

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7565978号
(P7565978)

(45)発行日 令和6年10月11日(2024.10.11)

(24)登録日 令和6年10月3日(2024.10.3)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 J 3/00 (2006.01)	A 6 1 J 3/00 3 1 1 Z
A 6 1 K 9/50 (2006.01)	A 6 1 K 9/50
A 6 1 K 9/107(2006.01)	A 6 1 K 9/107
B 0 1 F 23/23 (2022.01)	B 0 1 F 23/23
B 0 1 F 31/20 (2022.01)	B 0 1 F 31/20

請求項の数 27 外国語出願 (全68頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-109980(P2022-109980)	(73)特許権者	508240937
(22)出願日	令和4年7月7日(2022.7.7)		ランセウス メディカル イメージング ,
(62)分割の表示	特願2018-557832(P2018-557832)		インコーポレイテッド
原出願日	平成29年5月4日(2017.5.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
(65)公開番号	特開2022-163011(P2022-163011)		1 8 6 2 ノース ビレリカ トレブル コ
	A)	(74)代理人	ープ ロード 3 3 1
(43)公開日	令和4年10月25日(2022.10.25)		100145403
審査請求日	令和4年8月5日(2022.8.5)	(74)代理人	弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	62/331,968		100150500
(32)優先日	平成28年5月4日(2016.5.4)	(74)代理人	弁理士 森本 靖
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		100176474
(31)優先権主張番号	62/332,462	(72)発明者	弁理士 秋山 信彦
(32)優先日	平成28年5月5日(2016.5.5)		サイモン・ビー・ロビンソン
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセ
			ッツ州ストウ、ケッテル・ブレイン・ロ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 超音波造影剤を調製するための方法およびデバイス

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ホルダーを含む振盪デバイスに配置されたバイアル中に存在する超音波造影剤のUCA配合物の同一性を決定すること(ここでバイアルがインジケータを含み、デバイスがインジケータを読み取る検出器およびプロセッサを含み、かつ、UCA配合物の同一性を決定することがバイアル上のインジケータに基づいて水性UCA配合物と非水性UCA配合物とを識別する検出器を含む)、

UCA配合物の同一性に基づいて、バイアルで実施すべき動作を決定するためにプロセッサを使用すること(ここで、実施すべき動作を決定することは、振盪速度を少なくとも2つの所定の振盪速度から選択すること、および/または時間を少なくとも2つの所定の時間から選択することを含む)、および

振盪デバイスを用い、UCA配合物を選択された振盪速度で、および/または選択された時間にわたって活性化し、ガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、動作をバイアルで実施すること、

を含み、

ここで該デバイスのプロセッサがデバイスのコンポーネントに該動作を実施するように指示し、

ここで検出器がRFIDリーダー、バーコードスキャナー、カラーズキャナー、またはマイクロチップリーダーであり、

ここで非水性UCA脂質配合物が5%(w/w)以下の水を含む、

ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【請求項 2】

非水性UCA配合物が、DPPA、DPPC、MPEG5000-DPPE、プロピレングリコール、グリセロールおよびペルフルオロカーボンガスを含み、5% (w/w) 以下の水を含み、任意選択的にペルフルオロカーボンガスがペルフルオロプロパンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

水性UCA配合物が、水性溶液中のDPPA、DPPC、およびPEG5000-DPPEを、およびペルフルオロカーボンガスを含み、任意選択的にペルフルオロカーボンガスがペルフルオロプロパンである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

実施すべき動作が少なくとも 2 つの所定の振盪速度から選択される振盪速度でのUCA配合物の活性化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

実施すべき動作を決定することが少なくとも 2 つの所定の振盪速度から振盪速度を選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

実施すべき動作が少なくとも 2 つの所定の時間から選択される時間にわたるUCA配合物の活性化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

実施すべき動作を決定することが少なくとも 2 つの所定の時間から時間を選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 8】

デバイスが、水性UCA配合物について特定の活性化基準を用いて水性UCA配合物を活性化し、非水性UCA配合物について特定の活性化基準を用いて非水性UCA配合物を活性化するように構成され、活性化基準が振盪速度および振盪時間を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

水性および非水性UCA配合物が異なる振盪速度および一定の振盪時間で活性化される、請求項 8 に記載の方法。

30

【請求項 10】

振盪時間が約 45 秒間である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

実施すべき動作が、1 つの設定された時間にわたる、2 またはそれ以上の異なる所定の振盪速度から決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

少なくとも 2 つの異なる所定の時間が、約 45 秒間、60 ~ 120 秒間、または約 75 秒間から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

少なくとも 2 つの異なる所定の時間が、約 45 秒間および約 75 秒間である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 14】

少なくとも 2 つの所定の振盪速度が、少なくとも 1000、少なくとも 2000、少なくとも 3000、少なくとも 4000、少なくとも 4500、または少なくとも 5000 振盪運動/分から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

選択された振盪速度が、約 4530 振盪運動/分であり、かつ、選択された時間が約 45 秒間である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

デバイスが実施すべき動作に関する情報を記憶するルックアップテーブルを記憶するよ

50

うに構成された少なくとも1つの記憶デバイスをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

デバイスが電池をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

ホルダーと、

R F I Dリーダー、バーコードスキャナー、カラスキャナー、またはマイクロチップリーダーから選択される検出器であって、各バイアル上のインジケーターに基づいて第1および第2のバイアルの間で同定および識別することができる検出器であって、第1のバイアルが水性の超音波造影剤のUCA配合物を含み、第2のバイアルが非水性UCA配合物を含む、検出器と、

次の方法：

ホルダー内に挿入されたバイアル中のUCA配合物の同定に基づいて、実施すべき少なくとも1つの動作を決定し、および

その同定に基づいて、振盪デバイスに、決定された少なくとも1つの動作を実施するように指示すること

を実施するように構成された、プロセッサーと、

バイアルの同定に基づいて、所定の振盪速度および/または所定の時間で振盪することができる、自動振盪手段と

を含み、

実施すべき動作が、2つ以上の所定の振盪速度より選択される所定の振盪速度および/または2つ以上の所定の時間より選択される所定の時間であり、

非水性UCA脂質配合物が5% (w/w) 以下の水を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成するための振盪デバイス。

【請求項19】

(a) 一群のプロセッサー、または

(b) 特定の同定について実施すべき動作に関する情報を記憶するルックアップテーブルまたは他のデータ構造を記憶するように構成された、少なくとも1つの記憶デバイスを含む、請求項18に記載の振盪デバイス。

【請求項20】

デバイスが実施すべき動作に関する情報を記憶するルックアップテーブルを記憶するように構成された少なくとも1つの記憶デバイスをさらに含む、請求項18に記載の振盪デバイス。

【請求項21】

デバイスが電池をさらに含む、請求項18に記載の振盪デバイス。

【請求項22】

非水性UCA配合物が、D P P A、D P P C、M P E G 5 0 0 0 - D P P E、プロピレングリコール、グリセロールおよびペルフルオロカーボンガスを含み、5% (w/w) 以下の水を含み、任意選択的にペルフルオロカーボンガスがペルフルオロプロパンである、請求項18に記載の振盪デバイス。

【請求項23】

水性UCA配合物が、水性溶液中のD P P A、D P P C、およびP E G 5 0 0 0 - D P P Eを、およびペルフルオロカーボンガスを含み、任意選択的にペルフルオロカーボンガスがペルフルオロプロパンである、請求項18に記載の振盪デバイス。

【請求項24】

ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

ホルダー、検出器、プロセッサー、および自動振盪手段を含む振盪デバイス中に、超音波造影剤 (UCA) 脂質配合物を含むバイアルを配置すること；

検出器を用いて、バイアル上のインジケーターに基づき、非水性UCA脂質配合物または水性UCA脂質配合物のいずれかとしてUCA脂質配合物の同一性を決定すること；

プロセッサーを用いて、振盪速度および持続時間を、非水性および水性配合物について予

10

20

30

40

50

めセットされたオプションから選択すること；および
自動振盪手段を用いて、同定されたUCA脂質配合物を、振盪デバイスを用いて選択された振盪速度および選択された持続時間で振盪パターンを付与することで活性化して、脂質カプセル化ガスマイクロスフェアを形成すること；
 を含み、ここで

該水性UCA脂質配合物が、水性溶媒中のDPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPEを、およびペルフルオロカーボンガスを含み、

該非水性UCA脂質配合物が、プロピレングリコールおよびグリセロールを含む非水性溶媒中のDPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPE、およびペルフルオロカーボンガスを含み、5% (w/w) 以下の水を有し、

該検出器がRFIDリーダー、バーコードスキャナー、カラーズキャナー、またはマイクロチップリーダーであり、および

その予めセットされたオプションが少なくとも30秒間の振盪持続時間を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【請求項25】

ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

ホルダー、検出器、1または複数のコントローラー、およびプロセッサを含む振盪デバイス中に、超音波造影剤(UCA)脂質配合物および関連するインジケータを含むバイアルを配置すること；

検出器を用いてバイアル上のインジケータを読み取り、検出器を用いて、インジケータ、および所望により該デバイスにおいて記憶されたルックアップテーブルに基づき、該バイアルを非水性または水性UCA脂質配合物を含むものとして同定すること；

非水性UCA脂質配合物については活性化パラメータの第1のセット、および水性UCA脂質配合物については活性化パラメータの第2のセットから、該プロセッサを用いて該デバイスにてプログラムされている通り、同定されたUCA脂質配合物についてのあるセットの活性化パラメータを選択すること；および

同定されたUCA脂質配合物を、1または複数のコントローラーを用いて同定されたUCA脂質配合物に特定の選択されたセットの活性化パラメータを使用して活性化して脂質カプセル化ガスマイクロスフェアを形成すること(ここで該活性化は振盪パターンをバイアルに付与することを含む)；

を含み、

ここで

該水性UCA脂質配合物が、水性溶媒中のDPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPE、およびペルフルオロカーボンガスを含み、

該非水性UCA脂質配合物が、プロピレングリコールおよびグリセロールを含む非水性溶媒中のDPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPE、およびペルフルオロカーボンガスを含み、5% (w/w) 以下の水を有し、

該検出器がRFID検出器、バーコードスキャナー、カラーズキャナー、またはマイクロチップリーダーであり、および

該第1および第2のセットの活性化パラメータが、少なくとも30秒間の振盪時間を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【請求項26】

ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

ホルダー、検出器、およびプロセッサを含む振盪デバイス中に、超音波造影剤(UCA)脂質配合物および関連するインジケータを含むバイアルを配置すること；

検出器を用いてインジケータを読み取り、それにより、活性化に、少なくとも約30秒間の第1の所定の時間、および/または1分間に付き少なくとも3000回の振盪運動である第1の所定の振盪速度を必要とする非水性UCA脂質配合物と、活性化に異なる所定の時間、および/または異なる所定の振盪速度を必要とする水性UCA脂質配合物とを

10

20

30

40

50

区別すること；および

非水性UCA脂質配合物を、振盪デバイスを用いて第1の所定の時間、および/または第1の所定の振盪速度の振盪パターンを付与することにより活性化して脂質カプセル化ガスマイクロスフェアを形成すること（ここで、プロセッサを用いて、第1の所定の時間は少なくとも2つの予めセットされたオプションから選択され、第1の所定の振盪速度は少なくとも2つの予めセットされたオプションから選択される）；

を含み、ここで

該検出器がRFID検出器、バーコードスキャナー、カラースキャナー、またはマイクロチップリーダーであり、および

該非水性UCA脂質配合物が5%（w/w）以下の水を含む、
ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

10

【請求項27】

ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

ホルダー、検出器、およびプロセッサを含む振盪デバイス中に、超音波造影剤（UCA）脂質配合物を含むバイアルを配置すること、
検出器を用いて、UCA脂質配合物の非水性UCA脂質配合物としての同一性を、少なくとも部分的に、検出器によって読み取られるバイアル上のインジケータに基づいて決定すること、

プロセッサを用いて予めセットしたオプションから振盪速度および持続時間を選択すること（ここで予めセットしたオプションは非水性UCA配合物についての予めセットしたオプションおよび水性UCA配合物についての予めセットしたオプションを含む）、および

20

同定されたUCA脂質配合物を、振盪デバイスを用い、選択された振盪速度で、および選択された持続時間にわたって振盪パターンを付与することにより活性化して脂質カプセル化ガスマイクロスフェアを形成すること、
を含み、

ここで

該検出器がRFID検出器、バーコードスキャナー、カラースキャナー、またはマイクロチップリーダーであり、および

該非水性UCA脂質配合物が5%（w/w）以下の水を含む、
ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、米国法典第35編第119条（e）の下、両方とも「超音波造影剤を調製するための方法およびデバイス」という名称の2016年5月4日出願の米国仮特許出願第62/331,968号明細書および2016年5月5日出願の同第62/332,462号明細書（その両方の全内容が参照により本明細書に組み込まれる）に基づく利益を主張する。

40

【背景技術】

【0002】

造影強調超音波画像化は、通常使用されるメディカルイメージングモダリティである。すべてではないにしてもほとんどの超音波造影剤（UCA）は、超音波シグナルの強調に有用なガス充填マイクロスフェアである。かかるUCAの1つは、ペルフルトレン脂質マイクロスフェア（すなわち脂質マイクロスフェア中にカプセル化されたペルフルトレンガス）を含む活性化DEFINITY（登録商標）である。DEFINITY（登録商標）配合物は、水性懸濁液中に脂質を含み、ヘッドスペースにペルフルトレンガスを有してバイアルにパッケージされる。使用前、DEFINITY（登録商標）は、バイアルを激しく振盪することにより活性化され、それにより、水性液体中に懸濁されたペルフルトレ

50

ンガスを含む脂質マイクロスフェアを形成する。適正な活性化により、形成されるマイクロスフェアは、対象に診断上有効かつ安全でもある適切なサイズおよび濃度になることが保障される。適正なサイズおよび濃度が重要であるため、活性化は、ヒューマンエラーの可能性を最小限に抑えるように最適に実施すべきである。

【発明の概要】

【0003】

本開示は、活性化依存UCA配合物、例えば、限定されるものではないが、DEFINITY（登録商標）配合物の互いの適正な識別と、したがって適正な活性化とを保証するための方法およびデバイスを企図する。さらなる活性化依存UCA配合物が発売されるにつれて、それぞれ適正な規定通りの取扱いおよび活性化を保証するためにそれらを識別することが必要不可欠になるであろう。例として、各活性化依存UCAは、例えば、活性化時間および/または活性化速度（例えば、振盪速度）をはじめとするそれ自体の独特な活性化パラメーターを有し、また、したがって各UCA配合物を特定的に取り扱うことが必要不可欠になるであろう。UCA配合物に不適正な活性化パラメーターを適用すると、診断上有用でないUCAを生じる可能性があり（例えば、非常に低い濃度または不適切なサイズのマイクロスフェアに起因して）、対象は、再び超音波操作を受けることが必要となる。最悪の場合、大きすぎるマイクロスフェアを生じる可能性があり、このため、毛細血管床の閉塞により虚血の原因となる可能性が増加する。

10

【0004】

かかる新しい改善されたUCA配合物の1つは、本明細書ではDEFINITY-IIという非水性UCA配合物である。このUCA配合物は、驚くべきことに、初期の液体UCA配合物よりもロバストである。具体的には、使用前に冷蔵しなければならなかった初期の液体UCA配合物と異なり、この新しい非水性UCA配合物は、長期間にわたって室温で安定である。さらに驚くべきことに、このUCA配合物は、複雑な操作を行うことなく作製および使用が可能である。こうした追加の利益を考慮すると、この新しい非水性UCA配合物は、容易に採用されるであろうと予想される。しかしながら、この配合物は、DEFINITY（登録商標）配合物と異なる時間で活性化されるため、各UCA配合物に対してそれ自体の特定の最適時間での活性化を保証することが重要である。異なる時間で活性化すると、大きすぎるかまたは小さすぎ、かつ/または濃度が低すぎて臨床上有用でないマイクロスフェアを生じる可能性がある。UCAが適正に調製されない（例えば、適正に活性化されない）場合の重大な結果を考慮すると、水性DEFINITY（登録商標）配合物および非水性DEFINITY-II配合物などの特定のUCA配合物の同定および任意選択的に識別を行って、好ましくはヒト介入の依存度を最小限に抑えて、かかるUCA配合物に適正な活性化パラメーターを適用する方法およびデバイスを有することが重要である。

20

30

【0005】

そのため、本開示は、一態様では、UCA配合物を同定することと、2つ以上の所定の（predetermined）時間から選択するデバイスを用いて、所定の（例えば、あらかじめ設定された）時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。デバイスは、2つ以上の所定の時間から自動で選択し得る。いくつかの実施形態では、手段はまた、UCA配合物および/またはそのハウジング（例えば、バイアルなどの容器）を同定することと、任意選択的にかかるUCA配合物および/またはそのハウジングを1つ以上の他のUCA配合物またはハウジングから識別することとが可能である。

40

【0006】

本開示は、他の態様では、UCA配合物を同定することと、2つ以上の所定の振盪速度から選択するデバイスを用いて、所定の振盪速度を用いてUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0007】

50

本開示は、他の態様では、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する（および/またはその逆である）手段（例えば、デバイス）を用いて、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。水性UCA配合物は、かかるUCA配合物を収容する容器のタイプ（その形状またはサイズを含む）に基づいて非水性UCA配合物から識別される（またはその逆である）。

【0008】

以上の態様のいずれかのいくつかの実施形態では、手段（例えば、デバイス）は、検出器を含む。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、手段（例えば、デバイス）は、2つ以上の所定の時間から選択される所定の時間で活性化することが可能である。

10

【0009】

本開示は、他の態様では、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する手段（例えば、デバイス）を用いて、活性化に所定の時間を必要とするUCA配合物を同定することと、所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0010】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、UCA配合物は、水性UCA配合物である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、UCA配合物は、非水性UCA配合物である。

20

【0011】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、UCA配合物が水性UCA配合物であるときにより短い時間であり、およびUCA配合物が非水性UCA配合物であるときにより長い時間である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、UCA配合物が水性UCA配合物であるときに約45秒間であり、およびUCA配合物が非水性UCA配合物であるときに60～120秒間または約75秒間である。

【0012】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、デバイスは、水性UCA配合物を含むバイアルを保持することができ、かつ非水性UCA配合物を含むバイアルを保持することができない第1のホルダーを含む。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、デバイスは、非水性UCA配合物を含むバイアルを保持することができ、かつ水性UCA配合物を含むバイアルを保持することができない第1のホルダーを含む。

30

【0013】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、デバイスは、独特な識別子に基づいて非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する。

【0014】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、デバイスは、検出器を含む。いくつかの実施形態では、検出器は、RFIDリーダーであり、UCA配合物は、RFIDタグ/ラベルを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはそれでラベル付けされた容器に収容される。いくつかの実施形態では、検出器は、バーコードスキャナーであり、UCA配合物は、バーコードを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはそれでラベル付けされた容器に収容される。いくつかの実施形態では、検出器は、カラーキャナーであり、UCA配合物は、着色ラベルを含む容器に収容される。

40

【0015】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、デバイスは、UCA配合物を含むバイアルに往復運動を付与する。

【0016】

50

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とする U C A 配合物を含むラベル付きバイアルを同定することと、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【 0 0 1 7 】

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とする U C A 配合物を含むラベル付きバイアルを、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定することと、U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、

10

【 0 0 1 8 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、ラベル付きバイアルは、独特な識別子でラベル付けされる。

【 0 0 1 9 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、約 4 5 秒間である。

【 0 0 2 0 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、検出器は、R F I D リーダーであり、かつラベル付きバイアルは、R F I D タグ/ラベルを含む。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、検出器は、バーコードスキャナーであり、かつラベル付きバイアルは、バーコードを含む。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、検出器は、カラスキャナーであり、かつラベル付きバイアルは、着色ラベルを含む。

20

【 0 0 2 1 】

本開示は、他の態様では、所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。ただし、U C A 配合物は、少なくとも 2 つの異なる所定の時間で活性化するように設定されるか、または少なくとも 2 つの異なる所定の時間から U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて活性化される。

30

【 0 0 2 2 】

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とする U C A 配合物を同定することと、所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。ただし、U C A 配合物は、少なくとも 2 つの異なる所定の時間で活性化するように設定されるか、または少なくとも 2 つの異なる所定の時間から U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて活性化される。

【 0 0 2 3 】

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とする非水性 U C A 配合物を同定することと、所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

40

【 0 0 2 4 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、U C A 配合物は、所定の時間で活性化するように設定されるか、または所定の時間を U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定および活性化される。

【 0 0 2 5 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、約 4 5 秒間である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、6 0 ~ 1 2 0 秒間の範囲内または約 7 5 秒間である。

【 0 0 2 6 】

50

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする非水性UCA配合物を同定することと、少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間をUCA配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて振盪することにより、前記UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0027】

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする非水性UCA配合物をその容器に基づいて同定することと、少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間を容器の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて振盪することにより、前記UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。いくつかの実施形態では、容器は、バイアルである。

10

【0028】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも2つの異なる所定の時間は、約45秒間および約75秒間である。

【0029】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、振盪デバイスなどのデバイスは、ホルダー内に存在する場合に容器（例えば、バイアル）に往復運動を付与する。

【0030】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、振盪デバイスは、検出器を含む。検出器は、RFIDリーダーであり得、かつバイアルは、RFIDタグ/ラベルを含み得るか、それが入り得るか、またはそれに関連付けられ得るかもしくはそれでラベル付けされ得る。検出器は、バーコードスキャナーであり得、かつバイアルは、バーコードを含み得るか、それが入り得るか、またはそれに関連付けられ得るかもしくはそれでラベル付けされ得る。検出器は、カラーキャッチャーであり得、かつバイアルは、着色インジケータを含み得るか、それが入り得るか、またはそれに関連付けられ得るかもしくはそれでラベル付けされ得る。着色インジケータは、着色ラベルを含み得る。着色インジケータは、着色キャップを含み得る。

