



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528115 B

(45) 授权公告日 2014. 06. 25

(21) 申请号 200680042827. 2

(22) 申请日 2006. 09. 21

(30) 优先权数据

60/719, 670 2005. 09. 21 US

60/750, 990 2005. 12. 15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2008. 05. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2006/036943 2006. 09. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02007/035906 EN 2007. 03. 29

(73) 专利权人 加利福尼亚大学董事会

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 戴维·S·布拉德福

杰弗里·C·鲁特兹

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 焦丽雅

(51) Int. Cl.

A61B 5/00 (2006. 01)

A61K 51/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 00/41514 A2, 2000. 07. 20, 说明书第2页第15行至第3页第22行, 第12页第1行至第13页第33行.

US 6491893 B1, 2002. 12. 10, 说明书第1栏最后1段至第2栏第5段, 第4栏最后1段, 第5栏第6段, 第6栏第4段, 第8栏第5段.

US 2003/0139652 A1, 2003. 07. 24, 全文.

审查员 王慧

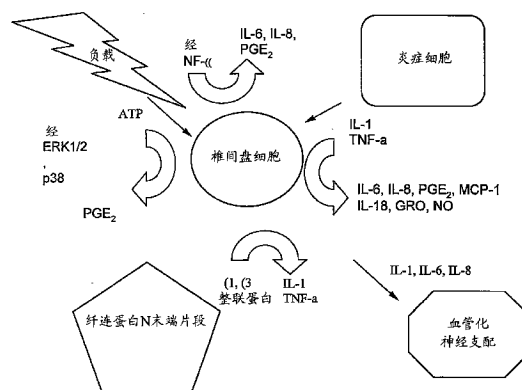
权利要求书9页 说明书24页 附图9页

(54) 发明名称

用于疼痛成像治疗的系统和方法

(57) 摘要

使用递送至机体的靶向制剂或标志物标记疼痛因子。使用合适的成像工具以允许选择性鉴定和定位疼痛来源或传播区域的方式对所标记的疼痛因子进行成像。在成像中, 所标记的疼痛因子允许空间区分, 从而足以确定疼痛部位, 以便驱动治疗决定和技术, 治疗疼痛。以该方式标记和成像的疼痛因子可以包括一种或多种神经因子、血管因子、细胞的因子以及炎症因子中的一种或多种。标记标志物可以包括例如放射性物质(例如氚化或碘化分子)或其他物质例如金属(例如金)纳米颗粒。可以使用中间结合物质, 例如双特异性抗体。所述系统和方法的治疗组成部分包括例如局部限性能量递送或消融治疗, 或局部药物或其他化学品递送。使用定向能量选择性治疗靶向制剂选择性结合的含有疼痛因子的部位, 所述能量定向于含结合所述疼痛因子的靶向制剂的区域。



1. 制备对已经被诊断为患有肌肉骨骼疼痛的患者实施医学操作的靶向制剂的方法,其特征在于:

基于肌肉骨骼疼痛诊断,制备一定量的与递送组件组合的靶向制剂,所述递送组件设置为使得所述靶向制剂递送至所述患者的椎间盘区域,其中所述靶向制剂的特征在于,当被递送至椎间盘区域时,差异性结合与肌肉骨骼疼痛来源相关的该椎间盘部位的疼痛因子;以及

设置成像系统和治疗能量递送系统中至少之一,其设置为能够对所述椎间盘区域成像或将能量递送至所述椎间盘区域;以及

其中,当所述靶向制剂被递送至所述患者的椎间盘区域时,其特征还在于增强下述至少之一:(i) 当所述成像系统以对所述椎间盘区域成像的设置运作时,经所述成像系统,所述肌肉骨骼疼痛来源在所述部位的诊断性定位以及(ii) 当所述治疗能量递送系统以将能量递送至所述椎间盘区域的设置运作时,经所述治疗能量递送系统,所述肌肉骨骼疼痛来源在所述部位的选择性组织治疗;

其中所述疼痛因子包括组织坏死因子- α ;以及

其中所述靶向制剂是组织坏死因子- α 的结合剂。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征还在于:

一定量的经标记以致包含靶向标记物的靶向制剂,所述靶向标记物被设置成用于递送至所述患者,并且特征在于差异性结合并标记与所述部位的所述肌肉骨骼疼痛来源相关的疼痛因子;以及

所述靶向标记物被设置成,通过所述靶向标记物被递送至所述患者的椎间盘区域时,将所述疼痛因子与所述靶向标记物结合在一起,在所述部位人工标记所述疼痛因子。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述疼痛因子包括组织坏死因子- α 及其结合剂的偶联物,且靶向制剂包括偶联物的结合剂。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述靶向制剂是组织坏死因子- α 阻断剂。

5. 如权利要求2所述的方法,还包括:被设置成利用包括磷光体成像板的成像工具对所述标记的疼痛因子进行成像的成像系统。

6. 如权利要求2所述的方法,还包括:其中所述靶向制剂包括MRI对比剂,以及还包括MRI成像系统,其被设置为用于对结合于所述疼痛因子的浓度增加的MRI对比剂的区域进行成像;或者其中所述靶向制剂包括超声对比剂,以及还包括超声成像系统,其被设置成对结合于所述疼痛因子的浓度增加的超声对比剂的区域进行超声成像;或者其中所述靶向制剂包括放射显像对比剂,以及还包括X射线系统,其被设置成利用X射线对结合于所述疼痛因子的浓度增加的放射显像对比剂的区域进行成像。

7. 如权利要求2所述的方法,还包括:

制备用于递送至机体的第一结合剂,其中所述第一结合剂适于结合第一疼痛因子;

其中制备所述靶向制剂用于在所述第一结合剂被递送至所述机体并结合于所述第一疼痛因子后递送至所述患者的机体;和

其中,当被递送到所述椎间盘区域时,所述靶向制剂的特征在于,结合位于所述第一结合剂和所述第一疼痛因子的结合性组合的位点;以及

其中所述第一结合剂包括具有特征在于结合所述第一疼痛因子的第一结合位点和特

征在于结合所述靶向制剂的第二结合位点的双特异性抗体。

8. 如权利要求 2 所述的方法,还包括下述的组合:

成像系统,其被设置为可操作地对区域进行成像,所述区域具有所述肌肉骨骼疼痛来源经在所述部位选择性结合所述疼痛因子的所述靶向制剂而在所述部位的诊断性定位;以及

治疗系统,其设置为可操作地以局限的方式对结合所述疼痛因子的靶向制剂局部成像的部位实施治疗性操作。

9. 如权利要求 8 所述的方法,其中将所述治疗系统被设置为,可操作地缓解所述部位疼痛的产生或传播,通过以运作模式设置成消融所述部位的至少一条神经和/或将至少一种治疗性化学品递送至所述部位。

10. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述治疗系统包括:

能量递送系统,其设置成可操作地以局限的方式将治疗剂量的能量递送至所述部位。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中所述能量递送系统设置成用所述能量消融所述部位的至少一条神经。

12. 如权利要求 10 所述的方法,其中所述能量递送系统设置成将超声能量递送至所述部位。

13. 如权利要求 10 所述的方法,其中所述能量递送系统设置成以定向方式从第二部位局部递送所述能量至所述部位。

14. 如权利要求 10 所述的方法,其中:

所述治疗系统包括超声递送组件,所述超声递送组件被设置成可操作地以定向方式将超声能量从第二部位递送至所述部位;以及

所述第二部位在所述患者体外,以及

所述超声能量被设置成经高强度聚焦超声(HIFU)递送,所述高强度聚焦超声适于将所述超声能量聚焦于所述部位。

15. 如权利要求 13 所述的方法,其中:

所述第二部位临近所述患者体内的所述部位;和

所述治疗系统包括超声递送组件,所述超声递送组件包括定向超声探针,所述超声递送组件被设置成可操作地从第二部位经所述定向超声探针递送超声能量;以及

其中所述第二部位临近椎间盘,并且确定的接受所述定向超声治疗的所述部位在椎间盘内。

16. 如权利要求 10 所述的方法,其中:

治疗系统被设置成可操作地递送所述治疗剂量的能量,所述治疗剂量的能量包括热能、电能、微波能或光能。

17. 如权利要求 16 所述的方法,还包括与电能源偶联的射频探针,以便将所述系统设置为可操作地经由所述射频探针递送所述治疗剂量的电能。

18. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述椎间盘区域部位位于小于或等于所述椎间盘环状面一半或四分之一内的组织区域。

19. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

制备所述靶向制剂,用于以局限的方式递送至所述部位。

20. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述靶向制剂是使用局部注射组件注射入与所述部位相关的组织区域。

21. 如权利要求 1 所述的方法,其中:

制备所述靶向制剂用于全身递送至所述患者。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述靶向制剂用于递送至所述患者的全身血液循环、胃肠系统或呼吸系统中。

23. 如权利要求 2 所述的方法,其中:

制备所述靶向制剂用于以下述方式递送至所述患者,所述方式的特征在于,通过所述靶向制剂被递送至所述患者时,将所述疼痛因子与所述靶向制剂结合,允许在多个所述部位人工标记所述疼痛因子;以及

提供成像工具,所述成像工具被设置成可操作地对所述靶向制剂或所述标记的疼痛因子中至少之一进行成像,并且以足以区分所述多个部位中一个部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近所述多个部位中另一部位的第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式进行。

24. 如权利要求 23 所述的方法,还包括:

至少一种治疗系统,其被设置成可操作地以局限性方式对所述靶向标记的疼痛因子局部或选择性成像的各部位实施治疗性操作。

25. 如权利要求 2 所述的方法,还包括:

能量递送系统,其被设置成且可操作地当将所述靶标制剂递送至所述患者时,以足以治疗一个或多个与差异性结合的疼痛因子相关的区域的方式,将能量递送至所述患者。

26. 如权利要求 2 所述的方法,还包括:

能量递送系统;

其中所述能量递送系统被设置成且可操作地将能量递送至所述患者;和

其中所述一定量的靶向制剂的特征还在于含有第一浓度的所述差异性结合的疼痛因子的组织区域相对于具有较低浓度的所述差异性结合的疼痛因子的其他区域,当递送能量时,对所述能量表现差异性和选择性的治疗反应。

27. 如权利要求 1 所述的方法,特征还在于:

提供包括能量递送组件的治疗装置组件,所述能量递送组件被设置成且可操作地以局限性方式递送治疗剂量的能量,所述方式对与所述椎间盘相关的部位是分离的。

28. 如权利要求 27 所述方法,其中:

所述能量递送组件被设置成且可操作地递送至所述患者的所述部位或临近所述部位的位置。

29. 如权利要求 27 所述方法,还包括:

被设置成且可操作地将所述能量递送组件递送至所述部位的引导器。

30. 如权利要求 29 所述方法,其中所述引导器包括针组件。

31. 如权利要求 1 所述的方法:

其中所述靶向制剂包括物质,所述物质对位于所述椎间盘区域所述部位的疼痛因子具有优先的结合亲和性,从而足以相对于所述椎间盘区域内的其他结构优先结合所述疼痛因子,并使得所述物质在所述椎间盘区域的第一部分中以较高浓度累积,所述第一部分包括

所述第一部位且具有比所述区域内其他部分较高量的疼痛因子 ;和

包括设置成且可操作地以下述方式将能量递送至所述区域的能量递送系统,即在将所述物质递送至所述区域之后,相对于所述其他部分选择性治疗所述第一部分的部位,并使得所述区域内的疼痛减轻的方式。

32. 如权利要求 1 或 31 所述的方法,其中所述靶向制剂包括物质,所述物质包括 :金属 ;或纳米颗粒 ;或抗体 ;或抗体和与所述抗体相联的金属。

33. 如权利要求 32 所述的方法,其中所述金属是金。

34. 如权利要求 32 所述的方法,其中所述纳米颗粒为金纳米颗粒。

35. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述区域包括脊椎的至少一部分。

36. 如权利要求 1 所述的方法,其中 :

所述靶向制剂被设置成可操作地递送至至少第一椎间盘区域,所述第一椎间盘区域包括所述部位和至少一不同于所述第一椎间盘区域的其他椎间盘区域 ;

所述第一区域包括沿所述脊椎的至少一个椎间盘水平的至少一个区 ;和

所述至少一其他区域包括沿所述脊椎的至少一个其他椎间盘水平的至少一个区。

37. 如权利要求 36 所述的方法,其中所述第一区域包括椎间盘或椎体或椎体终板的至少一部分。

38. 如权利要求 31 所述的方法,还包括 :

被设置成且可操作地以下述方式对所述区域进行成像的成像系统 :即以足以区分不同浓度所述物质之间空间关系,以便相对于所述椎间盘区域内的所述其他部分鉴定所述第一部分的所述部位的方式。

39. 如权利要求 31 所述的方法,其中 :

所述能量递送系统被设置成以下述方式将能量主要递送至所述第一部分,即足以使用能量相对于所述其他部分差异性治疗所述第一部分的局限性的方式。

40. 如权利要求 1 所述方法,其中 :

制备所述靶向制剂,用于以鉴定所述椎间盘区域为所述患者机体的疼痛区域的方式诊断所述患者后,递送至所述患者。

41. 如权利要求 1 所述方法,其中 :

在制备递送至所述患者的所述靶向制剂前,所述部位未被诊断为包括癌细胞。

42. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件。

43. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件,且所述治疗装置组件适于消融骨骼内的且与所述部位显现的所述标记的疼痛因子有关的疼痛相关的骨内神经。

44. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过椎体骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至与椎体神经相关的所述椎体内的位置的针组件,且其中所述治疗装置组件被设置成且可操作地从所述位置消融所述椎体神经。

45. 如权利要求 29 所述的方法,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件,其中所述治疗装置组件包括射频电流消融组件,其中所述 RF 电流消融组件包括第一电极和第二电极,所述第一电极和

第二电极适于定位于适于跨越至少部分椎体神经的第一和第二位置,其中所述 RF 电流消融组件被设置成且可操作地在所述第一和第二电极之间递送足以在所述第一和第二位置之间消融神经组织的 RF 电流,且其中所述 RF 电流消融组件包括具有延长体的递送探针,所述延长体以双极导联组件配置带有所述第一和第二电极。

46. 被设置成用于诊断或治疗患者机体内椎间盘区域部位的肌肉骨骼疼痛来源的医疗产品系统,所述系统包括:

经标记以致包括靶向标记物的靶向制剂,所述靶向标记物的特征在于,当被递送至所述患者机体时,差异性结合并标记与所述部位的肌肉骨骼疼痛来源相关的疼痛因子;

靶向制剂递送组件,其设置为可操作地使得将所述靶向标记物递送至所述患者;以及

(a) 和 (b) 中至少之一:(a) 成像系统,其设置为可操作地以足以选择性区分所述部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近所述部位的第二组织部位中第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式,对所述靶向标记物或所述标记的疼痛因子中至少之一进行成像,和 (b) 治疗装置组件,其设置为可操作地以局限性方式提供治疗,所述方式与包含所述标记的疼痛因子的部位是分离的;

其中所述疼痛因子包括组织坏死因子- α ;以及

其中所述靶向制剂是组织坏死因子- α 的结合剂。

47. 用于对患者实施医学操作的包含靶向制剂的医疗产品系统,所述靶向制剂经制备用于剂量递送至被诊断为患有肌肉骨骼疼痛的患者,其特征在于:

靶向制剂递送组件,其被设置成并可操作地使所述靶向制剂递送至所述患者的椎间盘区域;以及

当经所述靶向制剂递送组件递送到所述椎间盘区域时,所述靶向制剂的特征在于,以增强下述至少之一的特有方式差异性结合所述椎间盘区域部位的与所述肌肉骨骼疼痛相关的疼痛因子:(i) 所述肌肉骨骼疼痛来源在所述骨骼区域内部位的诊断性定位以及 (ii) 对所述部位的肌肉骨骼疼痛来源的选择性组织治疗,所述部位含有响应递送至含有所述部位的椎间盘区域的能量的结合的疼痛因子;

