

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042049**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.29

(51) Int. Cl. *A61K 49/22* (2006.01)
B01J 19/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892520

(22) Дата подачи заявки
2017.05.04

(54) **СПОСОБЫ И УСТРОЙСТВА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ
УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

(31) **62/331,968; 62/332,462**

(32) **2016.05.04; 2016.05.05**

(33) **US**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/US2017/031150**

(87) **WO 2017/192910 2017.11.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛАНТХЕУС МЕДИКАЛ
ИМАДЖИНГ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Робинсон Саймон П., Уолкер Кэрол,
Онтханк Дэвид С., Лазеватский
Джозл, Нгуен Нхунг Туйет (US)**

(74) Представитель:
Строкова О.В., Угрюмов В.М. (RU)

(56) US-A-6039557
US-A1-20160030596
US-A1-20120027688
US-A1-20070071685
US-A1-20130123781

(57) В данном документе предусмотрены способы и устройства, предназначенные для идентификации и/или различения составов UCA и, в частности, активации таких составов для получения UCA, подходящего для применения in vivo.

B1

042049

042049
B1

Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с разделом 35 §119(e) U.S.C. согласно предварительным заявкам на выдачу патента США с серийным номером 62/331968, поданной 4 мая 2016 г., и серийным номером 62/332462, поданной 5 мая 2016 г., обе под названием "Способы и устройства для получения контрастных средств для ультразвукового исследования", полное содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники

Ультразвуковая визуализация с контрастным усилением является общепринятой методикой медицинской визуализации. Большинство, если не все, контрастных средств для ультразвукового исследования (UCA) представляют собой заполненные газом микросферы, которые пригодны для усиления ультразвукового сигнала. Одним таким UCA является активированный DEFINITY®, содержащий липидные микросферы с перфлутреном (т.е. газообразный перфлутрен, инкапсулированный в липидных микросферах). Состав DEFINITY® упакован во флакон, в котором липиды содержатся в водной суспензии, при этом газообразный перфлутрен находится в свободном над продуктом пространстве. Перед применением DEFINITY® активируют интенсивным встряхиванием флакона, за счет чего образуются липидные микросферы, содержащие газообразный перфлутрен, суспендированный в водной жидкости. Надлежащая активация гарантирует то, что образованные микросферы имеют соответствующий размер и концентрацию, чтобы быть как диагностически эффективными, так и безопасными для субъекта. Учитывая важность надлежащего размера и концентрации, активацию в оптимальном случае следует выполнять таким образом, чтобы минимизировать возможность ошибки, связанной с человеческим фактором.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предполагаются способы и устройства, предназначенные для обеспечения того, чтобы зависящие от активации составы UCA, такие как без ограничения состав DEFINITY®, были надлежащим образом различены друг от друга и, таким образом, были надлежащим образом активированы. Поскольку на рынок выходят дополнительные зависящие от активации составы UCA, настоятельной необходимостью будет проводить различие между ними для обеспечения того, что с каждым осуществляют манипуляции и активацию правильным предусмотренным способом. В качестве примера каждое зависящее от активации UCA будет характеризоваться своими собственными уникальными параметрами активации, в том числе, например, временем активации и/или скоростью активации (например, интенсивностью встряхивания), и, таким образом, будет настоятельно необходимо, чтобы с каждым составом UCA осуществляли манипуляции конкретным способом. Применение неправильных параметров активации состава UCA может приводить к тому, что UCA будет непригодным для диагностики (например, из-за очень низкой концентрации или несоответствующего размера микросфер), требуя проведения ультразвуковой процедуры для субъекта еще раз. В худшем случае это может приводить к образованию микросфер, которые являются слишком крупными, и это повышает риск возникновения ишемии путем закупоривания капиллярных русел.

Один такой новый и улучшенный состав UCA представляет собой неводный состав UCA, называемый в данном документе DEFINITY-II. Данный состав UCA неожиданно является более устойчивым, чем предшествующие жидкие составы UCA. Конкретно, в отличие от предшествующих жидких составов UCA, которые необходимо хранить в холодном месте перед применением, данный новый неводный состав UCA является стабильным при комнатной температуре в течение продолжительных периодов времени. Еще более неожиданным является то, что данный состав UCA можно получать и применять без сложных манипуляций. Учитывая эти дополнительные преимущества, предполагается, что данный новый неводный состав UCA будет с легкостью одобрен. Однако состав активируется в течение другого периода времени, чем состав DEFINITY®, и, следовательно, важно убедиться, что каждый состав UCA активируется в течение его собственного конкретного оптимального периода времени. Активация в течение другого периода времени может приводить к образованию микросфер, которые являются слишком крупными или слишком мелкими, и/или с такой низкой концентрацией, что будут клинически непригодными. Учитывая значимые последствия, если UCA получают ненадлежащим образом (например, активируют ненадлежащим образом), важно иметь способы и устройства, с помощью которых идентифицируют конкретные составы UCA, такие как водный состав DEFINITY® и неводный состав DEFINITY-II, и обязательно проводят различие между ними, и применять правильные параметры активации таких составов UCA предпочтительно с минимальной зависимостью от вмешательства со стороны человека.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава UCA и обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного (например, предварительно установленного) периода времени с применением устройства, которое выполнено с возможностью осуществления выбора между двумя или более предварительно определенными периодами времени, с образованием заполненных газом микросфер. Устройство выполнено с возможностью автоматического осуществления выбора между двумя или более предварительно определенными периодами времени. В некоторых вариантах осуществления средство также может идентифицировать состав UCA и/или его тару (например, контейнер,

такой как флакон) и необязательно различать такой состав UCA и/или его тару и один или несколько других составов UCA или тар.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава UCA и обеспечение активации состава UCA с использованием предварительно определенного значения интенсивности встряхивания с применением устройства, которое выполнено с возможностью осуществления выбора между двумя или более предварительно определенными значениями интенсивности встряхивания, с образованием заполненных газом микросфер.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава UCA с образованием заполненных газом микросфер с применением приспособления (например, устройства), которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA (и/или наоборот). Водный состав UCA можно отличать от неводного состава UCA (или наоборот) на основании типа контейнера, в том числе его формы или размера, в котором хранятся такие составы UCA.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов приспособление (например, устройство) содержит детектор. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления приспособление (например, устройство) выполнено с возможностью обеспечения активации в течение предварительно определенного периода времени, выбранного из двух или более предварительно определенных периодов времени.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением приспособления (например, устройства), которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA, и обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления состав UCA представляет собой водный состав UCA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления предварительно определенный период времени представляет собой более короткий период времени в случае, если состав UCA представляет собой водный состав UCA, и более длинный период времени в случае, если состав UCA представляет собой неводный состав UCA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с в случае, если состав UCA представляет собой водный состав UCA, и 60-120 с или приблизительно 75 с в случае, если состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания флакона, содержащего водный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания флакона, содержащего неводный состав UCA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания флакона, содержащего неводный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания флакона, содержащего водный состав UCA.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA на основании уникального идентификатора.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство содержит детектор. В некоторых вариантах осуществления детектор представляет собой RFID-считыватель и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) RFID-метку/этикетку или ассоциирован с ними или маркирован ими. В некоторых вариантах осуществления детектор представляет собой сканер штрихкодов и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) штрихкод или ассоциирован с ним или маркирован им. В некоторых вариантах осуществления детектор представляет собой цветовой сканер и состав UCA находится в контейнере, который содержит цветную этикетку.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство сообщает возвратно-поступательное движение флакону, содержащему состав UCA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного флакона, содержащего состав UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, и обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, содержащего детектор и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматическо-

двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о контейнере. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления устройство, такое как встряхивающее устройство, сообщает возвратно-поступательное движение контейнеру (например, флакону), когда он находится в держателе.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления встряхивающее устройство содержит детектор. Детектор может представлять собой RFID-считыватель, и флакон может содержать, включать RFID-метку/этикетку, быть ассоциированным с ними или быть маркированным ими. Детектор может представлять собой сканер штрихкодов, и флакон может содержать, включать штрихкод, быть ассоциированным с ними или быть маркированным ими. Детектор может представлять собой цветовой сканер, и флакон может содержать, включать, цветной индикатор, быть ассоциированным с ним или быть маркированным им. Цветной индикатор может предусматривать цветную этикетку. Цветной индикатор может предусматривать цветную крышку.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, которое выполнено с возможностью идентификации состава UCA и автоматического выбора времени активации на основании информации о нем, где состав UCA идентифицируют на основании уникального идентификатора, отличного от формы или размера флакона, в котором хранится состав UCA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ активации первого состава UCA с применением встряхивающего устройства, которое выполнено с возможностью различать контейнер, такой как флакон, содержащий первый состав UCA, и контейнер, такой как флакон, содержащий второй состав UCA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного флакона, содержащего состав UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени, и обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе, с образованием заполненных газом микросфер.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного флакона, содержащего состав UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени, и обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, содержащего детектор и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе, с образованием заполненных газом микросфер.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию флакона, содержащего состав UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени, и обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, содержащего детектор и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе, с образованием заполненных газом микросфер.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления посредством способа получают по существу аналогичные заполненные газом микросферы в первом флаконе и втором флаконе при условии, что первый флакон встряхивается в течение первого периода времени, а второй флакон встряхивается в течение второго отличного периода времени.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию водного состава UCA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением устройства, которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA, и обеспечение активации водного состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, и обеспечение активации состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер, где состав USA идентифицируют и активируют с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью автоматического осуществления выбора предварительно определенного периода времени из по меньшей мере 2 предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о составе USA.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления состав USA представляет собой водный состав USA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления состав USA представляет собой неводный состав USA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления водный состав USA активируется в течение более короткого периода времени, чем таковой для неводного состава USA. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с. В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию флакона, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью осуществления выбора первого периода времени из двух предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления способ является автоматизированным.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления два предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления посредством способа получают по существу аналогичные заполненные газом микросферы в первом флаконе и втором флаконе при условии, что первый флакон встряхивается в течение первого периода времени, а второй флакон встряхивается в течение второго отличного периода времени.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ визуализации субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, заполненных газом микросфер, полученных согласно любому из предыдущих пунктов, и получение одного или нескольких изображений субъекта с использованием ультразвука.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает устройство, выполненное с возможностью применения для образования заполненных газом микросфер согласно любому из вышеуказанных способов. В некоторых вариантах осуществления устройство дополнительно содержит счетчик, который подсчитывает число раз применения устройства, число раз осуществления устройством встряхивания в течение первого периода времени, и/или число раз осуществления устройством встряхивания в течение второго периода времени.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает устройство, которое обеспечивает активацию состава USA и которое выполнено с возможностью различать водный состав USA и неводный состав USA. В некоторых вариантах осуществления устройство обеспечивает активацию водного состава USA в течение более короткого периода времени, чем таковой для неводного состава USA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, содержащее держатель, приспособление для встряхивания держателя, где держатель встряхивает флакон, содержащий состав USA, в течение различных предварительно определенных периодов времени.

В некоторых вариантах осуществления устройство дополнительно содержит приспособление для автоматической идентификации предварительно определенного периода времени, в течение которого флакон должен встряхиваться для образования заполненных газом микросфер.

В некоторых вариантах осуществления встряхивающее устройство сообщает возвратно-поступательное движение флакону, когда он находится в держателе.

В некоторых вариантах осуществления первый предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с. В некоторых вариантах осуществления второй предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления приспособление для идентификации флакона предусматривает RFID-считыватель, который реагирует на первую RFID-этикетку путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на вторую RFID-этикетку путем встряхивания флакона в течение второго периода времени, где первый и второй периоды времени являются различными. В некоторых вариантах осуществления приспособление для идентификации флакона предусматривает счи-

тыватель микрочипов, который реагирует на первый микрочип путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на второй микрочип путем встряхивания флакона в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления приспособление для идентификации флакона предусматривает сканер штрихкодов, который реагирует на первый штрихкод путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на второй штрихкод путем встряхивания флакона в течение второго периода времени. В некоторых вариантах осуществления RFID-этикетка, микрочип или штрихкод находятся на флаконе.

В некоторых вариантах осуществления состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, предназначенное для образования заполненных газом микросфер, содержащее приспособление для идентификации, выполненное с возможностью идентифицировать и различать первый флакон и второй флакон, причем каждый флакон содержит состав UCA, и автоматизированное приспособление для встряхивания, выполненное с возможностью осуществлять встряхивание в течение только одного из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления приспособление для идентификации предусматривает RFID-считыватель, считыватель микрочипов или сканер штрихкодов.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, предназначенное для образования заполненных газом микросфер, содержащее держатель, выполненный с возможностью идентифицировать и различать первый флакон и второй флакон, причем каждый флакон содержит состав UCA, и автоматизированное приспособление для встряхивания флакона в держателе в течение одного из двух предварительно определенных периодов времени на основании того, был ли идентифицирован первый флакон или второй флакон.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления встряхивающее устройство сообщает возвратно-поступательное движение флакону, когда он находится в держателе.

В некоторых вариантах осуществления первый предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с. В некоторых вариантах осуществления второй предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

В некоторых вариантах осуществления держатель содержит RFID-считыватель.

В некоторых вариантах осуществления держатель принимает первую конфигурацию в случае, если присутствует первый флакон, и вторую конфигурацию в случае, если присутствует второй флакон, и причем первая конфигурация указывает на присутствие первого флакона, а вторая конфигурация указывает на присутствие второго флакона.

В некоторых вариантах осуществления устройство дополнительно содержит счетчик, который подсчитывает число раз применения встряхивающего устройства, число раз осуществления встряхивающим устройством встряхивания в течение первого периода времени, и/или число раз осуществления встряхивающим устройством встряхивания в течение второго периода времени.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, содержащее держатель, выполненный с возможностью идентифицировать флакон, содержащий состав UCA, и приспособление для встряхивания держателя, где держатель выполнен с возможностью осуществления встряхивания только в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер на основании идентификационной информации о флаконе.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, содержащее держатель, приспособление для встряхивания держателя, причем держатель выполнен с возможностью осуществления встряхивания только в течение предварительно определенного периода времени, и приспособление для идентификации флакона, содержащего состав UCA, когда он находится в держателе, а затем встряхивания идентифицированного флакона в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер, причем приспособление для идентификации флакона предусматривает RFID-считыватель, считыватель микрочипов или сканер штрихкодов.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает набор, содержащий любое из вышеуказанных встряхивающих устройств с инструкциями касательно активации состава UCA. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит контейнер, такой как флакон, содержащий состав UCA. В некоторых вариантах осуществления состав UCA представляет собой неводный состав UCA. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит первый флакон или второй флакон, причем каждый флакон содержит состав UCA.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает постоянный машиночитаемый носитель, запрограммированный с множеством команд, которые при исполнении с помощью по меньшей мере одного процессора встряхивающего устройства обеспечивают выполнение способа, причем способ включает определение на основании, по меньшей мере отчасти, идентификационной информации о типе об-

разца во флаконе, содержащем состав USA, вставленном в держатель встряхивающего устройства, по меньшей мере одного выполняемого действия и выдачу команды встряхивающему устройству о выполнении определенного по меньшей мере одного действия на основании, по меньшей мере отчасти, идентификационной информации.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает встряхивающее устройство, содержащее держатель, выполненный с возможностью идентификации типа образца во флаконе, содержащем состав USA, вставленном в держатель;

по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения по меньшей мере одной структуры данных, обеспечивающей идентификацию одного или нескольких действий, выполняемых в отношении каждого из множества типов образцов;

по меньшей мере один процессор, запрограммированный с возможностью доступа к по меньшей мере одной структуре данных для определения одного или нескольких действий, выполняемых в отношении флакона, на основании идентифицированного типа образца; и

по меньшей мере один компонент, выполненный с возможностью выполнения одного или нескольких действий, определенных по меньшей мере одним процессором.

Эти и другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны более подробно в данном документе.

Краткое описание чертежей

Различные варианты осуществления будут далее описаны в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы, на которых

фиг. 1 представляет собой схематическое изображение устройства для манипуляций с образцом и флакон с образцом согласно одному аспекту;

фиг. 2 представляет собой схематическое изображение одного варианта осуществления устройства для манипуляций с образцом и флакона с образцом;

фиг. 3 представляет собой схематическое изображение второго варианта осуществления устройства для манипуляций с образцом и флакона с образцом;

фиг. 4 представляет собой схематическое изображение третьего варианта осуществления устройства для манипуляций с образцом и флакона с образцом;

фиг. 5 представляет собой блок-схему способа определения действия(ий), выполняемого(ых) в отношении флакона с образцом, на основании идентификационной информации о нем согласно одному аспекту;

фиг. 6 представляет собой пример способа, описанного на фиг. 5, в котором флакон идентифицируется на основании RFID-метки, ассоциированной с флаконом; и

фиг. 7 представляет собой принципиальную схему вычислительной системы, которая может быть включена в качестве части устройства для обработки флакона с образцом согласно одному аспекту.

Подробное описание изобретения

В данном документе предусмотрены новые и улучшенные составы USA, обладающие одним или несколькими преимуществами по сравнению с ранее разработанными составами USA. Один такой улучшенный состав USA представляет собой неводный состав USA, содержащий липиды и газообразный перфторуглерод в неводном растворе. Другой такой улучшенный состав USA представляет собой водный состав USA, содержащий липиды и газообразный перфторуглерод в водном растворе. Каждый из данных составов USA обеспечивает конкретные преимущества по сравнению с существующими составами USA, в том числе, например, стабильность при повышенных значениях температуры (например, при комнатной температуре) или улучшенные профили безопасности.

Однако некоторые из данных новых составов характеризуются конкретными требованиями в отношении активации, некоторые из которых существенно отличаются от требований в отношении активации для существующих составов. Например, было обнаружено, что неводные составы USA, описанные в данном документе, должны активироваться в течение более длительных периодов времени, чем существующий состав USA, несмотря на то что их оба можно активировать с применением одного и того же устройства. Обеспечение того, чтобы каждый состав USA активировался в течение его определенного требуемого времени, может быть сложной задачей.

В данном документе предусмотрены способы и приспособления (например, устройства), предназначенные для облегчения надлежащего и точного получения зависящих от активации USA. Данные способы и приспособления снижают риск ненадлежащего получения такого USA. USA, которые получены ненадлежащим и неточным образом, содержат весьма небольшое число заполненных газом микросфер, за счет чего в лучшем случае снижается сигнал, получаемый от таких USA. В худшем случае USA, которые получены ненадлежащим и неточным образом, могут вызывать ишемию тканей путем закупоривания капиллярных русел и даже смерть пациента. Таким образом, настоятельно необходимо, чтобы с зависящими от активации USA осуществляли манипуляции и их получали соответствующим образом. Настоящее изобретение предусматривает способы и приспособления, в том числе устройства, которые облегчают точное получение зависящих от активации USA. Если не указано иное, USA по настоящему изобретению представляют собой зависящее от активации USA и, таким образом, термины "USA" и "за-

висящее от активации USA" используют взаимозаменяемо.

Ввиду разработки новых и улучшенных неводных составов USA, для которых требуются различные периоды времени активации или в некоторых случаях различные значения скорости активации (или значения скорости встряхивания), требуется надежная достоверная и безошибочная система установления различий между продуктами. Способы и приспособления (например, устройства), предусмотренные в данном документе, характеризуются уникальным признаком в отношении установления различий между различными зависящими от активации составами USA. Как будет описано более подробно ниже, каждый зависящий от активации состав USA будет характеризоваться своими собственными конкретными критериями (или параметрами) активации и, следовательно, каждый такой состав USA должен активироваться только определенным способом. Посредством способов и приспособлений (например, устройств), предусмотренных в данном документе, в общем идентифицируют и, таким образом, различают зависящий от активации состав USA и другие зависящие от активации составы USA и обеспечивают активацию идентифицированного состава USA соответствующим образом. Это обеспечивает то, что зависящие от активации составы USA активируются в течение их конкретных предварительно определенных и предусмотренных периодов времени в некоторых случаях с использованием конкретных параметров встряхивания. В некоторых вариантах осуществления способы осуществляются и приспособления (например, устройства) эксплуатируются в относительно автономном режиме, так что существует незначительный риск ошибки конечного пользователя в процессе активации.

Одобренный FDA зависящий от активации состав USA представляет собой DEFINITY®. Как описано более подробно ниже, DEFINITY® предоставляется во флаконе в виде водной суспензии липидов с газообразным перфлутреном в свободном над продуктом пространстве. При активации в течение его предусмотренного периода времени, составляющего 45 с, с применением VIALMIX® (или устройства VIALMIX®, так как термины используются взаимозаменяемо) "активированный DEFINITY®" содержит не более $1,2 \times 10^{10}$ липидных микросфер с перфлутреном на мл суспензии. Активация при несоответствующих продолжительности или скорости встряхивания будет влиять на профиль микросфер и превращать USA в недостаточно оптимальный или непригодный в некоторых случаях. С созданием по меньшей мере одного дополнительного зависящего от активации состава USA в виде неводного зависящего от активации состава USA, описанного ниже, важно убедиться, что нет путаницы между различными зависящими от активации составами USA и что с каждым осуществляют манипуляции и активацию надлежащим образом, учитывая неблагоприятные последствия, которые могут возникнуть в противном случае.

Также в данном документе предусмотрены улучшенные приспособления (например, устройства) для обеспечения активации состава USA. В качестве примера определенные улучшенные устройства могут содержать счетчики, которые могут контролировать применение устройства, в том числе срок службы устройства, что может быть полезным для избежания отказа техники в критические моменты. Они могут также содержать датчики температуры, которые могут измерять температуру контейнера перед активацией. Как описано более подробно в данном документе, некоторые из данных устройств также могут обеспечивать активацию более одного состава USA и, следовательно, могут идентифицировать и необязательно различать два или более составов USA. Что касается последнего, устройство может автоматически распознавать контейнер, содержащий состав USA, и на основании такой идентификационной информации, которая может обеспечиваться, например, этикеткой, формой, цветом или размером контейнера или оптическими свойствами его содержимого, может обеспечивать активацию состава USA в течение предварительно определенного периода времени, который, в свою очередь, может выбираться из двух или более различных предварительно определенных периодов времени.

Устройство может выполнять такое распознавание без участия пользователя или с его минимальным участием.

Зависящие от активации USA.

