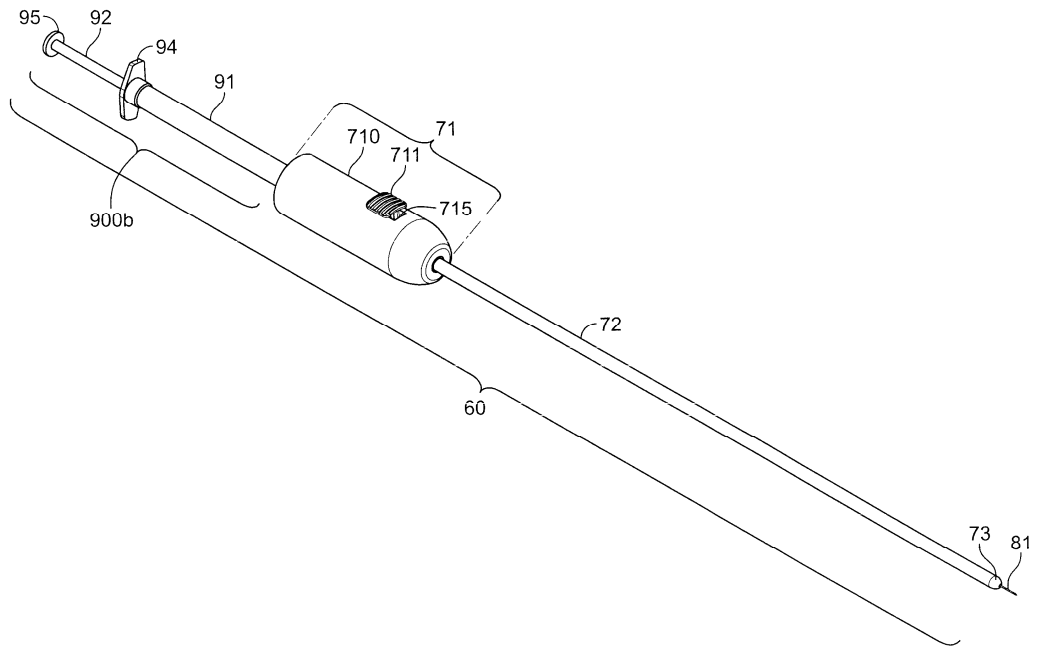
Фиг. 8В



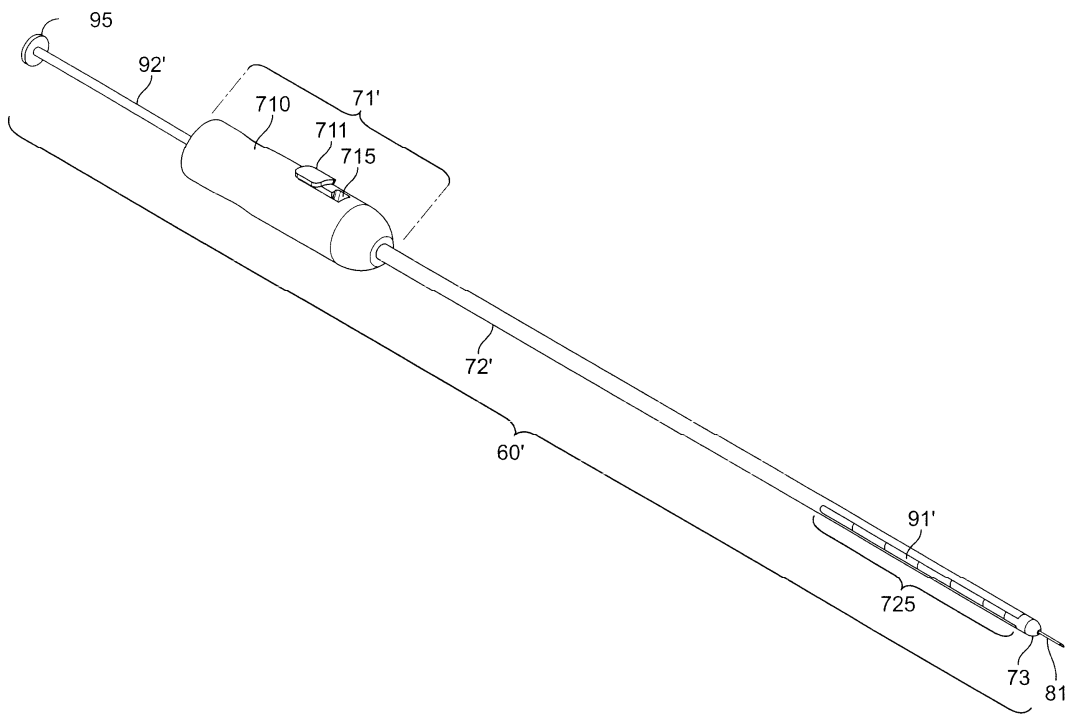
Фиг. 8С



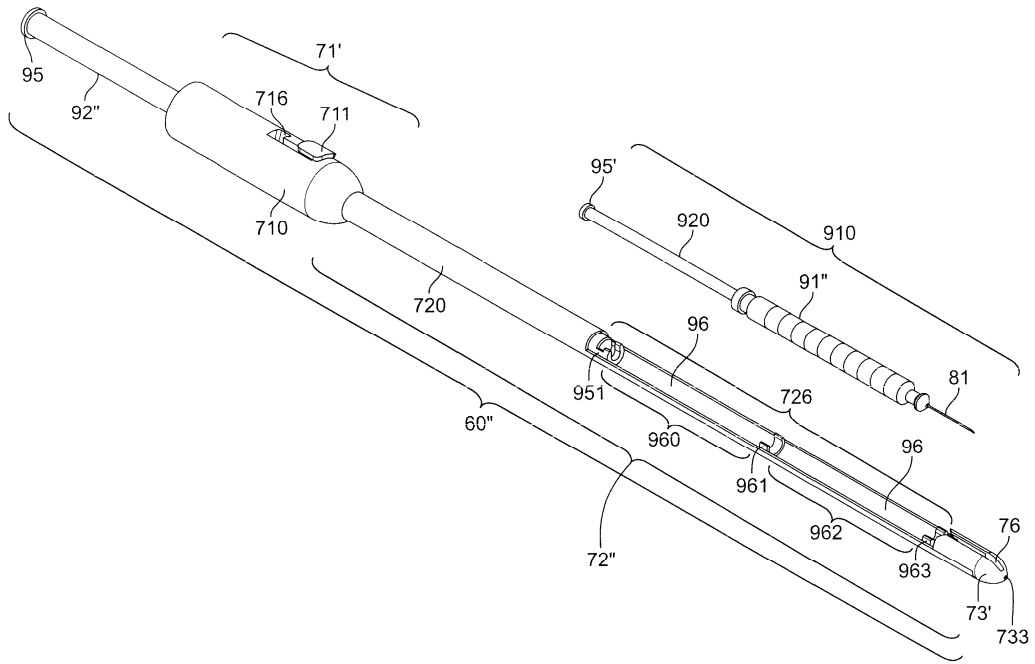