20

【0031】

本開示は、他の態様では、UCA配合物を同定し、かつそれに基づいて活性化時間を自動で選択する振盪デバイスを用いてUCA配合物を活性化することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。ただし、UCA配合物は、UCA配合物を収容するバイアルの形状またはサイズ以外の独特な識別子に基づいて同定される。

30

【0032】

本開示は、他の態様では、第1のUCA配合物を、第2のUCA配合物を含むバイアルなどの容器から第1のUCA配合物を含むバイアルなどの容器を識別することができる振盪デバイスを用いて活性化する方法を提供する。

【0033】

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とするUCA配合物を含むラベル付きバイアルを同定することと、所定の時間に設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

40

【0034】

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とするUCA配合物を含むラベル付きバイアルを同定することと、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、UCA配合物を活

50

活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0035】

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とするUCA配合物を含むバイアルを同定することと、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0036】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、少なくとも2つの異なる所定の時間は、約45秒間および約75秒間である。

【0037】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、第1のバイアルと第2のバイアルとから実質的に類似のガス充填マイクロスフェアを生成する。ただし、第1のバイアルは、第1の時間にわたって振盪され、かつ第2のバイアルは、第2の異なる時間にわたって振盪される。

【0038】

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とする水性UCA配合物を、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別するデバイスを用いて同定することと、所定の時間にわたって水性UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0039】

本開示は、他の態様では、活性化に所定の時間を必要とするUCA配合物を同定することと、所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。ただし、UCA配合物は、少なくとも2つの所定の時間から所定の時間をUCA配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定および活性化される。

【0040】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、UCA配合物は、水性UCA配合物である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、UCA配合物は、非水性UCA配合物である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、水性UCA配合物は、非水性UCA配合物よりも短い時間で活性化される。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、約45秒間である。以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、所定の時間は、約75秒間である。

【0041】

本開示は、他の態様では、所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする超音波造影剤配合物を含むバイアルを、2つの所定の時間から第1の時間をバイアルの同一性に基づいて選択することができる振盪デバイスを用いて同定することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。

【0042】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、自動化される。

【0043】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、2つの所定の時間は、約45秒間および約75秒間である。

【0044】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、本方法は、第1のバイアルと第2のバイアルとから実質的に類似のガス充填マイクロスフェアを生成する。た

10

20

30

40

50

だし、第1のバイアルは、第1の時間にわたって振盪され、かつ第2のバイアルは、第2の異なる時間にわたって振盪される。

【0045】

本開示は、他の態様では、対象を画像化する方法であって、それを必要とする対象に、上記の請求項のいずれか1つに従って調製されたガス充填マイクロスフェアを投与することと、超音波を用いて対象の1つ以上の画像を得ることを含む方法を提供する。

【0046】

本開示は、他の態様では、上記の方法のいずれか1つに係るガス充填マイクロスフェアの形成に使用され得るデバイスを提供する。いくつかの実施形態では、デバイスは、デバイスが使用された回数、デバイスが第1の時間にわたって振盪した回数、および/またはデバイスが第2の時間にわたって振盪した回数をカウントするカウンターをさらに含む。

10

【0047】

本開示は、他の態様では、UCA配合物を活性化し、かつ非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別するデバイスを提供する。いくつかの実施形態では、デバイスは、非水性UCA配合物よりも短い時間にわたって水性UCA配合物を活性化する。

【0048】

本開示は、他の態様では、ホルダーと、ホルダーを振盪するための手段とを含む振盪デバイスを提供する。ただし、ホルダーは、UCA配合物を含むバイアルを異なる所定の時間にわたって振盪する。

【0049】

いくつかの実施形態では、デバイスは、ガス充填マイクロスフェアを形成するためにバイアルを振盪しなければならない所定の時間を自動で同定するための手段をさらに含む。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、振盪デバイスは、ホルダー内に存在する場合にバイアルに往復運動を付与する。

【0051】

いくつかの実施形態では、第1の所定の時間は、約45秒間である。いくつかの実施形態では、第2の所定の時間は、約75秒間である。

【0052】

いくつかの実施形態では、バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第1のRFIDラベルに応答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のRFIDラベルに応答するRFIDリーダーを含む。ただし、第1および第2の時間は異なる。いくつかの実施形態では、バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第1のマイクロチップに応答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のマイクロチップに応答するマイクロチップリーダーを含む。いくつかの実施形態では、バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第1のバーコードに応答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のバーコードに応答するバーコードスキャナーを含む。いくつかの実施形態では、RFIDラベル、マイクロチップ、またはバーコードは、バイアル上に存在する。

30

40

【0053】

いくつかの実施形態では、UCA配合物は、非水性UCA配合物である。

【0054】

本開示は、他の態様では、各バイアルがUCA配合物を含む第1のバイアルおよび第2のバイアルを同定および識別することができる同定手段と、バイアルの同定に基づき、少なくとも2つの異なる所定の時間の1つのみにわたって振盪することができる自動振盪手段とを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成するための振盪デバイスを提供する。

【0055】

いくつかの実施形態では、少なくとも2つの異なる所定の時間は、約45秒間および約75秒間である。

50

【 0 0 5 6 】

いくつかの実施形態では、同定手段は、RFIDリーダー、マイクロチップリーダー、またはバーコードスキャナーを含む。

【 0 0 5 7 】

本開示は、他の態様では、第1のバイアルおよび第2のバイアルの同定および識別することができるホルダーであって、各バイアルは、UCA配合物を含む、ホルダーと、第1のバイアルまたは第2のバイアルが同定されるどうかに基づき、2つの所定の時間の1つにわたり、ホルダー内でバイアルを振盪するための自動化手段とを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成するための振盪デバイスを提供する。

【 0 0 5 8 】

以上の態様および実施形態のいずれかのいくつかの実施形態では、振盪デバイスは、ホルダー内に存在する場合にバイアルに往復運動を付与する。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、第1の所定の時間は、約45秒間である。いくつかの実施形態では、第2の所定の時間は、約75秒間である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、ホルダーは、RFIDリーダーを含む。

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態では、ホルダーは、第1のバイアルが存在する場合に第1の構成を仮定し、かつ第2のバイアルが存在する場合に第2の構成を仮定する。ただし、第1の構成は、第1のバイアルの存在を表し、かつ第2の構成は、第2のバイアルの存在を表す。

【 0 0 6 2 】

いくつかの実施形態では、デバイスは、振盪デバイスが使用された回数、振盪デバイスが第1の時間にわたって振盪した回数、および/または振盪デバイスが第2の時間にわたって振盪した回数をカウントするカウンターをさらに含む。

【 0 0 6 3 】

本開示は、他の態様では、UCA配合物を含むバイアルの同定能を有するホルダーと、ホルダーを振盪するための手段とを含む振盪デバイスを提供する。ただし、ホルダーは、ガス充填マイクロスフェアを形成するために、バイアルの同一性に基づいて所定の時間だけ振盪することができる。

【 0 0 6 4 】

本開示は、他の態様では、ホルダーと、ホルダーを振盪するための手段であって、ホルダーが、所定の時間だけ振盪することができる、手段と、ホルダー内に存在する場合にUCA配合物を含むバイアルを同定し、次に、ガス充填マイクロスフェアを形成するために、同定されたバイアルを所定の時間にわたって振盪するための手段であって、バイアルを同定するための手段が、RFIDリーダー、マイクロチップリーダー、またはバーコードスキャナーを含む、手段とを含む振盪デバイスを提供する。

【 0 0 6 5 】

本開示は、他の態様では、UCA配合物の活性化に関する説明書を添えて上記の振盪デバイスのいずれかを含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、UCA配合物を含むバイアルなどの容器をさらに含む。いくつかの実施形態では、UCA配合物は、非水性UCA配合物である。いくつかの実施形態では、キットは、第1のバイアルまたは第2のバイアルであって、各バイアルは、UCA配合物を含む、第1のバイアルまたは第2のバイアルをさらに含む。

【 0 0 6 6 】

本開示は、他の態様では、振盪デバイスの少なくとも1つのプロセッサによって実行された場合に方法を実施する複数の命令でプログラムされた非一過性のコンピューター記録媒体を提供する。本方法は、振盪デバイスのホルダー内に挿入されたUCA配合物を含むバイアル中のサンプルタイプの同定に少なくとも部分的に基づき、実施すべき少なくとも1つの動作を決定することと、少なくとも部分的に同定に基づき、決定された少なくとも

10

20

30

40

50

も1つの動作を実施するように振盪デバイスに指示することを含む。

【0067】

本開示は、他の態様では、ホルダー内に挿入されたUCA配合物を含むバイアル中のサンプルのタイプを同定するように構成されたホルダーと、複数のサンプルタイプのそれぞれに対して実施すべき1つ以上の動作を同定する少なくとも1つのデータ構造を記憶するように構成された少なくとも1つの記憶デバイスと、同定されたサンプルタイプに基づき、少なくとも1つのデータ構造にアクセスして、バイアルで実施すべき1つ以上の動作を決定するようにプログラムされた少なくとも1つのプロセッサと、少なくとも1つのプロセッサによって決定された1つ以上の動作を実施するように構成された少なくとも1つのコンポーネントとを含む振盪デバイスを提供する。

10

【0068】

本発明のこれらのおよび他の態様および実施形態をより詳細に本明細書に記載する。

【0069】

次に、例として添付の図面を参照して各種の実施形態を説明する。

【図面の簡単な説明】

【0070】

【図1】一態様に係るサンプル取扱いデバイスおよびサンプルバイアルの概略図である。

【図2】サンプル取扱いデバイスおよびサンプルバイアルの一実施形態の概略図である。

【図3】サンプル取扱いデバイスおよびサンプルバイアルの第2の実施形態の概略図である。

20

【図4】サンプル取扱いデバイスおよびサンプルバイアルの第3の実施形態の概略図である。

【図5】一態様に係るサンプルバイアルで行う動作をその同定に基づいて決定するプロセスのフローチャートである。

【図6】バイアルに関連付けられたRFIDタグに基づいてバイアルが同定される図5のプロセスの例である。

【図7】一態様に係るサンプルバイアルを処理するためのデバイスの一部として含まれるコンピュータシステムの概略図である。

【発明を実施するための形態】

【0071】

本明細書には、以前に開発されたUCA配合物よりも優れた1つ以上の利点を有する新しい改善されたUCA配合物が提供される。かかる改善されたUCA配合物の1つは、非水性溶液中に脂質とペルフルオロカーボンガスを含む非水性UCA配合物である。他のかかる改善されたUCA配合物は、水性溶液中に脂質とペルフルオロカーボンガスを含む水性UCA配合物である。これらのUCA配合物のそれぞれは、昇温（例えば、室温）時の安定性または向上した安全性プロファイルなどを含めて既存のUCA配合物よりも優れた特定の利点を提供する。

30

【0072】

しかしながら、これらの新しい配合物のいくつかは、特定の活性化要件を有し、その要件のいくつかは、既存の配合物の活性化要件と著しく異なる。例えば、両方とも同一のデバイスを用いて活性化可能であったとしても、本明細書に記載の非水性UCA配合物は、既存のUCA配合物よりも長い時間にわたって活性化しなければならないことが明らかになっている。これは、各UCA配合物とその特定の所要の時間にわたって活性化されることを保証するという課題を呈し得る。

40

【0073】

本明細書には、活性化依存UCAの適正かつ正確な調製を容易にするための方法および手段（例えば、デバイス）が提供される。これらの方法および手段は、かかるUCAの不適正な調製のリスクを低減する。適正かつ正確に調製されないUCAは、ガス充填マイクロスフェアが少なすぎて、最良の場合でもかかるUCAから得られるシグナルを低減する。最悪の場合、適正かつ正確に調製されないUCAは、毛細血管床の閉塞により組織虚血

50

、さらには患者の死亡を引き起こすおそれがある。そのため、活性化依存UCAの適正な取扱いおよび調製は、必要不可欠である。本開示は、活性化依存UCAの正確な調製を単純化するデバイスを含む方法および手段を提供する。特に明記されていない限り、本開示のUCAは、活性化依存UCAであるため、「UCA」および「活性化依存UCA」という用語は、同義的に用いられる。

【0074】

異なる活性化時間を必要とする新しい改善された非水性UCA配合物の開発に伴ってまたはいくつかの場合、異なる活性化速度（または振盪速度）、ロバストで一貫性のあるエラーフリーの製品の差別化が必要とされる。本明細書に提供される方法および手段（例えば、デバイス）は、異なる活性化依存UCA配合物を識別する独特な特徴を共有する。より詳細に以下に記載されるように、各活性化依存UCA配合物は、それ自体の特定の活性化基準（またはパラメーター）を有することになり、そのため、かかる各UCA配合物は、特定の方式でのみ活性化しなければならない。本明細書に提供される方法および手段（例えば、デバイス）は、通常、活性化依存UCA配合物を同定し、したがって他の活性化依存UCA配合物から識別し、かつ同定されたUCA配合物を活性化する。これにより、活性化依存UCA配合物は、いくつかの場合には特定の振盪パラメーターを用いて、それらの特定の所定の規定の時間にわたって活性化されることが保障される。いくつかの実施形態では、本方法が実施されると、本手段（例えば、デバイス）は、活性化プロセス時にエンドユーザーエラーのリスクがほとんどないように比較的自律的に操作される。

【0075】

FDA承認の活性化依存UCA配合物は、DEFINITY（登録商標）である。より詳細に以下に記載されるように、DEFINITY（登録商標）は、ペルフルトレンガスのヘッドスペースを有して脂質の水性懸濁液としてバイアルに入れて提供される。VIALMIX（登録商標）（またはVIALMIX（登録商標）デバイス、これらの用語は、同義的に用いられる）を用いて、45秒間のその規定の時間にわたって活性化したとき、「活性化されたDEFINITY（登録商標）」は、最大で 1.2×10^{10} ペルフルトレン脂質マイクロスフェア/ml懸濁液を含む。誤った持続時間または振盪スピードで活性化すると、マイクロスフェアプロファイルが影響を受けて、いくつかの場合、UCAが最適未満または使用不能になるであろう。以下に記載の非水性活性化依存UCA配合物の形態で少なくとも1つのさらなる活性化依存UCA配合物が出現した場合、そのままでは有害な影響を受けるおそれがあることを考慮して、異なる活性化依存UCA配合物間で混同が起こらないように、かつそれぞれ適正な取扱いおよび活性化が行われるように保証することが重要である。

【0076】

また、本明細書には、UCA配合物を活性化するための改善された手段（例えば、デバイス）も提供される。例として、特定の改善されたデバイスは、デバイスの寿命使用を含めてデバイスの使用をモニターし得、かつクリティカル時間での機械誤動作を回避するのに役立ち得るカウンターを含み得る。それは、活性化前に容器の温度を測定可能な温度センサーも含み得る。本明細書にさらに詳細に記載されるように、こうしたデバイスのいくつかは、2つ以上のUCA配合物の活性化も可能であり得るため、2つ以上のUCA配合物の同定および任意選択的に識別が可能であり得る。この後者の点では、デバイスは、UCA配合物を含む容器を自動認識し得、かつ例えば、容器のラベル、形状、色もしくはサイズまたはその内容物の光学的性質により付与し得るかかる同一性に基つき、順次2つ以上の異なる所定の時間から選択し得る所定の時間にわたってUCA配合物を活性化し得る。デバイスは、ユーザー入力なしでまたは最小限のユーザー入力でかかる認識を行うことが可能であり得る。

【0077】

活性化依存UCA

本明細書で用いられる場合、UCAは、超音波シグナルの強調に有用なガス充填マイクロスフェアを意味する。ほとんどの場合、UCAは、薬学的に許容可能な溶液などの溶液

10

20

30

40

50

中に提供される。UCAのマイクロスフェア濃度に依存して、それは対象への投与前に薬学的に許容される担体で希釈し得るが、いくつかの場合にはこれが必要でないこともある。

【0078】

本明細書で用いられる活性化依存UCA配合物は、ガス充填マイクロスフェアを形成するために活性化しなければならない組成物を意味する。UCA配合物は、典型的には、かかるガス充填マイクロスフェアを含有しないため（またはその濃度が低すぎて臨床上有用でないため）、臨床上有用とするのに十分な直径および濃度のマイクロスフェアを形成するために活性化しなければならない。

【0079】

活性化依存UCA配合物は、典型的には、ガス充填マイクロスフェアを形成するために使用前に激しい振盪を必要とする。かかる活性化は、UCA配合物の供給業者または製造業者ではなく、エンドユーザーまたは媒介者により行われる。活性化依存UCA配合物は、典型的には、最低限でも脂質溶液とガスとを収容するバイアルにパッケージされる。脂質溶液とガスとを振盪すると、超音波画像化操作で造影剤として作用するガス充填マイクロスフェアが形成される。

10

【0080】

特に明記されていない限り、本開示のUCA配合物は、活性化依存UCA配合物であるため、「UCA配合物」および「活性化依存UCA配合物」という用語は、同義的に用いられる。

【0081】

本明細書で用いられる「ガス充填」は、マイクロスフェアが、限定されるものではないが、ペルフルトレンガスをはじめとするペルフルオロカーボンガスなどのガスをその内部キャビティーに含むことを意味する。ガスをカプセル化する脂質シェルは、ユニラメラ層またはマルチラメラ二層を含めて単層または二層として配置し得る。マイクロスフェアは、10ミクロン未満、または6ミクロン未満、または3ミクロン未満、またはより好ましくは2ミクロン未満の平均直径を有し得る。これらの平均直径は、マイクロスフェア集団を分析したときにその集団の平均直径が10ミクロン未満、または6ミクロン未満、または3ミクロン未満、またはより好ましくは2ミクロン未満であることを意図する。マイクロスフェアは、0.5~3ミクロン、または1~2ミクロン、または1.4~1.8ミクロン、または1.4~1.6ミクロンの範囲内の平均直径を有し得る。平均直径は、約1.6ミクロンであり得る。

20

【0082】

使用前、活性化依存UCA配合物は、ガス充填マイクロスフェアを形成するために激しく振盪しなければならない。いくつかの場合、マイクロスフェアは、例えば、その容器から取り出す前に水性溶液と組み合わされ得る。これは、特に非水性UCA配合物から作製されたマイクロスフェアの場合である。かかる工程は、本開示との関連で再構成という。いくつかの場合、マイクロスフェアは、再構成されるか否かにかかわらず、対象に投与前にその容器から取り出して水性溶液などの他の溶液中で組み合わされ得る。かかる工程は、本開示との関連で希釈という。再構成されたマイクロスフェア集団は、ニートでまたは薬学的に許容可能な溶液中に希釈した後で使用し得る。かかる希釈は、約10倍~約50倍であり得るが、そのように限定されるものではない。

30

40

【0083】

本明細書で用いられる場合、ガス充填マイクロスフェアおよび脂質カプセル化ガスマイクロスフェアは、同義的に用いられる。

【0084】

UCA配合物は、最低限でも1つ以上の脂質タイプとガス、例えばペルフルトレンガスなどのペルフルオロカーボンガスとを含む。本明細書にさらに詳細に記載されるように、UCA配合物は、DEFINITY（登録商標）などの水性UCA配合物およびDEFINITY-IIなどの非水性UCA配合物を含む。DEFINITY（登録商標）は、ペルフルトレンガスと共に水性溶液中に脂質DPPA、DPPC、およびMPEG5000

50

- DPPPEとプロピレングリコールとグリセロールとを含む。一方、DEFINITY-IIは、ペルフルオロカーボンガス（例えば、ペルフルトレンガス）と共に脂質DPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPEとプロピレングリコールとグリセロールとを含む。

【0085】

DEFINITY（登録商標）

DEFINITY（登録商標）は、水性UCA配合物の例である。活性化DEFINITY（登録商標）は、最適未満の心エコー図を有する対象において左心室腔を不透明化するために、かつ左心室の心内膜境界の描出を向上させるために使用することがFDAにより承認されている。DEFINITY（登録商標）は、水性溶液中に10：82：8モル%の比でDPPA、DPPC、およびMPEG5000-DPPEを含む単相溶液と、ペルフルオロプロパンガスを含むヘッドスペースとを含むバイアルで提供される。対象への投与前、DEFINITY（登録商標）は、激しい機械的振盪などの激しい振盪により活性化され、以下では「活性化DEFINITY（登録商標）」という。活性化の結果として、1.1～3.3ミクロンの平均直径を有する十分な数の脂質カプセル化ガスマイクロスフェアが形成される。しかしながら、DEFINITY（登録商標）は、使用直前まで冷蔵しなければならない。このため、特に貯蔵時に適切な冷蔵が欠如する状況では、その有用性が特に制限される。

10

【0086】

他の水性UCA配合物では、DPPA、DPPC、およびDPPEは、約77～90モル%DPPC、約5～15モル%DPPA、および約5～15モル%DPPE（DPPE-MPEG5000を含む）のモルパーセントで使用し得る。各脂質の好ましい比としては、6.0対53.5対40.5（DPPA：DPPC：MPEG5000-DPPE）の重量%比または10対82対8（10：82：8）（DPPA：DPPC：MPEG5000-DPPE）のモル%比が挙げられる。