Как используется в данном документе, USA относится к заполненным газом микросферам, которые пригодны для усиления ультразвукового сигнала. В большинстве случаев USA предоставляется в растворе, таком как фармацевтически приемлемый раствор. В зависимости от концентрации микросфер в USA его можно разбавлять фармацевтически приемлемым носителем перед введением субъекту, хотя это может не требоваться в некоторых случаях.

Зависящий от активации состав USA, как используется в данном документе, относится к композиции, которую необходимо активировать для образования заполненных газом микросфер. Состав USA обычно не содержит такие заполненные газом микросферы (или такую низкую их концентрацию, которая является клинически непригодной) и должен быть активирован для образования микросфер достаточного диаметра и концентрации, чтобы быть клинически пригодными.

Для зависящих от активации составов USA обычно требуется интенсивное встряхивание перед применением для образования заполненных газом микросфер. Такую активацию выполняет конечный пользователь или посредник, а не поставщик или изготовитель состава USA. Зависящие от активации составы USA обычно упакованы во флаконы, которые как минимум содержат раствор липидов и газ.

Встряхивание раствора липидов и газа приводит к образованию заполненных газом микросфер, которые выступают в качестве контрастного средства при процедуре ультразвуковой визуализации.

Если не указано иное, составы UCA по настоящему изобретению представляют собой зависящие от активации составы UCA и, таким образом, термины "состав UCA" и "зависящий от активации состав UCA" используют взаимозаменяемо.

Под "заполненный газом", как используется в данном документе, подразумевается, что микросферы содержат газ, такой как газообразный перфторуглерод, в том числе без ограничения газообразный перфлутрен, в их внутренней полости. Липидная оболочка, которая инкапсулирует газ, может быть устроена в виде монослоя или бислоя, в том числе одноламеллярных или многоламеллярных бислойных структур. Микросферы могут характеризоваться средним диаметром, составляющим менее 10 микронов, или менее 6 микронов, или менее 3 микронов, или более предпочтительно менее 2 микронов. Под данными средними диаметрами подразумевается, что при анализе совокупности микросфер средний диаметр совокупности составляет менее 10 микронов, или менее 6 микронов, или менее 3 микронов, или более предпочтительно менее 2 микронов. Микросферы могут характеризоваться средним диаметром, находящимся в диапазоне от 0,5 до 3 микронов, или от 1 до 2 микронов, или от 1,4 до 1,8 микронов, или от 1,4 до 1,6 микронов. Средний диаметр может составлять приблизительно 1,6 микрона.

Перед применением зависящий от активации состав UCA должен интенсивно встряхиваться с образованием заполненных газом микросфер. В некоторых случаях микросферы можно объединять, например, с водным раствором перед извлечением из их контейнера. Это, в частности, относится к микросферам, полученным из неводных составов UCA. В контексте настоящего изобретения такая стадия называется ресуспендированием. В некоторых случаях микросферы, ресуспендируют ли их или нет, можно извлекать из их контейнера и объединять в другом растворе, таком как водный раствор, перед введением субъекту. В контексте настоящего изобретения такая стадия называется разбавлением. Ресуспендированную совокупность микросфер можно применять в чистом виде или после разбавления в фармацевтически приемлемом растворе. Такое разбавление может быть от приблизительно 10-кратного до приблизительно 50-кратного, хотя оно не ограничивается данными значениями.

Как используется в данном документе, заполненные газом микросферы и липидные микросферы с инкапсулированным газом используют взаимозаменяемо.

Составы UCA как минимум содержат один или несколько типов липидов и газ, такой как газообразный перфторуглерод, такой как газообразный перфлутрен. Как описано более подробно в данном документе, составы UCA включают водные составы UCA, такие как DEFINITY®, и неводные составы UCA, такие как DEFINITY-II. DEFINITY® содержит липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль и глицерин в водном растворе вместе с газообразным перфлутреном. В отличие от этого, DEFINITY-II содержит липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, а также пропиленгликоль и глицерин вместе с газообразным перфторуглеродом (например, газообразным перфлутреном).

DEFINITY.

DEFINITY® является примером водного состава UCA. Активируемый DEFINITY® одобрен FDA для применения у субъектов с субоптимальными эхокардиограммами, который предназначен для того, чтобы сделать непрозрачной камеру левого желудочка и улучшить очертание границы эндокарда левого желудочка. DEFINITY® предоставляется во флаконе, содержащем однофазный раствор, содержащий DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE в отношении 10:82:8 мол.% в водном растворе, и свободное пространство над продуктом занимает перфторпропановый газ. Перед его введением субъекту DEFINITY® активируют путем интенсивного встряхивания, как, например, интенсивного механического встряхивания, и после этого его называют "активированным DEFINITY®". Активация приводит к образованию достаточного числа липидных микросфер с инкапсулированным газом, характеризующихся средним диаметром, составляющим от 1,1 до 3,3 микрона. DEFINITY®, однако, должен находиться в охлажденном состоянии до непосредственного применения. Это ограничивает его практичность, в частности, в ситуациях, в которых отсутствует соответствующее охлаждение, в частности, в течение периода хранения.

В других водных составах UCA DPPA, DPPC и DPPE могут использоваться при мольных процентах, составляющих приблизительно 77-90 мол.% DPPC, приблизительно 5-15 мол.% DPPA и приблизительно 5-15 мол.% DPPE, в том числе DPPE-MPEG5000. Предпочтительные отношения каждого липида включают отношение в вес.%, представляющее собой 6,0 к 53,5 к 40,5 (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE), или отношение в мол.%, представляющее собой 10 к 82 к 8 (10:82:8) (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE).

DEFINITY-II и другие неводные составы UCA.

В данном документе предполагается ряд неводных составов UCA. Некоторые такие составы содержат неводную смесь одного или нескольких липидов и пропиленгликоля (PG), или глицерина (G), или пропиленгликоля и глицерина (PG/G). Данные составы могут храниться при более высоких значениях температуры (например, при комнатной температуре) в течение более длительных периодов времени, чем ранее считалось возможным, без значительного разложения. Неводные составы UCA, например DEFINITY-II, могут содержать менее 10%, менее 5% или менее 2% примесей в случае хранения при комнатной температуре в течение некоторого периода времени, в том числе, например, приблизительно

1 месяца, приблизительно 2 месяцев, приблизительно 3 месяцев, приблизительно 6 месяцев или дольше, в том числе приблизительно 1 года или приблизительно 2 лет. Важно отметить, что неводные составы USA могут содержать меньше примесей, чем DEFINITY® в случае хранения обоих составов при комнатной температуре (т.е. в случае хранения неводного состава USA и состава DEFINITY® при комнатной температуре). Данное снижение уровня примесей может представлять собой разницу, составляющую приблизительно 1%, приблизительно 2%, приблизительно 3%, приблизительно 4% или приблизительно 5% или больше.

Неводная смесь липидов в пропиленгликоле, или глицерине, или пропиленгликоле и глицерине может представлять собой смесь, содержащую воду в количестве, меньшем или равном 5% по весу (т.е. отношение веса воды к весу комбинации липидов и пропиленгликоля и/или глицерина). В некоторых случаях неводная смесь содержит менее 5% воды (вес/вес), 1-4% воды (вес/вес), 1-3% воды (вес/вес), 2-3% воды (вес/вес) или 1-2% воды (вес/вес). В некоторых случаях неводная смесь содержит менее 1% воды (вес/вес). Содержание воды можно измерять в конце изготовления (и перед долгосрочным хранением), или его можно измерять после хранения, в том числе долгосрочного хранения, и непосредственно перед применением.

Неводная смесь также может не содержать солей, что подразумевает то, что она не содержит никаких солей, отличных от противоионов липидов. Более конкретно и в качестве примера липиды, такие как DPPA и DPPE, обычно обеспечиваются в виде солей натрия. Как используется в данном документе, не содержащая солей неводная смесь может содержать такие противоионы (например, натрия, если используют DPPA и/или DPPE), но они не содержат другие ионы. В некоторых случаях неводная смесь не содержит хлорид натрия или хлорид.

Неводная смесь может содержать буфер. Буфер может представлять собой ацетатный буфер, бензоатный буфер или салицилатный буфер, хотя он не ограничивается ими. Буферы, отличные от фосфатного, являются предпочтительными в некоторых случаях из-за их профилей растворения в неводных смесях, предусмотренных в данном документе. В некоторых случаях можно использовать фосфатный буфер (например, после или одновременно с добавлением водного разбавителя, как, например, на стадии ресуспендирования или разбавления, как обсуждалось ранее).

В некоторых вариантах осуществления неводная смесь содержит

- (a) один или несколько липидов;
- (b) пропиленгликоль, или глицерин, или пропиленгликоль/глицерин; и
- (c) буфер, отличный от фосфатного, состоит из них или состоит главным образом из них.

Такие неводные смеси могут обеспечиваться вместе с газом, таким как газообразный перфторуглерод, или они могут обеспечиваться в отдельности (т.е. в отсутствие газа). Такие неводные смеси могут обеспечиваться в количествах для однократного применения и/или в контейнерах однократного применения с газом или без него. Такие контейнеры обычно будут стерильными.

Буфер, отличный от фосфатного, может представлять собой без ограничения ацетатный буфер, бензоатный буфер, салицилатный буфер, диэтаноламиновый буфер, триэтаноламиновый буфер, боратный буфер, карбонатный буфер, глутаматный буфер, сукцинатный буфер, малатный буфер, тартратный буфер, глутаратный буфер, аконитовый буфер, цитратный буфер, лактатный буфер, глицератный буфер, глюконаатный буфер и трис-буфер. Определение и оптимизация концентрации буфера для каждого типа буфера находятся в пределах компетенции среднего специалиста в данной области техники.

DPPA, DPPC и DPPE могут использоваться при мольных процентах, составляющих приблизительно 77-90 мол.% DPPC, приблизительно 5-15 мол.% DPPA и приблизительно 5-15 мол.% DPPE, в том числе DPPE-PEG5000. Предпочтительные отношения каждого липида включают отношение в вес.%, представляющее собой 6,0 к 53,5 к 40,5 (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE), или отношение в мол.%, представляющее собой 10 к 82 к 8 (10:82:8) (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE).

В некоторых случаях концентрация липидов может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг на мл неводной смеси, в том числе от приблизительно 0,9 мг до приблизительно 10 мг на мл неводной смеси и от приблизительно 0,9 мг до приблизительно 7,5 мг на мл неводной смеси. В некоторых вариантах осуществления концентрация липидов может находиться в диапазоне от приблизительно 0,94 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл неводной смеси, в том числе от приблизительно 1,875 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл неводной смеси или от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл неводной смеси. В некоторых случаях концентрация липидов составляет от приблизительно 0,94 мг до приблизительно 1,875 мг на мл неводной смеси, от приблизительно 1,875 мг до приблизительно 3,75 мг на мл неводной смеси или от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг общего липида на мл неводной смеси.

В качестве примера концентрация липидов может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг липида на мл пропиленгликоля/глицерина (объединенных), в том числе от приблизительно 1 мг до приблизительно 5 мг липида на мл пропиленгликоля/глицерина (объединенных). В некоторых случаях концентрация липидов составляет от приблизительно 0,94 мг до приблизительно 3,75 мг липида на мл пропиленгликоля/глицерина (объединенных).

В качестве другого примера концентрация липидов может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг липида на мл пропиленгликоля, в том числе от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг липида на мл пропиленгликоля, или от приблизительно 2 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл пропиленгликоля, или от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл пропиленгликоля. В некоторых вариантах осуществления концентрация липидов составляет от приблизительно 1,875 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл пропиленгликоля, в том числе от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл пропиленгликоля.

В качестве еще одного примера концентрация липидов может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 20 мг липида на мл глицерина, в том числе от приблизительно 1 мг до приблизительно 10 мг липида на мл глицерина, или от приблизительно 2 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл глицерина, или от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл глицерина. В некоторых случаях концентрация липидов составляет от приблизительно 1,875 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл глицерина, в том числе от приблизительно 3,75 мг до приблизительно 7,5 мг липида на мл глицерина.

DEFINITY-II содержит липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE при отношении в мол.%, представляющем собой 10 к 82 к 8 (10:82:8), и общем содержании липидов, составляющем 3,75 мг/мл, и пропиленгликоль (517,5 мг/мл), глицерин (631 мг/мл), ацетат натрия (0,370 мг/мл), уксусную кислоту (0,030 мг/мл) вместе с газообразным перфторпропаном (перфлутреном) (6,52 мг/мл) в свободном над продуктом пространстве.

Микросферы можно ресуспендировать или разбавлять в водном разбавителе, и такой водный разбавитель может содержать соли, такие как без ограничения хлорид натрия, и, таким образом, может рассматриваться как солевой раствор. Водный разбавитель может содержать буфер, такой как фосфатный буфер, и, таким образом, может рассматриваться как забуференный водный разбавитель. Водный разбавитель может представлять собой забуференный солевой раствор. Неводная смесь может содержать буфер, такой как буфер, отличный от фосфатного, примеры которого представлены в данном документе. Как неводная смесь, так и водный разбавитель могут содержать буфер. В типичных вариантах осуществления буфер содержит либо неводная смесь, либо водный разбавитель, но не оба. Концентрация буфера будет изменяться в зависимости от типа используемого буфера, как будет понятно и сможет определить средний специалист в данной области техники. Концентрация буфера в неводном липидном составе может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мМ до приблизительно 100 мМ. В некоторых случаях концентрация буфера может составлять от приблизительно 1 мМ до приблизительно 50 мМ, или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 20 мМ, или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 10 мМ, или от приблизительно 1 мМ до приблизительно 5 мМ, в том числе приблизительно 5 мМ.

Конечный состав, подлежащий введению, обычно внутривенно, субъекту, в том числе субъекту-человеку может характеризоваться значением pH, находящимся в диапазоне 4-8 или в диапазоне 4,5-7,5. В некоторых случаях значение pH может находиться в диапазоне от приблизительно 6 до приблизительно 7,5 или в диапазоне от 6,2 до приблизительно 6,8. В еще одних случаях значение pH может составлять приблизительно 6,5 (например, $6,5 \pm 0,5$ или $\pm 0,3$). В некоторых случаях значение pH может находиться в диапазоне от 5 до 6,5, или в диапазоне от 5,2 до 6,3, или в диапазоне от 5,5 до 6,1, или в диапазоне от 5,6 до 6, или в диапазоне от 5,65 до 5,95. В еще одном случае значение pH может находиться в диапазоне от приблизительно 5,7 до приблизительно 5,9 (например, $\pm 0,1$, или $\pm 0,2$, или $\pm 0,3$ с любого из двух или обоих концов диапазона). В другом случае значение pH может составлять приблизительно 5,8 (например, $5,8 \pm 0,15$ или $5,8 \pm 0,1$).

В некоторых вариантах осуществления водный разбавитель содержит глицерин, буфер, такой как фосфатный буфер, соль(и) и воду. Такой водный разбавитель можно использовать с неводной смесью, которая не содержит глицерин. В некоторых вариантах осуществления раствор липидов дополнительно содержит солевой раствор (соль(и) и вода объединены) и глицерин в весовом отношении 8:1.

В некоторых вариантах осуществления водный разбавитель содержит пропиленгликоль, буфер, такой как фосфатный буфер, соль(и) и воду. Такой водный разбавитель можно использовать с неводной смесью, которая не содержит пропиленгликоль.

В некоторых вариантах осуществления водный разбавитель содержит буфер, такой как фосфатный буфер, соль(и) и воду. Такой водный разбавитель можно использовать с неводной смесью, которая содержит как пропиленгликоль, так и глицерин.

Микросферы можно ресуспендировать и применять непосредственно (в чистом виде), или их можно ресуспендировать и разбавлять. Ресуспендирование и разбавление предусматривают объединение микросфер с водным раствором, таким как фармацевтически приемлемый раствор. Любая из двух стадий или обе вместе могут обеспечивать значения концентрации микросфер, составляющие по меньшей мере 1×10^7 микросфер на мл раствора, или по меньшей мере 5×10^7 микросфер на мл раствора, или по меньшей мере $7,5 \times 10^7$ микросфер на мл раствора, или по меньшей мере 1×10^8 микросфер на мл раствора, или по меньшей мере 1×10^9 микросфер на мл раствора, или приблизительно 5×10^9 микросфер на мл раствора. Диапазон значений концентрации микросфер может в некоторых случаях представлять собой от 1×10^7 до

1×10^{10} микросфер на мл раствора и в более типичном случае от 5×10^7 до 5×10^9 микросфер на мл раствора. Ресуспендированную совокупность микросфер можно дополнительно разбавлять с кратностью от приблизительно 10 раз до приблизительно 50 раз, но не ограничиваясь данными значениями.

В некоторых случаях активация неводного состава USA с последующим ресуспендированием обеспечивают приблизительно $4-5 \times 10^9$ микросфер на мл раствора, которые можно разбавить в приблизительно 10 раз с получением приблизительно $4-5 \times 10^8$ микросфер на мл раствора.

DEFINITY-II описан более подробно в заявке согласно PCT, PCT/US2015/067615, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

DEFINITY-II предназначен для применения таким же способом, что и DEFINITY®. Таким образом, например, DEFINITY-II можно применять у субъектов с субоптимальными эхокардиограммами для того, чтобы сделать непрозрачной камеру левого желудочка и улучшить очертание границы эндокарда левого желудочка, помимо других применений в визуализации.

Другие водные составы USA.

В настоящее время разрабатываются другие водные составы USA. По сравнению с DEFINITY® некоторые новые водные составы USA содержат меньший объем водного раствора липидов (т.е. водного раствора, содержащего липиды) и большее свободное пространство над продуктом, занимаемое газом. По сравнению с DEFINITY® другие новые водные составы USA содержат меньшую концентрацию липидов в водном растворе. И еще одни водные составы USA предоставляются в контейнерах различной формы и размера (и, таким образом, объема) по сравнению с DEFINITY®. Все эти новые водные составы USA можно активировать с получением заполненных газом микросфер, соответствующих таковым активированного DEFINITY®, включая профиль среднего диаметра, не ухудшая акустические свойства микросфер. Возможность образования липидных микросфер с инкапсулированным газом, подходящих для клинического применения, с использованием значительно меньшего количества липида за счет уменьшения либо объема раствора липида, либо концентрации липида, является выгодной по ряду причин, в том числе уменьшения нерационального использования материала и вероятности передозировки у субъекта. Выбор контейнера позволит конечному пользователю выбирать наиболее удобную форму и размер (объем) для их требуемого применения.

Пример одного такого нового водного состава USA, называемого в данном документе DEFINITY-III, содержит липиды DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE (где PEG5000 включает без ограничения гидроксипег5000 или MPEG5000) в водном растворе вместе с газообразным перфторуглеродом (например, газообразным перфлутреном) в контейнере, где газообразный перфторуглерод занимает приблизительно 60-85% объема контейнера. В отличие от этого DEFINITY® предоставляется в контейнере (т.е. флаконе), где газообразный перфторуглерод (т.е. газообразный перфлутрен) занимает приблизительно 54% объема контейнера.

Другой пример нового водного состава USA, называемого в данном документе DEFINITY-IV, содержит водный раствор липидов, содержащий от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,6 мг DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE (объединенных) на мл раствора, и газообразный перфторуглерод в контейнере.

Данные новые водные составы USA, в том числе DEFINITY-III и DEFINITY-IV, описаны более подробно в заявке согласно PCT, PCT/US2014/063267, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Активация.

Составы USA интенсивно встряхивают для образования заполненных газом микросфер, которые обычно будут применять в качестве USA. Такие заполненные газом микросферы могут образовываться непосредственно, или их можно получать посредством процесса, который включает образование микросфер и включение газа в такие микросферы. Активацию обычно выполняют путем интенсивного встряхивания контейнера (например, флакона), содержащего состав USA. Состав USA как минимум содержит липиды и газ, и, таким образом, активация как минимум приводит к образованию липидных микросфер, заполненных газом. Липиды могут присутствовать в водном растворе, таком как в случае с DEFINITY®, DEFINITY-III и DEFINITY-IV, или они могут присутствовать в неводном растворе, таком как в случае новых составов USA, в том числе, например, DEFINITY-II, описанный более подробно в данном документе. Таким образом, в некоторых случаях, активация предусматривает встряхивание водного раствора, содержащего липид, в присутствии газа, такого как газообразный перфторуглерод (например, перфлутрен). В других случаях активация предусматривает встряхивание неводного раствора, содержащего липид, в присутствии газа, газообразного перфторуглерода (например, перфлутрена). Следует понимать, что перфлутрен, газообразный перфлутрен и октафторпропан используются взаимозаменяемо в данном документе.

Встряхивание, как используется в данном документе, относится к движению, посредством которого взбалтывается раствор, будь то водный или неводный, так что газ включается из локальной внешней среды контейнера (например, флакона) в раствор. Любой тип движения, посредством которого взбалтывается раствор и обеспечивается включение газа, можно использовать для встряхивания. Встряхивание должно осуществляться с достаточной силой или интенсивностью, чтобы обеспечить образование пены

по истечении некоторого периода времени. Предпочтительно встряхивание осуществляется с достаточной силой или интенсивностью, так что пена образуется в течение короткого периода времени, предусмотренного для конкретного состава UCA. Таким образом, в некоторых случаях такое встряхивание осуществляется в течение приблизительно 30 с, или в течение приблизительно 45 с, или в течение приблизительно 60 с, или в течение приблизительно 75 с, или в течение приблизительно 90 с, или в течение приблизительно 120 с, в том числе, например, в течение 30 с, или в течение 45 с, или в течение 60 с, или в течение 75 с, или в течение 90 с, или в течение 120 с. В некоторых случаях активация может осуществляться в течение периода времени, находящегося в диапазоне 60-120 с или в диапазоне 90-120 с.

В настоящем изобретении предполагается, что в некоторых случаях время (или продолжительность) встряхивания будет изменяться в зависимости от типа состава UCA, подлежащего активации. Например, в некоторых случаях водный состав UCA может встряхиваться в течение более коротких периодов времени, чем неводный состав UCA. В настоящем изобретении предполагается, что в таких случаях интенсивность встряхивания (или скорость встряхивания, так как эти термины используются взаимозаменяемо в данном документе) может быть постоянной. Таким образом, в приспособлении для активации или встряхивания, таком как устройство для активации или встряхивающее устройство, можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания с одной интенсивностью (определенной как, например, число встряхивающих движений в минуту) в течение двух или более различных предварительно определенных периодов времени.