Фиг. 9А



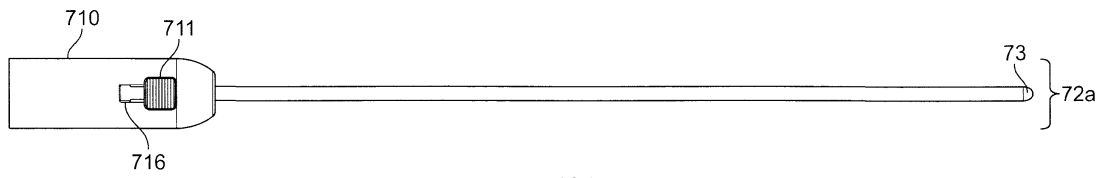
Фиг. 9В



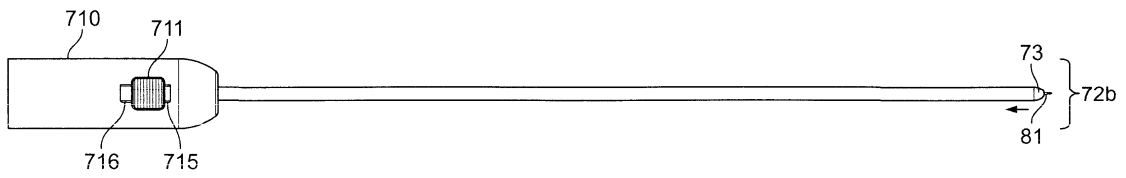
Фиг. 10



Фиг. 11



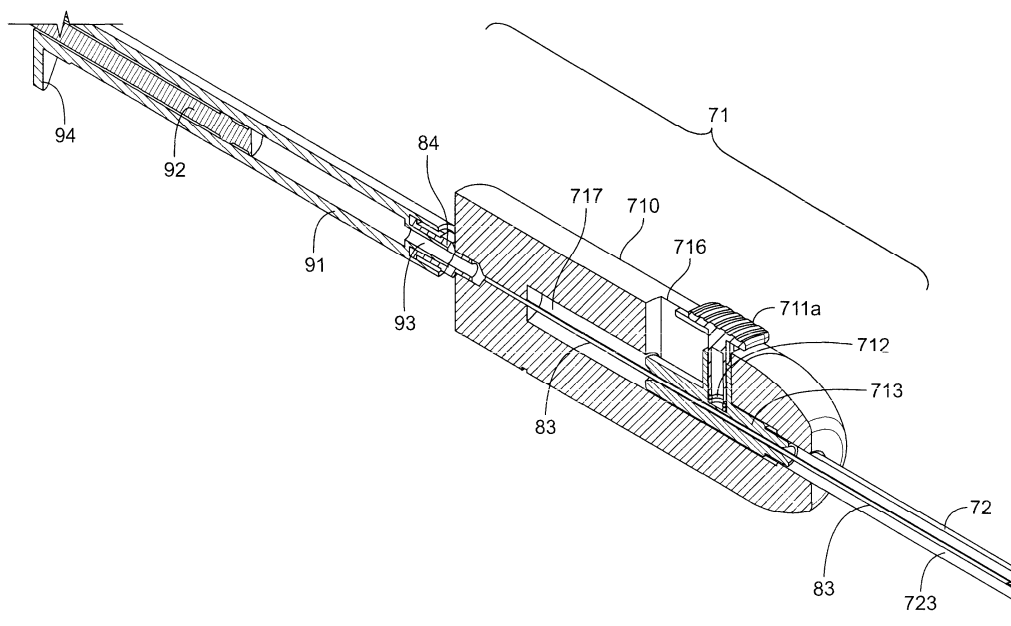