其中所述疼痛因子包括组织坏死因子- α ;以及

其中所述靶向制剂是组织坏死因子- α 的结合剂。

48. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其特征还在于:

一定量的经标记以致包含靶向标记物的靶向制剂,所述靶向标记物被设置成用于递送至所述患者,并且特征在于差异性结合并标记与所述部位的所述肌肉骨骼疼痛来源相关的疼痛因子;以及

所述靶向标记物被设置成,通过所述靶向标记物被递送至所述患者的椎间盘区域时,将所述疼痛因子与所述靶向标记物结合在一起,在所述部位人工标记所述疼痛因子。

49. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中所述疼痛因子为组织坏死因子- α 及其结合剂的偶联物,其中所述的靶向制剂包括偶联物的结合剂。

50. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中所述靶向制剂为组织坏死因子- α 阻断剂。

51. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,还包括:被设置成利用包括磷光体成像板的成像工具对所述标记的疼痛因子进行成像的成像系统。

52. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中所述靶向制剂包括 MRI 对比剂,以及还包括 MRI 成像系统,其被设置为用于对结合于所述疼痛因子的浓度增加的 MRI 对比剂的区域进行成像;或者其中所述靶向制剂包括超声对比剂,以及还包括超声成像系统,其被设置成对结合于所述疼痛因子的浓度增加的超声对比剂的区域进行超声成像;或者其中所述靶向制剂包括放射显像对比剂,以及还包括 X 射线系统,其被设置成利用 X 射线对结合于所述疼痛因子的浓度增加的放射显像对比剂的区域进行成像。

53. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,还包括:

制备用于递送至机体的第一结合剂,其中所述第一结合剂适于结合第一疼痛因子;

其中制备所述靶向制剂用于在所述第一结合剂被递送至所述机体并结合于所述第一疼痛因子后递送至所述患者的机体;和

其中,当被递送到所述椎间盘区域时,所述靶向制剂的特征在于,结合位于所述第一结合剂和所述第一疼痛因子的结合性组合的位点;以及

其中所述第一结合剂包括具有特征在于结合所述第一疼痛因子的第一结合位点和特征在于结合所述靶向制剂的第二结合位点的双特异性抗体。

54. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,还包括下述的组合:

成像系统,其被设置为可操作地对区域进行成像,所述区域具有所述肌肉骨骼疼痛来源经在所述部位选择性结合所述疼痛因子的所述靶向制剂而在所述部位的诊断性定位;以及

治疗系统,其设置为可操作地以局限的方式对结合所述疼痛因子的靶向制剂局部成像的部位实施治疗性操作。

55. 如权利要求 54 所述的产品系统,其中将所述治疗系统被设置为,可操作地缓解所述部位疼痛的产生或传播,通过以运作模式设置成消融所述部位的至少一条神经和/或将至少一种治疗性化学品递送至所述部位。

56. 如权利要求 54 所述的产品系统,其中所述治疗系统包括:

能量递送系统,其设置成以局限的方式将治疗剂量的能量递送至所述部位。

57. 如权利要求 56 所述的产品系统,其中所述能量递送系统设置成用所述能量消融所述部位的至少一条神经。

58. 如权利要求 56 所述的产品系统,其中所述能量递送系统设置成将超声能量递送至所述部位。

59. 如权利要求 56 所述的产品系统,其中所述能量递送系统设置成以定向方式从第二部位局部递送所述能量至所述部位。

60. 如权利要求 56 所述的产品系统,其中:

所述治疗系统包括超声递送组件,所述超声递送组件被设置成以定向方式将超声能量从第二部位递送至所述部位;以及

所述第二部位在所述患者体外,以及

所述超声能量被设置成经高强度聚焦超声(HIFU)递送,所述高强度聚焦超声适于将所述超声能量聚焦于所述部位。

61. 如权利要求 56 所述的产品系统,其中:

所述第二部位临近所述患者体内的所述部位;和

所述治疗系统包括超声递送组件,所述超声递送组件包括定向超声探针,所述超声递送组件被设置成可操作地经所述定向超声探针递送超声能量;以及

其中所述第二部位临近椎间盘,并且确定的接受所述定向超声治疗的所述部位在椎间盘内。

62. 如权利要求 56 所述产品系统,其中:

治疗系统被设置成可操作地递送所述治疗剂量的能量,所述治疗剂量的能量包括热能、电能、微波能或光能。

63. 如权利要求 62 所述产品系统,还包括与电能源偶联的射频探针,以便将所述系统设置为可操作地经由所述射频探针递送所述治疗剂量的电能。

64. 如权利要求 46 或 47 所述产品系统,其中所述椎间盘区域部位位于小于或等于所述椎间盘环状面一半或四分之一内的组织区域。

65. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中:

制备所述靶向制剂,用于以局限的方式递送至所述部位。

66. 如权利要求 65 所述产品系统,其中所述靶向制剂是使用局部注射组件注入与所述部位相关的组织区域。

67. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中:

制备所述靶向制剂用于全身递送至所述患者。

68. 如权利要求 67 所述产品系统,其中所述靶向制剂用于递送至所述患者的全身血液循环、胃肠系统或呼吸系统中。

69. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中:

制备所述靶向制剂用于以下述方式递送至所述患者,所述方式的特征在于,通过所述靶向制剂被递送至所述患者时,将所述疼痛因子与所述靶向制剂结合,允许在多个所述部位人工标记所述疼痛因子;以及

提供成像工具,所述成像工具被设置成可操作地对所述靶向制剂或所述标记的疼痛因子中至少之一进行成像,并且以足以区分所述多个部位中一个部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近所述多个部位中另一部位的第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式进行。

70. 如权利要求 69 所述的产品系统,还包括:

至少一种治疗系统,其被设置成可操作地以局限性方式对所述靶向标记的疼痛因子局部或选择性成像的各部位实施治疗性操作。

71. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,还包括:

能量递送系统,其被设置成且可操作地当将所述靶标制剂递送至所述患者时,以足以治疗一个或多个与差异性结合的疼痛因子相关的区域的方式,将能量递送至所述患者。

72. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,还包括:

能量递送系统;

其中所述能量递送系统被设置成且可操作地将能量递送至所述患者;和

其中所述一定量的靶向制剂的特征还在于含有第一浓度的所述差异性结合的疼痛因子的组织区域相对于具有较低浓度的所述差异性结合的疼痛因子的其他区域,当递送能量时,对所述能量表现差异性和选择性的治疗反应。

73. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,特征还在于:

提供包括能量递送组件的治疗装置组件,所述能量递送组件被设置成且可操作地以局限性方式递送治疗剂量的能量,所述方式对与所述椎间盘相关的部位是分离的。

74. 如权利要求 73 所述的产品系统,其中:

所述能量递送组件被设置成且可操作地递送至所述患者的所述部位或临近所述部位的位置。

75. 如权利要求 73 所述的产品系统,还包括:

被设置成且可操作地将所述能量递送组件递送至所述部位的引导器。

76. 如权利要求 75 所述的产品系统,

其中所述引导器包括针组件。

77. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统:

其中所述靶向制剂包括物质,所述物质对位于所述椎间盘区域所述部位的疼痛因子具有优先的结合亲和性,从而足以相对于所述椎间盘区域内的其他结构优先结合所述疼痛因子,并使得所述物质在所述椎间盘区域的第一部分中以较高浓度累积,所述第一部分包括所述第一部位且具有比所述区域内其他部分较高量的疼痛因子;和

包括设置成且可操作地以下述方式将能量递送至所述区域的能量递送系统,即在将所述物质递送至所述区域之后,相对于所述其他部分选择性治疗所述第一部分的部位,并使得所述区域内的疼痛减轻的方式。

78. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中所述靶向制剂包括物质,所述物质包括:金属;或纳米颗粒;或抗体;或抗体和与所述抗体相联的金属。

79. 如权利要求 78 所述的产品系统,其中所述金属是金。

80. 如权利要求 78 所述的产品系统,其中所述纳米颗粒为金纳米颗粒。

81. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中所述区域包括脊椎的至少一部分。

82. 如权利要求 46 或 47 所述的产品系统,其中:

所述靶向制剂被设置成可操作地递送至至少第一椎间盘区域,所述第一椎间盘区域包括所述部位和至少一不同于所述第一椎间盘区域的其他椎间盘区域;

所述第一区域包括沿所述脊椎的至少一个椎间盘水平的至少一个区;和

所述至少一其他区域包括沿所述脊椎的至少一个其他椎间盘水平的至少一个区。

83. 如权利要求 82 所述的产品系统,其中所述第一区域包括椎间盘或椎体或椎体终板的至少一部分。

84. 如权利要求 77 所述的产品系统,还包括:

被设置成且可操作地以下述方式对所述区域进行成像的成像系统:即以足以区分不同浓度所述物质之间空间关系,以便相对于所述椎间盘区域内的所述其他部分鉴定所述第一部分的所述部位的方式。

85. 如权利要求 77 所述的产品系统,其中:

所述能量递送系统被设置成以下述方式将能量主要递送至所述第一部分,即足以使用能量相对于所述其他部分差异性治疗所述第一部分的局限性的方式。

86. 如权利要求 75 所述的产品系统,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件。

87. 如权利要求 75 所述的产品系统,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件,且所述治疗装置组件适于消融骨骼内的且与所述部位显现的所述标记的疼痛因子有关的疼痛相关的骨内神经。

88. 如权利要求 75 所述的产品系统,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过椎体骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至与椎体神经相关的所述椎体内的位置的针组件,且其中所述治疗装置组件被设置成且可操作地从所述位置消融所述椎体神经。

89. 如权利要求 75 所述的产品系统,其中所述引导器包括被设置成且可操作地通过骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至所述骨骼内的位置的针组件,其中所述治疗装置组件包括射频电流消融组件,其中所述 RF 电流消融组件包括第一电极和第二电极,所述第一电极和第二电极适于定位于适于跨越至少部分椎体神经的第一和第二位置,其中所述 RF 电流消融组件被设置成且可操作地在所述第一和第二电极之间递送足以在所述第一和第二位置之间消融神经组织的 RF 电流,且其中所述 RF 电流 消融组件包括具有延长体的递送探针,所述延长体以双极导联组件配置带有所述第一和第二电极。

90. 如权利要求 82 所述的产品系统,其中所述第一区域包括单个椎间盘。

91. 如权利要求 82 所述的产品系统,其中所述第一区域的区包括面关节。

92. 如权利要求 82 所述的产品系统,其中所述第一区域的区包括横突。

93. 如权利要求 1 的方法,其中所述组织坏死因子- α 的结合剂是组织坏死因子- α 的抗体。

94. 如权利要求 46 或 47 的产品系统,其中所述组织坏死因子- α 的结合剂是组织坏死因子- α 的抗体。

用于疼痛成像治疗的系统和方法

[0001] 相关申请的交互引用

[0002] 本专利申请要求 2005 年 9 月 21 日提交的序列号 60/719,670 的美国临时专利申请和 2005 年 12 月 15 日提交的序列号 60/750,990 的美国临时专利申请的优先权,通过引用将它们整体并入本申请。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的陈述

[0004] 不适用

[0005] 通过引用并入以光盘递交的材料

[0006] 不适用

[0007] 受著作权保护的材料的通告

[0008] 本专利文件的一部分材料受美国和其他国家著作权法的著作权保护。由于专利文件或专利公开内容任一者的影印本复制品是可在美国专利和商标局公开获得的文件或记录,著作权所有者对其无异议,但在其他方面无论如何保留所有著作权。由此,著作权所有者不免除使该专利文件保密的其任何权利,包括但不限于根据 37C.F.R. § 1.14 的其权利。

[0009] 发明背景

[0010] 发明领域

[0011] 本发明总体上涉及骨骼关节相关组织的成像。更特别地,其涉及使用标记的标志物和相关的成像工具来鉴定和 / 或表征与肌肉骨骼疼痛相关的局部因子。

[0012] 背景技术

[0013] 在美国,慢性背部疼痛(即通常持续超过 12 周)是最常见且花费最昂贵的非致死性病症之一,并被认为是使 45 岁以下年龄的人残疾的最常见原因。估计患有慢性背部疼痛的人数超过总人数的 25%。每年,由于难治的背部疼痛,估计美国人群的约 3-4% 暂时性残疾,估计工作龄人群的约 1% 完全和永久残疾。医学上估计存在 1170 万患有慢性背部疼痛的患者。国家对于该常见性病症的残疾开支为每年 300-700 亿美元。有效治疗该常见性病症仍为医学上最大的尚未满足的临床需要之一。对于疼痛来源的正确诊断和定位在以靶向方式提供具有可预测的成功结果的这种治疗的关键途径方面还仍具有显著缺点。

[0014] 椎间盘退化的部位、方式以及程度的诊断通常用作驱动用于治疗背部疼痛的疗法的前驱工具。然而,这样的措施通常不具有足以对其中经受疼痛的退化的椎间盘内或周围的确切部位进行定位的特异性。另外,于椎间盘退化和背部疼痛之间并非总是可发现直接的对应关系。因此,现有的鉴定(且甚至定量)椎间盘解剖学的成像模式(例如 CT 或 MRI)并非总是有助于定位许多病例中的背部疼痛的来源。

[0015] 因此,仍存在对以客观、准确以及特异性鉴定和定位疼痛来源、特别是背部疼痛、更特别是低腰背部疼痛的新型成像模式的基本需要。特别是在以改进方式鉴定疼痛椎间盘和以改进、可预测、可依赖方式定位那些椎间盘内或周围的具体损伤部位或疼痛来源方面存在这样的需要,

发明内容

[0016] 因此,本发明的某些方面提供了更好地描述、诊断以及定位肌肉骨骼关节内和周围的疼痛来源的系统、物质组合物以及方法,且特别地,与背部疼痛有关的脊椎椎间盘内和周围的有益方式。

[0017] 在根据该方面应用的多种方式中,一种特别有益的方式涉及在背部疼痛区域局部人工标记物质,已知所述背部疼痛区域疑有疼痛产生和传播,例如在一个特别有益的实施例中的脊椎运动段,例如椎间盘、关节面以及椎体。

[0018] 根据该方式可单独或联合实施的两种特别有益的实施方案包括:(a) 标记神经,在特别有益的实施方案中为伤害感受器;以及(b) 标记刺激神经的化学因子;(c) 标记产生刺激神经的化学因子的细胞;以及(d) 标记通常接近神经的血管。

[0019] 除了这些方法提供的用于临床诊断的显著优点以外,在提供驱动治疗方法选择的新途径方面也认为它们非常有益。

[0020] 本发明的一方面是用于在患者部位实施与疼痛的局限性、活跃来源相关的医学操作的方法。该方法包括以基本增加成像工具对疼痛因子成像的能力的方式在所述部位人工标记疼痛因子。然后,标记的疼痛因子以下述方式进行标记,即足以选择性区分在所述部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和在临近所述部位的组织中的第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式。

[0021] 根据一种非常有益的方式,所述部位与骨骼关节相关。

[0022] 该方面的另一种方式还包括将基本靶向标记物递送至患者,所述标志物适于差异性结合并标记与所述部位的疼痛来源相关的疼痛因子。所述部位的所述疼痛因子通过使用靶向标记物结合所述疼痛因子而人工标记。

[0023] 根据一种实施方案,所述差异性结合包括特异性结合所述疼痛因子。

[0024] 根据另一种实施方案,所述差异性结合包括非特异性结合所述疼痛因子。

[0025] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括神经因子、炎症因子、细胞的因子或血管因子的至少之一或其组合。