В настоящем изобретении дополнительно предполагается, что в некоторых случаях интенсивность встряхивания будет изменяться в зависимости от типа состава UCA, подлежащего активации. Например, в некоторых случаях водный состав UCA может встряхиваться при более низкой интенсивности встряхивания, чем неводный состав UCA. В настоящем изобретении предполагается, что в таких случаях время встряхивания (или продолжительность, так как эти термины используются взаимозаменяемо в данном документе) может быть постоянным. Таким образом, в приспособлении для активации или встряхивания, таком как устройство для активации или встряхивающее устройство, можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания при двух или более различных предварительно определенных значениях интенсивности встряхивания (определенной как, например, число встряхивающих движений в минуту) в течение одного установленного периода времени.

В настоящем изобретении дополнительно предполагается, что в некоторых случаях время встряхивания и интенсивность встряхивания будут изменяться в зависимости от типа состава UCA, подлежащего активации. Например, в некоторых случаях водный состав UCA может встряхиваться в течение первого периода времени при первой интенсивности встряхивания, а неводный состав UCA может встряхиваться в течение второго периода времени при второй интенсивности встряхивания, причем первый и второй периоды времени могут различаться и первое и второе значения интенсивности встряхивания могут различаться. Таким образом, в приспособлении для активации или встряхивания, таком как устройство для активации или встряхивающее устройство, можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания при двух или более различных предварительно определенных значениях интенсивности встряхивания (определенной как, например, число встряхивающих движений в минуту) в течение двух или более различных предварительно определенных периодов времени. Например, в приспособлении для активации или встряхивания, таком как устройство для активации или встряхивающее устройство, можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания при

(1) первой предварительно определенной интенсивности встряхивания в течение первого предварительно определенного периода времени; и

(2) второй предварительно определенной интенсивности встряхивания в течение второго предварительно определенного периода времени,

причем первый и второй периоды времени являются различными и первое и второе значения интенсивности встряхивания являются различными.

Для активации DEFINITY® требуется интенсивное встряхивание в течение приблизительно 45 с с помощью VIALMIX®. Если не указано иное, под термином "приблизительно" в отношении времени активации подразумевается время, которое составляет $\pm 20\%$ от указанного времени (т.е. 45 ± 9 с).

DEFINITY-II можно активировать с помощью VIALMIX® в течение периодов времени, находящихся в диапазоне от 60 до 120 с. В некоторых случаях DEFINITY-II активируют в течение приблизительно 75 с (т.е. 75 ± 15 с). DEFINITY-II можно активировать в течение более длительных периодов времени, в том числе 90-120 с.

Встряхивание может осуществляться с помощью вихревого движения (как, например, путем вихревого перемешивания), движения из стороны в сторону или движения вверх-вниз. Кроме того, различные типы движения могут быть комбинированы. Встряхивание может осуществляться путем встряхивания контейнера (например, флакона), вмещающего водный или неводный раствор липидов, или путем встряхивания водного или неводного раствора в контейнере (например, флаконе) без встряхивания самого контейнера (например, флакона). Встряхивание выполняют с помощью прибора с целью стандартизации процесса. Механические встряхиватели известны из уровня техники, и их механизмы или приспособления

встряхивания могут применяться в устройствах по настоящему изобретению. Примеры включают амальгаматоры, такие как используемые для стоматологических применений. Интенсивное встряхивание предусматривает по меньшей мере 1000, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 3000, по меньшей мере 4000, по меньшей мере 4500, по меньшей мере 5000 или более встряхивающих движений в минуту. В некоторых случаях интенсивное встряхивание предусматривает встряхивание в диапазоне 4000-4800 встряхивающих движений в минуту. В VIALMIX®, например, целевое встряхивание осуществляется при 4530 оборотов "в виде восьмерки" в минуту, при этом допускаются значения интенсивности встряхивания, находящиеся в диапазоне 4077-4756 об/мин. Вихревое перемешивание предусматривает по меньшей мере 250, по меньшей мере 500, по меньшей мере 750, по меньшей мере 1000 или более об/мин. Вихревое перемешивание с интенсивностью, составляющей по меньшей мере 1000 об/мин, является примером интенсивного встряхивания и является более предпочтительным в некоторых случаях. Вихревое перемешивание при 1800 об/мин является наиболее предпочтительным.

Интенсивность встряхивания может влиять на необходимую продолжительность встряхивания. Более высокая интенсивность встряхивания, как правило, будет уменьшать продолжительность времени встряхивания, необходимую для достижения оптимального образования микропузырьков. Например, встряхивание при 4530 об/мин с продолжительностью 45 с будет достигаться за 3398 полных оборотов на VIALMIX®. Для встряхивания при 3000 об/мин будет требоваться 68 с, чтобы достичь такого же числа оборотов. Следовательно, также следует понимать, что более низкая интенсивность встряхивания, как правило, будет увеличивать продолжительность времени встряхивания, необходимую для достижения оптимального образования микропузырьков. На требуемые продолжительность и скорость встряхивания также будут влиять форма траектории движения и амплитуда встряхивания. Скорость, которую достигает жидкость в контейнере, и силы, прилагаемые при изменении направления, будут влиять на включение газа. На эти аспекты будут влиять длина рычага встряхивателя и траектория его движения, форма и размер контейнера, объем заполнения и вязкость состава. Вода характеризуется вязкостью, составляющей приблизительно 1,14 сП при 15°C (Khattab, I.S. et al., Density, viscosity, surface tension, and molar volume of propylene glycol+water mixtures from 293 to 323 K and correlations by the Jouyban-Acree model, Arabian Journal of Chemistry (2012)). В отличие от этого пропиленгликоль характеризуется вязкостью, составляющей 42 сП при 25°C (Khattab, I.S. et al., Density, viscosity, surface tension, and molar volume of propylene glycol+water mixtures from 293 to 323 K and correlations by the Jouyban-Acree model, Arabian Journal of Chemistry (2012)), а глицерин характеризуется вязкостью, составляющей 2200 сП при 15°C (Secut, J.B., Oberstak HE Viscosity of Glycerol and Its Aqueous Solutions. Industrial and Engineering Chemistry 43, 9, 2117-2120, 1951). DEFINITY-II характеризуется высокой вязкостью, составляющей 1150 сП при 15°C. Поскольку DEFINITY® преимущественно состоит из воды, он характеризуется намного более низкой вязкостью, чем DEFINITY-II.

Образование заполненных газом микросфер при активации можно обнаружить по наличию пены сверху водного или неводного раствора и по приобретению раствором белого цвета.

Активацию выполняют при температуре ниже температуры фазового перехода гелеобразного состояния в жидкокристаллическое состояние используемого липида. Под "температурой фазового перехода гелеобразного состояния в жидкокристаллическое состояние" понимают температуру, при которой липидный слой (такой как липидный монослой или бислой) будет превращаться из гелеобразного состояния в жидкокристаллическое состояние. Данный переход описан, например, в Charpan et al., J. Biol. Chem., 1974, 249, 2512-2521. Значения температуры фазового перехода гелеобразного состояния в жидкокристаллическое состояние различных липидов будут абсолютно очевидны специалистам в данной области техники, и они описаны, например, в Gregoriadis, ed., Liposome Technology, vol. I, 1-18 (CRC Press, 1984) и Derek Marsh, CRC Handbook of Lipid Bilayers (CRC Press, Boca Raton, Fla. 1990), на с. 139. Интенсивное встряхивание может вызывать нагревание состава, учитывая скорость встряхивания, продолжительность, длину рычага встряхивателя и траекторию его движения, форму и размер контейнера, объем заполнения и вязкость состава.

В свете настоящего изобретения специалисту в данной области техники будет понятно, что с липидом(ами) или липидными микросферами можно осуществлять манипуляции перед или после выполнения с ними способов, предусмотренных в данном документе. Например, после завершения встряхивания заполненные газом микросферы можно извлекать из их контейнера (например, флакона). Извлечение можно осуществлять путем вставки иглы шприца или безыгольного элемента (например, PINSYNC®) в контейнер, в том числе в пену при необходимости, и забора предварительно определенного количества жидкости в цилиндр шприца путем оттягивания поршня, или путем добавления водной жидкости, смешивания и забора предварительно определенного количества жидкости в цилиндр шприца путем оттягивания поршня. В качестве другого примера заполненные газом микросферы можно отфильтровать с получением микросфер по существу одинакового размера. Фильтровальный блок может содержать более одного фильтра, которые могут быть непосредственно примыкающими друг к другу или не являться таковыми.

Способы.

Следовательно, настоящее изобретение предусматривает различные способы образования заполненных газом микросфер. В некоторых случаях данные способы как минимум включают обеспечение активации зависящего от активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер. Активацию можно выполнять с применением приспособления для активации (например, встряхивающего устройства). Такие приспособления могут обеспечивать только активацию, или они могут осуществлять идентификацию состава USA (или его контейнера) и обеспечивать активацию такого состава. Таким образом, некоторые способы включают идентификацию состава USA, а затем обеспечение активации такого состава USA на основании его идентификационной информации. Одно приспособление (например, устройство) может выполнять как стадию идентификации, так и стадию активации. Альтернативно различные приспособления можно применять для выполнения каждой стадии. В еще одном варианте осуществления приспособление можно применять для обеспечения активации состава.

В некоторых случаях данные способы включают обеспечение активации зависящего от активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер с применением приспособления (например, устройства), которое идентифицирует неводный состав USA. Идентификация неводного состава USA может предусматривать считывание этикетки, специфичной для неводного состава USA. В приспособлении можно установить параметры для удерживания и обеспечения активации неводного состава USA в течение предварительно определенного периода времени. В некоторых вариантах осуществления такой предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

В других случаях данные способы включают обеспечение активации зависящего от активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер с применением приспособления, которое выполнено с возможностью различать неводный состав USA и водный состав USA (или альтернативно приспособления, которое выполнено с возможностью различать водный состав USA и неводный состав USA).

Водный состав USA представляет собой водный раствор, содержащий один липид или несколько липидов и газ. При активации липиды и газ вместе образуют заполненные газом микросферы. Примеры водного состава USA представляют собой DEFINITY®, DEFINITY-III и DEFINITY-IV.

Неводный состав USA представляет собой неводный раствор, содержащий один липид или несколько липидов и газ. При активации липиды и газ вместе образуют заполненные газом микросферы, хотя в данном случае микросферы окружены неводным раствором. Пример неводного состава USA представляет собой стабильный при комнатной температуре состав, называемый в данном документе DEFINITY-II. Как описано более подробно в данном документе, DEFINITY-II как минимум содержит липиды DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE в пропиленгликоле и глицерине вместе с буфером и газообразным октафторпропаном (перфлутреном). PEG5000 относится к PEG, характеризующемуся молекулярной массой, составляющей 5000 дальтон. Он может представлять собой гидрокси-PEG или метиокси-PEG. В некоторых вариантах осуществления DEFINITY-II содержит MPEG5000-DPPE. Таким образом, примеры неводных составов USA содержат, например, липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль, глицерин, буфер и газообразный октафторпропан (перфлутрен); или липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль, глицерин, буфер и газообразный октафторпропан (перфлутрен); или липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, глицерин, буфер и газообразный октафторпропан (перфлутрен); или липиды DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль, глицерин и газообразный октафторпропан (перфлутрен). После активации заполненные газом микросферы аналогичным образом содержат липидную оболочку из DPPA/DPPC/MPEG5000-DPPE, в которой инкапсулирован газообразный перфлутрен. Однако данные микросферы разбавляют в водном растворе, таком как водный солевой раствор, а затем вводят субъекту либо в виде болюсной инъекции, либо в виде непрерывной инфузии.

Важно отметить, что было обнаружено, что данные водные и неводные составы USA характеризуются разными оптимальными значениями времени активации для получения подходящих для диагностики заполненных газом микросфер. Например, в некоторых случаях, в которых интенсивность встряхивания составляет приблизительно 4530 встряхивающих движений (например, движений в виде восьмерки) в минуту, и встряхивание выполняется с помощью VIALMIX®, некоторые водные составы USA, в том числе DEFINITY®, активируют в течение приблизительно 45 с, тогда как неводный состав USA, DEFINITY-II, активируют в течение 60-120 с, и в некоторых случаях в течение приблизительно 75 с, для достижения по существу аналогичного профиля микросфер в отношении распределения по размерам. Следовательно, способы, предусмотренные в данном документе, облегчают установление различий неводного состава USA и водных составов USA, таких как DEFINITY®.

Другие способы, предусмотренные в данном документе, включают идентификацию маркированного флакона, содержащего состав USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением встряхивающего устройства, содержащего детектор и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора предварительно определенного периода времени на основании идентификационной информации о флаконе, и обеспечение активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер. Предварительно определенный период времени может составлять 45 с, или он

может составлять 75 с, хотя он не ограничивается данными значениями.

Другие способы, предусмотренные в данном документе, включают установление различий между двумя или более водными составами USA (такими как, например, DEFINITY®, DEFINITY-III и DEFINITY-IV), для которых требуются различные значения времени активации и необязательно различные значения интенсивности встряхивания. Два или более водных составов USA могут различаться на основании их объема заполнения (т.е. количества жидкости в их соответствующих контейнерах) или на основании формы и размера контейнера. Объемы заполнения можно оценивать, например, с помощью подходов, основанных на оптических эффектах (например, измерение поглощения света составом в конкретном положении по длине контейнера). Форму и размер контейнера можно оценивать, например, с помощью держателя, который удерживает контейнер. После того как водный состав USA был идентифицирован (посредством установления различий с другим USA), его можно затем активировать в течение предусмотренного для него периода времени и с применением предусмотренной для него интенсивности встряхивания. Если способы включают установление различий между двумя или более составами USA, в приспособлении для активации (например, встряхивающем устройстве) можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания в течение предварительно определенного периода времени, или в нем можно устанавливать параметры для выполнения встряхивания в течение двух или более различных предварительно определенных периодов времени, и они, следовательно, будут иметь возможность автоматического осуществления выбора одного такого периода времени. Такое приспособление может содержать детектор. Предусмотрены аналогичные способы установления различий и необязательно обеспечения активации неводных составов USA. Предусмотрены аналогичные способы установления различий между водными и неводными составами USA и необязательно обеспечения активации одного или обоих составов USA.

Другие способы, предусмотренные в данном документе, включают идентификацию водного состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением устройства, которое выполнено с возможностью различать водный состав USA и неводный состав USA, и обеспечение активации водного состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.

Другие способы, предусмотренные в данном документе, включают идентификацию состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением устройства, которое выполнено с возможностью различать неводный состав USA и водный состав USA (или наоборот), и обеспечение активации состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер. В устройстве можно устанавливать параметры для обеспечения активации только в течение одного предварительно определенного периода времени (например, приблизительно 45 с в случае водного USA или приблизительно 75 с в случае неводного USA), или в нем можно устанавливать параметры для обеспечения активации в течение двух или более различных предварительно определенных периодов времени (например, приблизительно 45 с и приблизительно 75 с). Следует понимать, что, если предполагаются два или более предварительно определенных периодов времени, такие периоды времени отличаются друг от друга.

Предусмотрены еще одни способы, которые включают идентификацию состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, и обеспечение активации состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер. Например, способы включают идентификацию неводного состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, и обеспечение активации неводного состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер. Состав USA можно идентифицировать и активировать с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора предварительно определенного периода времени на основании идентификационной информации о составе USA.

Таким образом, в некоторых случаях способы включают идентификацию состава USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, и обеспечение активации состава USA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка двух или более предварительно определенных периодов времени или возможности автоматического осуществления выбора между двумя предварительно определенными периодами времени на основании идентификационной информации о составе USA. В некоторых случаях идентификационная информация о составе USA обеспечивается этикеткой или меткой на контейнере (например, флаконе), в котором хранится состав. В некоторых случаях идентификационная информация о составе USA обеспечивается самим составом или его объемом, как описано более подробно в данном документе. Состав USA может представлять собой водный состав USA, или он может представлять собой неводный состав USA. Предварительно определенный период времени может составлять приблизительно 45 с. Предварительно определенный период времени может находиться в диапазоне 60-120 с или составлять приблизительно 75 с.

Альтернативно другие способы, предусмотренные в данном документе, включают идентификацию

маркированного флакона, содержащего состав USA, для которого требуется активация в течение фиксированного периода времени и предварительно определенной скорости встряхивания, с применением встряхивающего устройства, содержащего сканер, в котором выполнена установка фиксированного периода времени и предварительно определенной скорости встряхивания или возможности автоматического осуществления выбора предварительно определенной скорости встряхивания на основании идентификационной информации о флаконе, и обеспечение активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер. Предварительно определенная скорость встряхивания может составлять приблизительно 4530 об/мин.

Еще одни способы включают обеспечение активации состава USA с применением встряхивающего устройства, которое выполнено с возможностью идентификации состава USA и автоматического выбора времени активации или скорости встряхивания (или интенсивности встряхивания, и данные термины используются в данном документе взаимозаменяемо) или того и другого на основании информации о нем, где состав USA идентифицируют на основании уникального идентификатора, отличного от формы или размера флакона, в котором хранится состав USA.

Другие способы включают обеспечение активации первого состава USA с применением встряхивающего устройства, которое может различать первый флакон, содержащий первый состав USA, и второй флакон, содержащий второй состав USA.

Еще одни способы включают идентификацию маркированного флакона, содержащего водный состав USA, для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени, с применением встряхивающего устройства, содержащего сканер и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора предварительно определенного первого периода времени из двух предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе, и обеспечение активации состава USA с образованием заполненных газом микросфер.

Все данные способы могут быть полностью или частично автоматизированы. В некоторых случаях устройства сначала идентифицируют флакон, содержащий состав USA, и выдают пользователю приглашение к подтверждению идентификации. В других случаях устройства осуществляют идентификацию и активацию без какого-либо участия пользователя.

Устройства.

Идентификация состава USA и/или установление различий между различными составами USA могут достигаться рядом путей. Например, устройства могут применяться со сканерами, способными считывать этикетки на контейнере с составом USA (например, флаконе). В других случаях идентификация и/или установление различий между различными составами USA могут достигаться с помощью устройств, которые распознают форму и размер контейнера, в котором хранится водный состав USA, в отличие от контейнера, в котором хранится неводный состав USA. Данные последние устройства могут содержать один держатель, или они могут содержать два или более держателей. В случае одного держателя, держатель может быть выполнен с возможностью удерживания контейнера (например, флакона), в котором хранится неводный состав USA, и отсутствия возможности удерживания контейнера (например, флакона), в котором хранится водный состав USA. Альтернативно держатель может быть выполнен с возможностью удерживания контейнера (например, флакона), в котором хранится водный состав USA, и отсутствия возможности удерживания контейнера (например, флакона), в котором хранится неводный состав USA.

Согласно одному аспекту устройство принимает контейнер, в котором хранится состав USA, детектирует тип состава USA и выполняет различные действия в зависимости от детектированного типа состава USA. Устройство ассоциирует определенные действия с каждым типом состава USA. После детектирования определенного типа состава USA устройство автоматически выполняет действия, ассоциированные с данным типом состава USA.

На основании детектированного типа состава USA может выполняться ряд различных действий. В некоторых вариантах осуществления устройство осуществляет встряхивание образца. В некоторых вариантах осуществления устройство выполняет встряхивание при определенных длительности, схеме и/или интенсивности в зависимости от детектированного типа образца. Примеры различных схем встряхивания включают без ограничения возвратно-поступательное движение из стороны в сторону, возвратно-поступательное движение сверху вниз, вибрацию, вращательное движение, движение по траектории восьмерки, движение по круговой траектории и опрокидывание вперед-назад (например, вращение контейнера под некоторым углом и обратное действие). Например, в одном иллюстративном варианте осуществления устройство ассоциирует продолжительность встряхивания приблизительно 45 с с образцом типа "А" и приблизительно 75 с с образцом типа "В". Когда устройство детектирует образец типа "А", устройство автоматически осуществляет встряхивание образца в течение приблизительно 45 с без необходимости введения пользователем времени встряхивания. Когда устройство детектирует образец типа "В", устройство автоматически осуществляет встряхивание образца в течение приблизительно 75 с.

Таким образом, в настоящем изобретении дополнительно предполагаются устройства, которые выполнены с возможностью изменения одного или нескольких параметров при идентификации (и, таким

образом, установлении различий) типов образцов. В качестве примера одно устройство может осуществлять встряхивание всех типов образцов по одной и той же схеме и при одной и той же интенсивности встряхивания, однако может осуществлять встряхивание различных типов образцов в течение различных величин продолжительности (т.е. различных периодов времени встряхивания). В качестве другого примера одно устройство может осуществлять встряхивание всех типов образцов по одной и той же схеме и в течение одного и того же времени, однако может осуществлять встряхивание различных типов образцов при различных значениях интенсивности (т.е. различных значениях интенсивности встряхивания). В качестве еще одного примера одно устройство может осуществлять встряхивание всех типов образцов при одной и той же интенсивности встряхивания и в течение одного и того же времени, однако может осуществлять встряхивание различных типов по различным схемам встряхивания. Альтернативно устройство может реагировать на каждый идентифицированный тип образца путем установки, включая возможное изменение, двух параметров, таких как интенсивность встряхивания и время встряхивания, или интенсивность встряхивания и схема встряхивания, или время встряхивания и схема встряхивания. В еще одном варианте осуществления устройство может реагировать на каждый идентифицированный образец путем установки, включая возможное изменение, всех трех данных параметров (т.е. интенсивности встряхивания, времени встряхивания и схемы встряхивания).

Следует понимать, что многие другие действия могут быть ассоциированы с типом образца. Примеры различных действий, которые устройство может выполнять в ответ на детектированный тип образца, включают без ограничения регулирование настроек температуры, регулирование настроек влажности, регулирование настроек освещения (например, воздействия на образец различных интенсивностей и/или частот света) и/или введение различных веществ в контейнер (например, реагентов, красителей или других подходящих добавок).

Индикаторы.