Фиг. 12А



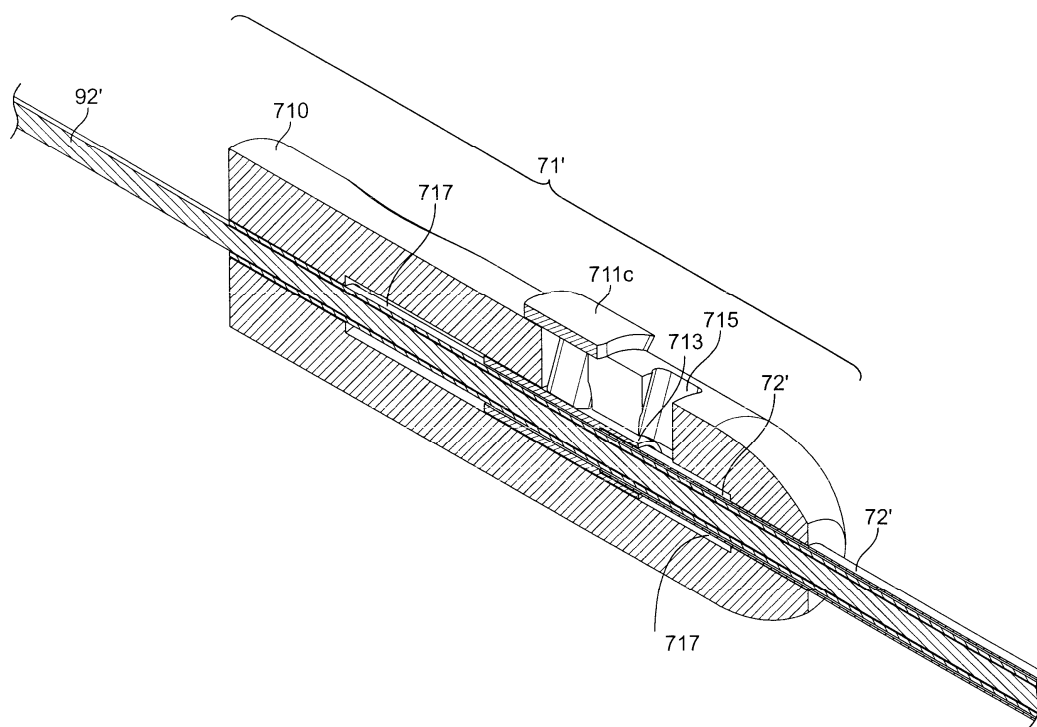
Фиг. 12В



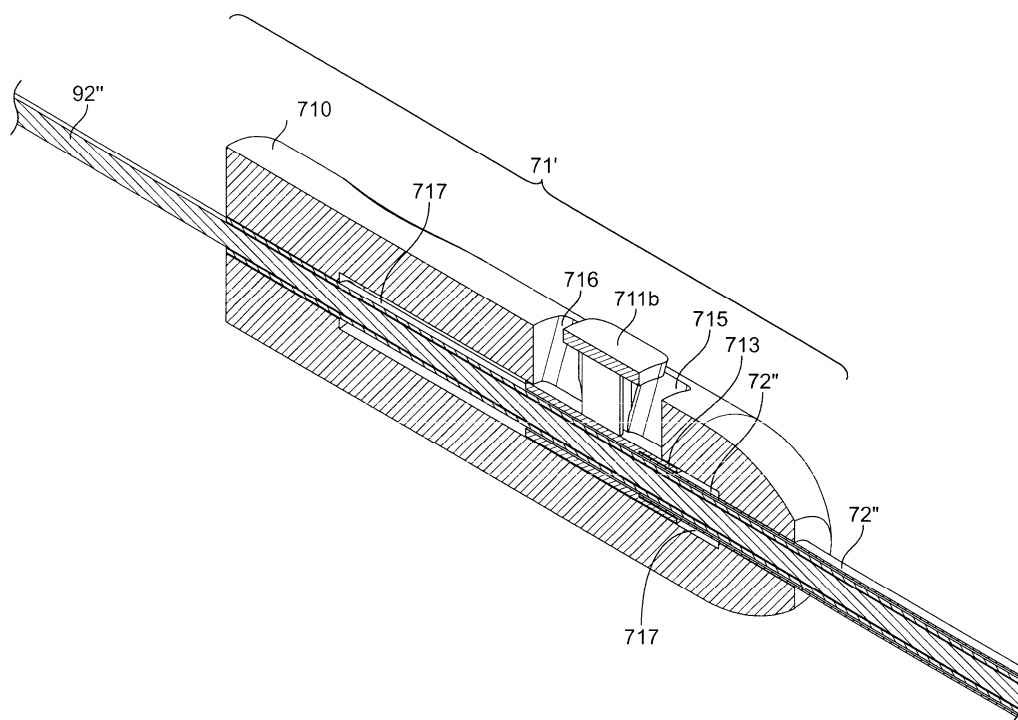
Фиг. 12С



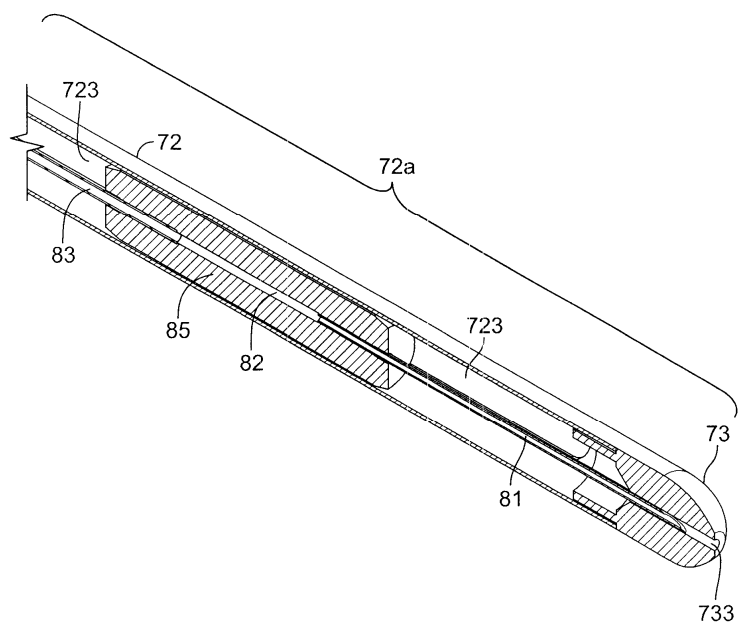