20

【0087】

DEFINITY-IIおよび他の非水性UCA配合物

本明細書では、さまざまな非水性UCA配合物が企図される。いくつかのかかる配合物は、1種以上の脂質と、プロピレングリコール（PG）、またはグリセロール（G）、またはプロピレングリコールおよびグリセロール（PG/G）との非水性混合物を含む。これらの配合物は、有意な分解を伴うことなく以前に可能であると考えられたよりも長い時間にわたり、より高い温度（例えば、室温）で貯蔵し得る。非水性UCA配合物、例えばDEFINITY-IIは、例えば、約1ヵ月間、約2ヵ月間、約3ヵ月間、約6何ヵ月間、またはそれを超える期間、例えば約1年間または約2年間を含めて、ある期間にわたって室温で貯蔵した場合、10%未満、5%未満、または2%未満の不純物を含み得る。重要なことに、非水性UCA配合物は、配合物を両方とも室温で貯蔵した場合（すなわち非水性UCA配合物およびDEFINITY（登録商標）配合物を室温で貯蔵した場合）、DEFINITY（登録商標）よりも少ない不純物を含み得る。こうした不純物レベルの低下は、約1%、約2%、約3%、約4%、または約5%の差であり得る。

30

【0088】

プロピレングリコール中またはグリセロール中またはプロピレングリコールおよびグリセロール中の脂質の非水性混合物は、重量基準（すなわち脂質とプロピレングリコールおよび/またはグリセロールとの組合せの重量に対する水の重量）で5%以下の水を有する混合物であり得る。いくつかの場合、非水性混合物は、5%未満の水（w/w）、1～4%の水（w/w）、1～3%の水（w/w）、2～3%の水（w/w）、または1～2%の水（w/w）を含む。いくつかの場合、非水性混合物は、1%未満の水（w/w）を含む。含水率は、製造の終了時（および長期貯蔵前）に測定し得るか、または長期貯蔵後を含めて貯蔵後および使用直前に測定し得る。

40

【0089】

非水性混合物は、塩フリーでもあり得る。これは、脂質の対イオン以外のいかなる塩も

50

含有しないことが意図される。より具体的には、例として、DPPAおよびDPPEなどの脂質は、典型的にはナトリウム塩として提供される。本明細書で用いられる場合、塩フリー非水性混合物は、かかる対イオン（例えば、DPPAおよび/またはDPPEが使用される場合にはナトリウムイオン）を含み得るが、他のイオンを含有しない。いくつかの場合、非水性混合物は、塩化ナトリウムも塩化物イオンも含まない。

【0090】

非水性混合物は、緩衝剤を含み得る。緩衝剤は、酢酸緩衝剤、安息香酸緩衝剤、またはサリチル酸緩衝剤であり得るが、これらに限定されるものではない。非リン酸緩衝剤は、いくつかの場合、本明細書に提供される非水性混合物への溶解プロファイルに基づいて好ましい。いくつかの場合、リン酸緩衝剤を使用し得る（例えば、水性希釈剤の添加後またはそれと同時に、例えば先に考察した再構成工程または希釈工程で）。

10

【0091】

いくつかの実施形態では、非水性混合物は、(a) 1種以上の脂質と、(b) プロピレングリコールまたはグリセロールまたはプロピレングリコール/グリセロールと、(c) 非リン酸緩衝剤とを含むか、それらからなるか、またはそれらから本質的になる。かかる非水性混合物は、ペルフルオロカーボンガスなどのガスと共に提供し得るか、または単独で（すなわちガスの不在下で）提供し得る。かかる非水性混合物は、ガスを併用してまたは併用せずに単回使用量および/または単回使用容器で提供し得る。かかる容器は、典型的には無菌であろう。

【0092】

非リン酸緩衝剤は、限定されるものではないが、酢酸緩衝剤、安息香酸緩衝剤、サリチル酸緩衝剤、ジエタノールアミン緩衝剤、トリエタノールアミン緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、グルタミン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、リンゴ酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、グルタル酸緩衝剤、アコニット緩衝剤、クエン酸緩衝剤、乳酸緩衝剤、グリセリン酸緩衝剤、グルコン酸緩衝剤、およびトリス緩衝剤であり得る。各緩衝剤タイプの緩衝剤濃度の決定および最適化を行うことは、当業者の技能の範囲内である。

20

【0093】

DPPA、DPPC、およびDPPEは、約77~90モル%DPPC、約5~15モル%DPPA、および約5~15モル%DPPE（DPPE-PEG5000を含む）のモルパーセントで使用し得る。各脂質の好ましい比としては、6.0対53.5対40.5（DPPA：DPPC：MPEG5000-DPPE）の重量%比または10対82対8（10：82：8）（DPPA：DPPC：MPEG5000-DPPE）のモル%比が挙げられる。

30

【0094】

いくつかの場合、脂質濃度は、約0.9mg~約10mg/mL非水性混合物および約0.9mg~約7.5mg/mL非水性混合物を含めて、約0.1mg~約20mg/mL非水性混合物の範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、脂質濃度は、約1.875mg~約7.5mg脂質/mL非水性混合物または約3.75mg~約7.5mg脂質/mL非水性混合物を含めて、約0.94mg~約7.5mg脂質/mL非水性混合物の範囲内であり得る。いくつかの場合、脂質濃度は、約0.94mg~約1.875mg/mL非水性混合物、約1.875mg~約3.75mg/mL非水性混合物、または約3.75mg~約7.5mg全脂質/mL非水性混合物である。

40

【0095】

例として、脂質濃度は、約1mg~約5mg脂質/mLプロピレングリコール/グリセロール（組合せ）を含めて、約0.1mg~約10mg脂質/mLプロピレングリコール/グリセロール（組合せ）の範囲内であり得る。いくつかの場合、脂質濃度は、約0.94mg~約3.75mg脂質/mLプロピレングリコール/グリセロール（組合せ）である。

【0096】

他の例として、脂質濃度は、約1mg~約10mg脂質/mLプロピレングリコール、

50

または約 2 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL プロピレングリコール、または約 3.75 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL プロピレングリコールを含めて、約 0.1 mg ~ 約 20 mg 脂質 / mL プロピレングリコールの範囲内であり得る。いくつかの実施形態では、脂質濃度は、約 3.75 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL プロピレングリコールを含めて、約 1.875 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL プロピレングリコールである。

【0097】

さらに他の例として、脂質濃度は、約 1 mg ~ 約 10 mg 脂質 / mL グリセロール、または約 2 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL グリセロール、または約 3.75 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL グリセロールを含めて、約 0.1 mg ~ 約 20 mg 脂質 / mL グリセロールの範囲内であり得る。いくつかの場合、脂質濃度は、約 3.75 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL グリセロールを含めて、約 1.875 mg ~ 約 7.5 mg 脂質 / mL グリセロールである。

10

【0098】

DEFINITY-II は、ペルフルオロプロパン (ペルフルトレン) ガスのヘッドスペース (6.52 mg / mL) と共に、10対82対8 (10:82:8) のモル% 比および 3.75 mg / mL の全脂質含有量で脂質 DPPA、DPPC、および MPEG 5000-DPPE と、プロピレングリコール (517.5 mg / mL) と、グリセロール (631 mg / mL) と、酢酸ナトリウム (0.370 mg / mL) と、酢酸 (0.030 mg / mL) とを含む。

【0099】

20

マイクロスフェアは、水性希釈剤中に再構成または希釈し得ると共に、かかる水性希釈剤は、限定されるものではないが、塩化ナトリウムなどの塩を含み得るため、生理食塩水溶液とみなし得る。水性希釈剤は、リン酸緩衝剤などの緩衝剤を含み得るため、緩衝水性希釈剤とみなし得る。水性希釈剤は、緩衝生理食塩水溶液であり得る。非水性混合物は、本明細書に例示される非リン酸緩衝剤などの緩衝剤を含み得る。非水性混合物および水性希釈剤は、両方とも緩衝剤を含み得る。典型的な実施形態では、非水性混合物または水性希釈剤のいずれかは、緩衝剤を含むが、両方が含むことはない。理解されるであろうが、緩衝剤濃度は、使用される緩衝剤のタイプに依存してさまざまであり、また当業者の技能の範囲内で決定されるであろう。非水性脂質配合物中の緩衝剤濃度は、約 1 mM ~ 約 100 mM の範囲内であり得る。いくつかの場合、緩衝剤濃度は、約 5 mM を含めて、約 1 mM ~ 50 mM、または約 1 mM ~ 20 mM、または約 1 mM ~ 10 mM、または約 1 mM ~ 約 5 mM であり得る。

30

【0100】

ヒト対象を含めて典型的には対象の静脈内に投与される最終配合物は、4 ~ 8 の範囲内または 4.5 ~ 7.5 の範囲内の pH を有し得る。いくつかの場合、pH は、約 6 ~ 約 7.5 の範囲内または 6.2 ~ 約 6.8 の範囲内であり得る。さらに他の場合、pH は、約 6.5 (例えば、 6.5 ± 0.5 または ± 0.3) であり得る。いくつかの場合、pH は、5 ~ 6.5 の範囲内、または 5.2 ~ 6.3 の範囲内、または 5.5 ~ 6.1 の範囲内、または 5.6 ~ 6 の範囲内、または 5.65 ~ 5.95 の範囲内であり得る。さらに他の場合、pH は、約 5.7 ~ 約 5.9 の範囲内であり得る (例えば、範囲の一端または両端の ± 0.1 または ± 0.2 または ± 0.3)。他の場合、pH は、約 5.8 (例えば、 5.8 ± 0.15 または 5.8 ± 0.1) であり得る。

40

【0101】

いくつかの実施形態では、水性希釈剤は、グリセロールと、リン酸緩衝剤などの緩衝剤と、塩と、水とを含む。かかる水性希釈剤は、グリセロールの欠如した非水性混合物と併用し得る。いくつかの実施形態では、脂質溶液は、8:1 の重量比で生理食塩水 (組合せ塩および水) とグリセロールとをさらに含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、水性希釈剤は、プロピレングリコールと、リン酸緩衝剤などの緩衝剤と、塩と、水とを含む。かかる水性希釈剤は、プロピレングリコールの欠如した

50

非水性混合物と併用し得る。

【0103】

いくつかの実施形態では、水性希釈剤は、リン酸緩衝剤などの緩衝剤と、塩と、水とを含む。かかる水性希釈剤は、プロピレングリコールとグリセロールとの両方を含む非水性混合物と併用し得る。

【0104】

マイクロスフェアは、直接（ニートで）再構成および使用し得るか、または再構成および希釈し得る。再構成および希釈は、マイクロスフェアと薬学的に許容可能な溶液などの水性溶液とを組み合わせることを必要とする。いずれかの工程または両方は、少なくとも 1×10^7 マイクロスフェア / ml 溶液、または少なくとも 5×10^7 マイクロスフェア / ml 溶液、または少なくとも 7.5×10^7 マイクロスフェア / ml 溶液、または少なくとも 1×10^8 マイクロスフェア / ml 溶液、または少なくとも 1×10^9 マイクロスフェア / ml 溶液、または約 5×10^9 マイクロスフェア / ml 溶液のマイクロスフェア濃度を生成し得る。マイクロスフェア濃度の範囲は、いくつかの場合、 $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^{10}$ マイクロスフェア / ml 溶液、より典型的には $5 \times 10^7 \sim 5 \times 10^9$ マイクロスフェア / ml 溶液であり得る。再構成されたマイクロスフェア集団は、限定されるものではないが、約 10 倍 ~ 約 50 倍にさらに希釈し得る。

10

【0105】

いくつかの場合、非水性UCA配合物の活性化に続いて再構成を行うと、約 $4 \sim 5 \times 10^9$ マイクロスフェア / ml 溶液が得られ、これを約 10 倍に希釈すれば約 $4 \sim 5 \times 10^8$ マイクロスフェア / ml 溶液が得られる。

20

【0106】

DEFINITY - II は、PCT 出願 PCT / 米国特許出願公開第 2015 / 067615 号明細書（その全内容が参照により本明細書に組み込まれる）にさらに詳細に記載されている。

【0107】

DEFINITY - II は、DEFINITY（登録商標）と同様の使用が企図される。そのため、例えば、DEFINITY - II は、イメージング用途の中でも特に最適未満の心エコー図を有する対象において左心室腔を不透明化するためにおよび左心室の心内膜境界の描出を向上させるために使用し得る。

30

【0108】

他の水性UCA配合物

他の水性UCA配合物は、現在開発されている。いくつかの新しい水性UCA配合物は、DEFINITY（登録商標）と比べて、より少量の水性脂質溶液（すなわち脂質を含む水性溶液）と、より大きいガスヘッドスペースとを含む。他の新しい水性UCA配合物は、DEFINITY（登録商標）と比べて、水性溶液中のより低い脂質濃度を含む。さらに他の水性UCA配合物は、DEFINITY（登録商標）と比べて、さまざまな形状およびサイズ（したがって容積）の容器で提供される。これらの新しい水性UCA配合物のすべては、活性化することによりマイクロスフェアの音響特性を損なうことなく平均直径プロファイルを含めて活性化DEFINITY（登録商標）と同等のガス充填マイクロスフェアを生成し得る。実質的により少ない脂質を用いて脂質溶液の体積または脂質濃度のいずれかの低減により臨床使用に好適な脂質カプセル化ガスマイクロスフェアを形成する能力は、材料の廃棄および対象への過量投与の可能性の低減を含めていくつかの理由で有益である。容器の選択により、エンドユーザーは、その所望の用途で最も便利な形状およびサイズ（容積）を選択できるようになるであろう。

40

【0109】

かかる新しい水性UCA配合物の1つの例（本明細書ではDEFINITY - III という）は、容器内にペルフルオロカーボンガス（例えば、ペルフルトレンガス）と共に水性溶液中の脂質DPPA、DPPC、およびPEG5000 - DPPE（ただし、PEG5000は、限定されるものではないが、ヒドロキシPEG5000またはMPEG50

50

00を含む)を含む。ただし、ペルフルオロカーボンガスは、容器容積の約60～85%を占める。DEFINITY(登録商標)は、これとは対照的に、ペルフルオロカーボンガス(すなわちペルフルトレンガス)が容器容積の約54%を占める容器(すなわちバイアル)に入れて提供される。

【0110】

新しい水性UCA配合物の他の例(本明細書ではDEFINITY-IVという)は、容器内において、約0.1mg～約0.6mg/ml溶液のDPPAとDPPCとPEG5000-DPPEと(組合せ)を含む水性脂質溶液と、ペルフルオロカーボンガスとを含む。

【0111】

DEFINITY-IIIおよびDEFINITY-IVを含むこれらの新しい水性UCA配合物は、PCT出願PCT/米国特許出願公開第2014/063267号明細書(その全内容が参照により本明細書に組み込まれる)にさらに詳細に記載されている。

【0112】

活性化

UCA配合物は、激しく振盪することにより典型的にはUCAとして使用されるガス充填マイクロスフェアを形成する。かかるガス充填マイクロスフェアは、直接形成し得るか、またはマイクロスフェアの形成とかかるマイクロスフェア内へのガスの取込みとを含むプロセスを介して形成し得る。活性化は、典型的には、UCA配合物を含む容器(例えば、バイアル)を激しく振盪することにより行われる。UCA配合物は、最低限でも脂質とガスとを含むため、活性化は、最低限でもガス充填脂質マイクロスフェアをもたらす。脂質は、DEFINITY(登録商標)、DEFINITY-III、およびDEFINITY-IVの場合のように水性溶液中に存在し得るか、または例えばより詳細に本明細書に記載されるDEFINITY-IIをはじめとする新規なUCA配合物の場合のように非水性溶液中に存在し得る。そのため、いくつかの場合、活性化は、ガス、ペルフルオロカーボンガス(例えば、ペルフルトレン)の存在下で脂質を含む水性溶液を振盪することを含む。他の場合、活性化は、ガス、すなわちペルフルオロカーボンガス(例えば、ペルフルトレン)の存在下で脂質を含む非水性溶液を振盪することを含む。ペルフルトレン、ペルフルトレンガス、およびオクタフルオロプロパンが本明細書で同義的に用いられることを理解すべきである。

【0113】

本明細書で用いられる振盪は、容器(例えば、バイアル)内の局所周囲環境から溶液中にガスが導入されるように、水性であるかまたは非水性であるかにかかわらず溶液を撹拌する運動を意味する。溶液を撹拌してガスの導入をもたらす任意のタイプの運動を振盪に使用し得る。振盪は、ある時間後にフォームの形成を可能にするのに十分な力または速度でなければならない。好ましくは、振盪は、特定のUCA配合物により規定される短時間内にフォームが形成されるように十分な力または速度である。そのため、いくつかの場合、かかる振盪は、例えば、30秒間、または45秒間、または60秒間、または75秒間、または90秒間、または120秒間を含めて、約30秒間、または約45秒間、または約60秒間、または約75秒間、または約90秒間、または約120秒間にわたって行われる。いくつかの場合、活性化は、60～120秒間の範囲内または90～120秒間の範囲内の時間にわたって行い得る。

【0114】

本開示では、いくつかの場合、振盪時間(または持続時間)は、活性化されるUCA配合物のタイプに依存して異なることが企図される。例えば、いくつかの場合、水性UCA配合物は、非水性UCA配合物よりも短い時間にわたって振盪し得る。本開示では、かかる場合、振盪速度(または振盪スピード、これらの用語は、本明細書では同義的に用いられる)は、一定であり得ることが企図される。そのため、活性化デバイスまたは振盪デバイスなどの活性化手段または振盪手段は、2つ以上の異なる所定の時間にわたり、1つの速度(例えば、振盪運動回数/分により定義される)で振盪するように設定され得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 5 】

本開示では、いくつかの場合、振盪速度は、活性化 U C A 配合物のタイプに依存して異なることがさらに企図される。例えば、いくつかの場合、水性 U C A 配合物は、非水性 U C A 配合物よりも遅い振盪速度で振盪し得る。本開示では、かかる場合、振盪時間（または持続時間、これらの用語は、本明細書では同義的に用いられる）は、一定であり得ることが企図される。そのため、活性化デバイスまたは振盪デバイスなどの活性化手段または振盪手段は、2つ以上の異なる所定の振盪速度（例えば、振盪運動回数 / 分により定義される）で1つの設定された時間にわたって振盪するように設定され得る。

【 0 1 1 6 】

本開示では、いくつかの場合、振盪時間および振盪速度は、活性化 U C A 配合物のタイプに依存して異なることがさらに企図される。例えば、いくつかの場合、水性 U C A 配合物は、第1の時間にわたり、第1の振盪速度で振盪し得、かつ非水性 U C A 配合物は、第2の時間にわたり、第2の振盪速度で振盪し得る。また、第1および第2の時間は、異なり得、かつ第1および第2の振盪速度は、異なり得る。そのため、活性化デバイスまたは振盪デバイスなどの活性化手段または振盪手段は、2つ以上の異なる所定の振盪速度（例えば、振盪運動回数 / 分により定義される）で2つ以上の異なる所定の時間にわたって振盪するように設定され得る。例えば、活性化デバイスまたは振盪デバイスなどの活性化手段または振盪手段は、(1) 第1の所定の振盪速度で第1の所定の時間にわたり、および(2) 第2の所定の振盪速度で第2の所定の時間にわたり振盪するように設定され得る。また、第1および第2の時間は異なり、かつ第1および第2の振盪速度は異なる。D E F I N I T Y（登録商標）の活性化は、V I A L M I X（登録商標）を用いた約45秒間にわたる激しい振盪を必要とする。特に指定がない限り、活性化時間に対する「約」という用語は、記載の時間 $\pm 20\%$ （すなわち 45 ± 9 秒間）の時間を意図する。

【 0 1 1 7 】

D E F I N I T Y - I I は、60 ~ 120 の秒間の範囲内の時間にわたり、V I A L M I X（登録商標）を用いて活性化し得る。いくつかの場合、D E F I N I T Y - I I は、約75秒間（すなわち 75 ± 15 秒間）にわたって活性化される。D E F I N I T Y - I I は、90 ~ 120 秒間を含めてより長時間にわたって活性化し得る。

【 0 1 1 8 】

振盪は、渦攪拌により（例えば、ボルテックスにより）、左右または上下の運動により行い得る。さらに、異なるタイプの運動を組み合わせ得る。振盪は、水性もしくは非水性の脂質溶液を保持する容器（例えば、バイアル）を振盪することにより、または容器（例えば、バイアル）自体を振盪することなく容器（例えば、バイアル）内の水性もしくは非水性の溶液を振盪することにより行い得る。振盪は、プロセスを標準化するために機械により行われる。機械的振盪機は、当技術分野で公知であり、その振盪機構または手段は、本開示のデバイスで使用し得る。例としては、歯科用途に使用されるようなアマルガメーターが挙げられる。激しい振盪は、少なくとも1000、少なくとも2000、少なくとも3000、少なくとも4000、少なくとも4500、少なくとも5000振盪運動 / 分、またはそれを超える値を包含する。いくつかの場合、激しい振盪は、4000 ~ 4800振盪運動 / 分の範囲内の振盪を含む。例えば、V I A L M I X（登録商標）は、4530「8の字」回転 / 分の振盪を目標とし、4077 ~ 4756回転 / 分の範囲内の振盪速度に耐える。ボルテックスは、少なくとも250、少なくとも500、少なくとも750、少なくとも1000回転 / 分、またはそれを超える値を包含する。少なくとも1000回転 / 分の速度のボルテックスは、激しい振盪の例であり、いくつかの場合にはより好ましい。1800回転 / 分のボルテックスが最も好ましい。

【 0 1 1 9 】

振盪速度は、必要とされる振盪持続時間に影響を及ぼし得る。より速い振盪速度は、最適なマイクロバブル形成を達成するのに必要とされる振盪持続時間を短縮する傾向があるであろう。例えば、4530 rpmで45秒間の持続時間にわたって振盪すると、V I A L M I X（登録商標）で合計3398回転が達成されるであろう。3000 rpmで振盪