В некоторых вариантах осуществления контейнер, в котором хранится образец, содержит индикатор, который указывает на тип образца, и устройство содержит детектор, который считывает индикатор с детектированием типа образца. Индикатор может представлять собой индикатор, который считывается прибором или устройством. Примеры считываемых прибором или устройством индикаторов включают магнитные ленты, чипы/микрочипы, штрихкоды, в том числе линейные, матричные и 2D штрихкоды, метки радиочастотной идентификации (RFID), цветные этикетки, идентифицируемые по определению цвета, и т.п. Штрихкоды, такие как линейные штрихкоды, могут представлять собой штрихкоды, которые соответствуют или удовлетворяют стандартам Совета по унифицированному коду или стандартам Комитета по связям в медицинской промышленности. Такие индикаторы могут, в свою очередь, считываться, например, с устройства, такого как считыватель магнитных лент, считыватель чипов, сканер или считыватель штрихкодов, считыватель RFID-меток и т.п. Фактически любая технология маркирования, которая использовалась для целей удостоверения подлинности и/или "отслеживания и контроля за прохождением", может использоваться в отношении контейнеров, предусмотренных в данном документе.

Индикатор может располагаться на любой подходящей части контейнера для образца, как, например, на корпусе контейнера или крышке. В некоторых вариантах осуществления индикатор выполнен в виде одного целого с контейнером для образца или в ином случае представляет его часть. Например, индикатор может представлять собой цветную крышку или физический элемент, такой как выступ или углубление на контейнере для образца. В других вариантах осуществления индикатор прикреплен к контейнеру посредством, например, связующего, магнитов, крепежных элементов типа крючок и петля, механической компоновки, такой как засовывание индикатора за удерживающие ушки или любая другая подходящая компоновка, обеспечивающая прикрепление.

Индикатор может обеспечивать конечному пользователю или промежуточному лицу, осуществляющему манипуляции в отношении контейнера, разнообразную информацию, в том числе без ограничения о источнике и/или производителе состава, содержащегося в нем, в том числе, например, название компании или дочерней компании, которая изготовила состав и/или которая изготовила компоненты состава, дату, когда состав был изготовлен, фактическое местоположение, где был изготовлен состав, дату отправки контейнера, обращение с контейнером, в том числе, например, хранился ли он в удаленном месте и условия и длительность такого хранения, дату, когда доставили контейнер, способы доставки, Национальный код лекарственных средств (NDC), предписанный FDA, содержимое контейнера, дозировку и способ применения, в том числе путь введения и т.д.

Индикатор может служить одной или нескольким целям, в том числе, например, удостоверению подлинности контейнера и состава, содержащегося в нем. Удостоверение подлинности означает способность идентифицировать или отмечать контейнер как полученный и изготовленный уполномоченной стороной, и оно позволяет конечному пользователю или другой стороне идентифицировать контейнер и составы, полученные другой неуполномоченной стороной. Индикатор можно также использовать для отслеживания и контроля за прохождением контейнера. Это признак можно использовать для отслеживания контейнера и состава, содержащегося в нем, после производства и до момента введения субъекту. При этом информация о перемещении контейнера в течение данного периода времени может храниться в базе данных, и необязательно такая база данных может быть доступна конечному пользователю, чтобы

убедиться в сохранности состава.

Индикатор может также представлять собой комбинированный индикатор, под которым подразумевается, что он может содержать информацию, которая считывается двумя различными способами. Например, индикатор может содержать информацию, которая очевидна и понятна невооруженным глазом (например, он может указывать название производителя словами), и другую информацию, которая является машиночитаемой, как, например, информация, заключенная в RFID-метке или штрихкоде.

Индикатор может также представлять собой индикатор двойного назначения, под которым подразумевается, что он может служить двум или более целям. Например, индикатор может содержать информацию, с помощью которой идентифицируют состав, и дополнительную информацию, с помощью которой идентифицируют изготовителя и/или дату изготовления. Данная информация может подаваться в одном и том же формате или с помощью отличного формата (например, одна может обеспечиваться на RFID-индикаторе, а другая может обеспечиваться на этикетке со штрихкодом).

Этикетка может также давать информацию, записанную на ней (например, с помощью RFID-технологии), устройству, применяемому для встряхивания флакона. Например, такая информация может использоваться для предотвращения повторной активации флакона любым подходящим образом оборудованным устройством, если его ранее встряхивали и теперь истек срок для повторной активации ранее активированных флаконов.

Индикатор может обеспечивать данные, которые видны и понятны человеку, такие как, например, название изготовителя. Альтернативно или дополнительно индикатор может содержать информацию, которая, хотя легко видна человеческому глазу, тем не менее не обеспечивает значимую информацию в отсутствие справочной таблицы или другой формы базы данных, к которым необходимо обратиться. Такая информация, например, может обеспечиваться в виде буквенно-цифрового кода.

В некоторых вариантах осуществления состав UCA находится в контейнере, таком как флакон, и такой контейнер маркирован. Контейнер может иметь индикатор в виде этикетки, который прикреплен к одной или нескольким его наружных поверхностей. В некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой бумажную этикетку или другую такую этикетку, которая видима глазу и может быть прочитана и понятна конечным пользователем без дополнительного вспомогательного средства или устройства. Альтернативно, как обсуждалось выше, индикатор представляет собой индикатор, который считывается прибором или устройством.

Детекторы.

Устройство может содержать любой подходящий детектор для считывания индикатора. В некоторых вариантах осуществления детектор может функционировать посредством методик с визуальными, фотографическими средствами, визуализационными, электромагнитными средствами, средствами видимого света, инфракрасными и/или ультрафиолетовыми средствами.

Например, в некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой штрихкод и детектор представляет собой сканер штрихкодов. В некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой RFID-метку и детектор представляет собой RFID-считыватель. В некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой цветную этикетку и детектор представляет собой сканер для детектирования цвета. В некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой чип/микрочип и детектор представляет собой считыватель чипов/микрочипов.

В некоторых вариантах осуществления контейнеры для образцов содержат указательный элемент, который обеспечивает надлежащее выравнивание индикатора на контейнере и детектора на устройстве. Примеры указательных элементов включают физические выемки или выступы на крышке или корпусе контейнера, которые выравниваются с соответствующими элементами на держателе, так что контейнер может вставляться в держатель только в одной ориентации.

В некоторых вариантах осуществления индикатор представляет собой физический компонент, такой как выступ или углубление на контейнере. Детектор представляет собой кнопку на устройстве, которую нажимают, или датчик, который в ином случае активируется вследствие физического взаимодействия с физическим компонентом. В одном иллюстративном варианте осуществления индикатор представляет собой имеющее конкретную форму выступающее ушко на крышке контейнера для образца и устройство содержит соответствующие пазы, в которые можно вставить ушки. Каждый тип образца ассоциируется с конкретной формой ушка, и каждая форма ушка соответствует только одному из пазов на устройстве. Ушко L-образной формы ассоциируется с образцом типа "А", а овальное ушко ассоциируется с образцом типа "В". Часть устройства, которая взаимодействует с крышкой контейнера, имеет ассоциированные пазы; один, который принимает L-образное ушко, а другой, который принимает овальное ушко. Когда L-образное ушко вставлено в держатель, ушко нажимает кнопку в L-образном пазе, и это дает устройству понять, что был принят образец типа "А". Когда овальное ушко вставлено в держатель, ушко нажимает кнопку в овальном пазе, и это дает устройству понять, что был принят образец типа "В".

В некоторых вариантах осуществления устройство может детектировать тип образца на основании одного или нескольких свойств контейнера для образца. Примеры свойств включают вес, оптические свойства и размер контейнера. Касательно веса, вес образца может отражать тип образца. Например, контейнеры, содержащие образцы типа А, могут характеризоваться одним диапазоном веса, а контейне-

ры, содержащие образцы типа В, могут характеризоваться вторым отличным диапазоном веса. Устройство может иметь шкалу или другое устройство детектирования веса, которое определяет общий вес контейнера и образца. Если значение веса попадает в первый диапазон, устройство определяет, что образец относится к типу А, а если значение веса попадает во второй диапазон, устройство определяет, что образец относится к типу В. Устройство детектирования веса может быть встроено в держатель или может представлять собой отдельные весы в устройстве. В случае отдельных весов пользователь помещает контейнер в/на устройство детектирования веса, устройство измеряет вес с детектированием типа образца, а затем пользователь или само устройство перемещает контейнер с образцом в держатель.

Касательно оптических свойств, каждый тип образа может быть ассоциирован с известным оптическим свойством. Примеры оптических свойств включают без ограничения коэффициент преломления, поглощения и флуоресценции. Устройство может содержать подходящий инструмент для измерения оптического свойства и на основании измерения определять ассоциированный тип образца.

Касательно размера контейнера для образца, каждый тип образца может быть ассоциирован с контейнером различного размера. Например, образец типа "А" может иметь контейнер, который имеет больший размер, чем контейнер, используемый для образца типа "В". Устройство может детектировать размер контейнера с помощью ряда способов. В некоторых вариантах осуществления устройство имеет более одного держателя, причем каждый держатель имеет размер для размещения контейнера для образца одного из размеров. Каждый размер контейнера для образца может соответствовать только одному из держателей. Устройство детектирует, когда и какой держатель принял контейнер. Зная, какой держатель содержит контейнер, устройство определяет размер контейнера для образца и тип образца, ассоциированный с данным размером контейнера. В другом варианте осуществления устройство имеет один держатель, который может размещать контейнеры различных размеров. Например, держатель может иметь нагруженный пружиной конец, который может перемещаться в различные положения для размещения контейнеров больших размеров. Устройство может иметь кнопки или другие датчики, которые детектируют прием контейнера и размер, на который держатель был увеличен, для определения размера контейнера. В качестве другого примера пользователь должен вручную отрегулировать размер держателя путем удаления прокладок, поднятия открытых дверей или иного перемещения компонентов для установки размера держателя так, чтобы он надлежащим образом и плотно размещал контейнер для образца. Устройство будет затем измерять размер держателя и соответственно определять размер контейнера. В других вариантах осуществления устройство может содержать визуальные детекторы, такие как камера и/или лазер, для детектирования размера контейнера. Например, камера может делать изображение контейнера и обрабатывать изображение с определением размера контейнера. В качестве другого примера лазер может быть направлен в положение, которое будет попадать на контейнер, если используется контейнер большого размера, но будет проходить через пустоту, если используется контейнер небольшого размера, и устройство будет следовательно детектировать размер контейнера путем определения того, было ли лазера препятствие, или иным образом что-то мешало на его пути.

Следует понимать, что устройство может иметь ряд различных элементов, которые способствуют функционированию. В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать счетчик, который может отслеживать, как много раз прибор использовался для проведения определенных действий. Альтернативно подсчитывающее устройство может отслеживать число оборотов/колебаний, которое выполнило встряхивающее устройство. Такой признак можно использовать для предупреждения ремонта и контроля работы устройства. Счетчик может быть цифровым или ручным. В некоторых вариантах осуществления счетчик можно использовать для отслеживания того, как много раз на конкретный образец воздействовали, например, счетчик может записывать, как много раз активировали конкретный контейнер/флакон. В некоторых вариантах осуществления счетчик можно использовать для отслеживания в целом, сколько раз каждый тип образца принимали и воздействовали на него.

В некоторых вариантах осуществления устройство может содержать дисплей, который может передавать ряд различных сообщений пользователю. Дисплей может показывать статус устройства, ошибки, тип образца и может предупреждать пользователя о любых возможных проблемах.

Предупреждения могут быть звуковыми и/или визуальными. Примеры предупреждений включают предупреждение пользователя о том, что конкретное действие было проведено над образцом некоторое число раз, что действие не было проведено на должном уровне или было проведено слишком долго (например, время встряхивания было слишком большим или слишком маленьким), что открылась крышка, что контейнер не закреплен надлежащим образом в держателе, и/или что устройство требует или будет скоро требовать ремонта. В некоторых вариантах осуществления устройство будет предупреждать пользователя о том, что действие, которое проводилось на образцом или контейнером (например, флаконом), превысило или находится вблизи границ приемлемого диапазона. Например, устройство может предупреждать пользователя, если работа устройства превысила или находится вблизи границ приемлемого диапазона в отношении скорости или продолжительности встряхивания. В качестве иллюстративного примера устройство могло осуществлять встряхивание образца при интенсивности, которая была слишком высокой, слишком низкой или близкой к верхней или нижней границе диапазона значений интенсивности встряхивания. Устройство будет предупреждать пользователя об этой потенциальной проблеме.

ме.

В некоторых вариантах осуществления устройство будет детектировать то, истек ли срок годности образца (например, путем считывания информации с индикатора на контейнере с образцом). Устройство может предупреждать пользователя об этом и/или может предотвращать функционирование устройства, когда устройством принимается образец с истекшим сроком годности.

В некоторых вариантах осуществления устройство содержит индикаторную часть отдельно от дисплея, который показывает пользователю тип образца, который был детектирован. Индикатор может иметь лампочки, которые показывают тип образца (например, водный или неводный состав UCA), или может иметь дисплей, который показывает название типа образца.

В некоторых вариантах осуществления, хотя пользователю не требуется вводить тип образца и/или конкретное действие, которое необходимо проводить, устройство может спрашивать пользователя о подтверждении типа образца, который был детектирован, перед тем как устройство может выполнять действия в отношении образца.

Устройство может питаться путем включения в настенную розетку и/или может питаться от батареи. В некоторых вариантах осуществления батарея является перезаряжаемой.

В некоторых вариантах осуществления держатель содержит кнопку или другой датчик для детектирования того, был ли контейнер надлежащим образом принят. В некоторых случаях устройство не будет функционировать, пока не детектирует контейнер в держателе.

В некоторых вариантах осуществления устройство может быть соединено с вычислительной машиной или сетью, например, посредством Wi-Fi, USB или другого соединения. Данное соединение можно использовать для дистанционного поддержания устройства, например восстановления/обновления программного обеспечения и/или контроля статуса и использования устройства. Соединение можно также использовать для доставки данных; например, данные, полученные устройством, могут направляться в базу данных и/или на принтер.

В некоторых вариантах осуществления устройство может записывать и передавать информацию, такую как частоту использования флакона, показатели времени встряхивания, температуру и другие условия, частоту использования устройства, результаты анализа, в базу данных или другое место хранения данных. В некоторых вариантах осуществления информация от устройства может сравниваться с базами данных информации для обнаружения отклонений в устройстве или образце и/или сравнения можно использовать для определения категории образца.

В некоторых вариантах осуществления устройство может подсчитывать и контролировать количество обработанных образцов и/или состояние устройства и соответственно давать рекомендацию пользователю о необходимости перестройки элементов, таких как образцы, части устройства, которые требуется заменить, и т.д.

На фиг. 1 показано иллюстративное схематическое изображение, демонстрирующее устройство с детектором для считывания индикатора с контейнера с образцом. Устройство 1 содержит основание 60 и крышку 70. В некоторых вариантах осуществления крышка 70 открывается вращательным поворотом крышки относительно основания. В некоторых вариантах осуществления крышку можно полностью снять и удалить с основания. Контейнер 100 с образцом, который можно применять с устройством, содержит индикатор 110, который указывает на тип образца в контейнере. Устройство содержит держатель 10 для приема и удерживания контейнера с образцом и детектор 30 для считывания индикатора 110. Устройство также содержит встряхивающее устройство 20. Устройство дополнительно содержит контрольную панель 40, которая содержит кнопки 41 управления и дисплей 44. В некоторых вариантах осуществления устройство может дополнительно содержать индикатор 50 отдельно от дисплея 44. Индикатор 50 может предусматривать сигналы, такие как лампочки, которые указывают на тип образца, который был детектирован.

В одном иллюстративном варианте осуществления, показанном на фиг. 2, устройство 1 применяется с контейнером 100 с образцом, который содержит индикатор в виде RFID-метки 112. Устройство 1 содержит RFID-считыватель 32, который соединен с устройством посредством провода 33. Контейнер 100 с образцом принимается держателем 10, который прикреплен к рычагу 20 встряхивания. Устройство также содержит контрольную панель 40 с кнопкой 42 "старт" и кнопкой 43 "отмена", а также дисплей 44. Устройство также содержит индикатор 50 с тремя лампочками 51, 52, 53, соответствующими трем типам образцов. Когда устройство детектирует определенный тип образца, лампочка, соответствующая данному типу образца, загорается.

В другом иллюстративном варианте осуществления, показанном на фиг. 3, устройство 1 применяется с контейнером 100 с образцом, который содержит индикатор в виде штрихкода 114. Устройство 1 содержит считыватель 34 штрихкодов, который соединен с устройством посредством провода 35.

В другом иллюстративном варианте осуществления, показанном на фиг. 4, устройство 1 содержит держатель 10 образца, который выполнен с возможностью размещения контейнера только одного размера и не позволяет вставлять контейнер большего размера. Держатель 10 образца может иметь колпачок 21 для крышки для удерживания флакона на месте. Колпачок 21 для крышки может принимать крышку флакона и удерживать флакон посредством посадки с натягом, конфигурации с резьбой (например, наружные резь-

бы на крышке флакона, которые соответствуют внутренним резьбам на колпачке 21 для крышки), механической блокировки или любой другой подходящей конфигурации. Держатель 10 образца может иметь пружину 23 у основания держателя для предотвращения перемещения флакона в держателе и частичного выпадения флакона, когда крышка извлекается для простоты извлечения флакона. В некоторых вариантах осуществления держатель 10 может расширяться для размещения контейнера большего размера, а также детектирования размера держателя для детектирования типа образца, как обсуждалось ранее.

Датчики температуры.

В некоторых вариантах осуществления встряхивающее устройство содержит датчик температуры, который измеряет температуру состава USA и/или флакона, содержащего состав USA. В некоторых случаях в устройстве устанавливают параметры для выполнения работы только тогда, когда температура состава USA или флакона, содержащего состав USA, соответствует комнатной температуре или приблизительно комнатной температуре. Комнатная температура, как используется в данном документе, означает температуру, составляющую 15-30°C, в том числе 18-25 и 20-25°C, а также все значения температуры, промежуточные по отношению к ним.

Контейнеры (например, флаконы).

Составы USA могут предоставляться в контейнере (или таре). В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой флакон. Флакон может быть изготовлен из любого материала, в том числе без ограничения стекла или пластмассы. Стекло может представлять собой стекло фармацевтической категории. Контейнер может быть герметизирован пробкой, такой как резиновая пробка. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой контейнер объемом 0,5-10 мл. Контейнер может представлять собой контейнер объемом 1-5 мл или контейнер объемом 1 или 2 мл. Такие объемы относятся к объему жидкости, обычно помещаемому в контейнер (называемому объемом заполнения жидкости). Он противопоставляется полному внутреннему объему контейнера, который будет больше, чем объем заполнения жидкости. Примеры объема заполнения жидкости и внутреннего объема представляют собой следующие: флакон на 2 мл (объем заполнения жидкости) с внутренним объемом 2,9 мл от Schott; флакон на 3 мл (объем заполнения жидкости) с внутренним объемом 4,5 мл от Schott; и v-образный флакон на 1 мл (объем заполнения жидкости) с внутренним объемом 1,2 мл от Wheaton.

Как будет понятно из контекста данного раскрытия, внутренний объем контейнера может занимать липидным составом и газом. Примером подходящего контейнера является стеклянный флакон на 2 мл от Wheaton (коммерчески доступный, например, от Nipro, кат. № 2702, B33BA, 2 см³, 13 мм, тип I, кремниевый цилиндрический флакон), имеющий фактический внутренний объем, составляющий приблизительно 3,75 мл. Примером подходящей пробки является силиконизированная пробка серого цвета из бутылкаучука для лиофилизации от West (кат. № V50, 4416/50, 13 мм, WS-842). Примером подходящего обжимного колпачка является обжимной колпачок с отрывной накладкой из алюминия от West (кат. № 3766, белый, 13 мм, 13-F-A-591). Контейнеры предпочтительно являются стерильными и/или стерилизуются после внесения липидного раствора и/или газа, как описано в опубликованной заявке согласно PCT WO 99/36104.

В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой контейнер с плоским дном, такой как флакон с плоским дном. Подходящие флаконы включают боросиликатные флаконы с плоским дном, в том числе флаконы от Wheaton. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой контейнер или флакон с неплоским дном. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой контейнер с V-образным дном, такой как флакон с V-образным дном. В некоторых вариантах осуществления контейнер представляет собой контейнер с круглым дном, такой как флакон с круглым дном. В некоторых вариантах осуществления контейнер имеет сходящиеся стенки, так что площадь поверхности его дна (или диаметр поверхности дна) меньше, чем площадь поверхности (или диаметр) его верхней части (отверстия), или меньше, чем любой диаметр части, находящейся между ними (например, диаметр корпуса). Для ясности контейнер или флакон с V-образным дном имеет сходящиеся стенки, и площадь поверхности его дна значительно меньше, чем любая из площадей поверхности его верхней части или корпуса.

Следует понимать, что хотя некоторые из вариантов осуществления, описанных в данном документе, относятся к флаконам, их следует толковать в более широком смысле как охватывающие любой подходящий контейнер, если явно не указано иное.

Липиды.

Данные составы USA содержат один липид и обычно более одного липида. Как используется в данном документе, "липиды", или "общий липид", или "объединенные липиды" означают смесь липидов.

Липиды могут обеспечиваться в их индивидуальных формах твердого состояния (например, порошкообразных). Альтернативно липиды могут обеспечиваться в виде смеси липидов. Способы получения смеси липидов включают способы, описанные в патенте США № 8084056 и опубликованной заявке согласно PCT WO 99/36104. Подразумевается, что смесь липидов, как используется в данном документе, представляет два или более липидов, которые были смешаны с получением более однородной смеси липидов, чем можно было бы получить путем простого смешивания липидов в их индивидуальной порошкообразной форме. Смесь липидов, как правило, находится в порошкообразной форме. Смесь липидов

можно получать посредством способа лиофилизации водной суспензии или способа растворения-осаждения в органическом растворителе с применением органических растворителей. В способе лиофилизации водной суспензии требуемые липиды суспендируют в воде при повышенной температуре, а затем концентрируют с помощью лиофилизации.

Способ растворения в органическом растворителе включает следующие стадии.

(a) Приведение требуемых липидов (например, DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE) в контакт с первой системой неводных растворителей. Данная система обычно представляет собой комбинацию растворителей, например $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ и толуол/MeOH. Предпочтительно первый неводный растворитель представляет собой смесь толуола и метанола. Целесообразным может быть нагревание раствора липидов до температуры, достаточной для достижения полного растворения. Такая температура предпочтительно составляет приблизительно 25-75°C, более предпочтительно приблизительно 35-65°C. После растворения нерастворившиеся посторонние вещества можно удалять путем горячего фильтрования или охлаждения до комнатной температуры, а затем фильтрования. Можно применять известные способы фильтрования (например, гравитационное фильтрование, вакуумное фильтрование или фильтрование под давлением).