Фиг. 13



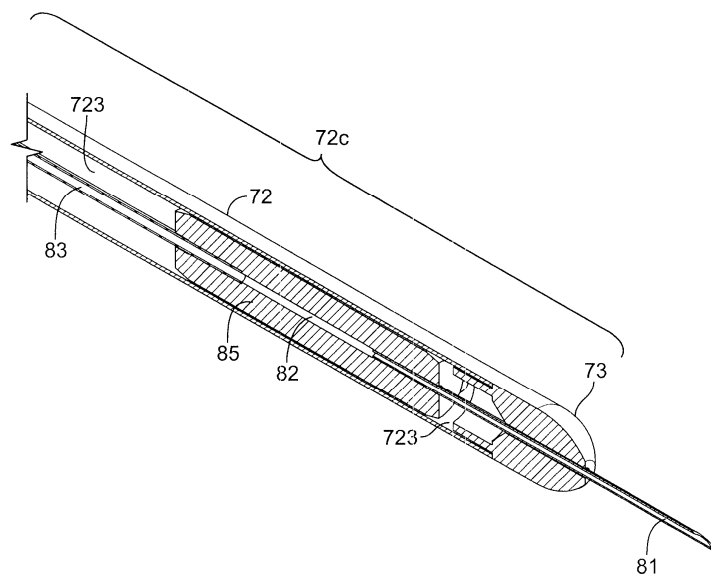
Фиг. 14



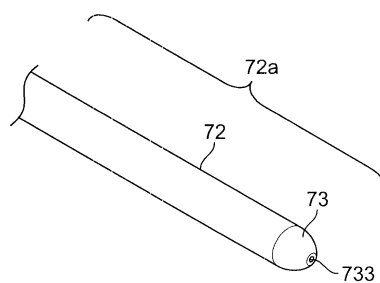
Фиг. 15