10

20

30

40

50

すると、同一の回転数を達成するのに68秒間が必要であろう。したがって、より遅い振盪速度は、最適なマイクロバブル形成を達成するのに必要とされる振盪持続時間を延長する傾向があるであろうことも理解されるであろう。所要の持続時間および振盪スピードも移動路の形状および振盪の大きさによって影響を受けるであろう。容器内の液体が達する速度および方向転換時に作用する力は、ガス取込みに影響を及ぼすであろう。これらの態様は、振盪機アームの長さおよび通路、容器の形状およびサイズ、充填体積、ならびに配合物粘度による影響を受けるであろう。水は、15 で約1.14 cpsの粘度を有する。(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)。これとは対照的に、プロピレングリコールは、25 で42 cpsの粘度を有し(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)、かつグリセロールは、15 で2200 cpsの粘度を有する(Secut JB, Oberstak HE Viscosity of Glycerol and Its Aqueous Solutions. Industrial and Engineering Chemistry 43.9 2117-2120 1951)。DEFINITY-IIは、15 で1150 cpsの高粘度を有する。DEFINITY(登録商標)は、主に水であるため、DEFINITY-IIよりもかなり低い粘度を有する。

【0120】

活性化によるガス充填マイクロスフェアの形成は、水性または非水性の溶液の頂部のフォームの存在および溶液の白色化により検出可能である。

【0121】

活性化は、利用される脂質のゲル状態から液晶状態への相転移温度未満の温度で行われる。「ゲル状態から液晶状態への相転移温度」は、脂質層(例えば、脂質の単層または二層)がゲル状態から液晶状態に変換される温度を意味する。この転移は、例えば、Chapman et al., J. Biol. Chem. 1974 249, 2512-2521に記載されている。各種脂質のゲル状態から液晶状態への相転移温度は、当業者に自明であろう。また、例えば、Gregoriadis, ed., Liposome Technology, Vol. I, 1-18(CRC Press, 1984)およびDerek Marsh, CRC Handbook of Lipid Bilayers(CRC Press, Boca Raton, Fla. 1990), p. 139に記載されている。激しい振盪は、振盪スピード、持続時間、振盪機アームの長さおよび通路、容器の形状およびサイズ、充填体積、ならびに配合物粘度に基づいて配合物の加熱を引き起こし得る。

【0122】

本明細書に提供される方法に付される前または付された後に脂質または脂質マイクロスフェアを操作し得ることは、本開示を考慮して当業者であれば理解されるであろう。例えば、振盪の終了後、ガス充填マイクロスフェアは、その容器(例えば、バイアル)から抽出し得る。抽出は、シリンジの針または無針スパイク(例えば、PINSYNC(登録商標))を容器に挿入することと、適宜フォーム内に組み込むことと、プランジャーを引き出すことによりシリンジのパレル内に所定の量の液体を採取することまたは水性液体を添加してプランジャーを引き出すことによりシリンジのパレル内に所定の量の液体を混合および採取することにより達成し得る。他の例として、ガス充填マイクロスフェアは、実質的に均一なサイズのマイクロスフェアが得られるように濾過し得る。濾過アセンブリー

10

20

30

40

50

は、互いに直接隣接していてもいなくてもよい2つ以上のフィルターを含有し得る。

【0123】

方法

したがって、本開示は、各種ガス充填マイクロスフェアを形成する方法を提供する。いくつかの場合、本方法は、最低限でもガス充填マイクロスフェアを形成するために活性化依存UCA配合物を活性化することを含む。活性化は、活性化手段（例えば、振盪デバイス）を用いて行い得る。かかる手段は、活性化のみが可能であり得るか、またはUCA配合物（もしくはその容器）の同定およびかかる配合物の活性化が可能であり得る。そのため、いくつかの方法は、UCA配合物を同定し、かつその後、その同一性に基づいてかかるUCA配合物を活性化することを含む。単一手段（例えば、デバイス）により同定工程および活性化工程の両方を実施し得る。代替的に、異なる手段を用いて各工程を実施し得る。さらに他の実施形態では、一手段を用いて配合物を活性化し得る。

10

【0124】

いくつかの場合、これらの方法は、非水性UCA配合物を同定する手段（例えば、デバイス）を用いて活性化依存UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む。非水性UCA配合物の同定は、非水性UCA配合物に特有のラベルを読み取ることを含み得る。手段は、所定の時間にわたって非水性UCA配合物の保持および活性化を行うように設定され得る。いくつかの実施形態では、かかる所定の時間は、約75秒間である。

【0125】

他の場合、これらの方法は、水性UCA配合物から非水性UCA配合物を識別する手段（または代替的に非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する手段）を用いて活性化依存UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む。

20

【0126】

水性UCA配合物は、1種以上の脂質とガスとを含む水性溶液である。活性化時、脂質およびガスは、一緒になってガス充填マイクロスフェアを形成する。水性UCA配合物の例は、DEFINITY（登録商標）、DEFINITY-III、およびDEFINITY-IVである。

【0127】

非水性UCA配合物は、1種以上の脂質とガスとを含む非水性溶液である。活性化時、脂質およびガスは、一緒になってガス充填マイクロスフェアを形成するが、この場合、マイクロスフェアは、非水性溶液に取り囲まれる。非水性UCA配合物の例は、本明細書ではDEFINITY-IIという室温安定性配合物である。本明細書にさらに詳細に記載されるように、DEFINITY-IIは、最低限でも、緩衝液およびオクタフルオロプロパン（ペルフルトレン）ガスと共にプロピレングリコールおよびグリセロール中に脂質DPPA、DPPC、およびPEG5000-DPPEを含む。PEG5000は、5000ダルトンの分子量を有するPEGを意味する。それは、ヒドロキシ-PEGまたはメトキシ-PEGであり得る。いくつかの実施形態では、DEFINITY-IIは、MPPEG5000-DPPEを含む。そのため、非水性UCA配合物の例は、例えば、脂質DPPA、DPPC、およびMPPEG5000-DPPEと、プロピレングリコールと、グリセロールと、緩衝液と、オクタフルオロプロパン（ペルフルトレン）ガスとを含むか、または脂質DPPA、DPPC、およびMPPEG5000-DPPEと、プロピレングリコールと、グリセロールと、緩衝液と、オクタフルオロプロパン（ペルフルトレン）ガスとを含むか、または脂質DPPA、DPPC、およびMPPEG5000-DPPEと、プロピレングリコールと、グリセロールと、オクタフルオロプロパン（ペルフルトレン）ガスとを含むか、または脂質DPPA、DPPC、およびMPPEG5000-DPPEと、プロピレングリコールと、グリセロールと、オクタフルオロプロパン（ペルフルトレン）ガスとを含む。活性化後、ガス充填マイクロスフェアは、ペルフルトレンガスをカプセル化するDPPA/DPPC/MPPEG5000-DPPE脂質シェルを同様に含む。しかしながら、これらのマイクロスフェアは、生理食塩水溶液などの水性溶液中に希釈され、次いでポラス注射または連続注

30

40

50

入注射として対象に投与される。

【0128】

重要なことに、これらの水性および非水性のUCA配合物は、診断上好適なガス充填マイクロスフェアを得るために異なる最適活性化時間を有することが明らかになっている。例えば、振盪速度が4530振盪運動（例えば、8の字運動）/分であり、かつ振盪がVIALMIX（登録商標）を用いて実施されるいくつかの場合、DEFINITY（登録商標）をはじめとするいくつかの水性UCA配合物は、約45秒間で活性化されるが、非水性UCA配合物DEFINITY-IIは、60～120秒間で活性化され、いくつかの場合、サイズ分布に関して実質的に類似のマイクロスフェアプロファイルを達成するために約75秒間で活性化される。したがって、本明細書に提供される方法は、DEFINITY（登録商標）などの水性UCA配合物からの非水性UCA配合物の区別を容易にする。

10

【0129】

本明細書に提供される他の方法は、活性化に所定の時間を必要とするUCA配合物を含むラベル付きバイアルを、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定することと、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。所定の時間は、45秒間または75秒間であり得るが、そのように限定されるものではない。

【0130】

本明細書に提供される他の方法は、異なる活性化時間および任意選択的に異なる振盪速度を必要とする2つ以上の水性UCA配合物（例えば、DEFINITY（登録商標）、DEFINITY-III、DEFINITY-IVなど）を区別することを含む。2つ以上の水性UCA配合物は、それらの充填体積（すなわちそれらのそれぞれの容器内の液体の量）に基づいてまたは容器の形状およびサイズに基づいて区別し得る。充填体積は、例えば、光学的方法（例えば、容器の長さに沿った特定の位置における配合物の吸光度の測定）を用いて評価し得る。容器の形状およびサイズは、例えば、容器を保持するホルダーを用いて評価し得る。水性UCA配合物を同定した後（他のUCAからの区別により）、次いで、その規定の時間にわたり、その規定の振盪速度を用いて活性化し得る。本方法が2つ以上のUCA配合物の区別を含む場合、活性化手段（例えば、振盪デバイス）は、所定の時間で振盪するように設定され得るか、または2つ以上の異なる所定の時間にわたって振盪するように設定され得るため、かかる時間の1つを自動的に選択する能力を有するであろう。かかる手段は、検出器を含み得る。非水性UCA配合物の区別および任意選択的に活性化のために類似の方法が提供される。水性および非水性のUCA配合物の区別および任意選択的に一方または両方のUCA配合物の活性化のために類似の方法が提供される。

20

30

【0131】

本明細書に提供される他の方法は、活性化に所定の時間を必要とする水性UCA配合物を、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別するデバイスを用いて同定することと、所定の時間にわたって水性UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。

40

【0132】

本明細書に提供される他の方法は、水性UCA配合物から非水性UCA配合物を識別する（またはその逆である）デバイスを用いて、活性化に所定の時間を必要とするUCA配合物を同定することと、所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。デバイスは、1つのみの所定の時間（例えば、水性UCAの場合には約45秒間または非水性UCAの場合には約75秒間）にわたって活性化するように設定され得るか、または2つ以上の異なる所定の時間（例えば、約45秒間および約75秒間）にわたって活性化するように設定され得る。2つ以上の所定の時間が企図される場合、かかる時間は、互いに異なることを理解すべきである。

50

【 0 1 3 3 】

活性化に所定の時間を必要とする U C A 配合物を同定することと、所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含むさらに他の方法が提供される。例えば、本方法は、活性化に所定の時間を必要とする非水性 U C A 配合物を同定することと、所定の時間にわたって非水性 U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。U C A 配合物は、所定の時間に設定されるか、または所定の時間を U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定および活性化を行い得る。

【 0 1 3 4 】

そのため、いくつかの場合、本方法は、活性化に所定の時間を必要とする U C A 配合物を同定することと、2つ以上の所定の時間に設定されるか、または2つの所定の時間から U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。いくつかの場合、U C A 配合物の同一性は、配合物を収容する容器（例えば、バイアル）上のラベルまたはタグにより提供される。いくつかの場合、U C A 配合物の同一性は、より詳細に本明細書に記載されるように配合物自体またはその体積により提供される。U C A 配合物は、水性 U C A 配合物であり得るかまたは非水性 U C A 配合物であり得る。所定の時間は、約 4 5 秒間であり得る。所定の時間は、6 0 ~ 1 2 0 秒間の範囲内または約 7 5 秒間であり得る。

【 0 1 3 5 】

代替的に、本明細書に提供される他の方法は、一定時間および所定の振盪スピードに設定されるか、または所定の振盪スピードをバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有するスキャナーを含む振盪デバイスを用いて、一定時間にわたり、所定の振盪スピードで活性化を必要とする U C A 配合物を含むラベル付きバイアルを同定することと、U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。所定の振盪スピードは、約 4 5 3 0 r p m であり得る。

【 0 1 3 6 】

さらに他の方法は、U C A 配合物を同定し、かつそれに基づいて活性化時間または振盪スピード（または振盪速度、これらの用語は、本明細書では同義的に用いられる）またはその両方を自動で選択する振盪デバイスを用いて U C A 配合物を活性化することを含む。ただし、U C A 配合物は、U C A 配合物を収容するバイアルの形状またはサイズ以外の独特な識別子に基づいて同定される。

【 0 1 3 7 】

他の方法は、第 1 の U C A 配合物を、第 2 の U C A 配合物を含む第 2 のバイアルから第 1 の U C A 配合物を含む第 1 のバイアルを識別することができる振盪デバイスを用いて活性化することを含む。

【 0 1 3 8 】

さらに他の方法は、所定の第 1 の時間にわたって活性化を必要とする水性 U C A 配合物を含むラベル付きバイアルを、スキャナーを含み、かつ所定の時間に設定されるか、または2つの所定の時間から第 1 の所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定することと、U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む。

【 0 1 3 9 】

これらの方法は、すべて全部または一部を自動化し得る。いくつかの場合、デバイスは、最初に U C A 配合物が入っているバイアルを同定し、かつその同定を確認するためにユーザーにプロンプトを提供する。他の場合、デバイスは、ユーザー入力をなんら伴うことなく同定および活性化を行う。

【 0 1 4 0 】

デバイス

U C A 配合物の同定および / または異なる U C A 配合物の識別は、いくつかの方法で達

10

20

30

40

50

成可能である。例えば、UCA配合物の容器（例えば、バイアル）上のラベルを読み取り可能なスキャナーを備えたデバイスを使用し得る。他の場合、異なるUCA配合物の同定および/または識別は、非水性UCA配合物を収容する容器に対して水性UCA配合物を収容する容器の形状およびサイズを認識するデバイスを用いて達成可能である。これらの後者のデバイスは、単一のホルダーを含み得るか、または2つ以上のホルダーを含み得る。単一のホルダーの場合、ホルダーは、非水性UCA配合物を収容する容器（例えば、バイアル）を保持可能であり得、かつ水性UCA配合物を収容する容器（例えば、バイアル）を保持不能であり得る。代替的に、ホルダーは、水性UCA配合物を収容する容器（例えば、バイアル）を保持可能であり得、かつ非水性UCA配合物を収容する容器（例えば、バイアル）を保持不能であり得る。

10

【0141】

一態様によれば、デバイスは、UCA配合物を保持する容器を受け取り、UCA配合物のタイプを検出し、かつ検出されたUCA配合物のタイプに応じた異なる動作を実施する。デバイスは、特定の動作を各UCA配合物タイプに関連付ける。特定のUCA配合物タイプの検出後、デバイスは、そのUCA配合物タイプに関連付けられた動作を自動で実施する。

【0142】

検出されたUCA配合物タイプに基づいて多様な動作を実施可能である。いくつかの実施形態では、デバイスは、サンプルを振盪する。いくつかの実施形態では、デバイスは、検出されたサンプルタイプに応じた特定の振盪持続時間、パターン、および/または速度を実施する。異なる振盪パターンの例としては、限定されるものではないが、左右往復、上下往復、振動、スピン運動、8の字路、円形路、および前後チルト（例えば、いくらかの角度だけ容器を回転しかつその動作を逆転する）が挙げられる。例えば、例示的な一実施形態では、デバイスは、約45秒間の振盪持続時間をサンプルタイプ「A」に、かつ約75秒間をサンプルタイプ「B」に関連付ける。デバイスがサンプルタイプ「A」を検出した場合、デバイスは、ユーザーによる振盪時間の入力を必要とすることなく約45秒間にわたってサンプルを自動で振盪する。デバイスがサンプルタイプ「B」を検出した場合、デバイスは、約75秒間にわたってサンプルを自動で振盪する。

20

【0143】

そのため、本開示は、サンプルタイプの同定（したがって区別）時に1つ以上のパラメーターを変化させ得るデバイスをさらに企図する。例として、1つのデバイスは、すべてのサンプルタイプに対して同一のパターンおよび同一の振盪速度で振盪し得るが、異なるサンプルタイプを異なる持続時間（すなわち異なる振盪時間）で振盪し得る。他の例として、1つのデバイスは、すべてのサンプルタイプに対して同一のパターンおよび同一の時間で振盪し得るが、異なるサンプルタイプを異なる速度（すなわち異なる振盪速度）で振盪し得る。さらに他の例として、1つのデバイスは、すべてのサンプルタイプに対して同一の振盪速度および同一の時間で振盪し得るが、異なるサンプルタイプを異なる振盪パターンで振盪し得る。代替的に、デバイスは、2つのパラメーター、例えば振盪速度および振盪時間、または振盪速度および振盪パターン、または振盪時間および振盪パターンを設定することにより（潜在的に変化させることを含む）、同定された各サンプルタイプに応答し得る。さらに他の実施形態では、デバイスは、これらのパラメーター（すなわち振盪速度、振盪時間、および振盪パターン）の3つすべてを設定することにより（潜在的に変化させることを含む）、同定された各サンプルに応答し得る。

30

40

【0144】

多くの他の動作をサンプルタイプに関連付け可能であることを認識すべきである。検出されたサンプルタイプに応答してデバイスが実施可能な異なる動作の例としては、限定されるものではないが、温度設定の調整、湿度設定の調整、光設定の調整（例えば、サンプルを異なる周波数および/または強度の光に付す）、および/または容器への異なる物質（例えば、試薬、染料、または他の好適な添加剤）の投入が挙げられる。

【0145】

50

インジケータ

いくつかの実施形態では、サンプルを保持する容器は、サンプルタイプを表すインジケータを含み、かつデバイスは、サンプルタイプを検出するためにインジケータを読み取る検出器を含む。インジケータは、マシン記録またはデバイス記録なものであり得る。マシン記録またはデバイス記録なインジケータの例としては、磁気ストライプ、チップ/マイクロチップ、バーコード（直状、マトリックス、または2Dのバーコードを含む）、無線周波数識別（RFID）タグ、色検出により同定可能なカラーラベルなどが挙げられる。線状バーコードなどのバーコードは、統一コード委員会（Uniform Code Council）規格または医療業界通信協議会（Health Industry Business Communications Council）規格に準拠するかまたはそれらを満たすものであり得る。一方、かかるインジケータは、例えば、磁気ストライプリーダー、チップリーダー、バーコードスキャナーまたはリーダー、RFIDタグリーダーなどのデバイスから読み取り得る。認証および/または「トラックアンドトレース」の目的に使用されてきた実質上任意のラベリング技術を本明細書に提供される容器との関連で使用可能である。

10

【0146】

インジケータは、サンプル容器の任意の好適な部分、例えば容器本体またはキャップに位置決めし得る。いくつかの実施形態では、インジケータは、サンプル容器と一体的に形成されるか、またはさもなければその一部である。例えば、インジケータは、着色キャップまたは物理的フィーチャー、例えばサンプル容器上の突起または陥入であり得る。他の実施形態では、インジケータは、例えば、接着剤、磁石、フックアンドループ型ファスナー、機械的配置（例えば、保持タブの背後にインジケータをスライドさせる）、または任意の他の好適な装着配置を介して容器に装着される。

20

【0147】

インジケータは、限定されるものではないが、中に含まれる配合物の供給元および/または生産者、例えば配合物の作製および/または配合物の成分の製造を行った会社または子会社の名称、配合物の作製日、配合物を作製した物理的場所、容器の輸送日、容器の処理、例えば、遠隔地で貯蔵したかなど、かかる貯蔵の条件および期間、容器の配達日、配達手段、FDAにより指定された全国医薬品コード（NDC）、容器の内容物、用量および使用方法、例えば投与経路などをはじめとするさまざまな情報を容器のエンドユーザーまたは中間取扱い業者に提供し得る。

30

【0148】

インジケータは、例えば、容器およびその中に含まれる配合物の認証をはじめとする1つ以上の目的を果たし得る。認証は、認可者に由来するものおよび認可者により作製されたものとして容器を同定またはマーキングする能力を意味し、それにより、エンドユーザーまたは他の者は、他の無認可者に由来する容器および配合物を同定し得る。インジケータは、容器をトラックアンドトレースするためにも使用し得る。この特徴を用いて、製造後から対象への投与時点まで、容器およびその中に含まれる配合物を追跡することが可能である。これに関連して、その期間の容器の移動は、データベースに記憶し得、かつ任意選択的に、かかるデータベースは、配合物の健全性を確保するためにエンドユーザーがアクセス可能である。

40

【0149】

インジケータはまた、2つの異なるモードを用いて読み取られる情報を含有し得ることを意図して、組合せインジケータであり得る。例えば、インジケータは、目視により明らかでありかつ理解可能な特定の情報（例えば、生産者の名称を言葉で）およびRFID埋込み情報またはバーコード埋込み情報などのマシン記録な他の情報を含有し得る。

【0150】

インジケータはまた、2つ以上の目的を果たし得ることを意図して二重使用インジケータであり得る。例えば、インジケータは、配合物を同定する情報ならびに製造業者および/または製造日を同定するさらなる情報を含有し得る。この情報は、同一の方式ま

50

たは異なる方式を用いて伝達し得る（例えば、一方は、RFIDインジケータで提供し得、かつ他方は、バーコードラベルで提供し得る）。

【0151】

ラベルはまた、バイアルを振盪するために使用されるデバイスによりその上に記録された（例えば、RFID技術を用いて）情報を具備可能であり得る。例えば、かかる情報は、以前に振盪されて現在は以前に活性化されたバイアルの再活性化の有効期限を過ぎている場合、任意の適切に備えられたデバイスによるバイアルの再活性化を防止するために使用し得る。

【0152】

インジケータは、ヒトが目視可能かつ理解可能な内容、例えば製造業者の名称などを提供し得る。代替的にまたは追加的に、インジケータは、ヒトの眼で容易に目視可能であるが、参照しなければならないルックアップテーブルまたは他の形態のデータベースの不在下で意味のある情報を提供しない情報を含むし得る。かかる情報は、例えば、アルファベット数字コードとして提供し得る。