(b) Раствор затем концентрируют до густого геля/полутвердого вещества. Концентрирование предпочтительно проводят путем вакуумной дистилляции. Также можно применять другие способы концентрирования раствора, такие как вращательное испарение. Температура данной стадии предпочтительно составляет от приблизительно 20 до 60°C, более предпочтительно от 30 до 50°C.

(c) Густой гель/полутвердое вещество затем диспергируют во втором неводном растворителе. Смесь суспендируют предпочтительно при температуре, соответствующей приблизительно температуре окружающей среды (например, 15-30°C). Пригодные вторые неводные растворители представляют собой растворители, которые вызывают осаждение липидов из отфильтрованного раствора. Второй неводный растворитель предпочтительно представляет собой метил-трет-бутиловый эфир (MTBE). Можно применять и другие эфиры и спирты.

(d) Затем собирают твердые вещества, полученные при добавлении второго неводного растворителя. Предпочтительно собранные твердые вещества промывают с помощью другой части второго неводного растворителя (например, MTBE). Сбор можно выполнять посредством вакуумной фильтрации или центрифугирования предпочтительно при температуре окружающей среды. После сбора предпочтительно высушивать твердые вещества *in vacuo* при температуре, составляющей приблизительно 20-60°C.

Содержание патента США № 8084056 и опубликованной заявки согласно PCT WO 99/36104, относящееся к способу получения смеси липидов, включено в данный документ посредством ссылки.

Способ растворения-осаждения в органическом растворителе является предпочтительным по сравнению со способом лиофилизации водной суспензии по ряду причин, изложенных в патенте США № 8084056 и опубликованной заявке согласно PCT WO 99/36104, в том числе получение равномерно распределенных твердых липидов в случае применения способа растворения в органическом растворителе.

Альтернативно липиды могут обеспечиваться в виде отдельных порошков, которые растворяют вместе или отдельно непосредственно в пропиленгликоле, глицерине или пропиленгликоле/глицерине с образованием неводной смеси.

Как используется в данном документе, раствор липидов представляет собой раствор, содержащий смесь липидов. Аналогичным образом липидный состав представляет собой состав, содержащий один или несколько липидов. Липиды могут представлять собой катионные, анионные или нейтральные липиды. Липиды могут иметь природное, синтетическое либо полусинтетическое происхождение, в том числе, например, жирные кислоты, фторированные липиды, нейтральные жиры, фосфатиды, масла, фторированные масла, гликолипиды, поверхностно-активные средства (поверхностно-активные вещества и фторсодержащие поверхностно-активные вещества), алифатические спирты, воски, терпены и стероиды.

По меньшей мере один из липидов может представлять собой фосфолипид, и, таким образом, смесь липидов может называться фосфолипидной смесью. Фосфолипид, как используется в данном документе, представляет собой жировое вещество, содержащее маслянистую(ые) (гидрофобную(ые)) углеводородную(ые) цепь(и) с полярной (гидрофильной) фосфорной группой, представляющей собой головку. Фосфолипиды являются амфифильными. Они самопроизвольно образуют границы и закрытые микросферы в водных средах.

Предпочтительно все липиды представляют собой фосфолипиды, предпочтительно 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (DPPC); 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидную кислоту (DPPA); и 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтанолламин (DPPE). DPPA и DPPE могут обеспечиваться в форме мононатриевых солей.

В некоторых случаях липидные компоненты можно модифицировать для снижения реакционной способности микросферы в окружающей среде, в том числе среде *in vivo*, за счет чего увеличивается ее период полужизни. Липиды, содержащие полимеры, такие как хитин, гиалуроновая кислота, поливинилпирролидон или полиэтиленгликоль (PEG), также можно применять для данной цели. Липиды, конъюгированные с PEG, называются в данном документе PEGилированными липидами. Предпочтительно PEGилированный липид представляет собой DPPE-PEG или DSPE-PEG.

Конъюгация липида с полимером, таким как PEG, может осуществляться за счет ряда соединений или связей, таких как без ограничения амидные, карбаматные, аминные, сложноэфирные, эфирные, тиоэфирные, тиоамидные и дисульфидные (сложнотиоэфирные) связи.

Концевые группы на PEG могут представлять собой без ограничения гидроксипег (HO-PEG) (или ее реакционноспособные производные), карбоксипег (COOH-PEG), метоксипег (MPEG) или другую группу низшего алкила, например, как в изопропокси-PEG или трет-бутокси-PEG, аминоксипег (NH₂PEG) или тиоле (SH-PEG).

Молекулярная масса PEG может варьировать от приблизительно 500 до приблизительно 10000, в том числе от приблизительно 1000 до приблизительно 7500 и от приблизительно 1000 до приблизительно 5000. В некоторых важных вариантах осуществления молекулярная масса PEG составляет приблизительно 5000. Следовательно, DPPE-PEG5000 или DSPE-PEG5000 относятся к DPPE или DSPE с прикрепленными к ним PEG-полимером, характеризующимся молекулярной массой, составляющей приблизительно 5000.

Процентное содержание PEGилированных липидов по отношению к общему количеству липидов в растворе липидов в пересчете на моль составляет или находится в диапазоне от приблизительно 2% до приблизительно 20%. В различных вариантах осуществления процентное содержание PEGилированных липидов по отношению к общему количеству липидов составляет или находится в диапазоне от 5 мол.% до приблизительно 15 мол.%.

Предпочтительно липиды представляют собой 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (DPPC), моонатриевую соль 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидной кислоты (DPPA) и моонатриевую соль N-(полиэтиленгликоль-5000-карбамоил)-1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноламина (PEG5000-DPPE). Полиэтиленгликоль-5000-карбамоил может представлять собой метоксиполиэтиленгликоль-5000-карбамоил. В некоторых важных вариантах осуществления липиды могут представлять собой один, два или все три из DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE. PEG5000-DPPE может представлять собой MPEG5000-DPPE или HO-PEG5000-DPPE.

Большое разнообразие липидов, таких как липиды, описанные в патенте США № 5469854, выданном Ungel и соавт, можно использовать в способе по настоящему изобретению. Подходящие липиды включают, например, жирные кислоты, лизолипиды, фторированные липиды, фосфохолины, такие как фосфохолины, ассоциированные с факторами активации тромбоцитов (PAF) (Avanti Polar Lipids, Алабама), в том числе 1-алкил-2-ацетиол-sn-глицеро-3-фосфохолины и 1-алкил-2-гидрокси-sn-глицеро-3-фосфохолины; фосфатидилхолин как с насыщенными, так и ненасыщенными липидами, в том числе диолеоилфосфатидилхолин; димиристоилфосфатидилхолин; дипентадеканоилфосфатидилхолин; дилауроилфосфатидилхолин; 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (DPPC); дистеароилфосфатидилхолин (DSPC) и диарахидонилфосфатидилхолин (DAPC); фосфатидилэтаноламины, такие как диолеоилфосфатидилэтаноламин, 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноламин (DPPE) и дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE); фосфатидилсерин; фосфатидилглицерины, в том числе дистеароилфосфатидилглицерин (DSPG); фосфатидилинозит; сфинголипиды, такие как сфингомиелин; олеиновые жирные кислоты; изолауриновые жирные кислоты; изомиристиновые жирные кислоты; изоальмитиновые жирные кислоты; изостеариновые жирные кислоты; холестерин и производные холестерина, такие как гемисукцинат холестерина, сульфат холестерина и холестерил(4'-триметиламмоний)бутаноат; гликолипиды, такие как ганглиозид GM1 и GM2; глюколипиды; сульфатиды; гликофинголипиды; фосфатидные кислоты, такие как 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидная кислота (DPPA) и дистеароилфосфатидная кислота (DSPA); пальмитиновая кислота; стеариновая кислота; арахидоновая кислота и олеиновая кислота.

Другие подходящие липиды включают фосфатидилхолины, такие как диолеоилфосфатидилхолин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC) и дистеароилфосфатидилхолин; фосфатидилэтаноламины, такие как дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), диолеоилфосфатидилэтаноламин и N-сукцинилдиолеоилфосфатидилэтаноламин; фосфатидилсерины; фосфатидилглицерины; сфинголипиды; гликолипиды, такие как ганглиозид GM1; глюколипиды; сульфатиды; гликофинголипиды; фосфатидные кислоты, такие как дипальмитоилфосфатидная кислота (DPPA); пальмитиновые жирные кислоты; стеариновые жирные кислоты; арахидоновые жирные кислоты; лауриновые жирные кислоты; миристиновые жирные кислоты; лауролеиновые жирные кислоты; физетеровые жирные кислоты; миристинолеиновые жирные кислоты; пальмитолеиновые жирные кислоты; петроселиновые жирные кислоты; сложные эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот; спирты полиоксиэтилена и жирных кислот; простые эфиры полиоксиэтилена и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и жирных кислот; оксистеарат глицеринполиэтиленгликоля; рицинолеат глицеринполиэтиленгликоля; этоксилированные стеролы сои; этоксилированное касторовое масло; полимеры жирных кислот полиоксиэтилена-полиоксипропилена; стеараты жирных кислот полиоксиэтилена; 12-(((7'-диэтиламинокумарин-3-ил)карбонил)метиламино)октадекановую кислоту; N-[12-(((7'-диэтиламинокумарин-3-ил)карбонил)метиламино)октадеканонил]-2-аминопальмитиновую кислоту; 1,2-диолеоил-sn-глицерин; 1,2-дипальмитоил-sn-3-сукцинилглицерин; 1,3-дипальмитоил-2-сукцинилглицерин и 1-гексадецил-2-пальмитоилглицерофосфэтаноламин и пальмитоилгомоцистеин; лаурилтриметиламмония бромид (лаурил=додецил-); цетилтриметиламмония бромид (цетрил=гексадецил-);

миристилтриметиламмония бромид (миристил=тетрадецил-); виды алкилдиметилбензиламмония хлорида, как, например, где алкил представляет собой C.sub.12, C.sub.14 или C.sub.16 алкил; бензилдиметилдодециламмония бромид; бензилдиметилдодециламмония хлорид, бензилдиметилгексадециламмония бромид; бензилдиметилгексадециламмония хлорид; бензилдиметилтетрадециламмония бромид; бензилдиметилтетрадециламмония хлорид; цетилдиметилэтиламмония бромид; цетилдиметилэтиламмония хлорид; цетилпиридиния бромид; цетилпиридиния хлорид; N-[1-2,3-диолеилокси]пропил]-N,N,N-триметиламмония хлорид (DOTMA); 1,2-диолеилокси-3-(триметиламмония)пропан (DOTAP) и 1,2-диолеил-е-(4'-триметиламмония)бутаноил-sn-глицерин (DOTB).

В некоторых вариантах осуществления, где используется DPPA, DPPC и DPPE, их количества в мольных процентах могут составлять приблизительно 77-90 мол.% DPPC, приблизительно 5-15 мол.% DPPA и приблизительно 5-15 мол.% DPPE, в том числе DPPE-PEG5000. Предпочтительные отношения каждого липида включают отношения, описанные в разделе "Примеры", как, например, отношение в вес.%, представляющее собой 6,0 к 53,5 к 40,5 (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE), или отношение в мол.%, представляющее собой 10 к 82 к 8 (10:82:8) (DPPA:DPPC:MPEG5000-DPPE).

Газ.

Газ предпочтительно является по существу нерастворимым в растворах липидов, предусмотренных в данном документе. Газ может представлять собой нерастворимый фторированный газ, такой как гексафторид серы или газообразный перфторуглерод. Примеры газообразных перфторуглеродов включают перфторпропан, перфторметан, перфторэтан, перфторбутан, перфторпентан, перфторгексан. Примеры газов, которые могут использоваться в микросферах по настоящему изобретению, описаны в патенте США № 5656211 и включены в данный документ посредством ссылки. В важном варианте осуществления газ представляет собой перфторпропан.

Примеры газов включают без ограничения гексафторацетон, изопропилацетилен, аллен, тетрафтораллен, трифторид бора, 1,2-бутадиен, 1,3-бутадиен, 1,2,3-трихлорбутадиен, 2-фтор-1,3-бутадиен, 2-метил-1,3-бутадиен, гексафтор-1,3-бутадиен, бутадиен, 1-фторбутан, 2-метилбутан, декафторбутан (перфторбутан), декафторизобутан (перфторизобутан), 1-бутен, 2-бутен, 2-метил-1-бутен, 3-метил-1-бутен, перфтор-1-бутен, перфтор-1-бутен, перфтор-2-бутен, 4-фенил-3-бутен-2-он, 2-метил-1-бутен-3-ин, бутилнитрат, 1-бутин, 2-бутин, 2-хлор-1,1,1,4,4,4-гексафторбутин, 3-метил-1-бутин, перфтор-2-бутин, 2-бромбутиральдегид, карбонилсульфид, крононитрил, циклобутан, метилциклобутан, октафторциклобутан (перфторциклобутан), перфторизобутан, 3-хлорциклопентен, циклопропан, 1,2-диметилциклопропан, 1,1-диметилциклопропан, этилциклопропан, метилциклопропан, диацетилен, 3-этил-3-метилдиазирин, 1,1,1-трифтордiazозтан, диметиламин, гексафтордиметиламин, диметилэтиламин, бис-(диметилфосфин)амин, 2,3-диметил-2-норборнан, перфтордиметиламин, диметилхлорид, 1,3-диоксолан-2-он, 1,1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1-трифторэтан, 1,1,2,2-тетрафторэтан, 1,1,2-трихлор-1,2,2-трифторэтан, 1,1-дихлорэтан, 1,1-дихлор-1,2,2,2-тетрафторэтан, 1,2-дифторэтан, 1-хлор-1,1,2,2,2-пентафторэтан, 2-хлор-1,1-дифторэтан, 1-хлор-1,1,2,2-тетрафторэтан, 2-хлор-1,1-дифторэтан, хлорэтан, хлорпентафторэтан, дихлортрифторэтан, фторэтан, нитропентафторэтан, нитрозопентафторэтан, перфторэтан, перфторэтиламин, простой этилвиниловый эфир, 1,1-дихлорэтилен, 1,1-дихлор-1,2-дифторэтилен, 1,2-дифторэтилен, метан, трифторметансульфонилхлорид, трифторметансульфонилфторид, (пентафтортио)трифторметан, бромдифторнитрозометан, бромфторметан, бромхлорфторметан, бромтрифторметан, хлордифторнитрозометан, хлординитрозометан, хлорфторметан, хлортрифторметан, хлордифторметан, дибромдифторметан, дихлордифторметан, дихлорфторметан, дифторметан, дифторйодметан, дисиланометан, фторметан, йодметан-йодтрифторметан, нитротрифторметан, нитрозотрифторметан, тетрафторметан, трихлорфторметан, трифторметан, трифторметансульфонилхлорид, 2-метилбутан, простой метиловый эфир, простой метилизопропиловый эфир, метиллактат, метилнитрит, метилсульфид, простой метилвиниловый эфир, неопентан, азот (N.sub.2), оксид азота(I), сложный 2-гидроксикримиловый эфир 1,2,3-нонадекантрикарбоновой кислоты, 1-нонен-3-ин, кислород (O.sub.2), кислород 17 (.sup. 17 O.sub.2), 1,4-пентадиен, н-пентан, додекафторпентан (перфторпентан), тетрадекафторгексан (перфторгексан), перфторизопентан, перфторнеопентан, 2-пентанон-4-амино-4-метил, 1-пентен, {цис}-2-пентен, {транс}-2-пентен, 3-бром-1-пентен, перфтор-1-пентен, тетрахлорфталеиновую кислоту, 2,3,6-триметилпиперидин, пропан, 1,1,1,2,2,3-гексафторпропан, 1,2-эпоксипропан, 2,2-дифторпропан, 2-аминопропан, 2-хлорпропан, гептафтор-1-нитропропан, гептафтор-1-нитрозопропан, перфторпропан, пропен, 1,1,1,2,3,3-гексафтор-2,3-дихлорпропил, 1-хлорпропилен, {транс}-хлор-пропилен, 2-хлорпропилен, 3-фторпропилен, перфторпропилен, пропин, 3,3,3-трифторпропин, 3-фторстирол, гексафторид серы, серы (ди)-декафтор (S.sub.2 F.sub.10), 2,4-диаминотолуол, трифторацетонитрил, трифторметилпероксид, трифторметилсульфид, гексафторид вольфрама, винилацетилен, простой виниловый эфир, неон, гелий, криптон, ксенон (в особенности обогащенный рубидием гиперполяризованный газообразный ксенон), диоксид углерода, гелий и воздух.

Предпочтительными являются фторированные газы (т.е. газ, содержащий одну или несколько молекул фтора, такой как гексафторид серы), газообразные фторуглероды (т.е. фторированный газ, который представляет собой фторированный углерод или газ) и газообразные перфторуглероды (т.е. фторуглеродный газ, который полностью фторирован, такой как перфторпропан и перфторбутан).

Газ, такой как газообразный перфторуглерод, обычно присутствует в концентрации ниже его чис-

той концентрации при комнатной температуре из-за включения воздуха при получении. Предполагается, что концентрация перфторпропана, когда он находится во флаконе, содержащем неводную смесь и газ в свободном над продуктом пространстве, составляет приблизительно 6,52 мг/мл при давлении, составляющем приблизительно одну атмосферу. Концентрации других газов, как известно из уровня техники, будут аналогичным образом разбавляться из-за включения воздуха при получении.

Газ, такой как газообразный перфлутрен, можно вводить или иным образом добавлять в контейнер (например, флакон), содержащий раствор, или в сам раствор для обеспечения газа, отличного от воздуха. Газы, которые не тяжелее воздуха, можно добавлять в герметизированный контейнер, тогда как газы, которые тяжелее воздуха, можно добавлять в герметизированный или негерметизированный контейнер.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно также использовать газообразный предшественник с последующим превращением предшественника в газ путем изменения либо температуры, либо давления.

Пути применения и практического применения.

Настоящее изобретение предусматривает способы применения составов USA, предусмотренных в данном документе. После активации составы USA можно применять *in vivo* для субъектов-людей или субъектов, отличных от людей, или *in vitro*. Составы, предусмотренные в данном документе, можно применять для диагностических или терапевтических целей или для диагностических и терапевтических целей в совокупности.

При применении в качестве USA для субъектов-людей составы активируют, как описано в данном документе, с образованием достаточного числа заполненных газом микросфер. Такие микросферы можно применять непосредственно (в чистом виде) или можно дополнительно разбавлять в растворе, в том числе в фармацевтически приемлемом растворе, и вводить в виде одной или нескольких болюсных инъекций или путем непрерывной инфузии. Введение обычно представляет собой внутривенное введение. Вскоре после этого выполняют визуализацию. Применение в визуализации может быть направлено на сердце, или оно может охватывать другую область тела, которая восприимчива к ультразвуковой визуализации. Визуализация может представлять собой визуализацию одного или нескольких органов или областей тела, в том числе без ограничения сердца, кровеносных сосудов, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и головы.

Субъекты согласно настоящему изобретению включают без ограничения людей и животных. В некоторых случаях предпочтительными являются люди. Животные включают животных-компаньонов, таких как собаки и кошки, и сельскохозяйственных или ценных животных, таких как без ограничения быки и лошади.

USA вводят в эффективных количествах. Эффективное количество будет представлять собой такое количество, которое облегчает или обуславливает предполагаемые ответ и/или применение *in vivo*. В контексте применения в визуализации, такого как применение при ультразвуковом исследовании, эффективное количество может представлять собой такое количество липидных микросфер, которое обеспечивает возможность визуализации субъекта или области организма субъекта.

Программное обеспечение и аппаратное обеспечение.

Как обсуждалось выше, некоторые варианты осуществления относятся к устройству, выполненному с возможностью выполнения различных действий на основании идентификационной информации о контейнере и/или содержимом контейнера. В связи с этим устройство согласно некоторым вариантам осуществления может включать вычислительную систему, содержащую по меньшей мере один процессор, запрограммированный с возможностью выполнения идентификации контейнера и/или его содержимого и после определения идентификационной информации определять соответствующие выполняемые действия на основании идентификационной информации.

На фиг. 5 проиллюстрирована блок-схема способа избирательного выполнения одного или нескольких действий в отношении флакона, помещенного в устройство, согласно некоторым вариантам осуществления. В шаге 510 определяется идентификационная информация о типе образца, помещенного в устройство. Идентификационная информация о типе образца может определяться любым подходящим способом, примеры которых описаны в данном документе. Например, устройство может представлять пользовательский интерфейс, который позволяет пользователю вручную вводить идентификатор типа образца. Альтернативно устройство может быть выполнено с возможностью автоматического определения идентификационной информации о типе образца путем анализа одного или нескольких индикаторов, расположенных на флаконе или ассоциированных с ним или путем анализа одного или нескольких свойств содержимого контейнера. В некоторых вариантах осуществления устройство может быть выполнено с возможностью изначальной автоматической идентификации типа образца, и если такая автоматическая идентификация не выполняется, то устройство может выдавать сообщение об ошибке и/или приглашение пользователю устройства к введению вручную идентификационной информации о типе образца. Варианты осуществления, в которых идентификация типа образца выполняется вручную, а не автоматически, могут обеспечивать менее дорогостоящее и/или более простое устройство, в котором не требуется детектор (например, RFID-считыватель, оптический сканер и т.д.).

После идентификации типа образца способ переходит к шагу 520, где определяется одно или не-

сколько действий, выполняемых в отношении образца. В некоторых вариантах осуществления устройство может включать по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения справочной таблицы (LUT) или другой структуры данных, в которой хранится информация о действиях(ях), выполняемых с учетом идентификационной информации о конкретном типе образца. Например, первый набор действий может выполняться, если определяется, что флакон содержит первый тип состава UCA, и второй набор действий может выполняться, если определяется, что флакон содержит второй тип состава UCA. Устройство может быть выполнено с возможностью различать контейнеры с любым числом различных типов составов или веществ, содержащихся в нем, и варианты осуществления не ограничены в этом отношении.

После определения выполняемого(ых) действия(ий) способ переходит к шагу 530, где по меньшей мере один процессор, встроенный в устройство, выдает команды компонентам устройства о выполнении действия(ий), определенных в шаге 520. В некоторых вариантах осуществления определение касательно выполнения действия(ий) может основываться, по меньшей мере отчасти, на факторах, отличных от идентификационной информации о типе образца. Например, такие факторы, как то, закрыта ли крышка устройства или находится ли устройство в конкретном рабочем состоянии, могут рассматриваться при определении того, надо ли выполнять действие(я). По меньшей мере один процессор может общаться с различными компонентами устройства для реализации определенного(ых) действия(ий) любым подходящим образом.