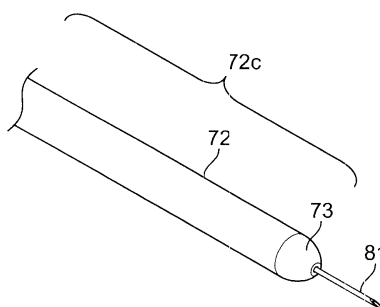
Фиг. 16А



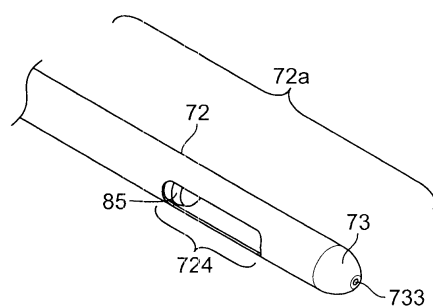
Фиг. 16В



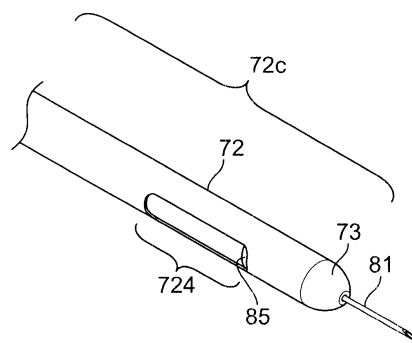
Фиг. 17А