10

【0153】

いくつかの実施形態では、UCA配合物は、バイアルなどの容器中に存在し、かかる容器にはラベルが付される。容器は、その外表面の1つ以上に固着されたラベルの形態のインジケータを有し得る。いくつかの実施形態では、インジケータは、目に見えたと共にさらなる補助またはデバイスを用いることなくエンドユーザーが読んで理解し得る紙ラベルまたは他のかかるラベルであり得る。代替的に、以上で考察したように、インジケータは、マシン記録またはデバイス記録なものである。

20

【0154】

検出器

デバイスは、インジケータを読み取るための任意の好適な検出器を含み得る。いくつかの実施形態では、検出器は、視覚、写真、画像化、電磁線、可視光、赤外光、および/または紫外光のモダリティーにより動作し得る。

【0155】

例えば、いくつかの実施形態では、インジケータは、バーコードであり、かつ検出器は、バーコードスキャナーである。いくつかの実施形態では、インジケータは、RFIDタグであり、かつ検出器は、RFIDリーダーである。いくつかの実施形態では、インジケータは、着色ラベルであり、かつ検出器は、色検出スキャナーである。いくつかの実施形態では、インジケータは、チップ/マイクロチップであり、かつ検出器は、チップ/マイクロチップリーダーである。

30

【0156】

いくつかの実施形態では、サンプル容器は、容器上のインジケータとデバイス上の検出器とが適正にアライメントされることを保証するインデックスフィーチャーを含む。インデックスフィーチャーの例としては、容器が一方向のみでホルダーに嵌入可能になるようにホルダー上の対応するフィーチャーにアライメントする容器キャップ上または本体上の物理的な窪みまたは突起が挙げられる。

【0157】

いくつかの実施形態では、インジケータは、容器上の突起または陥入などの物理的コンポーネントである。検出器は、プッシュされるデバイス上のボタンまたは物理的コンポーネントとの物理的相互作用により他の形で駆動されるセンサーである。例示的な実施形態では、インジケータは、サンプル容器のキャップ上の特定形状の突出タブであり、かつデバイスは、タブを挿入可能な対応するスロットを含む。各サンプルタイプは、特定のタブ形状に関連付けられ、かつ各タブ形状タブは、デバイス上のスロットの1つのみに排他的に嵌合する。L字形タブは、サンプルタイプ「A」に関連付けられ、かつ卵形タブは、サンプルタイプ「B」に関連付けられる。容器キャップと相互作用するデバイスの部分は、関連スロットを有し、1つは、L字形タブを収容し、かつ1つは、卵形タブを収容する。L字形タブがホルダー内に挿入された場合、タブは、L字形スロット内のボタンを

40

50

プレスし、デバイスは、サンプルタイプ「A」が収容されたことを知る。卵形タブがホルダー内に挿入された場合、タブは、卵形スロット内のボタンをプレスし、デバイスは、サンプルタイプ「B」が収容されたことを知る。

【0158】

いくつかの実施形態では、デバイスは、サンプル容器の1つ以上の性質に基づいてサンプルタイプを検出可能である。性質の例としては、容器の重量、光学的性質、およびサイズが挙げられる。重量に関して、サンプルの重量は、サンプルタイプを反映し得る。例えば、タイプAのサンプルを有する容器は、1つの重量範囲を有し得ると共に、タイプBのサンプルを有する容器は、第2の異なる重量範囲を有し得る。デバイスは、容器とサンプルとの合計重量を決定するスケール検出機器または他の重量検出機器を含み得る。重量が第1の範囲内に含まれる場合、デバイスは、サンプルがタイプAであると決定し、重量が第2の範囲内に含まれる場合、デバイスは、サンプルがタイプBであると決定する。重量検出機器は、ホルダーに一体化し得るか、またはデバイス上の個別秤量ステーションであり得る。個別秤量ステーションの場合、ユーザーは、容器を重量検出機器内/上に配置し、デバイスは、重量を測定してサンプルタイプを検出し、次いで、ユーザーまたはデバイス自体は、サンプル容器をホルダーに移動する。

10

【0159】

光学的性質に関して、各サンプルタイプは、既知の光学的性質に関連付け得る。光学的性質の例としては、屈折率、吸収、および蛍光が挙げられるが、これらに限定されるものではない。デバイスは、光学的性質を測定するための好適な機器を含み得ると共に、その測定から関連サンプルタイプを決定する。

20

【0160】

サンプル容器サイズに関して、各サンプルタイプは、異なるサイズの容器に関連付け得る。例えば、サンプルタイプ「A」は、サンプルタイプ「B」に使用される容器よりも大きい容器を有し得る。デバイスは、種々の方法で容器サイズを検出し得る。いくつかの実施形態では、デバイスは、2つ以上のホルダーを有し、各ホルダーは、サンプル容器サイズの1つを収容するようにサイズ決めされる。各サンプル容器サイズは、ホルダーの1つのみ嵌入し得る。デバイスは、いずれのホルダーがいつ容器を収容したかを検出する。いずれのホルダーが容器を有するかを知られば、デバイスは、サンプル容器サイズおよびその容器サイズに関連付けられたサンプルタイプを決定する。他の実施形態では、デバイスは、異なるサイズの容器を収容可能な単一のホルダーを有する。例えば、ホルダーは、より大きい容器を収容するために異なる位置に移動可能なスプリングバイアス端を有し得る。デバイスは、容器の収容および容器サイズを決定するためにホルダーが拡大されたサイズを検出するボタンまたは他のセンサーを有し得る。他の例として、ユーザーは、フィルターピースを除去したり、ドアをフリップして開けたり、または他の方法でコンポーネントを移動したりして、適切かつスナッグにサンプル容器を収容するようにホルダーをサイズ合せすることにより、ホルダーサイズを手動で調整することが必要なこともある。次いで、デバイスは、ホルダーのサイズを感知し、それに応じて容器サイズを決定し得る。他の実施形態では、デバイスは、容器のサイズを検出するためにカメラおよび/またはレーザーなどの視覚的検出器を含み得る。例えば、カメラは、容器の画像を取得して画像処理することにより容器のサイズを決定し得る。他の例として、レーザーは、大型容器を使用した場合には容器に当たり得るが、小型容器を使用した場合には当たらずに通過し得る位置に方向付け得ると共に、デバイスは、レーザーがその通路に沿って遮断されたかまたは他の方法で妨害されたかを決定することにより、それに応じて容器サイズを検出し得る。

30

40

【0161】

操作を支援するためにデバイスが多様なフィーチャーを有し得ることを認識すべきである。いくつかの実施形態では、デバイスは、特定の動作を行うために機械が何回使用されたかを追跡可能なカウントフィーチャーを含み得る。代替的に、カウントデバイスは、振盪デバイスが実施した回転/振動の回数を追跡し得る。かかるフィーチャーは、メンテナンスの予測およびデバイス性能のモニターに使用し得る。カウンターは、デジタルまた

50

はマニュアルであり得る。いくつかの実施形態では、カウンターは、特定のサンプルが何回作用を受けたかを追跡するために使用し得る。例えば、カウンターは、特定の容器/バイアルが何回活性化されたかを追跡し得る。いくつかの実施形態では、カウンターは、各タイプのサンプルがいくつ収容されて作用を受けたかを一般に追跡するために使用し得る。

【0162】

いくつかの実施形態では、デバイスは、多様なメッセージをユーザーに伝達可能なディスプレイを含み得る。ディスプレイは、デバイスの状態、エラー、サンプルタイプを示唆し得ると共に、任意の潜在的問題をユーザーに警告し得る。

【0163】

警告は、聴覚的および/または視覚的であり得る。警告の例としては、特定の作用がサンプルに対して特定の回数実施されたこと、作用が適正に実施されなかったこともしくは過度に実施されたこと（例えば、振盪時間が長すぎたまたは短すぎた）、カバーが開いていること、容器がホルダー内に適切に着座していないこと、および/またはデバイスがメンテナンスを必要としていることもしくは直ちに必要とすることをユーザーに警告することが挙げられる。いくつかの実施形態では、デバイスは、サンプルまたは容器（例えば、バイアル）に対して実施された動作が許容範囲の限界に近いことをユーザーに警告するであろう。例えば、デバイスは、デバイス性能が振盪の速度または持続時間の許容範囲に対する制限を超えるかまたはそれに近いかをユーザーに警告し得る。例示的な例として、デバイスは、高すぎるか、低すぎるか、または振盪速度の上限もしくは下限に近い速度でサンプルを振盪した可能性がある。デバイスは、この潜在的懸念をユーザーに警告するであろう。

10

20

【0164】

いくつかの実施形態では、デバイスは、サンプルが期限切れかを検出するであろう（例えば、サンプル容器上のインジケータから情報を読み取ることにより）。デバイスは、このユーザーに警告し得、および/または期限切れのサンプルがデバイスに収容されたままデバイスが動作するのを防止し得る。

【0165】

いくつかの実施形態では、デバイスは、検出されたサンプルタイプをユーザーに示唆するディスプレイから分離されたインジケータ部分を含む。インジケータは、サンプルタイプ（例えば、水性または非水性のUCA配合物）を示唆するライトを有し得るか、またはサンプルタイプの名称を表示するディスプレイを有し得る。

30

【0166】

いくつかの実施形態では、ユーザーがサンプルタイプおよび/または行うべき特定の作用を入力する必要がない間、デバイスは、デバイスがサンプルに作用可能になる前に検出されたサンプルタイプを確認するようにユーザーに要求し得る。

【0167】

デバイスは、壁コンセントにプラグ接続することにより電力供給し得、および/または電池電力で動作し得る。いくつかの実施形態では、電池は、再充電可能である。

【0168】

いくつかの実施形態では、ホルダーは、容器が適切に収容されたかを検出するためにボタンまたは他のセンサーを含む。いくつかの場合、デバイスは、ホルダー内に容器を検出するまで動作しないであろう。

40

【0169】

いくつかの実施形態では、デバイスは、例えば、Wi-Fi、USB、または他の接続を介してコンピューターまたはネットワークに接続し得る。この接続は、デバイスを遠隔で維持するために、例えば、ソフトウェアのパッチング/アップグレードおよび/またはデバイスの状態および使用頻度のモニターに使用し得る。この接続はまた、データ配信にも使用し得る。例えば、デバイスにより得られたデータは、データベースおよび/またはプリンターに送信し得る。

【0170】

50

いくつかの実施形態では、デバイスは、バイアル使用頻度、振盪時間、温度および他の条件、デバイス使用頻度、分析結果、データベースまたは他のデータ記憶位置などの情報の記録および送信を行い得る。いくつかの実施形態では、デバイスからの情報をデータベースの情報と比較することにより、デバイスもしくはサンプルの異常を検出し得、および/または比較を行ってサンプルをカテゴリー化し得る。

【0171】

いくつかの実施形態では、デバイスは、処理サンプル量および/またはデバイス状態をカウントおよびモニターし得ると共に、それに応じて、サンプルなどのアイテムの再順序付けの必要性、交換を必要とするデバイス部分などをユーザーに助言し得る。

【0172】

図1は、サンプル容器のインジケータを読み取るための検出器を有するデバイスを表す例示的な概略図を示す。デバイス1は、ベース60とカバー70とを含む。いくつかの実施形態では、カバー70は、ベースに対してカバーを回転駆動することにより開けられる。いくつかの実施形態では、カバーは、完全に持ち上げてベースから取り外すことが可能である。デバイスと共に使用されるサンプル容器100は、容器内のサンプルのタイプを示唆するインジケータ110を含む。デバイスは、サンプル容器を収容および保持するためのホルダー10と、インジケータ110を読み取るための検出器30とを含む。デバイスはまた、振盪デバイス20を含む。デバイスは、制御ボタン41とディスプレイ44とを含むコントロールパネル40をさらに含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、ディスプレイ44とは別のインジケータ50をさらに含み得る。インジケータ50は、検出されたサンプルタイプを示唆するライトなどのシグナルを含み得る。

【0173】

図2に示される例示的な一実施形態では、デバイス1は、RFIDタグ112の形態のインジケータを含むサンプル容器100と共に使用される。デバイス1は、ワイヤー33によりデバイスに接続されたRFIDリーダー32を含む。サンプル容器100は、振盪アーム20に装着されたホルダー10により収容される。デバイスはまた、スタートボタン42と、キャンセルボタン43と、さらにはディスプレイ44とを備えたコントロールパネル40を含む。デバイスはまた、3つのサンプルタイプに対応する3つのライト51、52、53を有するインジケータ50を含む。デバイスが特定のサンプルタイプを検出した場合、そのサンプルタイプに対応するライトが点灯する。

【0174】

図3に示される他の例示的な実施形態では、デバイス1は、バーコード114の形態のインジケータを含むサンプル容器100と共に使用される。デバイス1は、ワイヤー35によりデバイスに接続されたバーコードリーダー34を含む。

【0175】

図4に示される他の例示的な実施形態では、デバイス1は、単一容器サイズのみを収容してより大きい容器の嵌合を許容しないサンプルホルダー10を有する。サンプルホルダー10は、所定の位置にバイアルを保持するためにキャップカバー21を有し得る。キャップカバー21は、バイアルのキャップを収容し得ると共に、締め込み、ネジ切り配置(例えば、キャップカバー21上の内ネジ部に嵌合するバイアルキャップ上の外ネジ部)、機械的インターロック、または任意の他の好適な配置によりバイアルを保持し得る。サンプルホルダー10は、ホルダー内のバイアルの移動を回避するために、かつバイアルの取出しが容易になるようにキャップの取外し後にバイアルを部分的に押し出すために、ホルダーのベースにスプリング23を有し得る。いくつかの実施形態では、ホルダー10は、より大きい容器を収容するために拡大可能であると共に、以上で考察したようにサンプルタイプを検出するためにホルダーサイズを検出可能である。

【0176】

温度センサー

いくつかの実施形態では、振盪デバイスは、UCA配合物および/またはUCA配合物の入ったバイアルの温度を測定する温度センサーを含む。いくつかの場合、デバイスは、

10

20

30

40

50

UCA 配合物またはUCA 配合物の入ったバイアルが室温またはほぼ室温であるときにのみ動作するように設定される。本明細書で用いられる室温は、18～25 および20～25 およびそれらの間のすべての温度を含めて15～30 の温度を意味する。

【0177】

容器（例えば、バイアル）

UCA 配合物は、容器（またはハウジング）内に提供し得る。いくつかの実施形態では、容器は、バイアルである。バイアルは、限定されるものではないがガラスまたはプラスチックをはじめとする任意の材料で作製し得る。ガラスは、医薬グレードのガラスであり得る。容器は、ゴムストッパーなどのストッパーでシールし得る。いくつかの実施形態では、容器は、0.5～10 mL 容器である。容器は、1～5 mL 容器または1もしくは2 mL 容器であり得る。かかる体積は、典型的には、容器に入れられる液体体積（液体充填体積という）を意味する。これは、液体充填体積よりも大きい容器の全内部体積とは対照的である。液体充填体積および内部体積の例は、次の通りである。すなわち、2.9 mL の内部体積を有するSchott 2 mL（液体充填体積）バイアル、4.5 mL の内部体積を有するSchott 3 mL（液体充填体積）バイアル、および1.2 mL の内部体積を有するWheaton 1 mL（液体充填体積）vバイアルである。

10

【0178】

本開示との関連で理解されるであろうが、容器の内部体積は、脂質配合物とガスとで占められ得る。好適な容器の例は、約3.75 mL の実内部体積を有するWheaton 2 mL ガラスバイアル（例えば、Niproからカタログ番号2702、B33BA、2 cc、13 mm、タイプI、フリントチューブバイアルとして市販されている）である。好適なストッパーの例は、Westグレイプチルライオシリコナイズストッパー（カタログ番号V50、4416/50、13 mm、WS-842）である。好適なシールの例は、Westフリップオフアルミニウムシール（カタログ番号3766、白色、13 mm、13-F-A-591）である。容器は、好ましくは、無菌であり、および/または公開PCT出願の国際公開第99/36104号パンフレットに記載されるように脂質溶液および/またはガスを導入した後で滅菌される。

20

【0179】

いくつかの実施形態では、容器は、平底バイアルなどの平底容器である。好適なバイアルは、Wheatonバイアルを含めて平底ボロシリケートバイアルを含む。いくつかの実施形態では、容器は、非平底容器またはバイアルである。いくつかの実施形態では、容器は、V底バイアルなどのV底容器である。いくつかの実施形態では、容器は、丸底バイアルなどの丸底容器である。いくつかの実施形態では、容器は、その底部表面積（または底部表面直径）がその頂部（開口）表面積（または直径）よりも小さいかまたはそれらの間の任意の直径（例えば、本体直径）よりも小さい収束壁を有する。明確さを期して、V底の容器またはバイアルは、その底部表面積がその頂部または本体の表面積のいずれかよりも有意に小さい収束壁を有する。

30

【0180】

本明細書に記載の実施形態のいくつかではバイアルが参照されるが、特に明記されていない限り、それらは、任意の好適な容器を包含するようにより広義に解釈すべきであることを理解すべきである。

40

【0181】

脂質

こうしたUCA 配合物は、1種、典型的には2種以上の脂質を含む。本明細書で用いられる場合、「脂質」または「全脂質」または「組合せ脂質」は、脂質の混合物を意味する。

【0182】

脂質は、個別の固体状態（例えば、粉末）の形態で提供し得る。代替的に、脂質は、脂質ブレンドとして提供し得る。脂質ブレンドの作製方法は、米国特許第8,084,056号明細書および公開PCT出願の国際公開第99/36104号パンフレットに記載のものを含む。脂質ブレンドは、本明細書で用いられる場合、ブレンドされて個別の粉末形

50

態の脂質の単純混合により達成可能なものよりも均一な脂質混合物を生じた2種以上の脂質を意味することが意図される。脂質ブレンドは、一般に粉末形態である。脂質ブレンドは、水性懸濁凍結乾燥プロセスまたは有機溶媒を用いた有機溶媒溶解沈殿プロセスにより作製し得る。水性懸濁凍結乾燥プロセスでは、所望の脂質は、昇温で水中に懸濁され、次いで凍結乾燥により濃縮される。

【0183】

有機溶媒溶解方法は、以下の工程を含む。

【0184】

(a) 所望の脂質(例えば、DPPA、DPPC、およびMPEG5000 DPPE)と第1の非水性溶媒系とを接触させる工程。この系は、典型的には、溶媒の組合せ、例えば、 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、トルエン/ MeOH である。好ましくは、第1の非水性溶媒は、トルエンとメタノールとの混合物である。完全溶解を達成するのに十分な温度に脂質溶液を加温することが望ましいこともある。かかる温度は、好ましくは約25~75、より好ましくは約35~65である。溶解後、非溶解異物は、熱時濾過により除去し得るか、または室温に冷却してから濾過し得る。公知の濾過方法を使用し得る(例えば、重力濾過、真空濾過、または圧力濾過)。

10

【0185】

(b) 次いで、溶液は厚いゲル/半固体に濃縮される。濃縮は、好ましくは真空蒸留により行われる。ロータリーエバポレーションなどの他の溶液濃縮方法を使用することも可能である。この工程の温度は、好ましくは約20~60、より好ましくは30~50

20

【0186】

(c) 次いで、厚いゲル/半固体は、第2の非水性溶媒中に分散される。混合物は、好ましくは周囲温度近傍(例えば、15~30)でスラリー化される。有用な第2の非水性溶媒は、濾過された溶液から脂質を沈殿させるものである。第2の非水性溶媒は、好ましくはメチルト-ブチルエーテル(MTBE)である。他のエーテルおよびアルコールを使用し得る。

【0187】

(d) 次いで、第2の非水性溶媒の添加時に生成された固体が捕集される。好ましくは、捕集された固体は、第2の非水性溶媒(例えば、MTBE)の他の部分で洗浄される。捕集は、好ましくは周囲温度で真空濾過または遠心分離により行い得る。捕集後、約20~60の温度で固体を真空乾燥させることが有利である。

30

【0188】

脂質ブレンドの生成方法に関連する米国特許第8,084,056号明細書および公開PCT出願の国際公開第99/36104号パンフレットの内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0189】

有機溶媒溶解沈殿プロセスは、有機溶媒方法を用いて得られる均一分布脂質固体を含めて米国特許第8,084,056号明細書および公開PCT出願の国際公開第99/36104号パンフレットに概説されているいくつかの理由で水性懸濁/凍結乾燥プロセスよりも好ましい。

40

【0190】

代替的に、脂質は、非水性混合物を形成するためにプロピレングリコール、グリセロール、またはプロピレングリコール/グリセロール中に一緒にまたは個別に直接溶解される個別粉末として提供し得る。

【0191】

本明細書で用いられる場合、脂質溶液は、脂質の混合物を含む溶液である。同様に、脂質配合物は、1種以上の脂質を含む配合物である。脂質は、陽イオン性、陰イオン性、または中性の脂質であり得る。脂質は、例えば、脂肪酸、フッ素化脂質、中性脂肪、ホスファチド、油、フッ素化油、グリコ脂質、界面活性剤(界面活性剤およびフルオロ界面活性

50

剤)、脂肪族アルコール、ワックス、テルペン、およびステロイドを含めて、天然、合成、または半合成のいずれかの起源であり得る。

【0192】

脂質の少なくとも1つは、リン脂質であり得るため、脂質ブレンドは、リン脂質ブレンドとして参照し得る。リン脂質は、本明細書で用いられる場合、極性(親水性)リン酸ヘッド基を有する油性(疎水性)炭化水素鎖を含有する脂肪物質である。リン脂質は、両親媒性である。それらは、自然に水性媒体中に境界および閉鎖マイクロスフェアを形成する。