На фиг. 6 проиллюстрирована подробная блок-схема способа определения действия(ий), выполняемого(ых) в отношении образца во флаконе, путем использования RFID-идентификации согласно варианту осуществления, описанному более подробно ниже. Как показано на фиг. 6, если RFID-метка находится на контейнере, вставленном в устройство, устройство считывает RFID-метку с идентификацией контейнера как содержащего первый тип состава UCA (DEFINITY®) или второй тип состава UCA (DEFINITY-II). На основании соответствия идентификационной информации и других условий устройство обеспечивает активацию в течение конкретного промежутка времени.

Иллюстративная реализация вычислительной системы 700, которую можно использовать в связи с любым из вариантов осуществления настоящего изобретения, описанного в данном документе, показана на фиг. 7. Вычислительная система 700 может содержать один или несколько процессоров 710 и один или несколько машиночитаемых материальных постоянных носителей (например, блок памяти 720, один или несколько энергонезависимых носителей 730 или любое другое подходящее устройство хранения). Процессор 710 может контролировать запись данных в блок памяти 720 и энергонезависимое устройство 730 хранения и их считывание из них любым подходящим образом, поскольку аспекты настоящего изобретения, описанного в данном документе, не ограничены в этом отношении. Для выполнения любой из функциональных возможностей, описанных в данном документе, процессор 710 может выполнять одну или несколько команд, хранящихся в одном или нескольких машиночитаемых носителях (например, блоке памяти 720), которые могут служить в качестве материальных постоянных машиночитаемых носителей, на которых хранятся команды для исполнения процессором 710.

Вышеописанные варианты осуществления настоящего изобретения могут реализовываться рядом путей. Например, варианты осуществления могут реализовываться с помощью аппаратного обеспечения, программного обеспечения или их комбинации. При осуществлении с помощью программного обеспечения программный код может исполняться на любом подходящем процессоре или совокупности процессоров, обеспеченных либо в одной вычислительной машине, либо размещенных во множестве вычислительных машин. Следует понимать, что любой компонент или совокупность компонентов, которые выполняют функции, описанные выше, можно в целом рассматривать как один или несколько контроллеров, которые контролируют функции, обсуждаемые выше. Один или несколько контроллеров могут реализовываться различными путями, например, с помощью специализированного аппаратного обеспечения или универсального аппаратного обеспечения (например, одного или нескольких процессоров), которое запрограммировано с помощью микрокода или программного обеспечения для выполнения функций, перечисленных выше.

В этом отношении, следует понимать, что одна реализация вариантов осуществления настоящего изобретения включает по меньшей мере один постоянный машиночитаемый носитель (например, память вычислительной машины, USB-накопитель, флэш-память, компакт-диск, ленту и т.д.), закодированный с помощью компьютерной программы (т.е. множества команд), которые при исполнении процессором выполняют вышеописанные функции согласно вариантам осуществления настоящего изобретения. Машиночитаемый носитель может быть мобильным, например, программа, хранящаяся на нем, может загружаться на любой вычислительный ресурс для реализации аспектов настоящего изобретения, обсуждаемых в данном документе. Кроме того, следует понимать, что ссылка на компьютерную программу, которая при исполнении выполняет вышеуказанные функции, не ограничена прикладной программой, работающей на ведущей вычислительной машине. Скорее, термин "компьютерная программа" используется в данном документе в общем смысле для ссылки на любой тип компьютерного кода (например, программное обеспечение или микрокод), который можно использовать для программирования процессора для реализации вышеуказанных аспектов настоящего изобретения.

Различные пронумерованные варианты осуществления объекта, предусмотренного в данном документе, перечислены ниже.

1. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава UCA; и обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с применением устройства, которое выполнено с возможностью осуществления выбора между двумя или более предварительно определенными периодами времени, с образованием заполненных газом микросфер.
2. Способ согласно варианту осуществления 1, где устройство осуществляет встряхивание при предварительно определенной интенсивности встряхивания.
3. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава UCA; и обеспечение активации состава UCA с использованием предварительно определенного значения интенсивности встряхивания с применением устройства, которое выполнено с возможностью осуществления выбора между двумя или более предварительно определенными значениями интенсивности встряхивания, с образованием заполненных газом микросфер.
4. Способ согласно варианту осуществления 3, где устройство осуществляет встряхивание в течение предварительно определенного периода времени.
5. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA) с образованием заполненных газом микросфер с применением приспособления, которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA.
6. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением приспособления, которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA; и обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.
7. Способ согласно вариантам осуществления 5 или 6, где приспособление выполнено с возможностью обеспечения активации в течение предварительно определенного периода времени, выбранного из двух или более предварительно определенных периодов времени.
8. Способ согласно варианту осуществления 7, где приспособление осуществляет встряхивание при предварительно определенной интенсивности встряхивания.
9. Способ согласно вариантам осуществления 5 или 6, где приспособления выполнены с возможностью обеспечивать активацию при предварительно определенной интенсивности встряхивания, выбранной между двумя или более предварительно определенными значениями интенсивности встряхивания.
10. Способ согласно варианту осуществления 9, где приспособление осуществляет встряхивание в течение предварительно определенного периода времени.
11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-10, где состав UCA представляет собой водный состав UCA.
12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-10, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.
13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-12, где приспособление содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA, и отсутствия возможности удержания контейнера, содержащего неводный состав UCA.
14. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-12, где приспособление содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего неводный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA.
15. Способ согласно вариантам осуществления 13 или 14, где контейнеры представляют собой флаконы.
16. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-15, где приспособление выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA на основании уникального идентификатора.
17. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-16, где приспособление содержит детектор.
18. Способ согласно варианту осуществления 17, где детектор представляет собой RFID-считыватель, и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) RFID-метку/этикетку или ассоциирован с ними или маркирован ими.
19. Способ согласно варианту осуществления 17, где детектор представляет собой сканер штрихкодов и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) штрихкод или ассоциирован с ним или маркирован им.

20. Способ согласно варианту осуществления 17, где детектор представляет собой цветовой сканер и состав UCA находится в контейнере, который содержит цветную этикетку.

21. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-17, где приспособление сообщает возвратно-поступательное движение, оборот или движение в виде восьмерки контейнеру, содержащему состав UCA.

22. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-8 и 11-21, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с в случае, если состав UCA представляет собой водный состав UCA, и 60-120 с или приблизительно 75 с в случае, если состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 5-22, где приспособление представляет собой встряхивающее устройство.

24. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного контейнера, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени; и

обеспечение активации состава UCA с образованием заполненных газом микросфер, где встряхивающее устройство применяют для идентификации маркированного контейнера и/или активации состава UCA и где встряхивающее устройство содержит детектор, а также в нем выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматически осуществлять выбор предварительно определенного периода времени на основании идентификационной информации о контейнере.

25. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного контейнера, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация при предварительно определенной интенсивности встряхивания; и

обеспечение активации состава UCA при предварительно определенной интенсивности встряхивания с образованием заполненных газом микросфер,

где встряхивающее устройство применяют для идентификации маркированного контейнера и/или активации состава UCA и где встряхивающее устройство содержит детектор, а также в нем выполнена установка предварительно определенной интенсивности встряхивания или возможности автоматически осуществлять выбор предварительно определенной интенсивности встряхивания на основании идентификационной информации о контейнере.

26. Способ согласно вариантам осуществления 24 или 25, где маркированный контейнер маркирован с помощью уникального идентификатора.

27. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где детектор представляет собой RFID-считыватель, и маркированный контейнер содержит RFID-метку/этикетку.

28. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где детектор представляет собой сканер штрихкодов и маркированный контейнер содержит штрихкод.

29. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-26, где детектор представляет собой цветовой сканер и маркированный контейнер содержит цветную этикетку.

30. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-29, где маркированный контейнер представляет собой маркированный флакон.

31. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24 и 26-30, где встряхивающее устройство осуществляет встряхивание при предварительно определенной интенсивности встряхивания.

32. Способ согласно любому из вариантов осуществления 25-31, где предварительно определенное значение интенсивности встряхивания находится в диапазоне 4000-4800 движений в минуту или 4100-4700 движений в минуту.

33. Способ согласно любому из вариантов осуществления 25-32, где встряхивающее устройство осуществляет встряхивание в течение предварительно определенного периода времени.

34. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-33, где состав UCA представляет собой водный состав UCA.

35. Способ согласно любому из вариантов осуществления 25-34, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с.

36. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-33, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

37. Способ согласно любому из вариантов осуществления 25-33 и 36, где предварительно определенный период времени находится в диапазоне 60-120 с или составляет приблизительно 75 с.

38. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-37, где встряхивающее устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания контейнера, содержащего неводный состав UCA.

39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 24-37, где встряхивающее устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего невод-

ный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA.

40. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка параметров для обеспечения активации в течение по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени или с возможностью автоматического осуществления выбора из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о составе UCA.

41. Способ согласно варианту осуществления 40, где встряхивающее устройство осуществляет встряхивание при предварительно определенной интенсивности встряхивания.

42. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава UCA при предварительно определенной интенсивности встряхивания с образованием заполненных газом микросфер с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка параметров для обеспечения активации при двух или более различных предварительно определенных значениях интенсивности встряхивания или с возможностью автоматического осуществления выбора из по меньшей мере двух различных предварительно определенных значений интенсивности встряхивания на основании идентификационной информации о составе UCA.

43. Способ согласно варианту осуществления 42, где встряхивающее устройство осуществляет встряхивание в течение предварительно определенного периода времени.

44. Способ по любому из вариантов осуществления 40-43, дополнительно включающий идентификацию состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени или при предварительно определенной интенсивности встряхивания, где необязательно состав UCA идентифицируют и активируют с применением встряхивающего устройства.

45. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-44, где состав UCA представляет собой водный состав UCA.

46. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-44, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

47. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-46, где встряхивающее устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания контейнера, содержащего неводный состав UCA.

48. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-46, где встряхивающее устройство содержит первый держатель, выполненный с возможностью удерживания контейнера, содержащего неводный состав UCA, и отсутствия возможности удерживания контейнера, содержащего водный состав UCA.

49. Способ согласно вариантам осуществления 47 или 48, где контейнеры представляют собой флаконы.

50. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-46, где встряхивающее устройство выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA на основании уникального идентификатора.

51. Способ по любому из вариантов осуществления 41-50, где встряхивающее устройство содержит детектор.

52. Способ согласно варианту осуществления 51, где детектор представляет собой RFID-считыватель, и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) RFID-метку/этикетку или ассоциирован с ними или маркирован ими.

53. Способ согласно варианту осуществления 51, где детектор представляет собой сканер штрихкодов и состав UCA находится в контейнере, который содержит (включает) штрихкод или ассоциирован с ним или маркирован им.

54. Способ согласно варианту осуществления 51, где детектор представляет собой цветовой сканер и состав UCA находится в контейнере, который содержит цветную этикетку.

55. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40-54, где встряхивающее устройство придает возвратно-поступательное движение, оборот или движение в виде восьмерки контейнеру, содержащему состав UCA.

56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 40, 41 и 44-55, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с в случае, если состав UCA представляет собой водный состав UCA, и 60-120 с или приблизительно 75 с в случае, если состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 42-55, где предварительно определенное значение интенсивности встряхивания находится в диапазоне 4000-4800 движений в минуту или 4100-4700 движений в минуту.

58. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию неводного состава контрастного средства для ультразвукового исследования

(UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени; и обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.

59. Способ согласно варианту осуществления 58, где состав UCA идентифицируют и активируют с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка параметров для обеспечения активации в течение предварительно определенного периода времени или с возможностью автоматического осуществления выбора предварительно определенного периода времени на основании идентификационной информации о составе UCA.

60. Способ согласно вариантам осуществления 58 или 59, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

61. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию неводного состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени; и

обеспечение активации указанного состава UCA с образованием заполненных газом микросфер путем встряхивания с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о составе UCA.

62. Способ согласно варианту осуществления 61, где по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

63. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию неводного состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация при предварительно определенной первой интенсивности встряхивания; и

обеспечение активации указанного состава UCA с образованием заполненных газом микросфер путем встряхивания с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью автоматического осуществления выбора первой предварительно определенной интенсивности встряхивания из по меньшей мере двух различных предварительно определенных значений интенсивности встряхивания на основании идентификационной информации о составе UCA.

64. Способ согласно варианту осуществления 63, где неводный состав UCA идентифицируют на основании его тары.

65. Способ согласно варианту осуществления 64, где тара представляет собой флакон.

66. Способ согласно любому из вариантов осуществления 61-65, где способ является автоматизированным.

67. Способ согласно любому из вариантов осуществления 61-66, где встряхивающее устройство осуществляет встряхивание неводного состава UCA с помощью возвратно-поступательного движения.

68. Способ согласно любому из вариантов осуществления 61-67, где встряхивающее устройство содержит детектор.

69. Способ согласно варианту осуществления 68, где детектор представляет собой RFID-считыватель и неводный состав UCA маркирован RFID-меткой/этикеткой.

70. Способ согласно варианту осуществления 68, где детектор представляет собой сканер штрихкодов и неводный состав UCA маркирован штрихкодом.

71. Способ согласно варианту осуществления 68, где детектор представляет собой цветовой сканер и неводный состав UCA маркирован цветным индикатором.

72. Способ согласно варианту осуществления 71, где цветной индикатор предусматривает цветную этикетку.

73. Способ согласно варианту осуществления 71, где цветной индикатор предусматривает цветную этикетку.

74. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий обеспечение активации состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA) с применением встряхивающего устройства, которое выполнено с возможностью идентификации состава UCA и автоматического выбора времени активации на основании информации о нем, где состав UCA идентифицируют на основании уникального идентификатора, отличного от формы или размера флакона, в котором хранится состав UCA.

75. Способ обеспечения активации первого состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA) с применением встряхивающего устройства, которое выполнено с возможностью различать контейнер, содержащий первый состав UCA, и контейнер, содержащий второй состав UCA.

76. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию маркированного флакона, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени; и

обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о флаконе, с образованием заполненных газом микросфер.

77. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий

идентификацию контейнера, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного первого периода времени; и

обеспечение активации состава UCA с применением встряхивающего устройства, содержащего детектор и в котором выполнена установка предварительно определенного периода времени или возможности автоматического осуществления выбора первого предварительно определенного периода времени из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о контейнере, с образованием заполненных газом микросфер.

78. Способ согласно варианту осуществления 77, где состав UCA представляет собой водный состав UCA.

79. Способ согласно варианту осуществления 77, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

80. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-79, где по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

81. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-80, где посредством способа получают по существу аналогичные заполненные газом микросферы в первом флаконе и втором флаконе при условии, что первый контейнер встряхивается в течение первого периода времени, а второй контейнер встряхивается в течение второго отличного периода времени, причем необязательно первый период времени является более коротким, чем второй период времени.

82. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-81, где контейнер представляет собой маркированный контейнер.

83. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-82, где контейнер представляет собой флакон.

84. Способ согласно любому из вариантов осуществления 77-83, где способ является автоматизированным.

85. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий

идентификацию водного состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением устройства, которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA; и

обеспечение активации водного состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер.

86. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий

идентификацию состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени; и

обеспечение активации состава UCA в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер,

где состав UCA идентифицируют и активируют с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью автоматического осуществления выбора предварительно определенного периода времени из по меньшей мере 2 предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о составе UCA.

87. Способ согласно варианту осуществления 86, где состав UCA представляет собой водный состав UCA.

88. Способ согласно варианту осуществления 86, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

89. Способ согласно любому из вариантов осуществления 86-88, где водный состав UCA активируется в течение более короткого периода времени, чем таковой для неводного состава UCA.

90. Способ согласно вариантам осуществления 86 или 87, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с.

91. Способ согласно вариантам осуществления 86 или 88, где предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

92. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий идентификацию флакона, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования, для которого требуется активация в течение предварительно определенного периода времени, с применением встряхивающего устройства, выполненного с возможностью осуществления выбора первого периода времени из двух предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной информации о

флаконе.

93. Способ согласно варианту осуществления 92, где способ является автоматизированным.

94. Способ согласно вариантам осуществления 92 или 93, где посредством способа получают по существу аналогичные заполненные газом микросферы в первом флаконе и втором флаконе при условии, что первый флакон встряхивается в течение первого периода времени, а второй флакон встряхивается в течение второго отличного периода времени.

95. Способ согласно любому из вариантов осуществления 92-94, где два предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

96. Способ визуализации субъекта, включающий

введение субъекту, нуждающемуся в этом, заполненных газом микросфер, полученных согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления; и

получение одного или нескольких изображений субъекта с использованием ультразвука.

97. Устройство, выполненное с возможностью применения для образования заполненных газом микросфер согласно любому из вышеописанных вариантов осуществления.

98. Устройство согласно варианту осуществления 97, дополнительно содержащее счетчик, который подсчитывает число раз применения устройства, число раз осуществления устройством встряхивания в течение первого периода времени и/или число раз осуществления устройством встряхивания в течение второго периода времени.

99. Устройство, которое обеспечивает активацию состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA) и которое выполнено с возможностью различать водный состав UCA и неводный состав UCA.

100. Устройство согласно варианту осуществления 99, где устройство обеспечивает активацию водного состава UCA в течение более короткого периода времени, чем таковой для неводного состава UCA.

101. Устройство согласно варианту осуществления 99, где устройство обеспечивает активацию водного состава UCA при первой интенсивности встряхивания, а неводного состава UCA при второй интенсивности встряхивания.

102. Встряхивающее устройство, содержащее держатель, приспособление для встряхивания держателя, где держатель встряхивает флакон, содержащий состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), в течение различных предварительно определенных периодов времени.

103. Встряхивающее устройство согласно варианту осуществления 102, дополнительно содержащее приспособление для автоматической идентификации предварительно определенного периода времени, в течение которого флакон должен встряхиваться для образования заполненных газом микросфер.

104. Встряхивающее устройство согласно вариантам осуществления 102 или 103, где встряхивающее устройство сообщает возвратно-поступательное движение флакону, когда он находится в держателе.

105. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-104, где первый предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с.

106. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-105, где второй предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

107. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-106, где приспособление для идентификации флакона предусматривает RFID-считыватель, который реагирует на первую RFID-этикетку путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на вторую RFID-этикетку путем встряхивания флакона в течение второго периода времени, причем первый и второй периоды времени являются различными.

108. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-107, где приспособление для идентификации флакона предусматривает считыватель микрочипов, который реагирует на первый микрочип путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на второй микрочип путем встряхивания флакона в течение второго периода времени.

109. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-108, где приспособление для идентификации флакона предусматривает сканер штрихкодов, который реагирует на первый штрихкод путем встряхивания флакона в течение первого периода времени и который реагирует на второй штрихкод путем встряхивания флакона в течение второго периода времени.

110. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 107-109, где RFID-этикетка, микрочип или штрихкод находятся на флаконе.

111. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 102-110, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

112. Встряхивающее устройство, предназначенное для образования заполненных газом микросфер, содержащее приспособление для идентификации, выполненное с возможностью идентифицировать и различать первый флакон и второй флакон, причем каждый флакон содержит состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), и автоматизированное приспособление для встряхивания, выполненное с возможностью осуществлять встряхивание в течение только одного из по меньшей мере двух различных предварительно определенных периодов времени на основании идентификационной ин-

формации о флаконе.

113. Встряхивающее устройство согласно варианту осуществления 112, где по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

114. Встряхивающее устройство согласно вариантам осуществления 112 или 113, где приспособление для идентификации предусматривает RFID-считыватель, считыватель микрочипов или сканер штрихкодов.

115. Встряхивающее устройство, предназначенное для образования заполненных газом микросфер, содержащее держатель, выполненный с возможностью идентифицировать и различать первый флакон и второй флакон, причем каждый флакон содержит состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), и автоматизированное приспособление для встряхивания флакона в держателе в течение одного из двух предварительно определенных периодов времени на основании того, был ли идентифицирован первый флакон или второй флакон.

116. Встряхивающее устройство согласно варианту осуществления 115, где встряхивающее устройство сообщает возвратно-поступательное движение флакону, когда он находится в держателе.

117. Встряхивающее устройство согласно вариантам осуществления 115 или 116, где держатель принимает первую конфигурацию в случае, если присутствует первый флакон, и вторую конфигурацию в случае, если присутствует второй флакон, причем первая конфигурация указывает на присутствие первого флакона, а вторая конфигурация указывает на присутствие второго флакона.

118. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 115-117, где первый предварительно определенный период времени составляет приблизительно 45 с.

119. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 115-118, где второй предварительно определенный период времени составляет приблизительно 75 с.

120. Встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 115-119, где держатель содержит RFID-считыватель, считыватель микрочипов или сканер штрихкодов.

121. Устройство или встряхивающее устройство согласно любому из вышеуказанных вариантов осуществления, дополнительно содержащее счетчик, который подсчитывает число раз применения встряхивающего устройства, число раз осуществления встряхивающим устройством встряхивания в течение первого периода времени и/или число раз осуществления встряхивающим устройством встряхивания в течение второго периода времени.

122. Встряхивающее устройство, содержащее держатель, выполненный с возможностью идентифицировать флакон, содержащий состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), и приспособление для встряхивания держателя, где держатель выполнен с возможностью осуществления встряхивания только в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер на основании идентификационной информации о флаконе.

123. Встряхивающее устройство, содержащее держатель, приспособление для встряхивания держателя, где держатель выполнен с возможностью осуществления встряхивания только в течение предварительно определенного периода времени, и приспособление для идентификации флакона, содержащего состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), когда он находится в держателе, а затем встряхивания идентифицированного флакона в течение предварительно определенного периода времени с образованием заполненных газом микросфер, где приспособление для идентификации флакона предусматривает RFID-считыватель, считыватель микрочипов или сканер штрихкодов.

124. Набор, содержащий устройство или встряхивающее устройство согласно любому из вариантов осуществления 97-123 с инструкциями касательно активации состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA).

125. Набор согласно варианту осуществления 124, дополнительно содержащий флакон, содержащий состав (UCA).

126. Набор согласно вариантам осуществления 124 или 125, где состав UCA представляет собой неводный состав UCA.