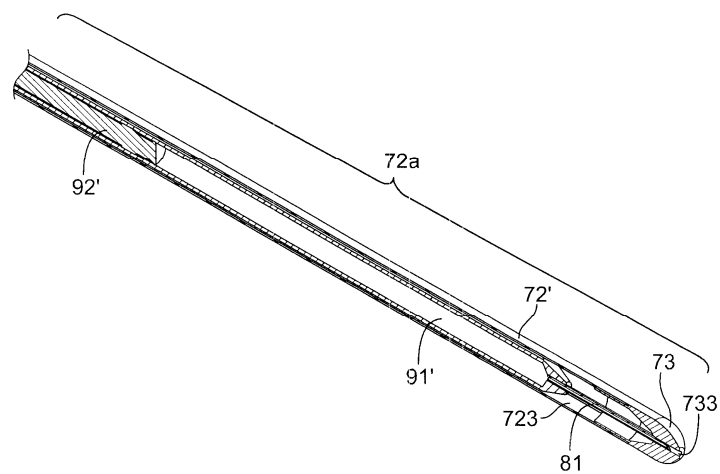
Фиг. 17В



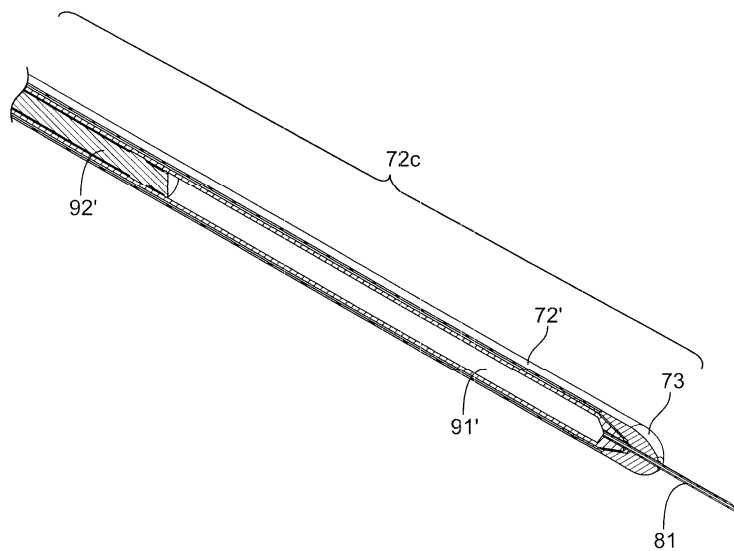
Фиг. 17С



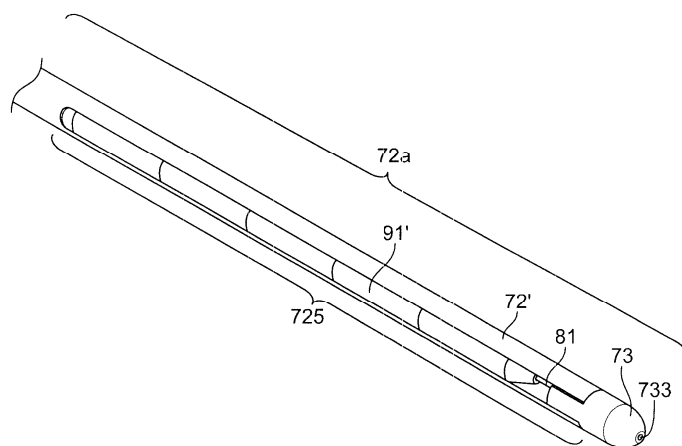
Фиг. 17D