【0193】

脂質は、好ましくはすべてリン脂質、好ましくは1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン(DPPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸(DPPA)、および1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジエタノールアミン(DPPE)である。DPPAおよびDPPEは、モノナトリウム塩の形態で提供し得る。

10

【0194】

いくつかの場合、脂質成分は、in vivo環境を含めて周囲環境とマイクロスフェアとの反応性を減少させて半減期を伸ばすように修飾し得る。キチン、ヒアルロン酸、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール(PEG)などのポリマーを有する脂質もこの目的に使用し得る。PEGにコンジュゲートされた脂質は、本明細書ではPEG化脂質として参照される。好ましくは、PEG化脂質は、DPPE-PEGまたはDSPE-PEGである。

20

【0195】

PEGなどのポリマーへの脂質のコンジュゲーションは、さまざまな連結または結合、例えば、限定されるものではないが、アミド結合、カルバメート結合、アミン結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、チオアミド結合、およびジスルフィド(チオエステル)結合により達成し得る。

【0196】

PEGの末端基は、限定されるものではないが、ヒドロキシ-PEG(HO-PEG)(またはその反応性誘導体)、カルボキシ-PEG(COOH-PEG)、メトキシ-PEG(MPEG)、もしくは他の低級アルキル基、例えばiso-プロポキシPEGもしくはt-ブトキシPEG、アミノPEG(NH₂PEG)、またはチオール(SH-PEG))であり得る。

30

【0197】

PEGの分子量は、約1000~約7500および約1000~約5000を含めて約500~約10000でさまざまであり得る。いくつかの重要な実施形態では、PEGの分子量は、約5000である。したがって、DPPE-PEG5000またはDSPE-PEG5000は、約5000の分子量を有するPEGポリマーに結合されたDPPEまたはDSPEを意味する。

【0198】

脂質溶液中の脂質の全量に対するPEG化脂質のパーセントは、モル基準で約2%~約20%である。種々の実施形態では、脂質の全量に対するPEG化脂質のパーセントは、5モルパーセント~約15モルパーセントである。

40

【0199】

好ましくは、脂質は、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン(DPPC)、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸のモノナトリウム塩(DPPA)、およびN-(ポリエチレングリコール5000カルバモイル)-1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジエタノールアミンのモノナトリウム塩(PEG5000-DPPE)である。ポリエチレングリコール5000カルバモイルは、メトキシポリエチレングリコール5000カルバモイルであり得る。いくつかの重要な実施形態では、脂質は、DPPA、DPPC、およびPEG5000-DPPEの1つ、2つ、または3つすべてであり得る。PEG5000-DPPE

50

は、MPEG5000-DPPEまたはHO-PEG5000-DPPEであり得る。

【0200】

Ungerらの米国特許第5,469,854号明細書に記載されるような多様な脂質を本プロセスで使用し得る。好適な脂質としては、例えば、脂肪酸、リゾ脂質、フッ素化脂質、ホスホコリン、例えば、血小板活性化因子(PAF)関連のもの(Avantipolar Lipids, Alabaster, Ala.)、例えば1-アルキル-2-アセチル-sn-グリセロ3-ホスホコリンおよび1-アルキル-2-ヒドロキシ-sn-グリセロ3-ホスホコリン、飽和および不飽和の両方の脂質のホスファチジルコリン、例えばジオレオイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジペンタデカノイルホスファチジルコリン、ジラウロイルホスファチジルコリン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン(DPPC)、ジステアロイルホスファチジルコリン(DSPC)、およびジアラキドニルホスファチジルコリン(DAPC)、ホスファチジルエタノールアミン、例えばジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、およびジステアロイルホスファチジルエタノールアミン(DSPE)、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、例えばジステアロイルホスファチジルグリセロール(DSPG)、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴ脂質、例えばスフィンゴミエリン、グリコ脂質、例えばガングリオシドGM1およびGM2、グルコ脂質、スルファチド、グリコスフィンゴ脂質、ホスファチジン酸、例えば1,2-ジパルミトイル-sn-グリセロ-3-ホスファチジン酸(DPPA)およびジステアロイルホスファチジン酸(DSPA)、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキドン酸、およびオレイン酸が挙げられる。

【0201】

他の好適な脂質としては、ホスファチジルコリン、例えばジオレシルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC)およびジステアロイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、例えばジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン(DPPE)、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、およびN-スクシニル-ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、スフィンゴ脂質、グリコ脂質、例えばガングリオシドGM1、グルコ脂質、スルファチド、グリコスフィンゴ脂質、ホスファチジン酸、例えばジパルミトイルホスファチジン酸(DPPA)、パルミチン脂肪酸、ステアリン脂肪酸、アラキドン脂肪酸、ラウリン脂肪酸、ミリスチン脂肪酸、ラウロレイン脂肪酸、抹香脂肪酸、ミリストレイン脂肪酸、パルミトレイン脂肪酸、ペトロセリン脂肪酸、オレイン脂肪酸、イソラウリン脂肪酸、イソミリスチン脂肪酸、イソパルミチン脂肪酸、イソステアリン脂肪酸、コレステロールおよびコレステロール誘導体、例えばコレステロールヘミスクシネート、コレステロールスルフェート、およびコレステリル-(4'-トリメチルアンモニオ)-ブタノエート、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸アルコール、ポリオキシエチレン脂肪酸アルコールエーテル、ポリオキシエチル化ソルピタン脂肪酸エステル、グリセロールポリエチレングリコールオキシステアレート、グリセロールポリエチレングリコールリシノレート、エトキシ化ダイズステロール、エトキシ化ヒマシ油、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン脂肪酸ポリマー、ポリオキシエチレン脂肪酸ステアレート、12-(((7'-ジエチルアミノクマリン-3-イル)-カルボニル)-メチルアミノ)-オクタデカン酸、N-[12-(((7'-ジエチルアミノ-クマリン-3-イル)-カルボニル)-メチルアミノ)オクタデカノイル]-2-アミノ-パルミチン酸、1,2-ジオレオイル-sn-グリセロール、1,2-ジパルミトイル-sn-3-スクシニルグリセロール、1,3-ジパルミトイル-2-スクシニルグリセロール、ならびに1-ヘキサデシル-2-パルミトイル-グリセロホスホエタノールアミンおよびパルミトイルホモシステイン、ラウリルトリメチルアンモニウムプロミド(ラウリル- =ドデシル-)、セチルトリメチルアンモニウムプロミド(セチル- =ヘキサデシル-)、ミリスチルトリメチルアミニウムブ

10

20

30

40

50

ロミド (ミリスチル - = テトラデシル -)、アルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、例えばアルキルが C₁₂、C₁₄、または C₁₆ アルキルであるもの、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルドデシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルヘキサデシルアンモニウムクロリド、ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムブロミド、ベンジルジメチルテトラデシルアンモニウムクロリド、セチルジメチルエチルアンモニウムブロミド、セチルジメチルエチルアンモニウムクロリド、セチルピリジニウムブロミド、セチルピリジニウムクロリド、N - [1 - (2 , 3 - ジオレオイルオキシ) - プロピル] - N , N , N - トリメチルアンモニウムクロリド (DOTMA)、1 , 2 - ジオレオイルオキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ) プロパン (DOTAP)、および 1 , 2 - ジオレオイル - 3 - (4 ' - トリメチルアンモニオ) - ブタノイル - s n - グリセロール (DOTB) が挙げられる。

10

【 0 2 0 2 】

いくつかの実施形態では、DPPA、DPPC、およびDPPEを使用する場合、それらのモルパーセントは、約 77 ~ 90 モル% DPPC、約 5 ~ 15 モル% DPPA、および約 5 ~ 15 モル% DPPE (DPPE - PEG 5000 を含む) であり得る。各脂質の好ましい比としては、実施例の部に記載のもの、例えば 6 . 0 対 53 . 5 対 40 . 5 (DPPA : DPPC : MPEG 5000 - DPPE) の重量%比または 10 対 82 対 8 (10 : 82 : 8) (DPPA : DPPC : MPEG 5000 - DPPE) のモル%比が挙げられる。

20

【 0 2 0 3 】

ガス

ガスは、好ましくは、本明細書に提供される脂質溶液に実質的に不溶である。ガスは、六フッ化硫黄またはペルフルオロカーボンガスなどの非可溶性フッ素化ガスであり得る。ペルフルオロカーボンガスの例としては、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロメタン、ペルフルオロエタン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロペンタン、ペルフルオロヘキサンが挙げられる。本発明のマイクロスフェアで使用し得るガスの例は、米国特許第 5 , 6 5 6 , 2 1 1 号明細書に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。重要な実施形態では、ガスは、ペルフルオロプロパンである。

【 0 2 0 4 】

ガスの例としては、限定されるものではないが、ヘキサフルオロアセトン、イソプロピルアセチレン、アレン、テトラフルオロアレン、三フッ化ホウ素、1 , 2 - ブタジエン、1 , 3 - ブタジエン、1 , 2 , 3 - トリクロルブタジエン、2 - フルオロ - 1 , 3 - ブタジエン、2 - メチル - 1 , 3 - ブタジエン、ヘキサフルオロ - 1 , 3 - ブタジエン、ブタジイン、1 - フルオロブタン、2 - メチルブタン、デカフルオロブタン (ペルフルオロブタン)、デカフルオロイソブタン (ペルフルオロイソブタン)、1 - ブテン、2 - ブテン、2 - メチル - 1 - ブテン、3 - メチル - 1 - ブテン、ペルフルオロ - 1 - ブテン、ペルフルオロ - 1 - ブテン、ペルフルオロ - 2 - ブテン、4 - フェニル - 3 - ブテン - 2 - オン、2 - メチル - 1 - ブテン - 3 - イン、ブチルニトレート、1 - ブチン、2 - ブチン、2 - クロロ - 1 , 1 , 1 , 4 , 4 , 4 - ヘキサフルオロ - ブチン、3 - メチル - 1 - ブチン、ペルフルオロ - 2 - ブチン、2 - プロモ - ブチルアルデヒド、硫化カルボニル、クロトノニトリル、シクロブタン、メチルシクロブタン、オクタフルオロシクロブタン (ペルフルオロシクロブタン)、ペルフルオロイソブタン、3 - クロロシクロペンテン、シクロプロパン、1 , 2 - ジメチルシクロプロパン、1 , 1 - ジメチルシクロプロパン、エチルシクロプロパン、メチルシクロプロパン、ジアセチレン、3 - エチル - 3 - メチルジアジリジン、1 , 1 , 1 - トリフルオロジアゾエタン、ジメチルアミン、ヘキサフルオロジメチルアミン、ジメチルエチルアミン、ビス - (ジメチルホスフィン) アミン、2 , 3 - ジメチル - 2 - ノルボルナン、ペルフルオロジメチルアミン、ジメチルオキシニウムクロリド、1 , 3 - ジオキソラン - 2 - オン、1 , 1 , 1 , 1 , 2 - テトラフルオロエタン、1 , 1 , 1 - トリフルオロエタン、1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエタン、1 , 1 , 2 - ト

30

40

50

リクロロ - 1, 2, 2 - トリフルオロエタン、1, 1 - ジクロロエタン、1, 1 - ジクロロ - 1, 2, 2, 2 - テトラフルオロエタン、1, 2 - ジフルオロエタン、1 - クロロ - 1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエタン、2 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン、1 - クロロ - 1, 1, 2, 2 - テトラフルオロ - エタン、2 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロエタン、クロロエタン、クロロペンタフルオロエタン、ジクロロトリフルオロエタン、フルオロエタン、ニトロペンタフルオロエタン、ニトロソペンタフルオロ - エタン、ペルフルオロエタン、ペルフルオロエチルアミン、エチルピニールエーテル、1, 1 - ジクロロエチレン、1, 1 - ジクロロ - 1, 2 - ジフルオロ - エチレン、1, 2 - ジフルオロエチレン、メタン、メタン - スルホニル - クロリド - トリフルオロ、メタン - スルホニル - フルオリド - トリフルオロ、メタン - (ペンタフルオロチオ)トリフルオロ、メタン - ブロモ - ジフルオロ - ニトロソ、メタン - ブロモ - フルオロ、メタン - ブロモ - クロロ - フルオロ、メタン - ブロモ - トリフルオロ、メタン - クロロ - ジフルオロ - ニトロ、メタン - クロロ - ジニトロ、メタン - クロロ - フルオロ、メタン - クロロ - トリフルオロ、メタン - クロロ - ジフルオロ、メタン - ジブロモ - ジフルオロ、メタン - ジクロロ - ジフルオロ、メタン - ジクロロ - フルオロ、メタン - ジフルオロ、メタン - ジフルオロ - ヨード、メタン - ジシラノ、メタン - フルオロ、メタン - ヨードメタン - ヨード - トリフルオロ、メタン - ニトロ - トリフルオ、メタン - ニトロソ - トリフルオロ、メタン - テトラフルオロ、メタン - トリクロロ - フルオロ、メタン - トリフルオロ、メタン - スルフェニルクロリド - トリフルオロ、2 - メチルブタン、メチルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルラクテート、メチルニトリット、メチルスルフィド、メチルピニールエーテル、ネオペンタン、窒素 (N_2)、亜酸化窒素、1, 2, 3 - ノナデカントリカルボン酸 - 2 - ヒドロキシトリメチルエステル、1 - ノネン - 3 - イン、酸素 (O_2)、酸素 17 ($^{17}O_2$)、1, 4 - ペンタジエン、n - ペンタン、ドデカフルオロペンタン (ペルフルオロペンタン)、テトラデカフルオロヘキサン (ペルフルオロヘキサン)、ペルフルオロイソペンタン、ペルフルオロネオペンタン、2 - ペンタノン - 4 - アミノ - 4 - メチル、1 - ペンテン、2 - ペンテン {シス}、2 - ペンテン {トランス}、1 - ペンテン - 3 - ブロモ、1 - ペンテン - ペルフルオロ、フタル酸 - テトラクロロ、ピペリジン - 2, 3, 6 - トリメチル、プロパン、プロパン - 1, 1, 1, 2, 2, 3 - ヘキサフルオロ、プロパン - 1, 2 - エポキシ、プロパン - 2, 2 - ジフルオロ、プロパン - 2 - アミノ、プロパン - 2 - クロロ、プロパン - ヘプタフルオロ - 1 - ニトロ、プロパン - ヘプタフルオロ - 1 - ニトロソ、ペルフルオロプロパン、プロペン、プロピル - 1, 1, 1, 2, 3, 3 - ヘキサフルオロ - 2, 3 - ジクロロ、プロピレン - 1 - クロロ、プロピレン - クロロ - {トランス}、プロピレン - 2 - クロロ、プロピレン - 3 - フルオロ、プロピレン - ペルフルオロ、プロピン、プロピン - 3, 3, 3 - トリフルオロ、スチレン - 3 - フルオロ、六フッ化硫黄、硫黄 (ジ) - デカフルオロ (S_2F_{10})、トルエン - 2, 4 - ジアミノ、トリフルオロアセトニトリル、トリフルオロメチルペルオキシド、トリフルオロメチルスルフィド、六フッ化タンゲステン、ビニルアセチレン、ビニルエーテル、ネオン、ヘリウム、クリプトン、キセノン (特にルビジウム富化過分極キセノンガス)、二酸化炭素、ヘリウム、および空気が挙げられる。

【0205】

フッ素化ガス (すなわち1つ以上のフッ素分子を含有するガス、例えば六フッ化硫黄)、フルオロカーボンガス (すなわちフッ素化炭素またはガスであるフッ素化ガス)、およびペルフルオロカーボンガス (すなわち完全フッ素化されたフルオロカーボンガス、例えばペルフルオロプロパンおよびペルフルオロブタン) が好ましい。

【0206】

ペルフルオロカーボンガスなどのガスは、典型的には、生成時に空気が取り込まれるため、室温においてその純粋な濃度未満で存在する。ペルフルオロプロパンの濃度は、非水性混合物とガスヘッドスペースとを含むバイアル中に存在する場合、約1気圧の圧力で約6.52 mg/mLであると予想される。他のガスの濃度は、当技術分野で公知のように、生成時に空気が取り込まれるため同様に希釈されるであろう。

10

20

30

40

50

【0207】

ペルフルトレンガスなどのガスは、空気以外のガスを提供するために、溶液を含む容器（例えば、バイアル）または溶液自体に注入またはさもなければ添加し得る。空気よりも重くないガスは、密閉容器に添加し得るが、空気よりも重いガスは、密閉容器または非密閉容器に添加し得る。

【0208】

ガス前駆体も使用し得ると共に、続いて温度変化または圧力変化のいずれかにより前駆体からガスに変換し得ることは、当業者であれば理解されるであろう。

【0209】

使用および用途

本発明は、本明細書に提供されるUCA配合物の使用方法を提供する。活性化後、UCA配合物は、*in vivo*でヒト対象もしくは非ヒト対象においてまたは*in vitro*で使用し得る。本明細書に提供される配合物は、診断もしくは治療の目的でまたは診断と治療とを組み合わせた目的で使用し得る。

【0210】

ヒト対象用のUCAとして使用する場合、配合物は、十分な数のガス充填マイクロスフェアを形成するために本明細書に記載されるように活性化される。かかるマイクロスフェアは、直接（ニードで）使用し得るか、または薬学的に許容可能な溶液をはじめとする溶液中にさらに希釈して1回以上のボラス注射または連続注入により投与し得る。投与は、典型的には静脈内注射である。次いで、その直後に画像化が実施される。画像化の用途では、心臓を対象とし得るか、または超音波画像化に対して感受性のある身体の他の領域を含み得る。画像化は、限定されるものではないが、心臓、血管、心血管系、肝臓、腎臓、および頭部をはじめとする身体の1つ以上の器官または領域の画像化であり得る。

【0211】

本発明の対象としては、ヒトおよび動物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。いくつかの場合にはヒトが好ましい。動物は、イヌおよびネコなどの伴侶動物および限定されるものではないが、ウシおよびウマなどの農業動物または受賞動物を含む。

【0212】

UCAは、有効量で投与される。有効量は、意図される*in vivo*反応および/または用途を促進または惹起する量であろう。超音波用途などの画像化用途との関連では、有効量は、対象または対象の領域の画像化を可能にする、脂質マイクロスフェアの量であり得る。

【0213】

ソフトウェアおよびハードウェア

以上で考察したように、いくつかの実施形態は、容器および/または容器の内容物の同定に基づいて異なる動作を実施するように構成されたデバイスに関する。この目的では、いくつかの実施形態に係るデバイスは、容器および/またはその内容物の同定を実施して、同定の決定後、同定に基づいて実施すべき適切な動作を決定するようにプログラムされた少なくとも1つのプロセッサを含むコンピュータシステムを含み得る。

【0214】

図5は、いくつかの実施形態に係るデバイス内に配置されたバイアルに対して1つ以上の動作を選択的に実施するプロセスのフローチャートを例示する。行為510では、デバイスに配置されたサンプルタイプの同定が決定される。本明細書に例示されている任意の好適な方法でサンプルタイプの同定を決定し得る。例えば、デバイスは、ユーザーがサンプルタイプの識別子をマニュアル入力できるようにするユーザーインターフェースを提示し得る。代替的に、デバイスは、バイアルに位置するもしくは関連付けられた1つ以上のインジケータを分析することにより、または容器の内容物の1つ以上の性質を分析することにより、サンプルタイプの同定を自動決定するように構成し得る。いくつかの実施形態では、デバイスは、最初にサンプルタイプを自動同定するように構成し得、およびかかる自動同定に失敗した場合、デバイスは、エラーメッセージを提供し得、および/または

10

20

30

40

50

サンプルタイプの同定をマニュアル入力するようにデバイスのユーザーにプロンプトで指示し得る。サンプルタイプの同定を自動でなくマニュアルで実施する実施形態では、それほど高価でないおよび/またはより簡単なデバイスが可能になり、この場合には検出器（例えば、RFIDリーダー、光学スキャナーなど）が必要でない。

【0215】

サンプルタイプを同定した後、プロセスは、行為520に進み、そこでサンプルに対して実施すべき1つ以上の動作を決定する。いくつかの実施形態では、デバイスは、特定のサンプルタイプの同定に対して実施すべき動作に関する情報を記憶するルックアップテーブル(LUT)または他のデータ構造を記憶するように構成された少なくとも1つの記憶デバイスを含み得る。例えば、第1の動作セットは、バイアルが第1のUCA配合物タイプを含有すると決定された場合に行い得ると共に、第2の動作セットは、バイアルが第2のUCA配合物タイプを含有すると決定された場合に行い得る。デバイスは、任意の数の異なる配合物タイプを有する容器またはそれに入っている物質を識別するように構成し得るが、実施形態は、この点に限定されるものではない。

10

【0216】

実施すべき動作を決定した後、プロセスは、行為530に進み、そこで、デバイスに組み込まれた少なくとも1つのプロセッサは、行為520で決定された動作を実施するようにデバイスのコンポーネントを指示する。いくつかの実施形態では、動作を実施する決定は、少なくとも部分的にはサンプルタイプの同定以外の因子に基づき得る。例えば、動作を実施すべきかどうかを決定する場合、デバイスの蓋が閉じているかまたはデバイスが特定の動作状態にあるかなどの因子を考慮し得る。少なくとも1つのプロセッサは、任意の好適な方式で決定された動作の性能を達成するためにデバイスの各種コンポーネントと通信し得る。

20

【0217】

図6は、より詳細に以下に記載される実施形態に係るRFID同定を用いてバイアル中のサンプルに対して実施すべき動作を決定するプロセスの詳細なフローチャートを例示する。図6に例示されるように、デバイスに挿入された容器にRFIDタグが存在する場合、デバイスは、RFIDタグを読み取って第1のUCA配合物タイプ(DEFINITY(登録商標))または第2のUCA配合物タイプ(DEFINITY-II)が入っている容器を同定する。同定および満足すべき他の条件に基づき、デバイスは、特定量の時間にわたって活性化される。