[0026] 在一种更特别的方式中,所述疼痛因子包括神经因子。

[0027] 根据该方式的一种实施方案,所述神经因子包括与神经纤维或所述神经纤维相关细胞结构的至少之一相关的至少一种物质。

[0028] 在另一种实施方案中,所述神经因子包括与神经纤维相关的物质。根据一种特别有益的实施方案,所述物质特别与伤害性感受器相关。

[0029] 在另一种更特别的方式中,所述疼痛因子包括血管因子。

[0030] 根据该方式的一种实施方案,所述血管因子包括血管或血管相关的物质或结构的至少之一。

[0031] 在该方式的另一种实施方案中,所述血管因子包括与微血管相关的物质或结构。

[0032] 根据另一种更特别的方式,所述疼痛因子包括细胞的因子。

[0033] 根据该特别方式的一种实施方案,所述细胞的因子与产生至少一种炎症因子的细胞相关。

[0034] 在另一种实施方案中,所述细胞的因子与至少一种炎症因子相关。

[0035] 在另一种实施方案中,所述细胞的因子与活跃产生炎症因子的细胞相关。

[0036] 在另一种实施方案中,所述细胞的因子与被吸引至所述部位的第二疼痛因子的炎

症细胞类型相关。根据该实施方案的一种特别变化形式,所述炎症细胞包括淋巴细胞或巨噬细胞。

[0037] 根据另一种更特别的方式,所述疼痛因子包括炎症因子。

[0038] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括细胞因子。

[0039] 根据该方面的另一种方式,所述疼痛因子包括 P 物质或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0040] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 CGRP 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0041] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括受体酪氨酸激酶 A (TrkA) 或其类似物或其衍生物。

[0042] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 TrkA 结合剂或抗体。

[0043] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 TrkA 受体或其结合剂或其抗体。

[0044] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括神经生长因子 (NGF) 或其类似物或其衍生物。

[0045] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 NGF 结合剂或抗体。

[0046] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 NGF 拮抗剂或其类似物或其衍生物。

[0047] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 NGF 拮抗剂结合剂或抗 NGF 拮抗剂抗体。

[0048] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括神经结合剂或其抗体或其类似物或其衍生物。

[0049] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括蛋白基因产物 9.5 (PGP 9.5) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0050] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 SYN 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0051] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括外周蛋白或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0052] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括神经微丝 200kD (NF200) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0053] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括组织坏死因子- α (TNF- α) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0054] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 TNF- α 阻断剂或其结合剂或其抗体。

[0055] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括巨噬细胞迁移抑制因子 MIF 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0056] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括英夫利昔单抗 (infliximab) (因福利美) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0057] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 PECAM 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0058] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括 CD34 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0059] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 或其类似物

或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0060] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括白细胞介素或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0061] 根据该方式的一种实施方案,所述白细胞介素包括 IL-1 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0062] 根据另一种实施方案,所述白细胞介素包括 IL-6 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0063] 根据另一种实施方案,所述白细胞介素包括 IL-8 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0064] 根据该方面的另一种方式,所述疼痛因子包括前列腺素 E₂ (PGE₂) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0065] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括组织 pH 相关因子或其结合剂或其抗体。

[0066] 根据该方式的一种实施方案,所述标记的疼痛因子提示所述部位低于预定阈值的相对低的 pH。

[0067] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括组织 pO₂ 相关因子或其结合剂或其抗体。

[0068] 在根据该方式的一种实施方案中,所述标记的疼痛因子提示所述部位的相对低的 pO₂。

[0069] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括胶质细胞原纤维酸性蛋白 (GFAP) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0070] 根据另一种方式,所述疼痛因子包括突触核蛋白 (SYN) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0071] 根据该方面的另一种方式,所述靶向标记物包括神经因子、血管因子、细胞的因子、炎症因子的至少之一或其抗体。

[0072] 根据该方式的一种实施方案,所述靶向标记物包括神经因子或其结合剂或其抗体。

[0073] 在该实施方案的一种变化形式中,所述神经因子包括与神经纤维或所述神经纤维相关细胞结构的至少之一相关的至少一种物质或其抗体。

[0074] 在另一种变化形式中,所述神经因子包括神经纤维相关物质或其结合剂或其抗体。

[0075] 在另一种实施方案中,所述靶向标记物包括血管因子或其结合剂或其抗体。

[0076] 在该实施方案的一种变化形式中,所述血管因子包括血管结构相关物质或其结合剂或其抗体。

[0077] 在另一种变化形式中,所述血管因子包括微血管结构相关物质或其结合剂或其抗体。

[0078] 根据另一种实施方案,所述靶向标记物包括细胞的因子或其结合剂或其抗体。

[0079] 在一种变化形式中,所述细胞的因子与产生至少一种炎症因子或其结合剂或其抗体的细胞相关。

[0080] 在另一种变化形式中,所述细胞的因子与至少一种炎症因子或其结合剂或其抗体相关。

[0081] 在另一种变化形式中,所述细胞的因子与活跃产生炎症因子或其结合剂或其抗体的椎间盘细胞相关。

[0082] 在另一种变化形式中,所述细胞的因子与被吸引至所述部位的所述疼痛因子或其结合剂或其抗体的炎症细胞类型相关。

[0083] 根据该变化形式的一种特征,所述炎症细胞包括白细胞或其结合剂或其抗体。

[0084] 根据另一种实施方案,所述靶向标记物包括炎症因子或其结合剂或其抗体。

[0085] 在该实施方案的一种变化形式中,所述炎症因子包括细胞因子或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0086] 根据该方面的另一种方式,所述靶向标记物包括 P 物质的结合剂或抗体。

[0087] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括降钙素基因相关肽 (CGRP) 的结合剂或抗体。

[0088] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 TrkA 抗体或结合剂。

[0089] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括神经生长因子 (NGF) 或其类似物或其衍生物。

[0090] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 NGF 结合剂或抗 NGF 抗体。

[0091] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 NGF 拮抗剂或其结合剂或其抗体。

[0092] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括抗 NGF 拮抗剂抗体或结合剂。

[0093] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括神经抗体或结合剂。

[0094] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 PGP 9.5,或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0095] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括外周蛋白的结合剂或抗体。

[0096] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括神经微丝 200kD (NF200) 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0097] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 TNF- α 或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0098] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 TNF- α 阻断剂。

[0099] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括英夫利昔单抗或其类似物或其衍生物或其结合剂或其抗体。

[0100] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 PECAM 结合剂或抗体。

[0101] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 CD34 结合剂或抗体。

[0102] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括白细胞介素结合剂或抗体。

[0103] 在该方式的一种实施方案中,所述白细胞介素结合剂或抗体包括 IL-1 结合剂或抗体。

[0104] 在该方式的另一种实施方案中,所述白细胞介素结合剂或抗体包括 IL-6 结合剂或抗体。

[0105] 在该方式的另一种实施方案中,所述白细胞介素结合剂或抗体包括 IL-8 结合剂或抗体。

[0106] 根据该方面的另一种方式,所述靶向标记物包括 PGE₂ 结合剂或抗体。

[0107] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括 MIF 结合剂或抗体。

- [0108] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括组织 pH 相关因子的抗体或结合剂。
- [0109] 根据该方式的一种实施方案,所述标记的疼痛因子提示所述部位低于预定阈值的相对低的 pH。
- [0110] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括组织 pO₂ 相关因子的抗体或结合剂。
- [0111] 根据该方式的一种实施方案,所述标记的疼痛因子提示所述部位的相对低的 pO₂。
- [0112] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括放射性物质。
- [0113] 根据该方式的一种实施方案,所述靶向标记物包括放射性标记的 TNF- α 抗体或其类似物或其衍生物。
- [0114] 根据另一种实施方案,所述靶向标记物包括放射性标记碘。在该实施方案的一种变化形式中,所述放射性标记碘包括 I-125。
- [0115] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括纳米颗粒。
- [0116] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括金。根据另一种方式,所述靶向标记物包括氧化铁。根据另一种方式,所述靶向标记物包括钆。
- [0117] 根据该方面的另一种方式,所述方法还包括使用包括磷光体成像板的成像工具对所述标记的疼痛因子进行成像。
- [0118] 根据另一种方式,所述方法包括使用 MRI 对所述标记的疼痛因子进行成像。
- [0119] 根据另一种方式,将第一结合剂递送至适于结合第一疼痛因子的机体。在所述第一结合剂结合所述第一疼痛因子之后,将所述靶向标记物递送至所述患者机体内。所述靶向标记物适于结合位于所述第一结合剂和所述第一疼痛因子的结合性组合的位点。
- [0120] 根据一种实施方案,所述第一结合剂包括双特异性抗体,所述双特异性抗体具有适于结合所述第一疼痛因子的第一结合位点和适于结合所述靶向标记物的第二结合位点。
- [0121] 根据另一种方式,所述靶向标记物包括结合于抗体的细胞,所述抗体具有适于结合所述疼痛因子的暴露的结合位点。
- [0122] 根据另一种方式,所述方法还包括以基本局限性方式对其中所述靶向标记的疼痛因子局部成像的部位实施治疗性操作。
- [0123] 在该方式的一种实施方案中,所述治疗性操作适于基本缓解所述部位疼痛的产生或传播。
- [0124] 根据另一种实施方案,所述治疗性操作适于基本消融所述部位的至少一条神经。
- [0125] 在另一种实施方案中,所述治疗性操作包括以基本局限性方式将至少一种治疗性化学品递送至所述部位。
- [0126] 在另一种实施方案中,所述治疗性操作包括以基本局限性方式将治疗剂量的能量递送至所述部位。
- [0127] 在该实施方案的一种变化形式中,所述治疗性操作还包括以治疗剂量的能量消融所述部位的至少一条神经。
- [0128] 在另一种变化形式中,所述治疗性操作还包括将超声能量递送至所述部位。在另一种变化形式中,所述方法还包括以定向方式将超声能量从第二部位局部递送至所述部位。在又一种变化形式中,所述第二部位在所述患者体外,且所述超声能量经适于将所述超声能量聚焦于所述部位的高强度聚焦超声 (HIFU) 递送。在又一种变化形式中,所述第二部位临近所述患者内的所述部位,且所述超声能量经定向超声探针递送。在该变化形式的又

一个特征中,所述第二部位临近椎间盘,接受所述定向超声治疗的所述部位在椎间盘内。

[0129] 根据该实施方案的另一种变化形式,所述治疗剂量的能量包括热能。

[0130] 根据另一种变化形式,所述治疗剂量的能量包括电能。在又一种变化形式中,所述方法包括经射频(RF)探针递送电能。

[0131] 根据另一种变化形式,所述治疗剂量的能量包括微波能。

[0132] 根据另一种变化形式,所述治疗剂量的能量包括光能。

[0133] 根据该方面的另一种方式,所述部位包括椎间盘的至少一部分。

[0134] 根据另一种方式,所述部位包括位于等于或小于椎间盘的全部环状面(circumference)的仅部分内的组织区域。

[0135] 在该方式的一种实施方案中,所述部分包括位于小于或等于所述椎间盘环状面一半内的组织区域。

[0136] 在该实施方案的一种变化形式中,所述部分包括位于小于或等于所述椎间盘环状面四分之一内的组织区域。

[0137] 根据本发明该方面的另一种方式,所述部位包括椎体相关的终板。

[0138] 根据另一种方式,所述部位包括面关节。

[0139] 根据另一种方式的该方面的方法包括以局限性方式将靶向标记物递送至所述部位。

[0140] 该方式的一种实施方案还包括使用局部注射组件将靶向标记物注射至所述部位相关组织的区域。

[0141] 另一种实施方案包括将所述靶向标记物全身递送至所述患者。

[0142] 另一种实施方案包括将靶向标记物注射至所述患者的全身血液循环中。

[0143] 另一种实施方案包括将靶向标记物递送至所述患者的胃肠系统。

[0144] 另一种方式包括通过使用递送至所述患者的所述靶向标记物结合所述疼痛因子来人工标记位于多个所述部位的所述疼痛因子。然后使用适于对所述靶向标记物或所述标记的疼痛因子中的至少之一进行成像的成像工具,且以足以区分多个所述部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近该多个所述部位的组织中第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式对所述标记的疼痛因子进行成像。

[0145] 根据该方式的一种实施方案,所述方法还包括以基本局限性方式对其中所述靶向标记的疼痛因子局部且选择性成像的各部位实施至少一种治疗性操作。

[0146] 本发明的另一方面包括用于治疗患者体内部位的疼痛的系统。该方面包括靶向标记物,所述靶向标记物适于结合并标记所述部位疼痛来源相关的疼痛因子。还包括递送组件,其适于将所述靶向标记物递送至所述患者。还包括在该系统中的成像系统适于对所述靶向标记物或所述标记的疼痛因子中的至少之一进行成像,且以足以选择性区分所述部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近所述部位的组织中的第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式。治疗装置组件也包括在内,并适于以基本局限性方式对所述部位提供治疗,所述方式基本上是分离的。

[0147] 根据该方面的一种方式,所述靶向标记物适于结合并标记骨骼关节疼痛相关的疼痛因子,且所述部位与至少一处骨骼关节相关。

[0148] 根据一种实施方案,所述治疗装置组件包括适于以基本局限性方式递送治疗剂量

的能量至所述骨骼关节相关部位,所述方式基本上是分离的。

[0149] 根据另一种实施方案,所述能量递送组件适于被递送至所述患者的位于或临近所述部位的位置。

[0150] 根据另一种实施方案,在所述系统中提供了引导器,所述引导器适于将所述能量递送组件递送至所述部位。

[0151] 在该实施方案的一种变化形式中,所述引导器包括针组件。这可以提供另外的特征,因为所述针组件适于沿骨骼前行并递送所述治疗装置组件至骨骼内的位置。根据另一个特征,所述治疗装置组件可以适于消融所述骨骼内的且与疼痛相关的骨内神经,所述疼痛与所述部位观察到的标记的疼痛因子有关。在另一个有益特征中,所述针组件适于沿椎体的骨骼前行并将所述治疗装置组件递送至椎体神经相关的椎体内的位置,且所述治疗装置组件适于从所述位置消融所述椎体神经。

[0152] 根据该方面的另一种方式,所述治疗装置组件包括射频(RF)电流消融组件。

[0153] 在一种实施方案中,所述 RF 电流消融组件包括第一电极和第二电极,所述第一电极和第二电极适于定位于适于跨在至少部分所述椎体神经上的第一和第二位置。所述 RF 电流消融组件适于在所述第一和第二电极之间递送足以消融所述第一和第二位置之间的神经组织的所述 RF 电流。

[0154] 根据该实施方案的一种变化形式,所述 RF 电流消融组件包括具有延长体的递送探针,所述延长体携带按双极导联组件布置的所述第一和第二电极。

[0155] 根据该实施方案的另一种方式,所述靶向标记物适于结合并标记疼痛因子,所述疼痛因子包括神经因子、血管因子、细胞的因子、炎症因子或其抗体中的至少之一。

[0156] 应理解下文提供的其他更具体的特别有益方式涉及所述的该方面。特别地,该方面的其他方式包括用于上述本发明方法方面的所述疼痛因子和靶向标记物的各有益实例。

[0157] 根据另一种方式,所述系统还包括成像工具,所述成像工具适于以下述方式对所述标记的疼痛因子进行成像,即足以区分疼痛相关部位的第一浓度和临近所述部位并与所述部位较弱的疼痛相关的第二部位的第二浓度的方式。

[0158] 本发明的另一方面是在患者组织区域相关部位对疼痛的局限性、活跃来源进行成像和鉴定的方法,所述患者组织区域例如在特别有益其他方式中的患者的骨骼关节,以及在其他有益的更为详细的方式中的患者的脊椎关节。该方法包括将适于差异性结合并标记疼痛因子的基本靶向标记物递送至所述患者。通过使用递送至所述患者的靶向标记物结合所述疼痛因子来人工标记驻留在所述部位的疼痛因子。使用适于对所述标记物或所述标记的疼痛因子中的至少之一进行成像的成像工具,且以足以区分所述部位的第一浓度的所述标记的疼痛因子和临近所述部位的组织中的第二浓度的所述标记的疼痛因子的方式对所述标记的疼痛因子进行成像。