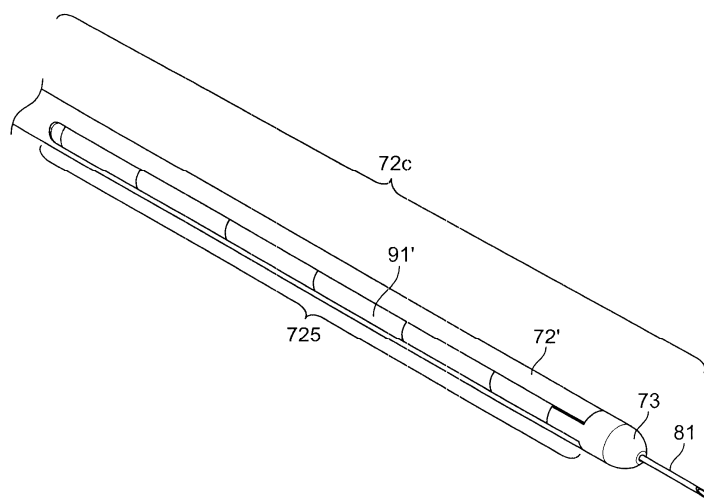
Фиг. 18A



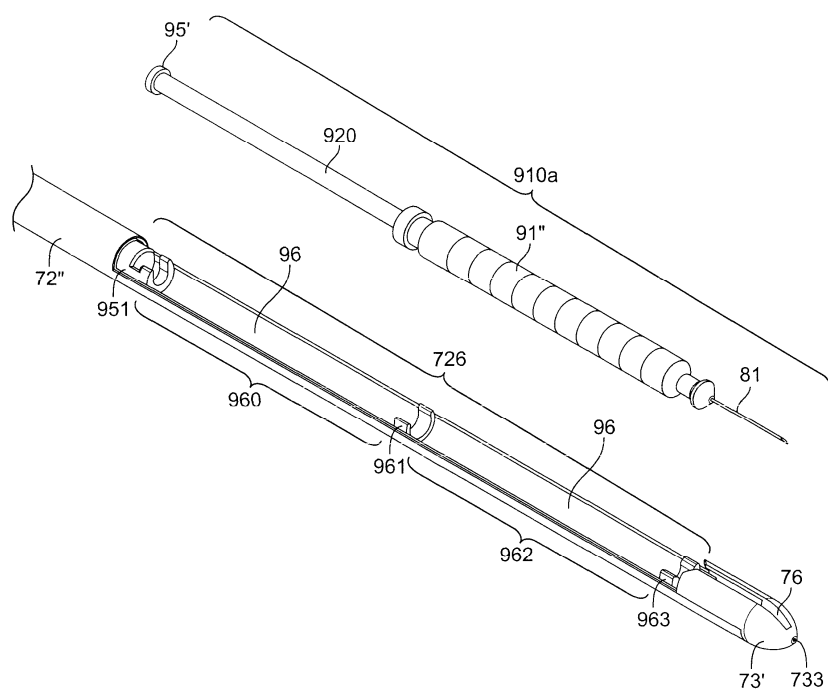
Фиг. 18B



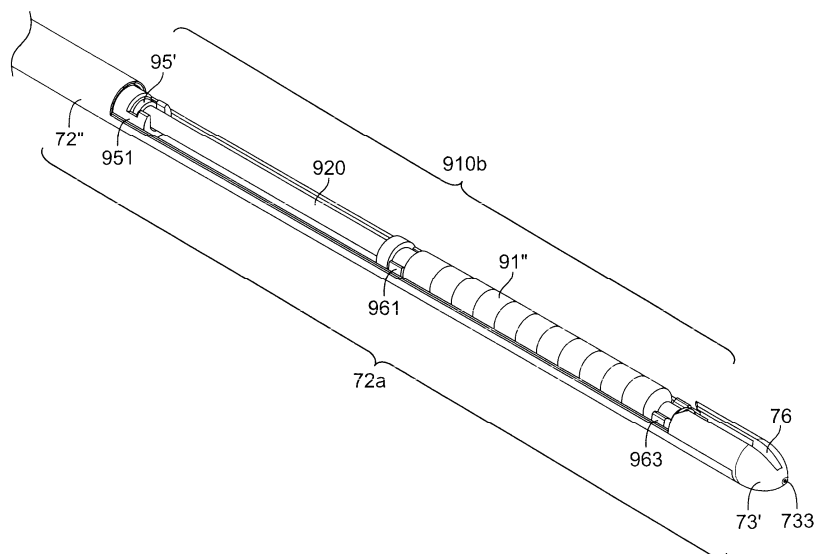