30

【0218】

本明細書に記載の本発明の実施形態のいずれかと組み合わせて使用し得るコンピュータシステム700の例示的な実現形態が図7に示される。コンピュータシステム800は、1つ以上のプロセッサ710と、1つ以上のコンピューター記録有形非一過性の記憶媒体(例えば、メモリー720、1つ以上の不揮発性記憶媒体730、または任意の他の好適な記憶デバイス)とを含み得る。プロセッサ710は、メモリー720および不揮発性記憶デバイス730に対するデータ書込みおよびデータ読出しを任意の好適な方式で制御し得るが、本明細書に記載の本発明の態様は、この点に限定されるものではない。本明細書に記載の機能のいずれかを実施するために、プロセッサ710は、プロセッサ710によって実行される命令を記憶する有形非一過性のコンピューター記録記憶媒体として機能し得る1つ以上のコンピューター記録記憶媒体(例えば、メモリー720)に記憶された1つ以上の命令を実施し得る。

40

【0219】

以上に記載の本発明の実施形態は、多くの方法のいずれかで実現し得る。例えば、実施形態は、ハードウェア、ソフトウェア、またはそれらの組合せを用いて実現し得る。ソフトウェアで実現する場合、ソフトウェアコードは、単一コンピューターで提供するかまたは複数のコンピューターに分配するにかかわらず、任意の好適なプロセッサまたはプロセッサの群で実行し得る。以上に記載の機能を実施する任意のコンポーネントまたはコンポーネントの群は、以上で考察された機能を制御する1つ以上のコントローラーであ

50

ると一般にみなし得ることを認識すべきである。1つ以上のコントローラーは、多くの方法で、例えば、以上に述べた機能を実施するマイクロコードまたはソフトウェアを用いてプログラムされた専用ハードウェアを用いてまたは汎用ハードウェア（例えば、1つ以上のプロセッサ）を用いて実現可能である。

【0220】

この点では、本発明の実施形態の一実現形態は、プロセッサで実行したときに本発明の実施形態の以上で考察された機能を実施するコンピュータプログラム（すなわち複数の命令）でコードされた少なくとも1つの非一過性コンピュータ記録記憶媒体（例えば、コンピュータメモリー、USBドライブ、フラッシュメモリー、コンパクトディスク、テープなど）を含むことを認識すべきである。コンピュータ記録記憶媒体は、本明細書で考察された本発明の態様を実現するために、記憶されたプログラムを任意のコンピュータ資源にロードできるようにトランスポート可能であり得る。加えて、実行時に以上で考察された機能を実施するコンピュータプログラムへの参照は、ホストコンピュータ上で実行されるアプリケーションプログラムに限定されるものではないことを認識すべきである。より正確には、コンピュータプログラムという用語は、以上で考察された本発明の態様を実現するようにプロセッサをプログラムするために利用可能な任意のタイプのコンピュータコード（例えば、ソフトウェアまたはマイクロコード）を指すものとして一般的な意味で本明細書において用いられる。

10

【0221】

本明細書に提供される主題の各種番号付き実施形態を以下に列挙する。

20

【0222】

1. UCA配合物を同定することと、
2つ以上の所定の時間から選択するデバイスを用いて、所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと
を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【0223】

2. デバイスは、所定の振盪速度で振盪する、実施形態1に記載の方法。

【0224】

3. UCA配合物を同定することと、
2つ以上の所定の振盪速度から選択するデバイスを用いて、所定の振盪速度を用いてUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと
を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

30

【0225】

4. デバイスは、所定の時間にわたって振盪する、実施形態3に記載の方法。

【0226】

5. 音波造影剤（UCA）配合物を、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する手段を用いて活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【0227】

6. 活性化に所定の時間を必要とする超音波造影剤（UCA）配合物を、非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する手段を用いて同定することと、
所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと
を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

40

【0228】

7. 手段は、2つ以上の所定の時間から選択される所定の時間で活性化することが可能である、実施形態5または6に記載の方法。

【0229】

8. 手段は、所定の振盪速度で振盪する、実施形態7に記載の方法。

【0230】

50

9. 手段は、2つ以上の所定の振盪速度から選択された所定の振盪速度で活性化することが可能である、実施形態5または6に記載の方法。

【0231】

10. 手段は、所定の時間にわたって振盪する、実施形態9に記載の方法。

【0232】

11. UCA配合物は、水性UCA配合物である、実施形態5～10のいずれか1つに記載の方法。

【0233】

12. UCA配合物は、非水性UCA配合物である、実施形態5～10のいずれか1つに記載の方法。

【0234】

13. 手段は、水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ非水性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態5～12のいずれか1つに記載の方法。

【0235】

14. 手段は、非水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ水性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態5～12のいずれか1つに記載の方法。

【0236】

15. 容器は、バイアルである、実施形態13または14に記載の方法。

【0237】

16. 手段は、独特な識別子に基づいて非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する、実施形態5～15のいずれか1つに記載の方法。

【0238】

17. 手段は、検出器を含む、実施形態5～16のいずれか1つに記載の方法。

【0239】

18. 検出器は、RFIDリーダーであり、かつUCA配合物は、RFIDタグ/ラベルを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはそれでラベル付けされた容器に収容される、実施形態17に記載の方法。

【0240】

19. 検出器は、バーコードスキャナーであり、かつUCA配合物は、バーコードを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはラベル付けされた容器に収容される、実施形態17に記載の方法。

【0241】

20. 検出器は、カラーสキャナーであり、かつUCA配合物は、着色ラベルを含む容器に収容される、実施形態17に記載の方法。

【0242】

21. 手段は、UCA配合物を含む容器に往復運動、回転運動、または8の字運動を付与する、実施形態5～17のいずれか1つに記載の方法。

【0243】

22. 所定の時間は、UCA配合物が水性UCA配合物であるときに約45秒間であり、かつUCA配合物が非水性UCA配合物であるときに60～120秒間または約75秒間である、実施形態5～8および11～21のいずれか1つに記載の方法。

【0244】

23. 手段は、振盪デバイスである、実施形態5～22のいずれか1つに記載の方法。

【0245】

24. 活性化に所定の時間を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を含むラベル付き容器を同定することと、

UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

10

20

30

40

50

振盪デバイスは、ラベル付き容器を同定するためにおよび/またはUCA配合物を活性化するために使用され、振盪デバイスは、検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または容器の同一性に基づいて所定の時間を自動的に選択する能力を有する、方法。

【0246】

25. 所定の振盪速度で活性化を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を含むラベル付き容器を同定することと、

所定の振盪速度でUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

振盪デバイスは、ラベル付き容器を同定するためにおよび/またはUCA配合物を活性化するために使用され、振盪デバイスは、検出器を含み、かつ所定の振盪速度に設定されるか、または容器の同一性に基づいて所定の振盪速度を自動的に選択する能力を有する、方法。

10

【0247】

26. ラベル付き容器は、独特な識別子でラベル付けされている、実施形態24または25に記載の方法。

【0248】

27. 検出器は、RFIDリーダーであり、かつラベル付き容器は、RFIDタグ/ラベルを含む、実施形態24~26のいずれか1つに記載の方法。

【0249】

28. 検出器は、バーコードスキャナーであり、かつラベル付き容器は、バーコードを含む、実施形態24~26のいずれか1つに記載の方法。

20

【0250】

29. 検出器は、カラーズキャナーであり、かつラベル付き容器は、着色ラベルを含む、実施形態24~26のいずれか1つに記載の方法。

【0251】

30. ラベル付き容器は、ラベル付きバイアルである、実施形態24~29のいずれか1つに記載の方法。

【0252】

31. 振盪デバイスは、所定の振盪速度で振盪する、実施形態24および26~30のいずれか1つに記載の方法。

30

【0253】

32. 所定の振盪速度は、4000~4800運動/分または4100~4700運動/分の範囲内である、実施形態25~31のいずれか1つに記載の方法。

【0254】

33. 振盪デバイスは、所定の時間にわたって振盪する、実施形態25~32のいずれか1つに記載の方法。

【0255】

34. UCA配合物は、水性UCA配合物である、実施形態24~33のいずれか1つに記載の方法。

【0256】

35. 所定の時間は、約45秒間である、実施形態25~34のいずれか1つに記載の方法。

40

【0257】

36. UCA配合物は、非水性UCA配合物である、実施形態24~33のいずれか1つに記載の方法。

【0258】

37. 所定の時間は、60~120秒間の範囲内または約75秒間である、実施形態25~33および36のいずれか1つに記載の方法。

【0259】

38. 振盪デバイスは、水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ非水

50

性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態24～37のいずれか1つに記載の方法。

【0260】

39．振盪デバイスは、非水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ水性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態24～37のいずれか1つに記載の方法。

【0261】

40．少なくとも2つの異なる所定の時間にわたって活性化するように設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間からUCA配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、所定の時間にわたってUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

10

【0262】

41．振盪デバイスは、所定の振盪速度で振盪する、実施形態40に記載の方法。

【0263】

42．2つ以上の異なる所定の振盪速度で活性化するように設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の振盪速度からUCA配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、所定の振盪速度でUCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【0264】

43．振盪デバイスは、所定の時間にわたって振盪する、実施形態42に記載の方法。

20

【0265】

44．所定の時間にわたってまたは所定の振盪速度で活性化を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を同定することをさらに含み、任意選択的に、UCA配合物は、振盪デバイスを用いて同定および活性化される、実施形態40～43のいずれか1つに記載の方法。

【0266】

45．UCA配合物は、水性UCA配合物である、実施形態40～44のいずれか1つに記載の方法。

【0267】

46．UCA配合物は、非水性UCA配合物である、実施形態40～44のいずれか1つに記載の方法。

30

【0268】

47．振盪デバイスは、水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ非水性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態40～46のいずれか1つに記載の方法。

【0269】

48．振盪デバイスは、非水性UCA配合物を含む容器を保持することができ、かつ水性UCA配合物を含む容器を保持することができない第1のホルダーを含む、実施形態40～46のいずれか1つに記載の方法。

40

【0270】

49．容器は、バイアルである、実施形態47または48に記載の方法。

【0271】

50．振盪デバイスは、独特な識別子に基づいて非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別する、実施形態40～46のいずれか1つに記載の方法。

【0272】

51．振盪デバイスは、検出器を含む、実施形態41～50のいずれか1つに記載の方法。

【0273】

52．検出器は、RFIDリーダーであり、かつUCA配合物は、RFIDタグ/ラベ

50

ルを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはそれでラベル付けされた容器に収容される、実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 7 4 】

5 3 . 検出器は、バーコードスキャナーであり、かつ U C A 配合物は、バーコードを含むか、それが入っているか、またはそれに関連付けられたもしくはラベル付けされた容器に収容される、実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 7 5 】

5 4 . 検出器は、カラー スキャナーであり、かつ U C A 配合物は、着色ラベルを含む容器に収容される、実施形態 5 1 に記載の方法。

【 0 2 7 6 】

5 5 . 振盪デバイスは、U C A 配合物を含む容器に往復運動、回転運動、または 8 の字運動を付与する、実施形態 4 0 ~ 5 4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 7 】

5 6 . 所定の時間は、U C A 配合物が水性 U C A 配合物であるときに約 4 5 秒間であり、かつ U C A 配合物が非水性 U C A 配合物であるときに 6 0 ~ 1 2 0 秒間または約 7 5 秒間である、実施形態 4 0 、 4 1 、 および 4 4 ~ 5 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 8 】

5 7 . 所定の振盪速度は、4 0 0 0 ~ 4 8 0 0 運動 / 分または 4 1 0 0 ~ 4 7 0 0 運動 / 分の範囲内である、実施形態 4 2 ~ 5 5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 2 7 9 】

5 8 . 活性化に所定の時間を必要とする非水性超音波造影剤 (U C A) 配合物を同定することと、

所定の時間にわたって U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと

を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【 0 2 8 0 】

5 9 . U C A 配合物は、所定の時間にわたって活性化するように設定されるか、または所定の時間を U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定および活性化される、実施形態 5 8 に記載の方法。

【 0 2 8 1 】

6 0 . 所定の時間は、約 7 5 秒間である、実施形態 5 8 または 5 9 に記載の方法。

【 0 2 8 2 】

6 1 . 所定の第 1 の時間にわたって活性化を必要とする非水性超音波造影剤 (U C A) 配合物を同定することと、

少なくとも 2 つの異なる所定の時間から第 1 の所定の時間を U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて振盪することにより、前記 U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと

を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【 0 2 8 3 】

6 2 . 少なくとも 2 つの異なる所定の時間は、約 4 5 秒間および約 7 5 秒間である、実施形態 6 1 に記載の方法。

【 0 2 8 4 】

6 3 . 所定の第 1 の振盪速度で活性化を必要とする非水性超音波造影剤 (U C A) 配合物を同定することと、

少なくとも 2 つの異なる所定の振盪速度から第 1 の所定の振盪速度を U C A 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて振盪することにより、前記 U C A 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと

を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【 0 2 8 5 】

6 4 . 非水性 U C A 配合物は、そのハウジングに基づいて同定される、実施形態 6 3 に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【0286】

65．ハウジングは、バイアルである、実施形態64に記載の方法。

【0287】

66．方法は、自動化される、実施形態61～65のいずれか1つに記載の方法。

【0288】

67．振盪デバイスは、往復運動を用いて非水性UCA配合物を振盪する、実施形態61～66のいずれか1つに記載の方法。

【0289】

68．振盪デバイスは、検出器を含む、実施形態61～67のいずれか1つに記載の方法。 10

【0290】

69．検出器は、RFIDリーダーであり、かつ非水性UCA配合物は、RFIDタグ/ラベルでラベル付けされるかまたはRFIDタグ/ラベルを含む、実施形態68に記載の方法。

【0291】

70．検出器は、バーコードスキャナーであり、かつ非水性UCA配合物は、バーコードでラベル付けされる、実施形態68に記載の方法。

【0292】

71．検出器は、カラーキャナーであり、かつ非水性UCA配合物は、着色インジケーターでラベル付けされる、実施形態68に記載の方法。 20

【0293】

72．着色インジケーターは、着色ラベルを含む、実施形態71に記載の方法。

【0294】

73．着色インジケーターは、着色キャップを含む、実施形態71に記載の方法。

【0295】

74．UCA配合物を同定し、かつそれに基づいて活性化時間を自動で選択する振盪デバイスを用いて超音波造影剤(UCA)配合物を活性化することを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

UCA配合物は、UCA配合物を収容するバイアルの形状またはサイズ以外の独特な識別子に基づいて同定される、方法。 30

【0296】

75．第1の超音波造影剤(UCA)配合物を、第2のUCA配合物を含む容器から第1のUCA配合物を含む容器を識別し得る振盪デバイスを用いて活性化する方法。

【0297】

76．所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を含むラベル付きバイアルを同定することと、

所定の時間に設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間をバイアルの同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと

を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。 40

【0298】

77．所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を含む容器を同定することと、

検出器を含み、かつ所定の時間に設定されるか、または少なくとも2つの異なる所定の時間から第1の所定の時間を容器の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて、UCA配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することとを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【0299】

78．UCA配合物は、水性UCA配合物である、実施形態77に記載の方法。 50

【 0 3 0 0 】

79. UCA 配合物は、非水性UCA 配合物である、実施形態77に記載の方法。

【 0 3 0 1 】

80. 少なくとも2つの異なる所定の時間は、約45秒間および約75秒間である、実施形態77～79のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 0 2 】

81. 第1の容器は、第1の時間にわたって振盪され、かつ第2の容器は、第2の異なる時間にわたって振盪され、任意選択的に、第1の時間が第2の時間よりも短いことを条件として、方法は、第1の容器および第2の容器から実質的に類似のガス充填マイクロスフェアを生成する、実施形態77～80のいずれか1つに記載の方法。

10

【 0 3 0 3 】

82. 容器は、ラベル付き容器である、実施形態77～81のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 0 4 】

83. 容器は、バイアルである、実施形態77～82のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 0 5 】

84. 方法は、自動化される、実施形態77～83のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 0 6 】

85. 活性化に所定の時間を必要とする水性超音波造影剤(UCA)配合物を、非水性UCA 配合物から水性UCA 配合物を識別するデバイスを用いて同定することと、
所定の時間にわたって水性UCA 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと
を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

20

【 0 3 0 7 】

86. 活性化に所定の時間を必要とする超音波造影剤(UCA)配合物を同定することと、
所定の時間にわたってUCA 配合物を活性化してガス充填マイクロスフェアを形成することと
を含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法であって、

UCA 配合物は、少なくとも2つの所定の時間から所定の時間をUCA 配合物の同一性に基づいて自動的に選択する能力を有する振盪デバイスを用いて同定および活性化される、方法。

30

【 0 3 0 8 】

87. UCA 配合物は、水性UCA 配合物である、実施形態86に記載の方法。

【 0 3 0 9 】

88. UCA 配合物は、非水性UCA 配合物である、実施形態86に記載の方法。

【 0 3 1 0 】

89. 水性UCA 配合物は、非水性UCA 配合物よりも短い時間で活性化される、実施形態86～88のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 1 1 】

90. 所定の時間は、約45秒間である、実施形態86または87に記載の方法。

40

【 0 3 1 2 】

91. 所定の時間は、約75秒間である、実施形態86または88に記載の方法。

【 0 3 1 3 】

92. 所定の第1の時間にわたって活性化を必要とする超音波造影剤配合物を含むバイアルを、2つの所定の時間から第1の時間をバイアルの同一性に基づいて選択することができる振盪デバイスを用いて同定することとを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成する方法。

【 0 3 1 4 】

93. 方法は、自動化される、実施形態92に記載の方法。

50

【 0 3 1 5 】

94．第1のバイアルが第1の時間にわたって振盪され、かつ第2のバイアルが第2の異なる時間にわたって振盪されることを条件として、方法は、第1のバイアルと第2のバイアルとから実質的に類似のガス充填マイクロスフェアを生成する、実施形態92または93に記載の方法。

【 0 3 1 6 】

95．2つの所定の時間は、約45秒間および約75秒間である、実施形態92～94のいずれか1つに記載の方法。

【 0 3 1 7 】

96．対象を画像化する方法であって、
それを必要とする対象に、上記実施形態のいずれか1つに従って調製されたガス充填マイクロスフェアを投与することと、
超音波を用いて対象の1つ以上の画像を得ることと
を含む方法。

10

【 0 3 1 8 】

97．上記実施形態のいずれか1つに係るガス充填マイクロスフェアの形成に使用されるデバイス。

【 0 3 1 9 】

98．デバイスが使用された回数、デバイスが第1の時間にわたって振盪した回数、および/またはデバイスが第2の時間にわたって振盪した回数をカウントするカウンターをさらに含む、実施形態97に記載のデバイス。

20

【 0 3 2 0 】

99．超音波造影剤（UCA）配合物を活性化し、かつ非水性UCA配合物から水性UCA配合物を識別するデバイス。

【 0 3 2 1 】

100．非水性UCA配合物よりも短い時間にわたって水性UCA配合物を活性化する、実施形態99に記載のデバイス。

【 0 3 2 2 】

101．第1の振盪速度で水性UCA配合物を、かつ第2の振盪速度で非水性UCA配合物を活性化する、実施形態99に記載のデバイス。

30

【 0 3 2 3 】

102．ホルダーと、
ホルダーを振盪するための手段であって、ホルダーは、異なる所定の時間にわたり、超音波造影剤（UCA）配合物を含むバイアルを振盪する、手段と
を含む振盪デバイス。

【 0 3 2 4 】

103．ガス充填マイクロスフェアを形成するためにバイアルを振盪しなければならない所定の時間を自動同定するための手段をさらに含む、実施形態102に記載の振盪デバイス。

【 0 3 2 5 】

104．ホルダー内に存在する場合にバイアルに往復運動を付与する、実施形態102または103に記載の振盪デバイス。

40

【 0 3 2 6 】

105．第1の所定の時間は、約45秒間である、実施形態102～104のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【 0 3 2 7 】

106．第2の所定の時間は、約75秒間である、実施形態102～105のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【 0 3 2 8 】

107．バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪する

50

ことにより、第1のRFIDラベルに应答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のRFIDラベルに应答するRFIDリーダーを含み、第1および第2の時間は、異なる、実施形態102～106のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【0329】

108．バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第1のマイクロチップに应答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のマイクロチップに应答するマイクロチップリーダーを含む、実施形態102～107のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【0330】

109．バイアルを同定するための手段は、第1の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第1のバーコードに应答し、かつ第2の時間にわたってバイアルを振盪することにより、第2のバーコードに应答するバーコードスキャナーを含む、実施形態102～108のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【0331】

110．RFIDラベル、マイクロチップ、またはバーコードは、バイアルに存在する、実施形態107～109のいずれか1項に記載の振盪デバイス。

【0332】

111．UCA配合物は、非水性UCA配合物である、実施形態102～110のいずれか1項に記載の振盪デバイス。

【0333】

112．各バイアルは、超音波造影剤（UCA）配合物を含む第1のバイアルおよび第2のバイアルを同定および識別することができる同定手段と、バイアルの同定に基づいて少なくとも2つの異なる所定の時間の1つのみにわたって振盪することができる自動振盪手段とを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成するための振盪デバイス。