[0159] 根据该方面的各种方式,所述疼痛因子可以与神经纤维、神经纤维相关物质、血管、血管相关物质、活跃产生至少一种炎症因子的细胞、被吸引至炎症因子或其他疼痛因子的细胞,或化学炎症因子的至少之一或其组合相关。

[0160] 本发明的另一方面是用于鉴定或表征骨骼关节相关组织性质的系统。该方面可以进一步包括本文所示或描述的各种方面、方式、实施方案、变化形式或特征或其组合中的任何一种或多种。

[0161] 根据该方面的一种方式,所述系统适于提供提示椎间盘的至少一部分的性质的程度的信息。

[0162] 另一方面是用于鉴定或表征患者骨骼关节相关组织性质的系统。这包括标记疼痛因子、神经因子、血管因子、细胞的因子或炎症因子的至少之一。或者,所述系统可以包括前述的一种或多种的组合。

[0163] 根据该方面的一种方式,所述信息与椎间盘的至少一部分的性质的程度相关。

[0164] 本发明的另一方面是用于表征椎间盘的至少一部分的关于所述椎间盘的性质(例如特别是与疼痛或退化有关的性质)的程度的系统。该系统包括标记标志物递送系统和标记标志物成像系统。所述标记标志物成像系统提供了可用于至少部分提示性质程度的信息。

[0165] 根据上述方面和方式的另一种实施方案,所述各系统分别适于产生基于所述椎间盘纤维环部分或髓核部分任一者或二者的信息。

[0166] 根据另一种实施方案,所述系统适于表现与所标记的因子的空间浓度有关的地理特征,且部分地理特征提供了信息。

[0167] 根据另一种实施方案,所述信息适于区分所述椎间盘退化的程度。根据另一种非常有益的实施方案,所述信息适于通过参考 Thompson 等级区分退化的程度。

[0168] 根据另一种实施方案,所述性质包括至少一种疼痛或至少一种疼痛相关因子。

[0169] 根据另一种实施方案,所述信息与一种或多种疼痛因子的浓度比例相关。

[0170] 根据另一种实施方案,所述信息与次级或其他间接物质的存在相关,所述次级或其他间接物质通常(尽管间接)与其他更为直接的疼痛因子的存在非常相关。

[0171] 根据另一种实施方案,所述信息与椎间盘的至少一种化学组分相关。

[0172] 根据另一种实施方案,所述性质包括所述椎间盘的脱水程度、所述椎间盘的蛋白聚糖基质降解程度以及胶原基质降解程度中的至少之一。

[0173] 根据另一种实施方案,所述系统还包括适于产生所述信息的放射性标记成像系统。

[0174] 本发明的另一方面是用于鉴定或表征骨骼关节相关组织性质的方法。本文所述的上述方法方面、方式、实施方案、变化形式或特征或其组合中的一种或多种可用于促进该方法。

[0175] 该方面的又一种方式还包括提供提示椎间盘的至少一部分的性质的程度的信息。

[0176] 另一方面是用于鉴定或表征患者骨骼关节相关组织性质的方法,包括下列步骤中的至少之一:标记所述组织中的疼痛因子;对所述组织中的所述标记的疼痛因子进行成像;对具有不同浓度的所述标记的疼痛因子的不同成像区域进行比较;基于所述比较对疼痛因子的存在增加的部位进行鉴定;以及基于所述鉴定使用局部治疗模式治疗所述部位。或者可使用前述的一种或多种的组合。

[0177] 该方面的一种方式包括基于所述信息确定椎间盘的至少一部分的性质的程度。

[0178] 本发明的另一方面是用于表征椎间盘的至少一部分的其性质的程度的方法,包括使用信号成像系统捕获与所述部分有关的信号。所述信号成像系统提供了至少部分提示所述性质的程度的信息。

[0179] 根据方才所述的各种方法方面和方式的一种实施方案,所产生的信息是基于所述

椎间盘的纤维环部分或髓核部分的任一者或二者。

[0180] 在另一种实施方案中,显示了与所述标记的疼痛因子的存在相关的曲线,且其中所述曲线的一部分提供所述信息。

[0181] 另一种实施方案包括基于所述信息区分所述椎间盘的退化程度。又一种实施方案包括基于所述信息区分 Thompson 等级相关的所述椎间盘的退化程度。

[0182] 另一种实施方案包括基于所述信息使所述椎间盘与疼痛的程度或与疼痛有关的至少一种因子相关。

[0183] 根据另一种实施方案,所述信息与所成像的信号幅度的比率相关,所述比率对应于给定面积或体积的组织中标记的疼痛因子的数量。

[0184] 根据另一种实施方案,所述信息与细胞因子、其前体物质、其类似物或其衍生物或其代谢物或其降解产物有关。

[0185] 根据另一种实施方案,所述信息与椎间盘的至少一种化学组分相关。

[0186] 根据另一种实施方案,所述性质与所述椎间盘的脱水程度、所述椎间盘蛋白聚糖基质降解程度以及胶原基质降解程度中的至少之一相关。

[0187] 另一种实施方案包括至少部分使用放射成像系统产生所述信息。

[0188] 另一方面是用于制备对患者实施医学操作的系统的方法,所述方法包括:诊断患有疼痛的患者,并基于所述诊断,制备用于递送至所述患者的一定量的靶向制剂。所述制备量的靶向制剂被设置成以适于增强下述至少之一的方式差异性结合所述疼痛相关的疼痛因子:(i) 所述疼痛的诊断性定位以及(ii) 在区域内的选择性组织治疗,所述区域与响应递送至所述区域的能量的结合的疼痛因子相关。

[0189] 另一方面是用于对患者实施医学操作的系统,所述系统包括:治疗量的靶向制剂,所述靶向制剂经制备用于递送至诊断患有疼痛的患者并被设置成以适于增强下述至少之一的方式差异性结合所述疼痛相关的疼痛因子:(i) 所述疼痛的诊断性定位以及(ii) 对部位的选择性组织治疗,所述部位包含响应递送至区域的能量的结合的疼痛因子,所述区域包含所述部位。

[0190] 另一方面是用于选择性治疗患者疼痛相关的一个或多个组织区域的方法,所述方法包括:将设置成差异性结合所述疼痛相关的疼痛因子的靶向制剂递送至所述患者;使得所递送的靶向制剂差异性结合所述疼痛因子以形成差异性结合的疼痛因子;以及以差异性治疗与所述差异性结合的疼痛因子相关的一个或多个区域的方式将能量递送至患者。

[0191] 另一方面是用于选择性治疗与患者疼痛相关的一个或多个组织区域的系统,所述系统包括:一定量的靶向制剂;以及被设置成将能量递送至所述患者的能量递送系统。所述量的靶向制剂被设置成用于递送至患者并以下述方式差异性结合与所述疼痛相关的疼痛因子,即使得含有第一浓度的所述差异性结合的疼痛因子的组织区域相对于具有较低浓度的所述差异性结合的疼痛因子的其他区域表现差异性和选择性的治疗反应的方式。

[0192] 认为本文所述的各方面、方式、实施方案、变化形式或特征是独立有益的,而不需要与其他的组合。然而,也认为其进一步的组合和亚组合也是本发明的有益的独立方面。例如,在本文描述与下文一方面有关的特别方式、实施方案、变化形式或特征的情况中,本领域普通技术人员应理解,尽管这样的特别组合可能没有具体提到,但这样的描述还适于也被描述的其他方面。在另一个实施例,所提供的与方法方面有关的更详细的描述可以提

供被明确组合为相似的系统相关方面或描述的进一步的发展,或反之亦然。

[0193] 在说明书的下述部分中,提出了本发明的其他方面,其中详细的描述是为了充分公开本发明优选实施方案的目的,而非对其进行限制。

[0194] 附图简要说明

[0195] 通过参考下述附图,将更能充分理解本发明,所述附图仅用于描述性目的。

[0196] 图 1 显示了与炎症和疼痛相关的某些级联的示意图。

[0197] 图 2A-D 显示了组织载玻片的横截面染色,提示如下所述某些疼痛相关因子的存在,其中:“N”是髓核,“A”是纤维环,“G”表示生长板。

[0198] 图 2A 显示了正常小鼠尾椎间盘的正中矢状切片,表现了在髓核外周中 TNF- α 的定位(棕色染色)。

[0199] 图 2B 显示了正常小鼠椎间盘,其中 TNF- α 的定位存在于通常所预期的生长板的肥厚区。

[0200] 图 2C 显示了压缩的椎间盘,其中在髓核和内环中增加量的 TNF- α 明显。

[0201] 图 2D 显示了髓核、内环中增加的 TNF- α 以及压缩的椎间盘中所观察到的生长板的不规则。

[0202] 图 3 显示了根据实验模型的小鼠 30 的示意图,其中所述小鼠尾 36 被固定物 40 损伤,用于评价疼痛因子。

[0203] 图 4 显示了与图 3 所示的小鼠损伤模型相关的实验设置,其中一系列小鼠 30 被定位,用于经磷光体成像板 50 观察其各自的尾巴。

[0204] 图 5 显示了根据图 4 所示用于 4 只处理小鼠和一只对照小鼠尾巴(位于图中央)的设置,从磷光体成像板获取的图像 60。

[0205] 图 6 显示了与某些疼痛因子相关的 MAPK 信号传导途径的示意图。

[0206] 图 7 显示了与某些疼痛因子相关的 NF- κ B 途径的示意图。

[0207] 图 8 显示了与某些疼痛因子相关的前列腺素途径的示意图。

[0208] 本发明的详细说明

[0209] 为了描述起见,通过更具体地参考附图,本发明体现在通过参考图 1 至图 8 一般显示或描述的系统和方法中。应理解在不背离本文所述的基础概念的情况下,所述装置在关于配置和组件的细节方面可以不同,且所述方法可以在具体步骤和顺序方面可以不同。

[0210] 标记疼痛相关的椎间盘特征

[0211] 在许多情况中,椎间盘性疼痛通常被认为是多因素现象。特别地,以不同细节层次小结了三种示例性因素,所述示例性因素作为被认为是以多种方式导致(或在其他方面提示)椎间盘性疼痛产生或传递的促进因素的实例。认为这些示例性因素常作为并存的组合起作用,常同时起作用。这些类型的因子小结如下。

[0212] 一种这样的因素类型与伤害性感受器的存在相关。正常情况下,椎间盘基本无血管并在所述椎间盘纤维环的外缘仅受很少的神经支配。这些无髓鞘的 P 物质(SP)或含纤维的降钙素基因相关肽(CGRP)通常无反应性并被称为沉默伤害感受器[Cavanaugh, 1996]。SP 和 CGRP 被认为是伤害感受器信息的感觉传播器。当进行降解时,神经可以跟随在微血管之后并更深入地长入椎间盘中,这可以例如在外周或经所述终板而发生。椎间盘压力和蛋白聚糖含量的降解相关性减小促进这种神经和血管的内生长。

[0213] 第二种这样的因素类型通常通过对于待致敏的所述椎间盘内伤害感受器的需要而体现,并由此通常包括提供这种致敏的制剂。这可以例如经细胞因子而发生,所述细胞因子通常是介导并调节炎症的小分泌性蛋白质。升高水平的某些细胞因子已经在人椎间盘中得以测量,其与退化和疼痛相关。观察到这样的主要细胞因子包括白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、组织坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 以及前列腺素 E_2 (PGE₂)。细胞因子的所述来源可以是循环炎症细胞(例如在椎间盘脱出的情况中)或椎间盘细胞(例如所包含的椎间盘退化的情况中)。这些促炎性刺激物可以触发细胞启动许多分解代谢程序,意即刺激组织修补和重塑,其包括基质金属蛋白酶 1、9 和 13 的产生。在这种创伤愈合过程中,细胞因子还常涉及刺激血管发生和肉芽组织形成。

[0214] 在本发明的一种特别有益的实施方案中,在炎症部位使用例如放射性标记物的标记标志物在体内对细胞因子和/或其细胞表面受体进行成像。在特别有益的实施例,使用一种或多种下述物质对细胞因子进行标记:不限于碘-123、碘-125、碘-131、镓-67、氟-18 或镉-111。另外,正电子发射放射性同位素(例如但不限于氟-18)可使用正电子发射断层显像术 (PET) 或正电子发射断层显像术-计算断层显像术 (PET-CT) 成像。其他放射标记化合物可以例如使用单光子发射计算机化断层显像术 (SPECT) 成像。

[0215] 还应理解根据其他实施方案 MRI 可以应用于显现或观察本文不同地方所述的各种标记标志物的累积或结合,例如应用钆作为某些结合疼痛因子的标记物标记或偶联的标志物。另外,纳米颗粒(例如金或氧化铁)可以用作待结合和之后分别使用合适的可视或治疗模式用于治疗或选择性靶向的标记物或标志物。

[0216] 与椎间盘性背部疼痛相关的第三种这样的因素涉及导致机械性不稳定的椎间盘释压,而所述纤维环和棘间韧带内的预应力减小。释压和不稳定反过来导致可以刺激神经的椎间盘内部应力异常,从而导致椎间盘性疼痛。异常的椎间盘应力还可以导致椎间盘细胞具有促炎性,混合异常机械环境的负作用。

[0217] 对神经因子进行标记和成像

[0218] 根据某些特别实施方案,使用标志物对与椎间盘内或周围的神经相关的一种或多种物质进行标记,所述标志物为疼痛定位而被成像。这的前提部分基于作为指示疼痛可以在所述区域来源或传递的指标的某些所述因子的存在。这些实施方案包括但不限于标记与神经自身相关的结构或物质。关于这点的进一步详细的方式包括标记神经内的物质,例如特别是但不限于 P 物质或 CGRP。根据这些其他实施方案可以标记的其他神经纤维因子、物质或组分包括但不限于 TRK- α 、抗 TRK- α 抗体、神经生长因子 (NGF)、抗 NGF 抗体、NGF 拮抗剂、抗 NGF 拮抗剂抗体、PGP 9.5、SYN、外周蛋白或其他形式的神经抗体或通常相关的物质。其他物质(例如神经微丝 200kD (NF200) [Johnson, 2001 ;Ashton, 1994]) 也可以是这种标记和随后成像的靶。

[0219] 从方才上文(以及本文其他地方)所述的这些非常有益的示例性实施方案显而易见的是,内源性物质(例如 TrkA 或 NGF) 可以作为用于标记的疼痛因子而被靶向,或相关抗体或对这些驻留物质具有特定结合亲和性或特异性的其他物质可以在疼痛区域结合它们并之后提供待随后递送的靶向标记物的结合位点。在该方面,应理解在该说明部分的下文中广泛涉及了各种形式的结合剂,但它们可以不特别是影响用于结合的靶的功能的抗体。例如但非限制性地,可根据本发明实施方案应用抗体模拟物。另外,下文所述作为靶向的疼

痛因子的各种所述物质可以自身被作为标志物标记并递送至其他靶。例如, NGF 可以作为标记用于成像的靶向的疼痛因子的 TrkA 的制剂而标记和人工递送。在每一种这些不同类型的实例情况中, 根据本发明的实施方案, 用于经分开递送的制剂标记的最终靶(例如不管所述靶是内源性驻留物质或人工递送物质)被认为是作为疼痛因子的“神经因子”。

[0220] 下列说明提供了对这些本发明实施方案的这些类型的化学物质和其他物质的作用的进一步的理解。本文其他地方也提供了对于各种特别的示例性实施例的益处的进一步说明以用于进一步理解。

[0221] 正常情况下, 椎间盘是无血管的, 并仅在所述纤维环和所述椎骨终板的外层中有很少的神经支配 [Fagan, 2003]。认为后环的外 1/3 最常受来自窦椎神经的传入纤维支配, 所述传入纤维被认为是相同水平的脊神经的腹支的“返支” [Nakamura, 1996]。认为纤维环的腹侧和外侧面最常受背根神经节 (DRG) 支配 [Aoki, 2004]。另外, 据报道上位水平的 DRG 的感觉纤维经所述椎旁交感干支配椎间盘的背部 [Ohtori, 2001]。