Фиг. 18С



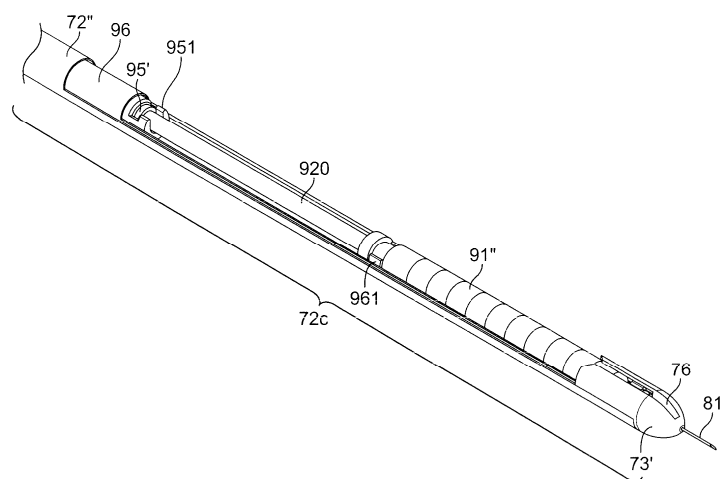
Фиг. 18D



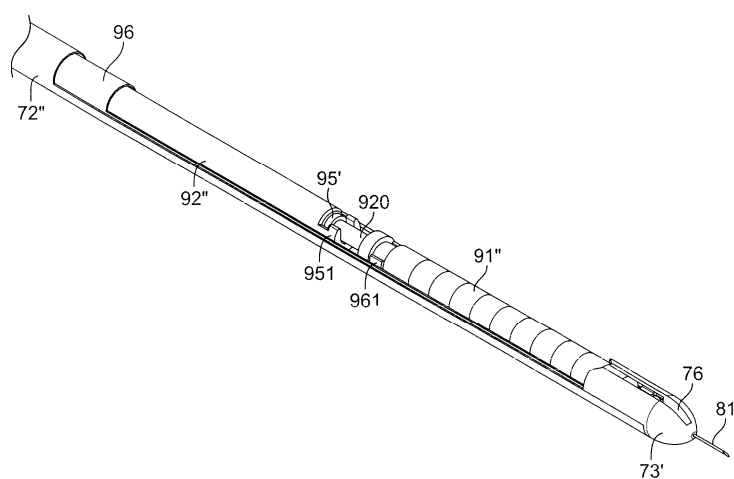
Фиг. 19А



Фиг. 19В



Фиг. 19С



Фиг. 19D