127. Постоянный машиночитаемый носитель, запрограммированный с множеством команд, которые при исполнении с помощью по меньшей мере одного процессора встряхивающего устройства обеспечивают выполнение способа, причем способ включает

определение на основании, по меньшей мере отчасти, идентификационной информации о типе образца во флаконе, содержащем состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), вставленном в держатель встряхивающего устройства, по меньшей мере одного выполняемого действия; и

выдачу команды встряхивающему устройству о выполнении определенного по меньшей мере одного действия на основании, по меньшей мере отчасти, идентификационной информации.

128. Встряхивающее устройство, содержащее

держатель, выполненный с возможностью идентификации типа образца во флаконе, содержащем состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), вставленном в держатель;

по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения по меньшей мере одной структуры данных, обеспечивающей идентификацию одного или нескольких действий, вы-

полняемых в отношении каждого из множества типов образцов;

по меньшей мере один процессор, запрограммированный с возможностью доступа к по меньшей мере одной структуре данных для определения одного или нескольких действий, выполняемых в отношении флакона, на основании идентифицированного типа образца; и

по меньшей мере один компонент, выполненный с возможностью выполнения одного или нескольких действий, определенных по меньшей мере одним процессором.

Примеры

Пример 1.

Коммерчески доступный, одобренный FDA, водный состав UCA, DEFINITY® (Lantheus Medical Imaging, Inc.) приводят в активную форму ("активируют") механическим встряхиванием (описанным в патенте США № 6039557, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки и может использоваться в данном способе) раствора PFP/липидов с помощью VIALMIX®. Это приводит к включению газа в липидные микросферы и представляет активный продукт (см. указания по применению препарата DEFINITY®). Оптимальная активация с помощью VIALMIX® DEFINITY® постоянно дает заполненные газом микросферы, которые можно анализировать по числу и распределению по размерам, используя измеритель частиц (Malvern FPIA-3000 Sysmex) при разбавлении солевым раствором с нижней и верхней границами 1 и 80 микронов.

В этом эксперименте DEFINITY® активировали в течение различных периодов времени, DEFINITY-II активировали в течение 75 с и влияние на средний диаметр и концентрацию микросфер анализировали.

Флаконы (Nipro Glass Americas, Nipro, кат. № 2702, B33BA, 2 см³, 13 мм, тип I, кремниевый цилиндрический флакон), содержащие водный состав UCA (DEFINITY®) или содержащие неводный состав UCA (DEFINITY-II), активировали с помощью VIALMIX®. Образованные микросферы анализировали после ресуспендирования по числу и распределению по размерам, используя измеритель частиц (Malvern FPIA-3000 Sysmex) при разбавлении солевым раствором с нижней и верхней границами 1 и 80 микронов. Время активации для получения оптимального числа микросфер и эквивалентного диаметра было разным для двух продуктов. Активация DEFINITY® путем встряхивания в течение более длительного времени (75 с), чем рекомендуемые 45 с, давала значительно меньшее число микросфер, но аналогичный средний диаметр, (см. табл. 1 и 2).

Таблица 1

DEFINITY® с различным временем активации

№ флакона	DEFINITY® при активации 45 с		DEFINITY® при активации 75 с	
	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹
1	1,36	2,56	1,49	0,86
2	1,35	2,41	1,52	0,81
3	1,39	2,64	1,46	0,89
Среднее	1,37	2,54	1,49	0,85

Таблица 2

DEFINITY-II

№ флакона	DEFINITY-II при активации 75 с	
	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹
1	1,55	4,95
2	1,49	5,05
3	1,48	4,74
Среднее	1,51	4,91

Пример 2.

Устройство, которое может различать и активировать с помощью правильного периода встряхивания

- A) флаконы с водным составом UCA (DEFINITY®) с соответственной RFID-меткой;
- B) флаконы с неводным составом UCA (DEFINITY-II) с соответственной RFID-меткой; или
- C) флаконы без меток или с неправильными метками,

создавали путем модификации VIALMIX®.

Изображение, на котором показана передняя панель устройства, показано на фиг. 2. Работа, описанная в следующем параграфе, осуществлялась с помощью считывателя RFID-меток, установленного во внутренней части крышки устройства вблизи держателя флакона, вместе с микроконтроллером ATmega328P для считывания RFID-меток на флаконах в держателе и либо способствования, либо препятствования работе устройства на основании присутствия или отсутствия метки с опознаваемым уникальным идентификатором (UID). Используемый RFID-считыватель содержит интегральную схему MFRC522, которая соответствует стандартам ISO/IEC 14443A. Используемые метки представляют собой "MIFARE Ultralite" в виде самоклеящихся этикеток 50×15 мм, работающих при 13,56 МГц.

Для активации флакона с DEFINITY® (или DEFINITY-II) устройство сначала включают с помощью кулисного переключателя на задней панели, открывают крышку и флакон устанавливают в держатель флакона, как указано в рабочих инструкциях VIALMIX®. Считыватель RFID-меток включен в проводку VIALMIX®, так что встряхиватель может "включаться" только закрытием крышки вместе с идентификацией соответствующей метки RFID-считывателем. Когда детектирована метка с UID, ассоциированным с DEFINITY®, зеленый LED на передней панели, маркированный как "DEFINITY®", подсвечивается, и нажатие кнопки "старт" на передней панели запускает активацию в течение стандартного периода в 45 с. Когда детектирована метка с UID, ассоциированным с DEFINITY-II, зеленый LED на передней панели, маркированный как "DEFINITY-II", подсвечивается, и нажатие кнопки "старт" на передней панели запускает активацию в течение в общей сложности 75 с (стандартный период в 45 с с последующим дополнительным периодом активации в 30 с). Когда идентифицируется соответствующая ISO 14443ARFID-метка с неопознаваемым UID, подсвечивается красный LED, маркированный как "другое", и нажатие кнопки "старт" на передней панели не запускает активацию. Когда нет соответствующей ISO 14443ARFID-метки, ни один из LED не подсвечивается и снова нажатие кнопки "старт" на передней панели не запускает активацию.

Вышеуказанная последовательность использовалась в эксперименте с флаконом с DEFINITY®, имеющим соответствующую ISO 14443A RFID-метку опознаваемую микроконтроллером как соответствующую DEFINITY®. Когда флакон помещали в держатель и закрывали крышку, LED "DEFINITY®" подсвечивался и флакон активировался. Последующий анализ с помощью определения распределения частиц по размерам с Malvern FPIA-3000 Sysmex показал, что спектр размеров микросфер и общая концентрация пузырьков были в допустимых пределах для активированного DEFINITY® (см. табл. 3). Аналогичным образом эксперимент проводили с флаконом с DEFINITY-II, имеющим соответствующую ISO 14443A RFID-метку, опознаваемую микроконтроллером как соответствующую DEFINITY-II. Когда флакон помещали в держатель и закрывали крышку, LED "DEFINITY-II" подсвечивался и флакон активировался. Неводное контрастное средство ресуспендировали 0,9% солевым раствором и затем анализировали на число и размер частиц с помощью Malvern FPIA-3000 Sysmex. Тестирование показало, что как DEFINITY®, так и DEFINITY-II, имеющие соответствующую RFID-метку, могут активироваться. Размер микросфер был очень схожим с DEFINITY®, а общее число микросфер приблизительно в 1,8 раз выше.

Таблица 3

Во флаконе с DEFINITY® с RFID

№ флакона	DEFINITY® при активации 45 с		DEFINITY-II при активации 75 с	
	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл × 10 ⁹	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл × 10 ⁹
1	1,36	2,10	1,60	3,96
2	1,39	2,41	1,54	4,48
3	1,36	2,37	1,49	4,02
Среднее	1,37	2,29	1,54	4,15

Вид спереди VIALMIX®, модифицированного для распознавания RFID с маркированными RFID-метками флаконами, показан на фиг. 2.


```

* RST/Перезагрузка   RST           9           5           D9
Перезагрузка/ICSP-5   RST
* SPI SS             SDA(SS)       10           53           D10           10
10
* SPI MOSI           MOSI           11 / ICSP-4  51           D11           ICSP-4
16
* SPI MISO           MISO           12 / ICSP-1  50           D12           ICSP-1
14
* SPI SCK            SCK            13 / ICSP-3  52           D13           ICSP-3
15
*
* Выводы, используемые для других функций:
* Вывод D1: не используется
* Вывод D2: Активирует зеленый LED "DEFINITY®"
* Вывод D3: Активирует зеленый LED "DEFINITY-II"
* Вывод D4: Активирует красный LED "Другое"
* Вывод D5: Управляющее реле для отправки сигнала открытия/закрытия крышки
на PCB встряхивающего устройства
* Вывод D6: Считывает микропереключатель открытия/закрытия крышки
* Вывод D7: Считывает кнопку СТАРТ на передней панели
* Вывод D8: Считывает кнопку ОТМЕНА на передней панели
* Выводы D9 - D13 используются для связи RFID-считывателя, см. таблицу выше,
используя колонку для "Arduinon Nano V3"
* Вывод A3: Управляющее реле для отправки сигнала "Старт" на PCB
встряхивающего устройства
* Вывод A2: Управляющее реле для отправки сигнала "Отмена" на PCB
встряхивающего устройства
*/

#include <SPI.h>
#include <MFRC522.h>

#define RST_PIN      9           //
#define SS_PIN       10          //

MFRC522 mfrc522(SS_PIN, RST_PIN); // Создает копию MFRC522
// константы - номера выводов :
const int DLEDPin   = 2;        // номер вывода зеленого LED "DEFINITY®"
const int DGIILEDPin = 3;       // номер вывода зеленого LED "DEFINITY-
II Gen II"
const int RedLEDPin = 4;        // номер вывода красного LED
"неопознанный"
const int CoverRelayPin = 5;     // номер вывода реле
const int CoverSwitchPin = 6;    // номер вывода, соединенного с
микропереключателем крышки
const int STARTRelayPin = A3;    // номер вывода реле СТАРТ
const int CANCELRelayPin = A2;   // номер вывода реле ОТМЕНА
const int STARTButtonPin = 7;    // номер вывода кнопки СТАРТ
const int CANCELButtonPin = 8;   // номер вывода кнопки ОТМЕНА

```

```

// больше констант - uid опознаваемых меток:
const int uid1[] = {0x4, 0xE1, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №1
const int uid2[] = {0x4, 0x30, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №2
const int uid3[] = {0x4, 0x7B, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №3
const int uid4[] = {0x4, 0x62, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №4
const int uid5[] = {0x4, 0x7A, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №5
const int uid6[] = {0x4, 0x61, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №6
const int uid7[] = {0x4, 0xAD, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №7
const int uid8[] = {0x4, 0x96, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №8
const int uid9[] = {004, 0xAC, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №9
const int uid10[] = {0x4, 0x95, 0x8B, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //метка №10
//номер метки опознаваемых элементов

//Переменные
int TagNumFound = 0;
unsigned long Time0;
int CancelCondx=0;

//-----
void setup() {
// Переменные:

    mfrc522.PCD_Init();          // Init MFRC522
    ShowReaderDetails();        // Показать данные считывателя PCD - MFRC522
карты

    // установка цифровых и аналоговых выводов в качестве вывода или ввода, при
необходимости:
    pinMode(DLEDPin,           OUTPUT);
    pinMode(DGIILEDPin,       OUTPUT);
    pinMode(RedLEDPin,        OUTPUT);
    pinMode(CoverRelayPin,    OUTPUT);
    pinMode(CoverSwitchPin,   INPUT );
    pinMode(STARTRelayPin,    OUTPUT);
    pinMode(STARTButtonPin,   INPUT );
    pinMode(CANCELRelayPin,   OUTPUT);
    pinMode(CANCELButtonPin,  INPUT );
}

//-----
//-----
void loop() {

byte Bytel;
ClearLights();
digitalWrite(CoverRelayPin,LOW);
CancelCondx=0;

//ожидание, пока крышка открыта, выключая реле снова и снова....
while (digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH){
    digitalWrite(CoverRelayPin,LOW);
}
}

```

```

//как только крышка закрыта, начинается считывание RFID
// Поиск новых карт
if ( ! mfr522.PICC_IsNewCardPresent() ) {
    return;
}
// Выбор одной из карт
if ( ! mfr522.PICC_ReadCardSerial() ) {
    return;
}
//получение второго байта uid RFID
Byte1=GetByte1(mfr522.uid.uidByte, mfr522.uid.size);
//получение номера обнаруженной метки (1-10), на основе этого второго байта
UID
TagNumFound = Get_tag_number(Byte1);
// Выполнение соответствующего действия для найденной метки:
// Для меток 8 и 9 (DEFINITY®) или 3 и 10 (DGII), включение соответствующего
зеленого LED
// и включение реле
// для всех остальных, поддержание реле выключенным и включение красного LED

switch (TagNumFound) {
    case 0:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 1:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 2:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 3:
        DEFINITYGenIITag();
        break;
    case 4:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 5:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 6:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 7:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 8:
        DEFINITYTag();
        break;
    case 9:
        DEFINITY®Tag();
        break;
    case 10:
        DEFINITYGenIITag();
        break;
}
//ожидание, пока крышка закрыта,
while (digitalRead(CoverSwitchPin)==LOW){

```

```

//затем сразу же открывается реле при открытии крышки
digitalWrite(CoverRelayPin,LOW);
ClearLights();
// Вывод отладочной информации о карте; PICC_HaltA() автоматически вызывается
//mfrc522.PICC_DumpToSerial(&(mfrc522.uid));
//затем возвращение и повторение этого заново....
}
//-----
void ClearLights() {
  digitalWrite(RedLEDPin, LOW);
  digitalWrite(DGIILEDPin, LOW);
  digitalWrite(DLEDPin, LOW);
}
//-----
void UnrecognizedTag() {
  digitalWrite (RedLEDPin, HIGH);
  digitalWrite (CoverRelayPin, LOW);
  return;
}
//-----
void DEFINITY®Tag() {
  digitalWrite (DLEDPin, HIGH); //включение зеленого LED DEFINITY®

  //Во-первых, ожидание сигнала "СТАРТ", затем продолжение, если крышка
  закрыта
  do {
    //ожидание нажатия кнопки СТАРТ - LOW для buttonPins=нажато
    while (digitalRead(STARTButtonPin)==HIGH){
    }
  } while(digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH); //начало встряхивания, только
  если переключатель крышки закрыт - "LOW"=закрыт
  digitalWrite(CoverRelayPin,HIGH);
  //Во-вторых, отправка сигнала "СТАРТ" на ус встряхивающего устройства
  (удерживание его в течение 100 мс)
  digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
  delay(100);
  digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);

  //В-третьих, пока происходит встряхивание, поддержание проверки кнопки
  "ОТМЕНА" и переключателя крышки и выдерживание необходимое время.
  // Выход, если крышка открыта, или "ОТМЕНА" нажата -
  // только, чтобы убедиться, ожидание немного дольше чем 45 с
  Time0 = millis();
  while (millis()-Time0 <45500){
    if (digitalRead (CANCELButtonPin)==LOW) {
      digitalWrite(CANCELRelayPin, HIGH);
      delay (100);
      digitalWrite(CANCELRelayPin, LOW);
      break;
    }
  }
}

```

```

    if (digitalRead (CoverSwitchPin)==HIGH) {
        digitalWrite(CoverRelayPin,  LOW);
        break;
    }
}
// затем закончили
return;
}
//-----
void DEFINITYGenIITag() {
    digitalWrite (DGIILEDPin,  HIGH); //включение зеленого LED DGII

// //Во-первых, ожидание сигнала "СТАРТ", затем продолжение, если крышка
закрыта
do {
    //ожидание нажатия кнопки СТАРТ - LOW для buttonPins=нажато
    while (digitalRead(STARTButtonPin)==HIGH){
    }
} while(digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH); //начало встряхивания, только
если переключатель крышки закрыт - "LOW"=закрыт
    digitalWrite(CoverRelayPin,HIGH);
//Во-вторых, отправка сигнала "СТАРТ" на ус VIALMIX® (удерживание его в
течение 100 мс)
    digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
    delay(100);
    digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);

//В-третьих, пока происходит встряхивание, поддержание проверки кнопки
"ОТМЕНА" и переключателя крышки и выдерживание необходимое время.
// Выход, если крышка открыта, или "ОТМЕНА" нажата -
// только, чтобы убедиться, ожидание немного дольше чем 45 с
    Time0 = millis();
    while (millis()-Time0 <45500){
        if (digitalRead (CANCELButtonPin)==LOW) {
            digitalWrite(CANCELRelayPin,  HIGH);
            delay (100);
            digitalWrite(CANCELRelayPin,  LOW);
            CancelCondx=1;
            break;
        }
        if (digitalRead (CoverSwitchPin)==HIGH) {
            digitalWrite(CoverRelayPin,  LOW);
            CancelCondx=1;
            break;
        }
    }
    if (CancelCondx==1) return;

//дополнительное время для DGII

```

```

// переключатель "открытая" и "закрытая" крышка
digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
delay(200);
digitalWrite(CoverRelayPin, HIGH);

//нажатие кнопки "СТАРТ" (удерживание ее в течение 100 мс)
digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
delay(100);
digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);
//ожидание еще 30 с
Time0 = millis();
while (millis()-Time0 < 30000){
  if (digitalRead (CANCELButtonPin)==LOW)
  {
    digitalWrite (CANCELRelayPin, HIGH);
    delay (100);
    digitalWrite(CANCELRelayPin, LOW);
    break;
  }
  if (digitalRead (CoverSwitchPin)==HIGH)
  {
    digitalWrite (CoverRelayPin, LOW);
    break;
  }
}
//затем остановка ее через 30 с
digitalWrite (CANCELRelayPin, HIGH);
delay (200);
digitalWrite(CANCELRelayPin, LOW);

// переключение "открытой" и "закрытой" крышки снова, чтобы выключить
звуковой сигнал
digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
delay(500);
digitalWrite(CoverRelayPin, HIGH);
return;
}

//-----
byte GetByte1(byte *buffer, byte bufferSize) {
  return buffer[1];
}
//-----
int Get_tag_number(byte FirstByte)          {
  int tag=0;
  switch (FirstByte) {
    case 0xA6:
      tag=1;
      break;
    case 0x85:

```

```

        tag=2;
        break;
    case 0x7B:
        tag=3;
        break;
    case 0x62:
        tag=4;
        break;
    case 0x7A:
        tag=5;
        break;
    case 0x61:
        tag=6;
        break;
    case 0xAD:
        tag=7;
        break;
    case 0x96:
        tag=8;
        break;
    case 0xAC:
        tag=9;
        break;
    case 0x95:
        tag=10;
        break;
    }
    return tag;
}
//-----
void ShowReaderDetails() {
    // Получение версии программного обеспечения MFRC522
    byte v = mfrc522.PCD_ReadRegister(mfrc522.VersionReg);
    Serial.print(F("MFRC522 Software Version: 0x"));
    Serial.print(v, HEX);
    if (v == 0x91)
        Serial.print(F(" = v1.0"));
    else if (v == 0x92)
        Serial.print(F(" = v2.0"));
    else
        Serial.print(F(" (unknown)"));
    Serial.println("");
    // Когда 0x00 или 0xFF возвращается, связи вероятно нет
    if ((v == 0x00) || (v == 0xFF)) {
        Serial.println(F("WARNING: Communication failure, is the MFRC522
properly connected?"));
    }
}
}

```

Пример 3.

Устройство, которое может различать и активировать с помощью правильного периода встряхивания А) флаконы с соответственно маркированным штрихкодом водным составом UCA (DEFINITY®), В) флаконы с соответственно маркированным штрихкодом неводным составом UCA (DEFINITY-II) или С) флаконы без штрихкода или с неправильным штрихкодом, создавали путем модификации VIALMIX®. Изображение, на котором показана передняя панель устройства, показано на фиг. 3. Работа, описанная в следующем параграфе, осуществлялась с помощью сканера штрихкодов, находящегося вблизи держателя флакона, вместе с компьютером для считывания штрихкодов на флаконе в держателе и либо способствования, либо препятствования работе устройства на основании присутствия или отсутствия штрихко-

да с опознаваемым идентификационным номером. Используемый сканер штрихкодов был стандартным имитирующим клавиатуру устройством, соединенным посредством USB. Штрихкоды для целей демонстрации создавались онлайн с помощью веб-сайта barcodesinc.com/generator/index.php.

Для активации флакона с DEFINITY® или DEFINITY-II устройство сначала включают с помощью кулисного переключателя на задней панели, открывают крышку и флакон устанавливают в держатель флакона, как указано в рабочих инструкциях. Сканер штрихкодов включен в проводку VIALMIX®, так что встряхиватель может "включаться" только закрытием крышки и идентификацией соответствующей этикетки со штрихкодом сканером штрихкодов. Когда детектирован штрихкод, ассоциированный с DEFINITY®, нажатие кнопки "старт" на передней панели запускает активацию. Когда детектирован штрихкод, ассоциированный с DEFINITY-II, нажатие кнопки "старт" на передней панели также запускает активацию. Когда считывается штрихкод с неопознаваемым идентификатором, нажатие кнопки "старт" на передней панели не запускает активацию. Аналогичным образом, когда нет штрихкода, нажатие кнопки "старт" на передней панели не запускает активацию.

Вид спереди VIALMIX®, модифицированного для распознавания с помощью сканера линейного/штрихкода с маркированными штрихкодом (или меткой) флаконами, показан на фиг. 3.

Пример 4.

Устройство, которое может различать А) флаконы, содержащие водный состав UCA (DEFINITY®), и В) флаконы, содержащие неводный состав UCA (DEFINITY-II), создавали модификацией держателя флакона на встряхивающем устройстве VIALMIX®. Рычаг держателя флакона на устройстве VIALMIX® модифицировали для обеспечения удержания флакона с ограниченными размерами, встряхивания и активации согласно приемлемым характеристикам продукта, в то же время не давая вставить больший флакон. Различение флаконов достигалось с помощью конструкции трубки держателя, прикрепленной к рычагу встряхивателя с диаметром, который будет вмещать меньший флакон (Schott, West Pharmaceuticals, № 6800-0314), однако не больший коммерческий флакон DEFINITY® (Nipro Glass Americas, Nipro, кат. № 2702, В33ВА, 2 см³, 13 мм, тип I, кремниевый цилиндрический флакон), например. Изображение, на котором показан держатель флакона, показано на фиг. 4. Неводный состав UCA производили и заполняли в меньший флакон Schott. Этот флакон, легко вставленный в трубку держателя на рычаге встряхивателя с помощью пружины на основании держателя для удержания флакона от перемещения в держателе, закрепляли с помощью винта на крышке и активировали встряхиванием. Водный состав UCA, DEFINITY®, изготавливали и дозировали в существующий коммерческий Nipro Glass Americas, Nipro, кат. № 2702, В33ВА, 2 см³, 13 мм, типа I, кремниевый цилиндрический флакон. Диаметр этого флакона предотвращал его вхождение в трубку держателя и предотвращал его активацию. В дополнительном исследовании DEFINITY® изготавливали и заполняли в меньший флакон Schott, помещенный в трубку держателя, и активировали. Неводное контрастное средство в Nipro Glass Americas, Nipro, кат. № 2702, В33ВА, 2 см³, 13 мм, типа I, кремниевом цилиндрическом флаконе не соответствовало трубке держателя.