[0222] 还认为所述终板受所述椎体神经支配, 而所述椎体神经进一步被认为是经所述后部神经血管孔进入所述椎体的窦椎神经的分支 [Antonacci, 1998]。

[0223] 神经通常伴随血管, 但可发现作为椎间盘基质的分离的神经。已发现这些可见于背部疼痛患者的非血管相关纤维表达生长相关蛋白 43 (GAP43) 以及 SP [Freemont, 1997]。小椎间盘神经元含有 CGRP 且还表达高亲和性神经生长因子 (NGF) 受体、酪氨酸激酶 A TrkA [Aoki, 2004]。已观察到椎间盘炎症引起 CGRP 阳性神经元增加 [Aoki, 2004]。最新研究显示在疼痛的腰椎间盘的微血管中表达 NGF, 且具有临近血管的表达 TrkA (TRK- α) 的神经纤维, 该神经纤维主要通过所述终板进入疼痛的椎间盘 [Freemont, 2002; Brown, 1997]。随同生长入退化的椎间盘的神经一起的是使用胶质细胞原纤维酸性蛋白 (GFAP) 定位的被称为“神经胶质”或 Schwann 细胞的专门的神经支持细胞 [Johnson, 2001]。

[0224] 因此, 各种这样的物质可以提供给疼痛区域(或受神经高度支配区域)必需的结合亲和性或特异性, 以作为递送至疼痛因子靶的标志物制剂而起作用。或者, 这些物质可以提供作为根据本发明各种实施方案待使用选择性结合的标志物标记的疼痛因子的特定靶。在一个特别有益的实施例中, TrkA 抗体(或其他结合剂)作为用于在疼痛相关部位结合并可视的标志物被标记并递送。在另一个有益的实施例中, NGF 自身作为自身结合 TrkA 的标志物被标记并递送。在其他实施方案中, 对驻留量的这些物质作为自身用于靶向标记的疼痛因子进行处理, 例如使用对疼痛区域中这些类型的驻留化合物具有有益结合亲和性和/或特异性的抗体或其他制剂。

[0225] 下列公布的 PCT 专利申请通过引用整体并入本文。Shelton et al 作为“发明人”和 Rinat Neuroscience Corp. 作为“申请人”的题为“Methods for Treating Post-Surgical Pain By Administering a Nerve Growth Factor Antagonist and Compositions Containing the Same((通过给予神经生长因子拮抗剂治疗手术后疼痛的方法以及含有所述神经生长因子拮抗剂的组合物))”的 WO 2004/032870; Shelton et al 作为“发明人”和 Rinat Neuroscience Corp. 作为“申请人”的题为“Anti-NGF Antibodies and Methods Using Same((抗 NGF 抗体及使用所述抗体的方法))”的 WO2004/058184; Shelton et al 作为“发明人”和 Rinat Neuroscience Corp. 作为“申请人”的题为“Methods for Treating Pain by Administering A Nerve Growth Factor Antagonist

and an NSAID And Compositions Containing The Same((通过给予神经生长因子拮抗剂和非甾体抗炎药(NSAID)治疗疼痛的方法以及含有所述神经生长因子拮抗剂的组合物))”的W02004/073653;Shelton et al作为“发明人”和 Rinat Neuroscience Corp. 作为“申请人”的题为“Methods for Treating Pain By Administering A Nerve Growth Factor Antagonist And An Opioid Analgesic and Compositions Containing The Same(通过给予神经生长因子拮抗剂和阿片样物质止痛剂治疗疼痛的方法以及含有所述神经生长因子拮抗剂和阿片样物质止痛剂的组合物)”的W0 2004/096122;以及 Shelton et al 作为“发明人”和 Rinat Neuroscience Corp. 作为“申请人”的题为“Methods for Treating Post-Surgical Pain By Administering An Anti-Nerve Growth Factor Antagonist Antibody and Compositions Containing The Same(通过给予抗神经生长因子拮抗剂抗体治疗手术后疼痛的方法以及含有所述抗神经生长因子拮抗剂抗体的组合物)”的W0 2005/000194。

[0226] 根据本文所述的本发明各方面和方式的其他实施方案,在适于本领域普通技术人员用作标记物/标志物载体和/或疼痛因子靶的情况下,可以采用在这些并入的参考文献中所述的各种组合物和方法。例如但不限于NGF拮抗剂、抗NGF抗体、抗NGF拮抗剂抗体以及这些物质的各种组合物或掺和物或其类似物或其衍生物可以如此并入作为本文所述各方面的其他实施方案。另外,其他化合物也可以包括在制剂递送方案中,或作为标记标志物的另外的靶(例如阿片样物质、NSAID或与疼痛治疗有关的其他分子或药物制剂)。

[0227] 对血管因子进行标记和成像

[0228] 由于血管通常沿神经侧面前行并与神经并存,血管相关因子也可以作为关于血管分布自身的标记进行标记并成像,或作为区域内的伴随神经支配的测量。这构成了下文涉及并如下进一步详细描述的另一实施方案。在一方面,PECAM和/或CD34[Freemont, 2002;Brown, 1997]可作为血管相关因子的合适的靶,并由此提示其于特定部位或区域中的存在。合适靶的另一个实例包括内皮细胞的GFAP[Johnson, 2001]。尽管其他微血管相关因子未在本文具体列出,但也考虑包括在内,这是因为基于本发明公开内容和其他可获得的信息它们对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。

[0229] 对炎症因子进行标记和成像

[0230] 根据下文涉及的其他实施方案,可使用靶向标志物对炎症因子自身进行标记并将其作为部位或区域内的疼痛指标来进行成像。这种因子的一种示例类型包括细胞因子,例如但不限于(尽管认为具有特定益处):tnf- α ,或某些白细胞介素,例如IL-1、IL-6、IL-8(或其他白细胞介素)。另一种示例性促炎因子包括MIF和PGE₂。

[0231] 认为提示据信与疼痛相关的某些活动或环境考虑因素的其他因素,以及由此使用靶向标志物标记和成像的合适的靶包括pH(例如特别是作为疼痛指标的标志的低pH)或O₂水平(例如特别是作为疼痛指标的标志的低O₂)。

[0232] 在本申请上下文中的细胞因子通常被描述为介导并调节炎症的小分泌蛋白。它们通常经短距离、短时间并以非常低的浓度起作用。它们通常通过结合特异性膜受体来起作用,所述膜受体通常随后经第二信使(下文讨论的)对所述细胞进行信号传导以改变基因表达。对细胞因子的应答包括增加或减少膜蛋白(包括细胞因子受体)表达、细胞增殖以及效应分子的分泌。细胞因子可以作用于分泌它们的细胞(自分泌作用),作用于附近的细

胞（旁分泌作用），或在某些情况作用于远距离细胞（内分泌作用）。通常，不同细胞类型分泌相同细胞因子，或一种细胞因子作用于几种不同细胞类型（多效性）。细胞因子的活性丰余，且常以级联方式产生，因为一种细胞因子刺激其靶细胞产生其他细胞因子。细胞因子还以协同或拮抗方式起作用。

[0233] 人椎间盘中升高水平的某些细胞因子已得以测量，其与退化和疼痛相关。已发现的主要细胞因子中有例如但不限于白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、组织坏死因子- α (TNF- α) 以及前列腺素 E_2 (PGE $_2$) [Miyamoto, 2000 ;Ahn, 2002 ;Olmarker, 1998 ; Weiler, 2005]。细胞因子的来源在椎间盘脱出的情况中可以是循环炎症细胞 [Kawaguchi, 2002 ;Woertgen, 2000]，或在所包含的椎间盘退化的情况中可以是椎间盘细胞 [Burke, 2002]。

[0234] 对于椎间盘细胞，炎症因子产生可以作为例如几种信号传导级联（下述）的部分而受降解的细胞外基质片段或基质变形（图 1）刺激。这些示例性促炎刺激物可以触发细胞启动许多分解代谢程序，意即刺激组织修补和重塑，其包括基质金属蛋白酶 1、9 以及 13 的产生 [Anderson, 2002]。在此创伤愈合过程中，细胞因子还参与刺激血管发生和肉芽组织形成 [Gillitzer, 2001]。

[0235] IL-1 和 TNF- α

[0236] 已观察到 IL-1b 和 TNF- α 表现重叠的促炎作用，激活通常的信号传导级联，以及诱导相似的靶基因（见 Faur 中的参考文献）。介导对 IL-1 和 TNF- α 的炎症应答的效应因子级联包括促细胞分裂原激活的蛋白激酶 (MAPK)、NF- κ B 以及前列腺素信号转导途径 (shalom-barak)。信号传导分子一氧化氮也可以形成炎症级联的重要组成部分。

[0237] 经标记组织坏死因子- α (TNF- α) 进行成像提供了用于对促炎细胞因子成像的标志的有益的特定实施例，所述促炎因子可化学增敏所述椎间盘和脊神经根，由此促进下背部疼痛。已进行了下述研究：利用免疫组织化学来对正常和退化的小鼠尾椎间盘的组织切片中的 TNF- α 进行定位。这些研究暗示在压缩诱导的椎间盘退化之后，TNF- α 的水平增加（图 2A-D）。

[0238] 为了证明基于 TNF- α 的本发明定位模式，已开发了使用 I-125 标记 TNF- α 抗体使得 TNF- α 含量的变形可在体内成像的组合物和方法。如下所述，已进行实验来观察和证实该方法的有益用途。使诸如图 3 中显示的小鼠 30 的小鼠经受启动尾椎间盘退化的条件（图 3），并然后使用 I-125 标记的 TNF- α 抗体静脉内注射小鼠。然后使用磷光体成像板对这些动物进行成像，例如图 4 中显示的板 50。该组合物和成像方法的使用证明了在所述损伤的椎间盘区域中容易观察到的摄取增加，例如图 5 的图像 60 中可见的，其中图像中显示 2 组设置中 4 条损伤尾巴在位于中央的对照尾巴的任一侧，所述对照尾巴尽管接受相似的标记标志物注射，但未受损伤。

[0239] 该特定实验使用特定的放射标记的 TNF- α 阻断剂、更具体地英夫利昔单抗（商标名“RemicadeTM”，可以从 Johnson & Johnson 商购获得）进行，证明了适于根据本发明的有益用途的一种示例性实施方案。尽管在所述的特定方式中认为该特定模式是非常有益的，但它还是可以通过本发明涉及的许多可选或组合方法描述的本发明的许多广泛方面的实例。

[0240] 在一方面，该示例性实施方案提供了使用实际上提供某些疼痛相关的治疗（例如

TNF- α 抗体或其他形式的阻断剂)的治疗化合物的实例,所述疼痛相关的治疗还用于对所治疗的疼痛的部位进行成像(作为所述标记标志物,如在示例性实验中进行的,或靶向的因子自身)。该步骤之后可以是对所述成像的区域进行另外的处理,之后使用另外的空间定位的或定向的治疗。实例包括但不限于定向能量治疗,例如本文其他地方所述的那些,或相似或其他治疗化合物的进一步定位注射。

[0241] 在另一更具体的方面,涉及到 TNF- α 阻断剂或抗体作为一类有益地适于本发明所述应用的治疗化合物,其中在方才所述有益的特定实施方案中使用英夫利昔单抗或 Remicade™(或其类似物或其衍生物)。这些提供了在其中可能发生疼痛的神经末端处的选择性摄取的益处,并由此提供用于标记以对疼痛进行成像的有益的特定靶向制剂。它们还提供了所述疼痛自身的某些治疗价值的益处。

[0242] 另外,应理解靶向制剂(例如本文通过举例方式描述的抗体)可以提供用于成像的标记物,或采取所述靶向因子的形式(通过自身或借助于其偶联或结合第一驻留因子)。在后一种情况中,然后通过作为所述标记标志物的第二制剂的递送(再通过其成像能力自身或结合、缔合或偶联至所述成像区域的经递送的第一制剂)使所述第一因子的递送经受随后的标记。

[0243] MAPK 途径

[0244] MAPK 基于自身传播的磷酸化系统形成细胞内信号传导途径(图 6)。MAPK 的激活是由细胞因子受体触发的关键的细胞内途径之一(Shalom-berak)。已鉴定了三种 MAPK 亚组:细胞外信号调节激酶(ERK)、Jun NH₂ 末端激酶(JNK)以及 p38(geng,及其他人)。在软骨细胞中,在对不同刺激的应答中发生 ERK 激活,而 JNK 和 p38 仅可见于对 IL-1 和 TNF- α 的应答中(Firestein, liancini),认为该信号传导途径负责软骨退化(geng)。JNK 和 p38 被统称为应激激活蛋白激酶(SAPKs)。该信号由 Rho 家族的膜近端小 GTP 酶、MLK 激活以及 MKK3/6 的磷酸化和激活(其反过来磷酸化和激活 p38)启动(Faur)。

[0245] MAPK 激活的一个重要的终点是磷酸化的活化的激活剂蛋白 1(AP-1)转录因子(c-Jun 和 c-Fos 的异二聚体)的产生,而后者反过来可以影响软骨细胞胶原酶活性(mengshol, Ferreria refs)。AP-1 在包括胶原酶和溶基质蛋白酶的许多 MMP 基因的转录调节中起关键作用(mengsholrefs, Firestein)。类似地, MIF 激活 MAPK 途径,导致细胞增殖的 AP-1 和 PGE₂ 产生,这最终促进单核细胞/巨噬细胞激活。某些公布的数据表明在慢性情绪应缴的条件下 MIF 尤其被上调且可以使其他炎症因子(例如本文所述的那些实例)的水平可能升高。因此,标记 MIF 还提供了本发明各方面的另一种实施方案。

[0246] JNK 和 p38 为 mmp-13 的 IL-1 诱导所必需,而 ERK 途径则不是。p38 是多种炎症基因所必需的,包括 IL-1、TNF- α 、IL-6、溶基质蛋白酶-1(mmp-3)以及 mmp-1(mengeshol)。

[0247] 应理解与疼痛相关途径或分子级联相关的各种这样的物质可以提供本文所述的标记标志物和随后的成像的靶,且本文提供了作为有益实例的各种这样的物质,所述物质尽管具有特定价值,但还非意于限制下文涉及的广泛方面。另外,所述其他固有物质还可以证明疼痛相关组织中的选择性摄取。在这种情况下,所述其他固有物质(或与它们相似的合成的或其他生物构建体,例如其类似物或其衍生物)也可以被处理和标记,作为所述标记标志物用于递送。另外,由于它们的选择性摄取,疼痛区域中特定累积浓度的某些分子还使得它们作为疼痛因子自身成为活靶,以使用结合它们的标记标志物标记。

[0248] NF- κ β 途径

[0249] 除所述 MAPK 诱导之外, IL-1 和 TNF- α 激活 NF- κ β 。NF- κ β 是以潜伏形式存在于未刺激的细胞的细胞质中的转录因子,并由结合抑制剂蛋白(I κ β)的具有转录活性的二聚体(p65 和 p50)组成(Bowie, Magnani)。NF- κ β 由大量不同信号激活,所述信号包括激活 SAPK 的相似的细胞应激信号。IL-1 和 TNF- α 触发 I κ β 的磷酸化和降解,导致 NF- κ β 释放,从而进入细胞核(Shalom;Baeuerle 中的参考文献)。NF- κ β 激活通过从 NF- κ β 诱导激酶(NIK)开始的级联而发生,NIK 然后磷酸化和激活 NF- κ β 激酶的抑制剂(I κ β)。I κ β 的磷酸化导致 I κ β 抑制性亚单位的泛素化和降解,使得 NF- κ β 转位至细胞核,在细胞核中其作为转录因子起作用并调节其靶基因,其包括胶原酶(MMP-1; Barchowsky)(Mengshol,magnani)和 COX-2(Mifflin)。图 7 显示了该级联及组分之间关系的某些其他细节。

[0250] 前列腺素途径

[0251] 类花生酸是以自分泌方式起作用的信号传导分子。促炎刺激可导致涉及三种酶反应级联的磷脂衍生的类花生酸合成增加(图 8)。首先,花生四烯酸 AA 被磷脂酶 A2(PLA2)从其磷脂储存位点释放。下一个限速步骤是 AA 被环氧化酶 COX 转化为前列腺素 H₂。

[0252] 前列腺素途径由 IL-1b 刺激。该细胞因子增加 PLA2 的活性,并通过结合特异性细胞表面受体(IL-1RI)诱导 COX-2 基因表达,这最终经 NF- κ β 途径导致 COX-2 启动子活性增加(Faur refs,geng)。在软骨细胞中,TNF- α 不增加 COX 活性。而 TNF- α 可放大 IL-1 刺激细胞中的 COX 活性(Berenbaum)。

[0253] 前列腺素 E₂(PGE₂)刺激软骨细胞的分解代谢,具有抗增殖和促细胞凋亡两种作用(berenbaum ref, liancici 中也是 goldring ref)。因此,PGE₂ 的增加可以将平衡往分解代谢倾斜。

[0254] 一氧化氮

[0255] 一氧化氮 NO 是小信号传导分子,所述小信号传导分子是 IL-1 和 TNF- α 诱导的软骨细胞中的部分分解代谢程序(Lotz;Goldring)。它在细胞中由 NO 合酶的可诱导异构体(iNOS)产生,并然后容易地穿过所述细胞膜而影响临近细胞。因为它具有短的半衰期(5-10 秒),所以仅局部起作用,然而它在关节炎疾病的病理生理中起重要作用(Ferreira Mendes)。已显示它可诱导细胞凋亡(通过刺激线粒体的细胞色素 c 释放)和炎症(通过激活 COX 和 PLA2(Vassalle, clancey)),抑制胶原和蛋白聚糖合成,以及上调 MMP 合成(Scheurwegh)。

[0256] IL-1 和 TNF- α 通过转录因子 NF- κ β 和 AP-1 增加 iNOS 的基因表达和合成。NF- κ β 的激活是 iNOS 诱导的必需步骤(见 Mendes refs)。另外,有一些证据表明 MAPK p38 可能参与 NF- κ β 的激活和随后 iNOS 的表达,这是由于据报道 p38 为软骨细胞中 IL-1 诱导的 iNOS 的表达所需(Mendes)。

[0257] 对炎症相关细胞的因子进行标记 / 成像

[0258] 产生炎症因子或与炎症因子相关的细胞还可以使用靶向标志物进行标记并之后作为指示该区域中存在疼痛的指标而成像。例如,活跃合成炎症因子的椎间盘细胞可以如此而标记(或其组分可以被标记)。被吸引至疼痛椎间盘的炎症细胞(例如白细胞)可以为该目的而进行标记和成像。

[0259] 下列文章通过引用整体并入本申请。

[0260] 1. Haro H, Crawford, H. J. Clin. Invest. 2000 ;105 :143-150.

[0261] 2. Mow V, Hayes, W. Basic Orthopaedic Biomechanics((整形外科基础生物力学)). In. New York :Raven Press, 1991 ;339-342.

[0262] 3. Thompson JP, Pearce, R. H. , Schechter, M. T. , Adams, M. E. , Tsang, I. K. , Bishop, P. B. Preliminary evaluation of a scheme for grading the gross morphology of the human intervertebral disc(对人椎间盘总体形态学进行分级的方案的初步评价). Spine 1990 ;15 :411-415.

[0263] 4. Iatridis JC, Setton, L. A. , Weidenbaum, M. , Mow, V. C. Alterations in the mechanical behavior of the human lumbar nucleus pulposus with degeneration and aging(具有退化和老化的人腰髓核的机械行为的改变). In : Journal of orthopaedic research, 1997 ;318-322.

[0264] 5. Urban JP, McMullin, J. F. Swelling pressure of the intervertebral disc : influence of proteoglycan and collagen contents(椎间盘的膨胀压力 : 蛋白聚糖和胶原含量的影响). Biorheology 1985 ;1985.

[0265] 6. Beall PT, Amety, S. R. et al. States of Water in Biology : NMR Data Handbook for Biomedical Applications. (生物学中的水状态 : 生物医学应用的 NMR 数据手册) New York : Pergamon Press, 1984.

[0266] 7. Boos N, Boesch, C. Quantitative magnetic resonance imaging of the lumbar spine : potential for investigations of water content and biochemical composition(腰椎的定量磁共振成像 : 用于研究水含量和生物化学组成的研究可能性). Spine 1995 ;2358-2366.

[0267] 8. Bottomley PA, Foster, T. H. et al. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz : dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age(正常组织氢 NMR 1-100MHz 弛豫时间和弛豫机制的综述 : 与组织类型、NMR 频率、温度、物种、消融以及年龄的相关性). Medical Physics 1984 ;425-448.

[0268] 9. Lyons G, Eisenstein, S. M. et al. Biochemical changes in intervertebral disc degeneration(椎间盘退化的生物化学变化). Biochim Biophys Acta 1981 ;443-453.

[0269] 10. Majors AW, McDevitt, CA. et al. A correlative analysis of T2, ADC and MT ratios with water, hydroxyproline and GAG content in excised human intervertebral disk(消融的人椎间盘中 T2、ADC 以及 MT 的比例与水、羟脯氨酸以及 GAG 含量的相关性分析). In : 40th Annual Meeting Orthopaedic Research Society. New Orleans, Louisiana : Orthopaedic Research Society, 1994.

[0270] 11. Maroudas A. The Biology of the Intervertebral Disc(椎间盘生物学). In : Ghosh P, ed. The Biology of the Intervertebral Disc(椎间盘生物学). Boca Raton : CRC Press, 1988 ;Ch. 9.

[0271] 12. Pearce RH, Grimmer, B. J. et al. Degeneration and the

chemical composition of the human lumbar intervertebral disc(人腰椎间盘的退化和化学组成). Journal of orthopaedic research 1987 :198-205.

[0272] 13. Tertti M, Paaajanen, H. et al. Disc degeneration in magnetic resonance imaging : a comparative biochemical, histologic, and radiologic study in cadaver spines(磁共振成像中椎间盘退化 : 尸体脊椎中生物化学、组织学以及放射学比较性研究). Spine 1991 :629-634.

[0273] 14. Chui E, Dayid C. Newitt, Mark R. Segal, Serena S. Hu, Jeffrey C. Lotz, Sharmila Majumdar. Magnetic Resonance Imaging Measurement of Relaxation and Water Diffusion in the Human Lumbar Intervertebral Disc Under Compression In Vitro(体外压缩下人腰椎间盘中松弛和水扩散的磁共振成像检测). Spine 2001 ;26. E437-444.

[0274] 15. Gundry CR, Fritts, H. M. Magnetic resonance imaging of the musculoskeletal system(肌肉骨骼系统的磁共振成像) : Part 8. The spine. Clin Orthop Rel Res 1997 :275-287.

[0275] 16. Gunzburg R. P. Rea. A cadaveric study comparing discography, magnetic resonance imaging, histology and mechanical behavior of the human lumbar disc(比较人腰椎间盘的椎间盘造影、磁共振成像、组织学以及机械行为的尸体研究). Spine 1991 :417-423.

[0276] 17. Modic MT, Pavlicek, W. et al. Magnetic resonance imaging of intervertebral disc disease : clinical and pulse sequence considerations(椎间盘疾病的磁共振成像 : 临床和脉冲序列考虑因素). Radiology 1984 :103-111.

[0277] 18. Modic MT, Masaryk, T. J. et al. Lumbar herniated disk disease and canal stenosis : prospective evaluation by surface coil MR, CT and myelography(腰椎间盘突出病和椎管狭窄 : 表面线圈 MR、CT 以及脊髓造影的前瞻性评价). ANJR 1986 : 709-717.

[0278] 19. Modic MT, Masaryk, T. J. et al. Imaging of degenerative disc disease((椎间盘退化病的成像)). Radiology 1988 :177-186.

[0279] 20. Sether LA, Yu, S. et al. Intervertebral disk : Normal age-related changes in MR signal intensity(椎间盘 : MR 信号强度的正常年龄相关性变化). Radiology 1990 :385-388.

[0280] 21. Pfirrmann C, Metzendorf, A., Zanetti, M. Magnetic Resonance Classification of Lumbar Intervertebral Disc Degeneration(腰椎间盘退化的磁共振分类). Spine 2001 ;26 :1873-1878.

[0281] 22. Nieminen MT, Rieppo, J., Silvennoinen, J. et al. Spatial assessment of articular cartilage proteoglycans with Gd-DTPA-enhanced T1 imaging(使用 Gd-DTPA 增强的 T1 成像来空间评价关节软骨蛋白聚糖). Magnetic Resonance in Medicine 2002 ;48 :640-648.

[0282] 23. Mosher TJ, Dardzinski, B. J., Smith, M. B. Human articular cartilage : influence of aging and early symptomatic degeneration on the spatial variation of T2-preliminary findings at 3T(人关节软骨 : 老化和早期的症状性退化对 3T 的 T2 预

发现的空间变化的影响). Radiology 2000 ;214 :259-266.

[0283] 24. Boos N, Wallin, A., Boesch, CH., Aebi, M. Quantitative MR Imaging of diurnal water content variations in lumbar intervertebral disc (腰椎间盘中每日含水量变化的定量MR成像). In :38th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society. Washington, D.C :The Orthopaedic Research Society, 1992 ;165.

[0284] 25. Boos N, Wallin, A., Harms, S., Vock, P., Boesch, C. H., Aebi, M. Tissue characterization of normal and herniated lumbar intervertebral discs by quantitative MRI (定量MRI对正常腰椎间盘和脱出的腰椎间盘的组织表征). In :39th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society. San Francisco, CA :Orthopaedic Research Society, 1993 ;417.

[0285] 26. Burstein D, Gray, M. L. et al. Diffusion of small solutes in cartilage as measured by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and imaging (通过核磁共振 (NMR) 光谱分析和成像检测软骨中小溶质的扩散). Journal of orthopaedic research 1993 ;465-478.

[0286] 27. Koh K, Kusaka, Y. et al. Self diffusion coefficient of water and its anisotropic property in bovine intervertebral discs analyzed by pulsed gradient NMR method (通过脉冲梯度NMR方法分析牛椎间盘中水自扩散系数及其非均质性质). Orthop Trans 1992 ;483.

[0287] 28. Koh K, Kusaka, Y. et al. Self diffusion coefficient of water in human intervertebral discs analyzed by pulsed gradient NMR method (通过脉冲梯度NMR方法分析人椎间盘中水自扩散系数). In :39th Annual Meeting Orthopaedic Research Society. San Francisco, CA, 1993.

[0288] 29. Abdulkarim JA, Dhingra, R., Finlay, D. B. Magnetic Resonance Imaging of the Cervical Spine : Frequency of Degenerative Changes in the Intervertebral Disc with Relation to Age (颈椎的磁共振成像 : 椎间盘中具有年龄相关性的退化性变化的频率). Clinical Radiology 2003 ;980-984. 30. Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et. al. Proton HR-MAS spectroscopy and quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRSI-targeted postsurgical prostate tissues (MRI/3D-MRSI 靶向的手术后前列腺组织的质子HR-MAS光谱学和定量病理分析). Magnetic Resonance in Medicine 2003 ;50 :944-954.

[0289] 31. Schiller J, Naji, L, Huster, D., Kaufmann, J., Arnold, K. ¹H and ¹³C HR-MAS NMR investigations on native and enzymatically digested bovine nasal cartilage (对天然和酶促消化的牛鼻软骨的¹H和¹³C HR-MAS NMR研究). Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine 2001 ;19-27.

[0290] 32. Carr HY, Purcell, E. M. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments (核磁共振实验中扩散对自由进动的影响). Physical Review 1954 ;94 :630-638.

[0291] 33. Kupce E. Applications of adiabatic pulses in biomolecular nuclear magnetic resonance (生物分子核磁共振中绝热脉冲的应用). In : Methods

inEnzymology,2001 ;82-111.

[0292] 34. Mucci A, Schenetti, L., Volpi, N. ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance identification and characterization of components of chondroitin sulfates of various origin(各种来源的硫酸软骨素组分的 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振鉴定和表征). Carbohydrate Polymers 2000 ;37-45.

[0293] 35. Goupille P, Jayson, M. I., Valat, J. P., Freemont, A. J. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? (基质金属蛋白酶: 椎间盘退化的线索?) Spine 1998 ;23 :1612-1626.

[0294] 36. Kang JD, Stefanovic-Racic, M., McIntyre, LA., Georgescu, H. I., Evans, CH. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E_2 , and matrix metalloproteinases(人椎间盘退化和脱出的生物化学理解, 一氧化氮、白细胞介素、前列腺素 E_2 以及基质金属蛋白酶的作用). Spine 1997 ;22 :1065-1073.

[0295] 37. Weiler C, Nerlich, A. G., Zipperer, J., Bachmeier, B. E., Boos, N. 2002 SSE Award Competition in Basic Science: Expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption(主要的基质金属蛋白酶的表达与椎间盘退化和再吸收相关). European Spine Journal 2002 ;308-320.

[0296] 38. Urban JP, Roberts, S., Ralphs, J. R. The Nucleus of the Intervertebral Disc from Development to Degeneration(从发育至退化的椎间盘核). In: American Zoologist, 2000 ;53-61.

[0297] 39. Weidenbaum M, Foster, R. J., Best, B. A., Saed-Nejad, F., Nickoloff, E., Newhouse, J., Ratcliffe, A., Mow, V. C. Correlating magnetic resonance imaging with the biochemical content of the normal human intervertebral disc(正常人椎间盘的磁共振成像与生物化学含量的相关性). Journal of orthopaedic research 1992 ;10 :552.

[0298] 40. El-Sayed, I. H., Huang, X., El-Sayed, M. A. " Surface Plasmon Resonance Scattering and Absorption of anti-EGFR Antibody Conjugated Gold Nanoparticles in Cancer Diagnostics: Applications in Oral Cancer, (抗 EGFR 抗体偶联金纳米颗粒在癌症诊断中的表面等离子共振分散和吸收: 在口腔癌中的应用)" Nano Letters 2005 Vol. 5 No. 5 829-834.

[0299] 41. Herold, D. M., Das, I. J., Stobbe, C. C, Iyer, R. V., Chapman, J. D., " Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement(金微球体: 用于产生生物有效剂量增强作用的选择性技术), " Int. J. Radiat. Biol. 2000, Vol. 76, No. 10, 1357-1364.