Экспериментальное исследование выполняли с применением модифицированной конструкции трубки рычага встряхивания и флакона с диаметром 14,5-15 мм и высотой 35,0-35,3 мм (измерения с пробкой/отщелкивающейся крышкой) либо с DEFINITY®, встряхиваемым в течение 45 с, либо с DEFINITY-II, встряхиваемым в течение 75 с. Последующий анализ с помощью определения распределения частиц по размерам с Malvern FPIA-3000 Sysmex показал, что либо DEFINITY®, либо DEFINITY-II можно активировать в VIALMIX® с рычагом встряхивания трубчатой конструкции, если они изготавливались во флаконе с соответствующими размерами. В соответствии с предыдущим опытом после ресуспендирования диаметры микросфер аналогичны, но больше микросфер образуется с DEFINITY-II (табл. 4).

Таблица 4

С модифицированным держателем флакона

	DEFINITY® при активации 45 с		DEFINITY-II при активации 75 с	
№ флакона	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹	Средний диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹
1	1,39	2,16	1,60	3,81
2	1,38	2,29	1,46	4,37
3	1,40	1,95	1,38	4,97
Среднее	1,39	2,13	1,48	4,38

Вид спереди VIALMIX®, модифицированного для удержания флаконов различной формы и/или размера, показан на фиг. 4.

Пример 5.

Устройство, которое можно использовать для изменения скорости встряхивания DEFINITY® и DEFINITY-II, разрабатывали путем замены двигателя переменного тока в VialMix на двигатель постоянного тока Brushless (Trinamic QBL4208-100-04-025) и использования контроллера (TMCM-1640) и источника

постоянного тока Velleman Inc. 24 вольт для контроля скорости и времени активации. В этом эксперименте флаконы (Niprog Glass Americas, Niprog, кат. № 2702, В33ВА, 2 см³, 13 мм, тип I, кремниевый цилиндрический флакон), содержащие водный состав UCA (DEFINITY®) или содержащие неводный состав UCA (DEFINITY-II), активировали в течение различного времени и при различных скоростях. Образованные микросферы анализировали после ресуспендирования по числу и распределению по размерам, используя измеритель частиц (Malvern FPIA-3000 Sysmex) с нижней и верхней границами 1 и 80 микрон. Время активации для различных скоростей встряхивания для получения оптимального числа микросфер и эквивалентного диаметра было разным для двух продуктов. В общем увеличение скорости встряхивания снижало время (см. табл. 5 и 6). Более длительное время встряхивания, требующееся для DEFINITY-II по сравнению с DEFINITY®, можно преодолеть путем небольшого увеличения скорости встряхивания. Время встряхивания DEFINITY® можно снизить путем повышения скорости встряхивания.

Таблица 5

DEFINITY-II

Об/мин	Время активации (с)	Диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹
4900	120	1,47	5,54
5200	60	1,47	5,87
5300	45	1,61	4,90
5400	45	1,43	5,99
5500	35	1,30	5,83

Таблица 6

DEFINITY®

Об/мин	Время активации (с)	Диаметр (мкм)	Количество/мл x 10 ⁹
4300	45	1,45	3,39
4800	25	1,50	2,50

Эквиваленты.

Хотя в данном документе было описано и проиллюстрировано несколько вариантов осуществления настоящего изобретения, средние специалисты в данной области техники легко предвидят ряд других способов и/или структур для выполнения функции и/или получения результатов и/или одного или нескольких преимуществ, описанных в данном документе, и считается, что каждый из таких вариантов и/или модификаций находится в пределах объема вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. В общем специалисты в данной области техники с легкостью поймут, что все параметры, размеры, материалы и конструкции, описанные в данном документе, приведены в качестве примера и что фактические параметры, размеры, материалы и/или конструкции будут зависеть от конкретного применения или применений, в отношении которых используют идеи настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники распознают или смогут определить с помощью не более чем обычного эксперимента многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Следовательно, следует понимать, что вышеуказанные варианты осуществления представлены только в качестве примера и что в пределах объема приложенной формулы изобретения и ее эквивалентов варианты осуществления настоящего изобретения можно осуществлять на практике отличным образом, чем конкретно описано и заявлено. Варианты осуществления настоящего изобретения направлены на каждый отдельный признак, систему, изделие, материал, набор и/или способ, описанные в данном документе. Кроме того, любая комбинация двух или более таких признаков, систем, изделий, материалов, наборов и/или способов, если такие признаки, системы, изделия, материалы, наборы и/или способы не являются взаимно несовместимыми, включена в объем настоящего изобретения.

Все определения, как определено и используется в данном документе, следует понимать как преобладающие над словарными определениями, определениями в документах, включенных посредством ссылки, и/или обычным значением определенных терминов.

Все ссылки, патенты и патентные заявки, раскрытые в данном документе, включены посредством ссылки в отношении объекта, для которого каждая цитируется, которая в некоторых случаях может охватывать весь документ.

Форму единственного числа при использовании в описании и в формуле изобретения данного документа, если четко не указано иное, следует понимать как означающую "по меньшей мере один".

Фразу "и/или", как используется в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую "или один, или оба" элемента, сочетающихся таким образом, т.е. элементы, которые в некоторых случаях присутствуют вместе, и в других случаях присутствуют раздельно. Множественно элемент, перечисленных с использованием "и/или", следует толковать таким же образом, т.е. "один или несколько" элементов, сочетающихся таким образом. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно определенных под указателем "и/или", независимо от того, связаны ли или не связаны они с такими элементами, которые конкретно определены. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на "А и/или В" при использовании вместе с от-

крытой фразой, такой как "содержащий", может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и В (необязательно включая другие элементы) и т.д.

Как используется в данном документе в описании и в формуле изобретения, "или" следует понимать как имеющее такое же значение, что и "и/или", как определено выше. Например, при разделении объектов в списке "или" или "и/или" следует понимать как включающие, т.е. включение по меньшей мере одного, но также включающие более одного из ряда или списка элементов и необязательно дополнительные неперечисленные объекты. Только термины, четко указывающие иное, такие как "только один из" или "точно один из", или при использовании в формуле изобретения "состоящий из", будут относиться к включению точно одного элемента из ряда или списка элементов. В целом термин "или", как используется в данном документе, следует интерпретировать только как указывающий исключительные альтернативы (т.е. "один или другой, но не оба"), когда перед ними идут термины исключительности, такие как "любой из двух", "один из", "только один из" или "точно один из". "Состоящий главным образом из" при использовании в формуле изобретения должен иметь его обычное значение, которое используется в области патентного права.

Как используется в данном документе в описании и в формуле изобретения, фраза "по меньшей мере один" в ссылке на список из одного или несколько элементов, следует понимать как означающий по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или нескольких элементов в списке элементов, но не обязательно включая по меньшей мере один из абсолютно всех элементов, конкретно указанных в списке элементов и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Данное определение также допускает то, что могут присутствовать элементы, отличные от конкретно определенных в списке элементов, к которому относится фраза "по меньшей мере один", независимо от того, связаны ли они или не связаны с такими элементами, которые конкретно определены. Таким образом, в качестве неограничивающего примера "по меньшей мере один из А и В" (или эквивалентно "по меньшей мере один из А или В," или эквивалентно "по меньшей мере один из А и/или В") может относиться в одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая более одного А, причем В отсутствует (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая более одного В, причем А отсутствует (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления по меньшей мере к одному, необязательно включая более одного А, и по меньшей мере одному, необязательно включая более одного В (и необязательно включая другие элементы) и т.д.

Следует также понимать, что, если четко не указано иное, в любых способах, заявленных в данном документе, которые включают более одной стадии или шага, порядок стадий или шагов способа не обязательно ограничен порядком, в котором перечислены стадии или шаги способа.

В формуле изобретения, а также в описании выше, все переходные фразы, такие как "содержащий", "включающий", "несущий", "имеющий", "вмещающий", "предусматривающий", "удерживающий", "состоящий из" и т.п., следует понимать как открытые, т.е. означающие включающий без ограничения. Только переходные фразы "состоящий из" и "состоящий главным образом из" будут представлять собой соответственно закрытые или полужакрытые переходные фразы, как изложено в разделе 2111.03 Руководства по проведению патентной экспертизы Бюро патентов США.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ образования заполненных газом микросфер, включающий в себя определение идентификационной информации состава контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA) во флаконе, помещенном в устройство, причем флакон включает индикатор, где устройство содержит детектор для считывания индикатора и где определение идентификационной информации состава UCA включает возможность различать водный состав UCA и неводный состав UCA на основании индикатора на флаконе;

определение действия, выполняемого в отношении флакона, на основании идентификационной информации о составе UCA; и

выполнение действия в отношении флакона, причем процессор, встроенный в устройство, выдает команды компонентам устройства о выполнении действия, где выполняемое действие представляет собой активацию состава UCA с предварительно определенными значениями интенсивности встряхивания и/или в течение предварительно определенного периода времени для образования заполненных газом микросфер, где детектор представляет собой RFID-считыватель, сканер штрихкодов, цветовой сканер или считыватель микрочипов.

2. Способ согласно п.1, где устройство представляет собой встряхивающее устройство, которое держит держатель, и где определение выполняемого действия включает выбор интенсивности встряхивания из по меньшей мере двух предварительно определенных значений интенсивности встряхивания и/или выбор из по меньшей мере двух предварительно определенных периодов времени, и где выполне-

ние действия включает активацию состава UCA с выбранной интенсивностью встряхивания и/или в течение выбранного периода времени с использованием встряхивающего устройства для образования заполненных газом микросфер.

3. Способ согласно п.1 или 2, где по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени выбирают из приблизительно 45, 60-120 или 75 с.

4. Способ согласно одному из предшествующих пунктов, где по меньшей мере два различных предварительно определенных периода времени составляют приблизительно 45 с и приблизительно 75 с.

5. Способ согласно одному из предшествующих пунктов, где по меньшей мере два предварительно определенных значения интенсивности встряхивания выбирают из по меньшей мере 1000, по меньшей мере 2000, по меньшей мере 3000, по меньшей мере 4000, по меньшей мере 4500 или по меньшей мере 5000 встряхивающих движений в минуту.

6. Способ согласно одному из предшествующих пунктов, где предварительно определенные значения интенсивности встряхивания составляют 4530 встряхивающих движений в минуту и активация выполняется в течение 45 с.

7. Способ согласно одному из предшествующих пунктов, где активация водного состава UCA и неводного состава UCA выполняется с различной интенсивностью встряхивания, а продолжительность встряхивания является постоянным.

8. Способ согласно п.7, где продолжительность встряхивания составляет приблизительно 45 с.

9. Способ использования заполненных газом микросфер для ультразвуковой визуализации, включающий образование заполненных газом микросфер, как определено в любом из пп.1-8.

10. Способ согласно любому из пп.1-9, где устройство дополнительно содержит по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения справочной таблицы, в которой хранится информация о выполняемом действии.

11. Способ согласно любому из пп.1-10, где устройство дополнительно содержит батарею.

12. Способ согласно любому из пп.1-11, где неводный состав UCA содержит DPPA, DPPC, MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль, глицерин и газообразный перфторуглерод и содержит менее чем 5% воды (вес/вес).

13. Способ согласно любому из пп.1-12, где водный состав UCA содержит DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE в водном растворе вместе с газообразным перфлутреном.

14. Способ согласно любому из пп.1-12, где водный состав UCA содержит DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE в водном растворе вместе с газообразным перфторуглеродом.

15. Встряхивающее устройство для образования заполненных газом микросфер, содержащее держатель;

детектор, выбранный из RFID-считывателя, сканера штрихкодов, цветового сканера или считывателя микрочипов, где детектор выполнен с возможностью идентифицировать и различать первый флакон и второй флакон на основании индикатора каждого флакона, причем первый флакон содержит водный состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA), а второй флакон содержит неводный состав контрастного средства для ультразвукового исследования (UCA); и

процессор, выполненный с возможностью осуществлять следующий способ:

определение на основе идентификационной информации состава UCA во флаконе, вставленном в держатель, по меньшей мере одного выполняемого действия;

выдача команды встряхивающему устройству о выполнении определенного по меньшей мере одного действия на основании идентификационной информации; и

автоматизированное приспособление для встряхивания, выполненное с возможностью осуществлять встряхивание с предварительно определенной интенсивностью и/или в течение предварительно определенного периода времени на основании идентификационной информации о флаконе.

16. Встряхивающее устройство согласно п.15, где устройство дополнительно содержит по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения справочной таблицы, в которой хранится информация о выполняемом действии.

17. Встряхивающее устройство согласно п.15 или 16, где устройство дополнительно содержит батарею.

18. Встряхивающее устройство согласно любому из пп.15-17, где выполняемое действие представляет собой предварительно определенную интенсивность встряхивания, выбранную из двух или более предварительно определенных значений интенсивности встряхивания, и/или предварительно определенный период времени, выбранный из двух или более предварительно определенных периодов времени.

19. Встряхивающее устройство согласно любому из пп.15-18, содержащее

(а) совокупность процессоров; или

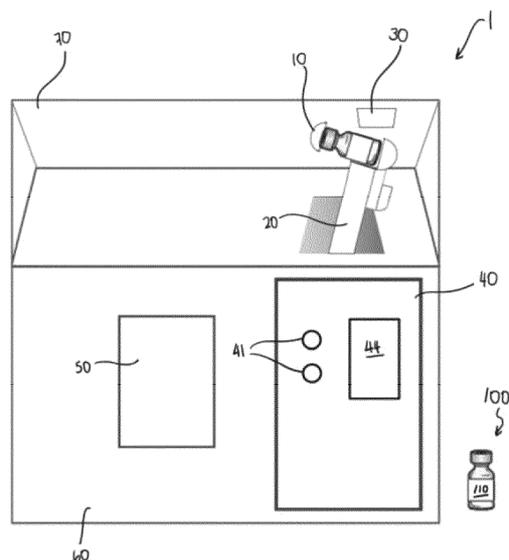
(б) по меньшей мере одно устройство хранения, выполненное с возможностью хранения справочной таблицы или структуры данных, в которой хранится информация о действии, выполняемом для конкретных идентификаций.

20. Встряхивающее устройство согласно любому из пп.15-19, где неводный состав UCA содержит DPPA, DPPC, MPEG5000-DPPE, пропиленгликоль, глицерин и газообразный перфторуглерод и содержит

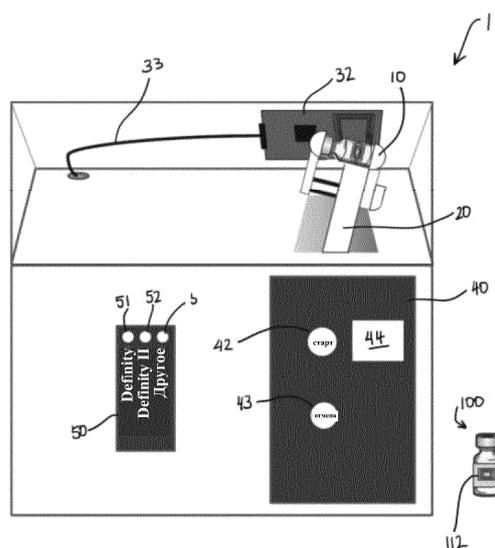
менее чем 5% воды (вес/вес).

21. Встряхивающее устройство согласно любому из пп.15-20, где водный состав USA содержит DPPA, DPPC и MPEG5000-DPPE в водном растворе вместе с газообразным перфлутреном.

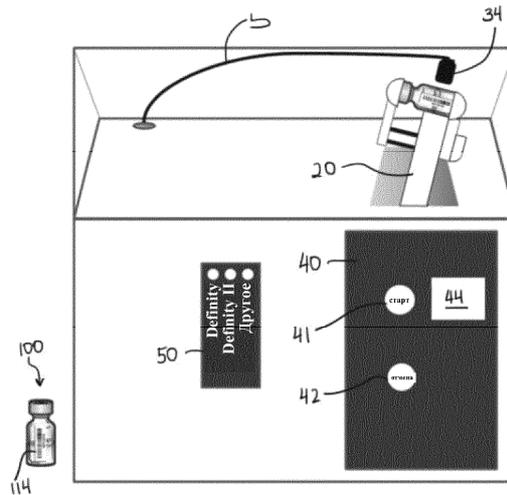
22. Встряхивающее устройство согласно любому из пп.15-21, где водный состав USA содержит DPPA, DPPC и PEG5000-DPPE в водном растворе вместе с газообразным перфторуглеродом.



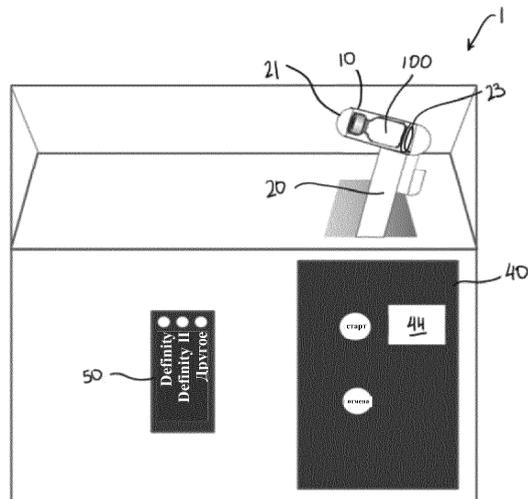
Фиг. 1



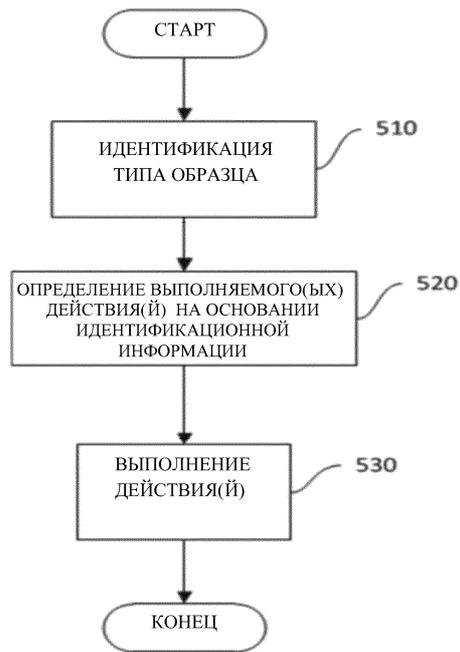
Фиг. 2



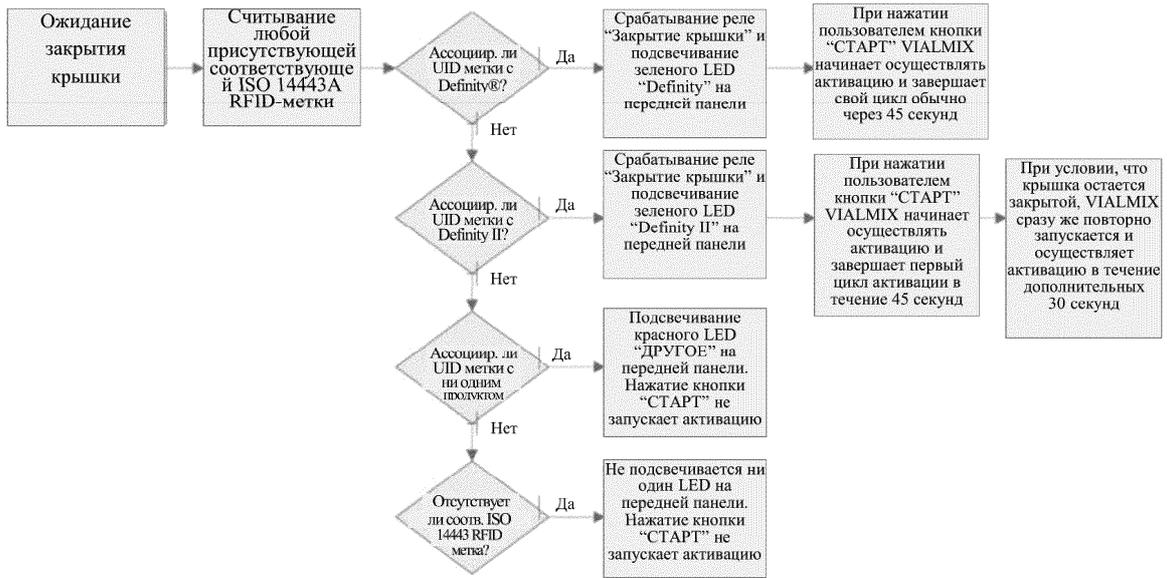
Фиг. 3



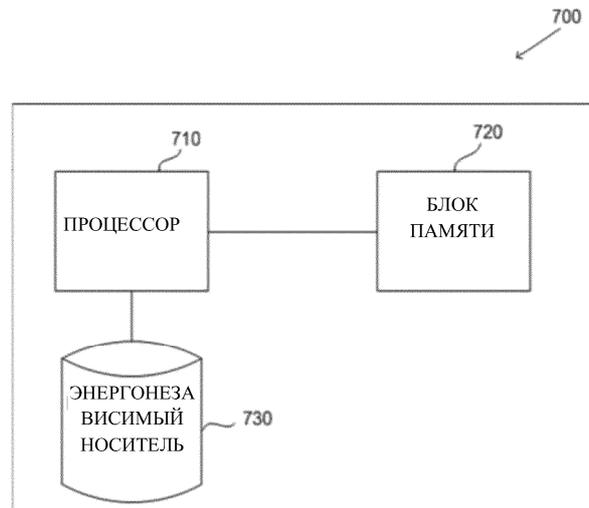
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