[0300] 基于前述公开内容应理解对疼痛因子进行标记和成像来以有用程度的地理特异性鉴定骨骼关节中及其周围的活跃疼痛位点。认为这特别在用于诊断疼痛原因和理解在何处和如何治疗以缓解疼痛中非常有益, 所述治疗例如使用局部消融或能量递送系统, 和/或局部药物递送。

[0301] 本文使用了具有某一技术性质的多个术语, 在本发明公开内容所属特定技术领域

的上下文以及在应用于本说明和其他伴随公开的上下文中应给出它们的标准技术含义,除非下文另外给出具体含义。尽管有前述内容,但应理解鉴定了某些具体物质或物质类型,而其他相似的物质或物质类型也意于包括在本发明的广泛范围内。例如,本文中将“疼痛因子”鉴定为在本发明各实施方案中起作用。这样的术语意于指在结构上、化学上或其他方面与疼痛直接或间接相关,使得结合它们提供了增强与疼痛相关的诊断或治疗的载体的任何物质及所有物质。在一个特定的实例中,包括与沿神经或在神经之间传播疼痛信号相关的因子。或者,指刺激疼痛的因子,例如“炎症”物质。还包括与疼痛相关化学或生物级联的其他点相关的物质,例如与这样的疼痛产生或传播过程的次级或三级产物或组分相关的因子。如果因子以某种可识别的方式明显存在(或不存在)于疼痛存在的时间或部位,并且与疼痛不存在的时间或部位相比,具有不同水平或方式,那么它被认为是本文所述的“疼痛因子”。所述术语“因子”的这一使用相似地应用于本文提供的其他上下文中,例如“炎症因子”、“细胞的因子”、“神经因子”等。

[0302] 在另一方面,还考虑了,在本文提供化学品或物质的某些具体实例的情况中,除了或代替这样的已说明的化合物,可涉及其他相关的化合物。例如,与某些物质相关的制剂可以是合适的替代物,可包括例如前体物质,例如可代谢或以其他方式经改造产生已说明的“因子”或“标记物”或引用的其他化合物或物质的物质。所述已说明的物质的类似物或衍生物还可适于相似的用途或制剂或系统。这包括例如已说明的物质的修饰分子形式,其保留所述已说明的物质的相关的结合或其他活性以如本文所述作为标记的疼痛因子或靶向标记物起作用。

[0303] 另外,标志或标记“因子”的“标志物”或“标记物”的使用在本文通常以相当简单的术语描述,以提供对下文所涉及的广泛方面的一般性总体理解。然而,所使用以获得这种“标记的疼痛因子”结果的实际步骤和/或物质可以较本文所述更为广泛,虽然本领域普通技术人员可以基于本发明整体公开内容并结合其他可获得并由此在下文进一步涉及的相关信息实施。例如,中间标志、标记或结合可以有益地使用,以便实现以有用方式提供所述标记结果的差异成像所需的标记的标志。

[0304] 在另一示例性实施方案中,双特异性抗体可以以如下方式使用。所述双特异性抗体的一个结合位点提供了对于被靶向的疼痛因子的特定结合亲和性,并由此差异性结合该因子。然而,以使第二结合位点暴露的方式而实现这点,其中第二结合位点具有对作为标记制剂的第二物质的结合特异性。之后该第二物质结合在所述第一位点结合所述疼痛标志物的双特异性抗体的第二结合位点。该结果经所述第二物质提供了位于疼痛因子上的标记标志物,所述标记标志物经使用该中间双特异性抗体标志于所述疼痛因子上。

[0305] 还应理解本文所述的疼痛因子的标记的标志在之后对结果进行成像的方面特别有益。尽管对“标记的疼痛因子”进行成像可一般描述,但应理解通过所述特定成像模式所成像的可包括但不限于:标记+因子的总体偶联物或组合,所述标记物自身,所述因子自身((例如达到通过所述标记的标志以可识别方式修饰的程度)),或上述的组合,其包括在其他方式中中间结合物的使用,例如本文所述的双特异性抗体。

[0306] 以更细致的细节提供了根据本文所述的某些实施方案被认为有用的标记标志物和疼痛因子组合的一个特定实例,以供进一步的理解。这关于本文所述的放射性标记的TNF- α 抗体和相关的成像工具。然而,应理解尽管该方法特别地非常有益,但是是本发明更

广泛方面的实例,且根据本发明各方面在不背离意在的广泛范围的情况下,考虑并可以使用其他标记和 / 或标志物模式,或靶向载体,例如但不限于抗体,和 / 或成像工具。

[0307] 根据其他方面本发明提供了针对疼痛定向治疗的独特能力,所述疼痛包括但不限于肌肉骨骼关节特别是脊椎相关的疼痛。因此,根据其他实施方案的本发明的系统和方法还包括用于递送该治疗的治疗装置组件。这可以包括局部药物或其他化学品递送模式。或者,可以递送治疗剂量的能量,例如可以使用射频 (RF) 能量递送探针,超声探针,高强度聚焦超声 HIFU,光能 (例如激光),微波能,或低温血管治疗工具。通过鉴定由于该处所述选择性可视的疼痛因子而需治疗的部位,可以以更有效的方式使用这些工具。因此,于是以总体联合方式使用标记标志物的所述组合物、所述可视化或成像工具,以及所述治疗工具,该联合方式同时提供了治疗疼痛的有益的卫生保健结果。

[0308] 在关于背部疼痛方面特别是这种情况。例如,椎间盘可被鉴定为疼痛来源,而缺乏进一步的清晰度可使得难于以选择性方式治疗所述疼痛。通常,不需要消融整个椎间盘。根据某些其他实施方案,疼痛因子的所述标记的标志和相关的成像用于更明确地鉴定疼痛发生的部位。在一种方式中,至少一半的所述椎间盘被鉴定为用于治疗的目标。在另一种方式中,所述标记标志物可视化将用于治疗的目标定位于所述椎间盘的 1/4 或更多象限。在又一种实施方案中,定向性定位的能量递送,例如激光、超声或微波可以特别有益地用于将所述治疗分离于可视的、标记的疼痛因子的分离区。另外,疼痛药物的局部注射可以经疼痛定位的所述靶向标记和相关成像而定向。

[0309] 在另一非常有益的方面,如下文所述的使用靶向标志物可视化的疼痛因子可以与至少部分位于骨骼内的神经相关。例如在被感受伤害的神经纤维支配的骨骼终板方面可以是这种情况。在一种有益的特定实施方案中,如本文所述的疼痛因子成像用于局部鉴定作为所述疼痛来源的椎体的一个或多个特定终板。因此,在许多这样的情况中,椎体消融工具套件和方法可用于消融支配所述终板的椎体神经。这可以使用例如单极或双极电极组件实现,所述组件经一个或多个针或穿孔探针递送至所述椎体,其用于 RF 消融所述骨骼内接近根干部分的神经。尽管对于以独特的局限性方式治疗疼痛的工具和方法进行了该有益的特定组合,然而,应理解,在不背离本方面意在的范围的情况下,其他局限性疼痛来源可以使用多种有用的靶向标志物而选择性可视化,从而,多种工具或方法可用于定向治疗。

[0310] 下列美国专利通过引用整体并入本申请:授予 Burdette 等的 5,391,197;授予 Hynynen 等的 6,074,352;授予 Sharkey 等的 6,126,682;授予 Kaufman 等的 6,231,528;授予 Ogden 等的 6,368,292;授予 Kraus, Jr 等的 6,470,220;授予 Shah 等的 6,562,033;授予 Rittman III 等的 6,575,969;授予 Heggeness 等的 6,699,242;授予 Pellegrino 等的 6,736,835;授予 Ryan 等的 6,827,716;授予 Pellegrino 等的 6,907,884。下列公布的 PCT 专利申请通过引用整体并入本申请:Diederich 等的 W02003/059437;Diederich 等的 W0 03/061756。下列公布的美国专利申请通过引用整体并入本申请:Pellegrino 等的 US 2004/0064137;Papineau 等的 US 2004/0064136。

[0311] 本发明涉及各种不同的“成像”模式和相关工具,其对本领域普通技术人员而言是显而易见的,从而匹配所述所采用的靶向标志物模式以实现下文所述的一般目的。在一方面,多种诊断工具可用于获得与靶向疼痛因子和相对于周围组织的相关的空间定位相关的信息。可对该信息进行处理并将其转化为可以以足够并可用于理解所述相关疼痛的空间定

位的方式显示或以其他方式传达给卫生保健提供者的表现。因此,各种不同类型的传感器、数据获取系统、处理器以及显示可以以各种组合用于将所述标记的标志转化为对于这样的卫生保健提供者来说有用的信息。这些中的许多以足以容易地与本文所述的靶向标志物制剂和递送系统其可进一步包括治疗方面)整合的形式商购获得,所述整合发生在足以提供医学患者处理的有用信息的总体系统中。

[0312] 尽管上述说明包含许多细节,这些不应理解为限制本发明的范围,而仅提供对于本发明的一些目前优选的实施方案的描述。因此,应理解本发明的范围完全包括对于本领域技术人员来说可能显而易见的其他实施方案,由此本发明的范围仅受附属权利要求的限制,其中提及单数形式的元素时,非意于表示“一和仅一”(除非明确这样阐述),而是指“一或多”。本领域普通技术人员已知的上述优选实施方案的元素的所有结构、化学以及功能等同物通过引用明确并入本发明并意于被本发明权利要求所包括。另外,装置和方法不一定解决本发明寻求解决的各个和每个问题,因为其被本发明权利要求所包括。另外,本发明公开内容中的元素、成分或方法步骤均非意于贡献给公众,不管所述元素、成分或方法步骤是否在所述权利要求中明确阐述。本文中的权利要求元素均不应以 35U. S. C. 112 第 6 段的规定解释,除非所述元素使用短语“用于..... 的装置”来明确阐述。

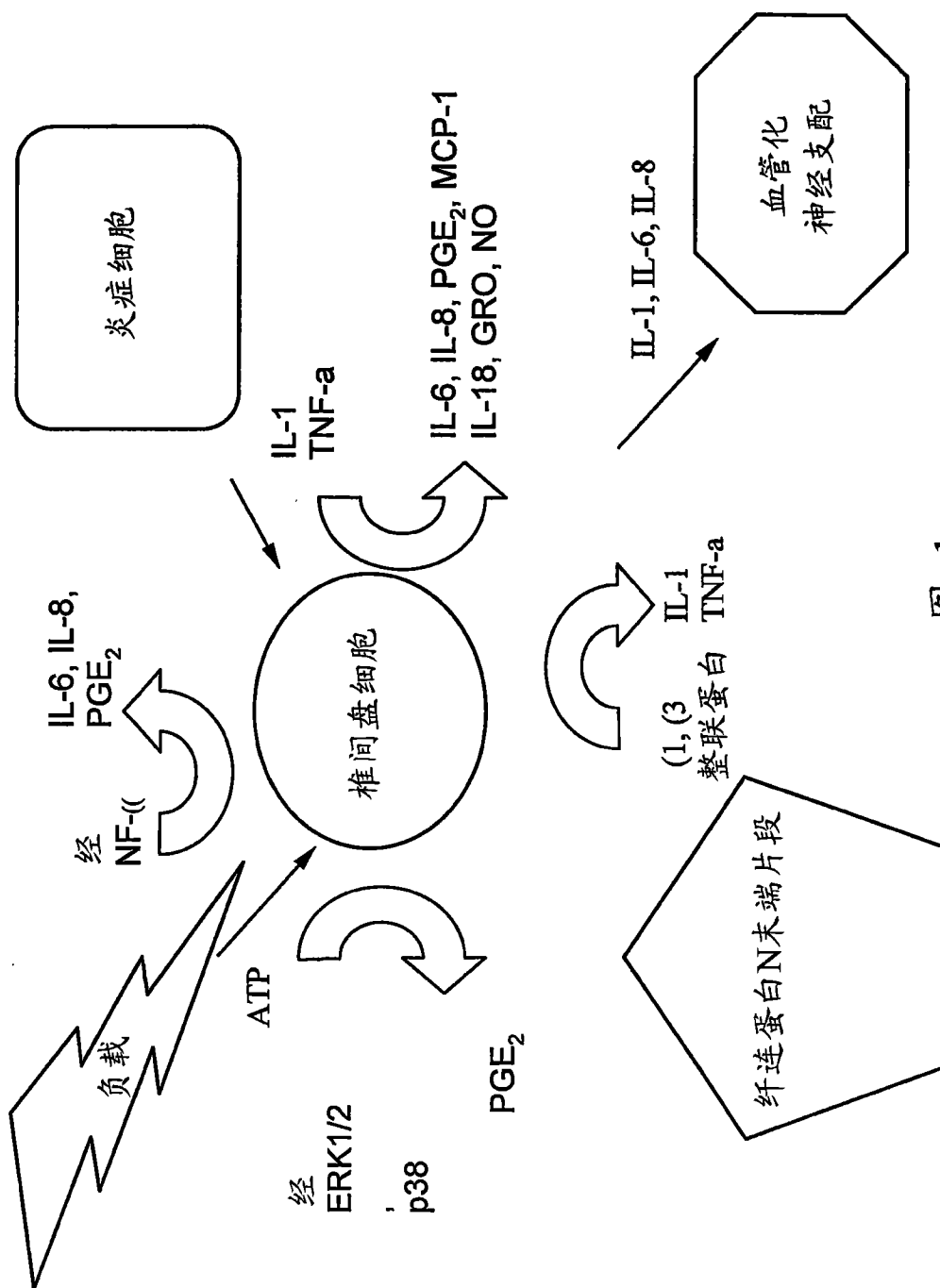


图 1

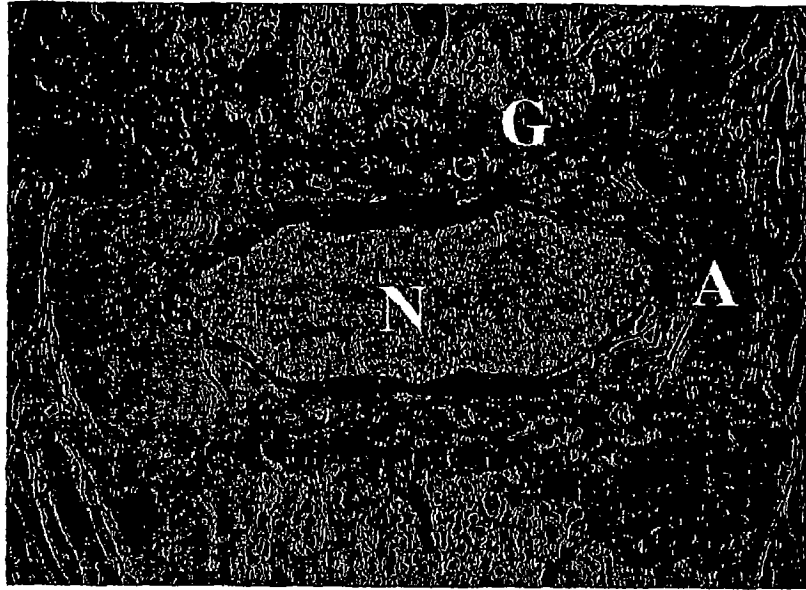


图 2A

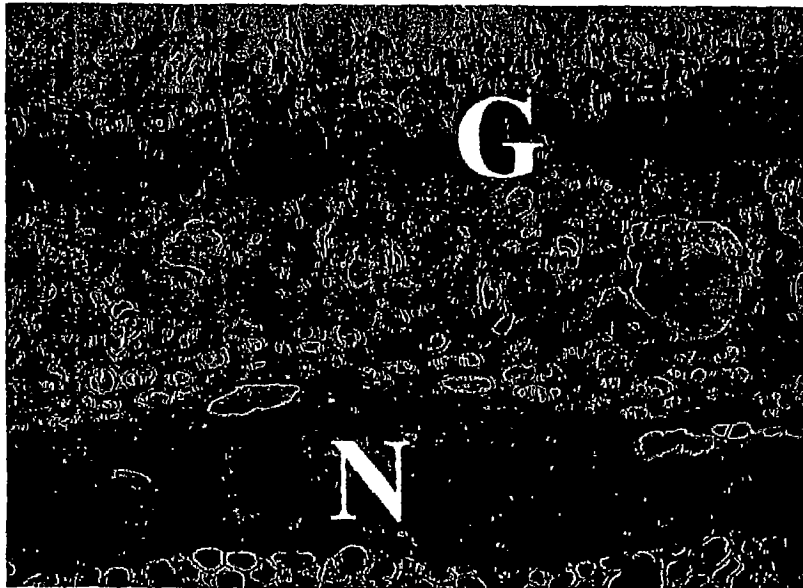


图 2B

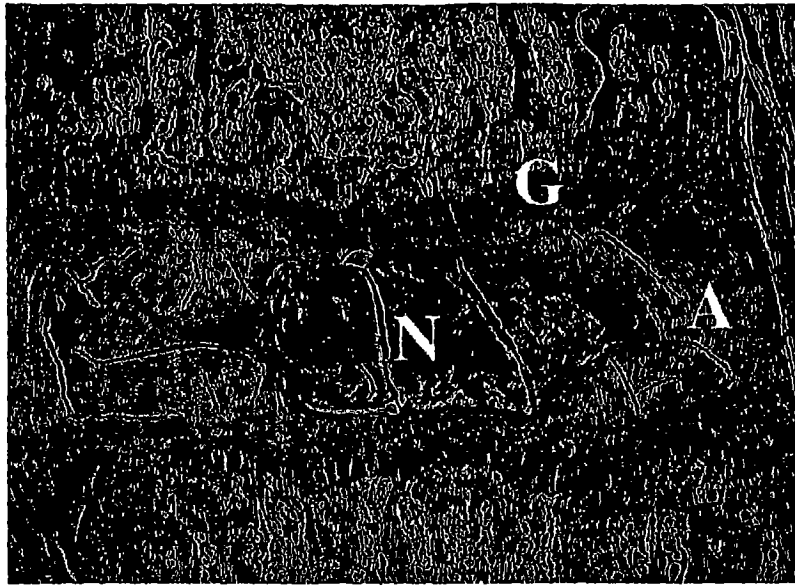


图 2C



图 2D

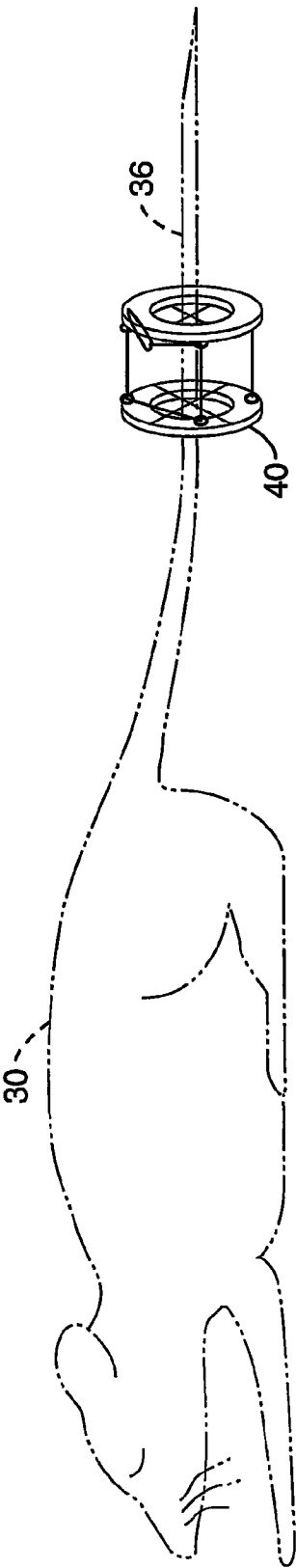


图 3

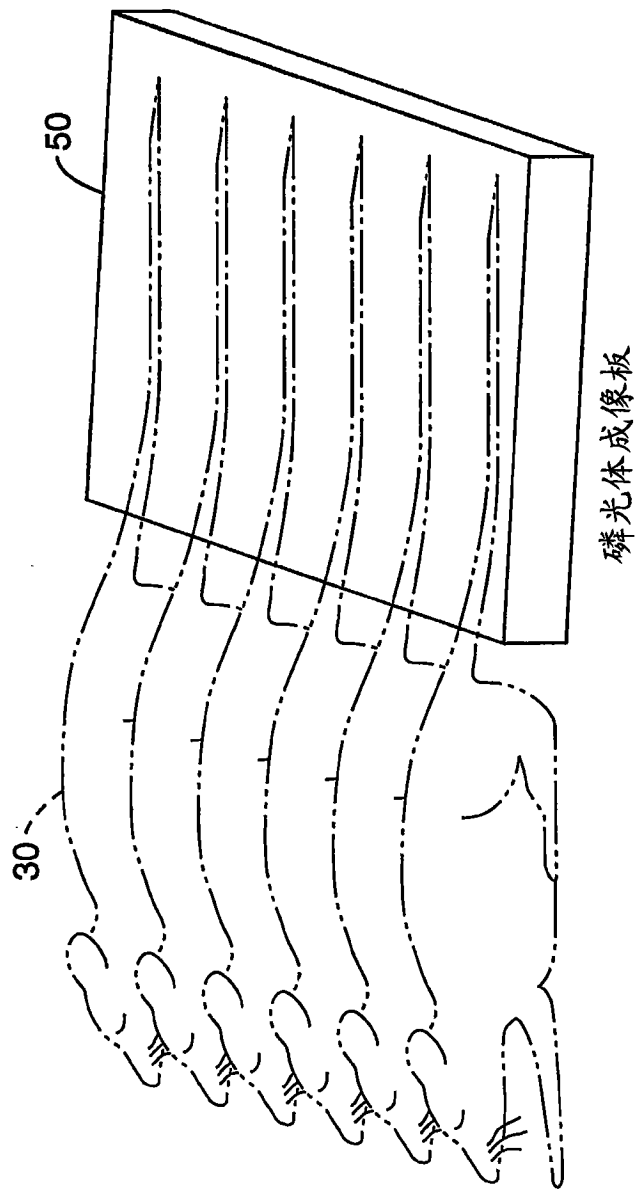


图 4

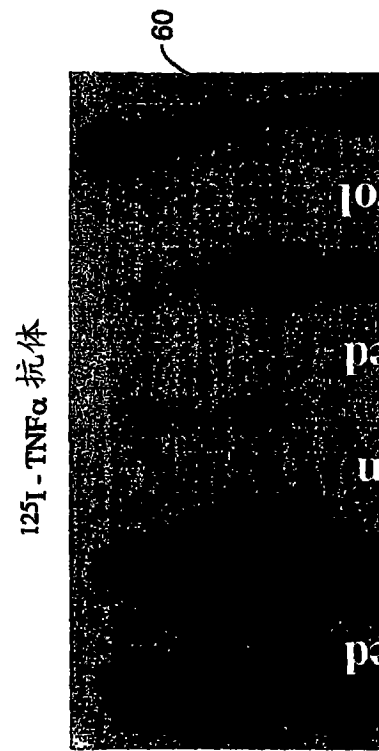


图 5

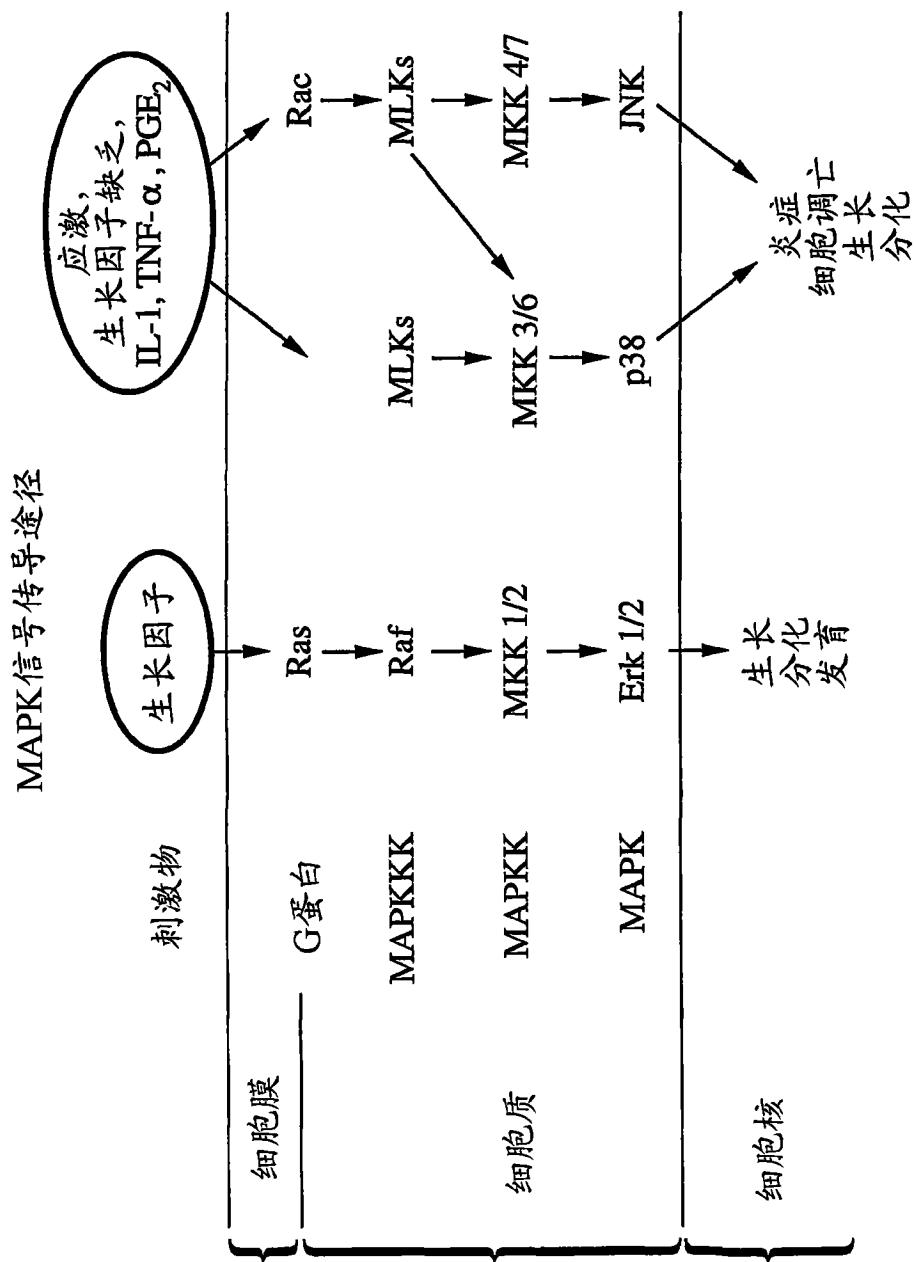


图 6

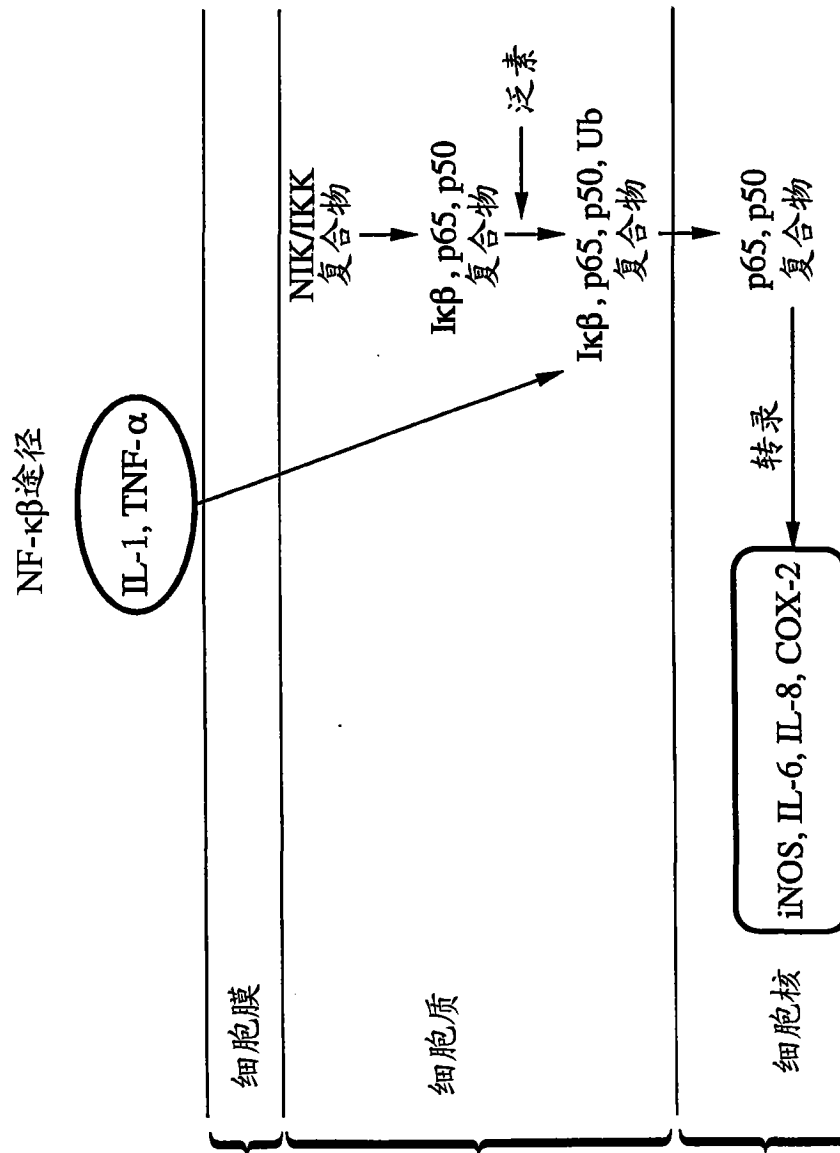


图 7

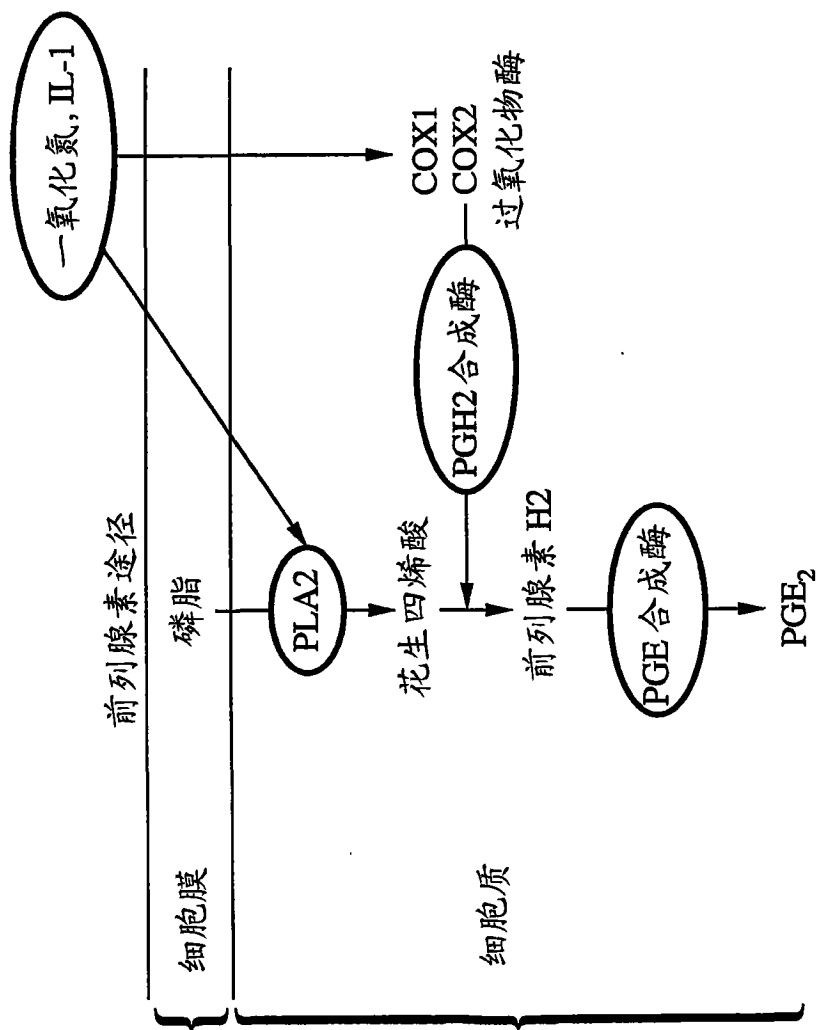


图 8