【0334】

113．少なくとも2つの異なる所定の時間は、約45秒間および約75秒間である、実施形態112の振盪デバイス。

【0335】

114．同定手段は、RFIDリーダー、マイクロチップリーダー、またはバーコードスキャナーを含む、実施形態112または113に記載の振盪デバイス。

【0336】

115．第1のバイアルおよび第2のバイアルであって、各バイアルは、超音波造影剤（UCA）配合物を含む、第1のバイアルおよび第2のバイアルを同定および識別することができるホルダーと、第1のバイアルまたは第2のバイアルが同定されるどうかに基づき、2つの所定の時間の1つにわたり、ホルダー内でバイアルを振盪するための自動化手段とを含む、ガス充填マイクロスフェアを形成するための振盪デバイス。

【0337】

116．ホルダー内に存在する場合にバイアルに往復運動を付与する、実施形態115に記載の振盪デバイス。

【0338】

117．ホルダーは、第1のバイアルが存在するときに第1の構成を仮定し、かつ第2のバイアルが存在するときに第2の構成を仮定し、第1の構成は、第1のバイアルの存在を表し、かつ第2の構成は、第2のバイアルの存在を表す、実施形態115または116に記載の振盪デバイス。

【0339】

118．第1の所定の時間は、約45秒間である、実施形態115～117のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

【0340】

119．第2の所定の時間は、約75秒間である、実施形態115～118のいずれか1つに記載の振盪デバイス。

10

20

30

40

50

【 0 3 4 1 】

1 2 0 . ホルダーは、RFIDリーダー、マイクロチップリーダー、またはバーコードスキャナーを含む、実施形態 1 1 5 ~ 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の振盪デバイス。

【 0 3 4 2 】

1 2 1 . 振盪デバイスが使用された回数、振盪デバイスが第 1 の時間にわたって振盪した回数、および/または振盪デバイスが第 2 の時間にわたって振盪した回数をカウントするカウンターをさらに含む、上記実施形態のいずれか 1 つに記載のデバイスまたは振盪デバイス。

【 0 3 4 3 】

1 2 2 . 超音波造影剤 (UCA) 配合物を含むバイアルを同定することができるホルダーと、

ホルダーを振盪するための手段と
を含む振盪デバイスであって、ホルダーは、ガス充填マイクロスフェアを形成するために、バイアルの同一性にに基づき、所定の時間のみにわたって振盪することができる、振盪デバイス。

【 0 3 4 4 】

1 2 3 . ホルダーと、

ホルダーを振盪するための手段であって、ホルダーは、所定の時間のみにわたって振盪することができる、手段と、

ホルダー内に存在する場合に超音波造影剤 (UCA) 配合物を含むバイアルを同定し、かつその後、ガス充填マイクロスフェアを形成するために、同定されたバイアルを所定の時間にわたって振盪するための手段と

を含む振盪デバイスであって、バイアルを同定するための手段は、RFIDリーダー、マイクロチップリーダー、またはバーコードスキャナーを含む、振盪デバイス。

【 0 3 4 5 】

1 2 4 . 超音波造影剤 (UCA) 配合物の活性化に関する説明書を添えて実施形態 9 7 ~ 1 2 3 のいずれか 1 つに記載のデバイスまたは振盪デバイスを含むキット。

【 0 3 4 6 】

1 2 5 . (UCA) 配合物を含むバイアルをさらに含む、実施形態 1 2 4 に記載のキット。

【 0 3 4 7 】

1 2 6 . UCA 配合物は、非水性UCA配合物である、実施形態 1 2 4 または 1 2 5 に記載のキット。

【 0 3 4 8 】

1 2 7 . 振盪デバイスの少なくとも 1 つのプロセッサによって実行されたときに方法を実施する複数の命令でプログラムされた非一過性のコンピューター記録媒体であって、方法は、

振盪デバイスのホルダー内に挿入された超音波造影剤 (UCA) 配合物を含むバイアル中のサンプルタイプの同定に少なくとも部分的に基づき、実施すべき少なくとも 1 つの動作を決定することと、

少なくとも部分的に同定に基づき、決定された少なくとも 1 つの動作を実施するように振盪デバイスに指示することと

を含む、非一過性のコンピューター記録媒体。

【 0 3 4 9 】

1 2 8 . ホルダー内に挿入された超音波造影剤 (UCA) 配合物を含むバイアル中のサンプルのタイプを同定するように構成されたホルダーと、

複数のサンプルタイプのそれぞれに対して実施すべき 1 つ以上の動作を同定する少なくとも 1 つのデータ構造を記憶するように構成された少なくとも 1 つの記憶デバイスと、

同定されたサンプルタイプに基づき、少なくとも 1 つのデータ構造にアクセスして、バイアルで実施すべき 1 つ以上の動作を決定するようにプログラムされた少なくとも 1 つの

10

20

30

40

50

プロセッサと、

少なくとも1つのプロセッサによって決定された1つ以上の動作を実施するように構成された少なくとも1つのコンポーネントとを含む振盪デバイス。

【実施例】

【0350】

実施例 1

VIALMIX (登録商標) を用いて PFP / 脂質溶液の機械的振盪 (米国特許第 6, 039, 557 号明細書 (その内容は、参照により本出願に組み込まれる) に記載されており、本プロセスで使用され得る) を行って、市販の FDA 承認水性系 UCA 配合物 DEFINITY (登録商標) (Lantheus Medical Imaging, Inc.) を活性形態にした (「活性化」)。この結果、脂質マイクロスフェア中にガスが取り込まれて活性生成物を生じる (DEFINITY (登録商標) 処方情報を参照されたい)。DEFINITY (登録商標) の最適 VIALMIX (登録商標) 活性化によりガス充填マイクロスフェアが一貫して生成され、生理食塩水で希釈すると、1 および 80 ミクロンの下側および上側カットオフを有する粒子サイザー (Malvern FPIA-3000 Sysmex) を用いて数およびサイズ分布を分析することが可能である。

【0351】

この実験では、DEFINITY (登録商標) は、異なる時間で活性化し、DEFINITY-II は、75 秒間で活性化し、マイクロスフェアの平均直径および濃度に及ぼす影響を分析した。

【0352】

水性系 UCA 配合物 (DEFINITY (登録商標)) が入っているかまたは非水性 UCA 配合物 (DEFINITY-II) が入っているバイアル (Nipro Glass Americas, Nipro、カタログ番号 2702, B33BA、2cc、13mm、I 型、フロントチューブバイアル) を VIALMIX (登録商標) で活性化した。形成されたマイクロスフェアを生理食塩水で希釈して、1 および 80 ミクロンの下側および上側カットオフを有する粒子サイザー (Malvern FPIA-3000 Sysmex) を用いて数およびサイズ分布に関して再構成後に分析した。最適マイクロスフェア数および均等な直径を達成する活性化時間は、2つの製品で異なっていた。推奨 45 sec 振盪に対してより長い時間 (75 sec) で DEFINITY (登録商標) を活性化したところ、マイクロスフェア数は、顕著に減少したが、平均直径は類似していた。(表 1 および 2 を参照されたい)。

【0353】

【表 1】

表 1. 異なる活性化時間を有する DEFINITY®

バイアル #	DEFINITY® @ 45 sec 活性化		DEFINITY® @ 75 sec 活性化	
	平均直径 (µm)	数/mL x 10 ⁹	平均直径 (µm)	数/mL 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
平均	1.37	2.54	1.49	0.85

10

20

30

40

50

【 0 3 5 4 】

【 表 2 】

表 2. DEFINITY-II

DEFINITY-II @75 sec 活性化		
バイアル #	平均直径 (μm)	数/mL x 10 ⁹
1	1.55	4.95
2	1.49	5.05
3	1.48	4.74
平均	1.51	4.91

10

【 0 3 5 5 】

実施例 2

VIALMIX (登録商標) を改変することにより、A) 適切なRFIDタグ付き水系UCA配合物 (DEFINITY (登録商標)) を有するバイアル、B) 適切なRFIDタグ付き非水系UCA配合物 (DEFINITY - II) を有するバイアル、またはC) タグなしもしくは誤ったタグ付きのバイアルを区別して適正な振盪時間で活性化可能なデバイスを作製した。図 2 には、デバイスのフロントパネルを示す図が描かれている。次のパラグラフに記載の操作は、バイアルホルダーにごく近接したデバイスカバーの内側に取り付けられたRFIDタグリーダーをATmega 328Pマイクロコントローラーと組み合わせて用いて、ホルダー内のバイアル上のRFIDタグを読み取ると共に、認識された独特な識別子 (UID) ナンバーを用いてタグの存在または不在に基づいてデバイスの操作をイネーブルにするかまたは禁止するかのいずれかにより行った。使用したRFIDリーダーには、ISO / IEC 14443 A規格に適合するMFR C522集積回路が組み込まれている。使用したタグは、13.56 MHzで動作する自己固着性50 × 15 mmラベルの形態の「MIFARE Ultralite」である。

20

30

【 0 3 5 6 】

DEFINITY (登録商標) (またはDEFINITY - II) のバイアルを活性化するために、最初にリアパネルのロッカースイッチを用いてデバイスをオンにし、カバーを開け、VIALMIX (登録商標) 操作指示書に明記された通りバイアルをバイアルホルダーに取り付ける。RFIDリーダーによる適切なタグの同定と組み合わせてカバーを閉じることによってのみ振盪機の「スタート」が可能になるように、RFIDタグリーダーをVIALMIX (登録商標) 配線に組み込む。DEFINITY (登録商標) に関連付けられたUIDを有するタグが検出された場合、「DEFINITY (登録商標)」と表示された緑色フロントパネルLEDが点灯し、フロントパネルの「スタート」ボタンを押すと標準的な45秒間の活性化が開始される。DEFINITY - IIに関連付けられたUIDを有するタグが検出された場合、「DEFINITY - II」と表示された緑色フロントパネルLEDが点灯し、フロントパネルの「スタート」ボタンを押すと合計75秒間 (標準的な45秒間、それに続く追加の30秒間の活性化時間) の活性化が開始される。認識されないUIDを有するISO 14443 A適合RFIDタグが同定された場合、「その他」と表示された赤色LEDが点灯し、フロントパネル上の「スタート」ボタンを押しても活性化は開始されない。ISO 14443 A適合RFIDタグが存在しない場合、LEDは点灯せず、フロントパネル上の「スタート」ボタンをもう一度押しても活性化は開始されない。

40

50

【0357】

以上のシーケンスは、マイクロコントローラーによりDEFINITY（登録商標）に対応すると認識されたISO14443A適合RFIDタグを有するDEFINITY（登録商標）のバイアルの実験で使用した。バイアルをホルダーに入れてカバーを閉じると、「DEFINITY（登録商標）」LEDが点灯し、バイアルが活性化された。Malvern FPIA-3000 Sysmexによる粒子サイズ測定を用いた後続の分析では、マイクロスフェアのサイズスペクトルおよび全バブル濃度は、活性化DEFINITY（登録商標）の規格限界内であることが実証された（表3参照）。同様に、マイクロコントローラーによりDEFINITY-IIに対応すると認識されたISO14443A適合RFIDタグを有するDEFINITY-IIのバイアルで実験を実施した。バイアルをホルダーに入れてカバーを閉じると、「DEFINITY-II」LEDが点灯し、バイアルが活性化された。非水性造影剤は、0.9%生理食塩水で再構成してから、Malvern FPIA-3000 Sysmexを用いて粒子の数およびサイズを分析した。試験では、適切なRFIDタグを有するDEFINITY（登録商標）およびDEFINITY-IIは、両方とも活性化可能であることが実証された。マイクロスフェアサイズは、DEFINITY（登録商標）に非常に類似しており、全マイクロスフェア数は、約1.8倍であった。

【0358】

【表3】

表3. RFIDを有するDEFINITY®バイアル中

バイアル #	DEFINITY® @ 45 sec 活性化		DEFINITY-II @ 75 sec 活性化	
	平均直径 (μm)	数/mL x 10 ⁹	平均直径 (μm)	数/mL x 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
平均	1.37	2.29	1.54	4.15

【0359】

RFIDタグ付きラベルバイアルを伴ったRFID認識改変VIALMIX（登録商標）の正面図が図2に例示される。

【0360】

RFID認識能力を提供するために使用したソフトウェアの例：

【数1】

/*

* これは、振盪デバイスによりHF(すなわちMifare)RFIDラベルを読み取って、DEFINITY®、DEFINITY-II(DGII)、および否定/無効のRFIDタグの識別を可能にすることが意図される。

* この実証のためにのみ、それは、DEFINITY®またはDGIIのいずれかに対して適切なLEDを点灯し活性化の進行を可能にする。非認識であるが可読であるRFIDタグの場合、それは赤色LEDを点灯し、活性化をブロックする。否定/未承認RFIDタグの場合、それはなんらLEDを点灯させず、活性化をブロックする。

* それは「DumpInfo.ino」と呼ばれるMFRC522ライブラリー例から誘導した。さらなる詳細については、ウェブサイト [github.com](https://github.com/miguelbalboa/rfid)、[miguelbalboa](https://github.com/miguelbalboa/rfid)、[rfid](https://github.com/miguelbalboa/rfid)、および他の例を参照されたい。

10

* Arduino SPIインターフェースでMFRC522ベースのRFIDリーダーを用いてPICC(すなわち:RFIDタグまたはカード)からデータをいかに読み取るかを示す例示的スケッチ/プログラム。

*

* ArduinoモジュールとMFRC522モジュールとを接続する場合(以下のピンレイアウトを参照されたい)、この

* スケッチをArduino IDEにロードし、次いでペリファイコンパイルし、そしてそれをアップロードする。

* アウトプットを見るには、IDEのシリアルモニターのツールを使用する(Ctrl+Shift+Mをヒットする)。

* MFRC522リーダー/PCDの読取り距離にPICC(すなわち:RFIDタグまたはカード)を提示すると、シリアル

* アウトプットは、ID/UID、タイプ、

および

* 読取り可能な任意のデータブロックを示すであろう。注:読取り距離からPICCをあまりにも早く取り出すと、

* 「通信タイムアウト」のメッセージが現れることがある。

*

* リーダーがサポートしてくれるのであれば、このスケッチ/プログラムは、PICCが提示したすべてを読み取るで

* であろう(すなわち、複数のタグの読取り)。したがって、2つ以上のPICCを互いに重ねてリーダーに提示すると、

* 最初に第1のPICCのすべての詳細がアウトプットされ、その後、次のPICCのものがアウトプットされるであろう。

* すべてのデータブロックがダンプされるので、これにはある程度の時間がかかる可能性があり、したがって、

* 完了するまでPICCを読取り距離に保持することに留意されたい。

*

* 使用した典型的なピンレイアウト:

*

	MFRC522	Arduino	Arduino	Arduino	Arduino
Arduino					
* リーダー/PCD	Uno	Mega	Nano v3		
Leonardo/Micro	Pro Micro				
* 信号	ピン	ピン	ピン	ピン	ピン

30

ピン

*

(振盪デバイス用)

【数 2】

40

50

```

* -----
-----
* RST/リセット   RST           9           5           D9           リセット/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
*
* Pins used for other functions:
* Pin D1: not used
* Pin D2: Activate green " DEFINITY® " LED
* Pin D3: Activate green "DEFINITY-II" LED
* Pin D4: Activate red "Other" LED
* Pin D5: Control relay to send cover open/closed signal to shaking device
PCB
* Pin D6: Read cover open/closed microswitch
* Pin D7: Read front panel START button
* Pin D8: Read front panel CANCEL button
* Pins D9 - D13 used for RFID reader communication, see table above using
column for "Arduinon Nano V3"
* Pin A3: Control relay to send "Start" signal to shaking device PCB
* Pin A2: Control relay to send "Cancel" signal to shaking device PCB
*/

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

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

MFRC522 mfrc522(SS_PIN, RST_PIN); // Create MFRC522 instance
// constants - pin numbers :
const int DLEDPin   = 2;        // the number of the green " DEFINITY®"
LED pin
const int DGIILEDPin = 3;        // the number of the green "DEFINITY-II
Gen II" LED pin
const int RedLEDPin = 4;        // the number of the red "unrecognized"
LED pin
const int CoverRelayPin = 5;     // the number of the Relay pin
const int CoverSwitchPin = 6;    // the number of pin connected to cover
microswitch
const int STARTRelayPin = A3;    // the number of the START relay pin
const int CANCELRelayPin = A2;   // the number of the CANCEL relay pin
const int STARTButtonPin = 7;    // the number of the START button pin
const int CANCELButtonPin = 8;   // the number of the CANCEL button pin

```

【数 3】

```

// more constants - uids of recognized tags:
const int uid1[] = {0x4, 0xE1, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #1
const int uid2[] = {0x4, 0x30, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #2
const int uid3[] = {0x4, 0x7B, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #3
const int uid4[] = {0x4, 0x62, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #4
const int uid5[] = {0x4, 0x7A, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #5
const int uid6[] = {0x4, 0x61, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #6
const int uid7[] = {0x4, 0xAD, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #7
const int uid8[] = {0x4, 0x96, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #8
const int uid9[] = {0x4, 0xAC, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #9
const int uid10[] = {0x4, 0x95, 0x8E, 0xD2, 0x11, 0x20, 0x80}; //tag #10
//tag number of recognized entities

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

//-----
void setup() {
// Variables:
    mfrc522.PCD_Init();           // Init MFRC522
    ShowReaderDetails();         // Show details of PCD - MFRC522 Card Reader
    details

    // set the digital and analog pins as output or input as appropriate:
    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 Byte1;
ClearLights();
digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
CancelCondx=0;

```

【数 4】

```

//wait here while the cover is open, turning off the relay again and
again....
while (digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH){
    digitalWrite(CoverRelayPin,LOW);
}
//as soon as the cover is closed, start reading the RFID
    // Look for new cards
    if ( ! mfrc522.PICC_IsNewCardPresent()) {
        return;
    }
    // Select one of the cards
    if ( ! mfrc522.PICC_ReadCardSerial()) {
        return;
    }
    //get the second byte of the RFID's uid
    Byte1=GetByte1(mfrc522.uid.uidByte, mfrc522.uid.size);
    //get the number of the tag found (1-10), based onthat second UID byte
    TagNumFound = Get_tag_number(Byte1);
    // Perform the appropriate action for the tag Found:
    // For tags 8 and 9 (DEFINITY®) or 3 and 10 (DGII),turn on the appropriate
green LED
    // and turn on the relay
    // for all others, keep the relay off and turn on the RED LED

switch (TagNumFound) {
    case 0:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 1:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 2:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 3:
        DEFINITYGenIIITag();
        break;
    case 4:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 5:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 6:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 7:
        UnrecognizedTag();
        break;
    case 8:

```

10

20

30

40

【数 5】

50

```

    DEFINITYTag();
    break;
case 9:
    DEFINITY®Tag();
    break;
case 10:
    DEFINITYGenIITag();
    break;
}
//wait here as long as the cover is closed
while (digitalRead(CoverSwitchPin)==LOW){
}
//then immediately open the relay upon opening the cover
digitalWrite(CoverRelayPin,LOW);
ClearLights();
// Dump debug info about the card; PICC_HaltA() is automatically called
//mfrc522.PICC_DumpToSerial(&(mfrc522.uid));
//then, go back and do it again...
}
//-----
void ClearLights() {
    digitalWrite(RedLEDPin, LOW);
    digitalWrite(DGILEDPin, LOW);
    digitalWrite(DLEDPin, LOW);
}
//-----
void UnrecognizedTag() {
    digitalWrite (RedLEDPin, HIGH);
    digitalWrite (CoverRelayPin, LOW);
    return;
}
//-----
void DEFINITY®Tag() {
    digitalWrite (DLEDPin, HIGH); //turn on the green DEFINITY® LED

    //First, wait for "START" then continue if cover is closed
do {
    //wait for START button to be pushed - a LOW for the buttonPins=pressed
    while (digitalRead(STARTButtonPin)==HIGH){
    }
} while(digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH); //start shaking only if cover
switch is closed - "LOW"=closed
    digitalWrite(CoverRelayPin,HIGH);
    //Second, send the "START" signal to the shaking device uc (hold it for
100ms)
    digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
    delay(100);
    digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);
}

```

【数 6】

```

//Third, while shaking, keep checking the "CANCEL" button and cover switch
and keep time for how long.
// Bail if the cover is opened or "CANCEL" is pressed -
// just to be sure, wait a little longer than 45 seconds
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;
  }
}
// then, we're done
return;
}
//-----
void DEFINITYGenIITag() {
  digitalWrite (DGIILEDPin,  HIGH); //turn on the green DGII LED
}
// //First, wait for "START" then continue if cover is closed
do {
  //wait for START button to be pushed - a LOW for the buttonPins=pressed
  while (digitalRead(STARTButtonPin)--HIGH){
  }
} while(digitalRead(CoverSwitchPin)==HIGH); //start shaking only if cover
switch is closed - "LOW"=closed
  digitalWrite(CoverRelayPin,HIGH);
//Second, send the "START" signal to the VIALMIX® uc (hold it for 100ms)
digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
delay(100);
digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);

//Third, while shaking, keep checking the "CANCEL" button and cover switch
and keep time for how long.
// Bail if the cover is opened or "CANCEL" is pressed -
// just to be sure, wait a little longer than 45 seconds
Time0 = millis();
while (millis()-Time0 <45500){
  if (digitalRead (CANCELButtonPin)==LOW) {
    digitalWrite(CANCELRelayPin,  HIGH);
    delay (100);
    digitalWrite(CANCELRelayPin,  LOW);
    CancelCondx=1;
    break;
  }
}

```

【数 7】

```

    if (digitalRead (CoverSwitchPin)==HIGH) {
        digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
        CancelCondx=1;
        break;
    }
}
if (CancelCondx==1) return;

//additional time for DGIE
// "open" and "close" the cover switch
digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
delay(200);
digitalWrite(CoverRelayPin, HIGH);

//press the "START" button (hold it for 100ms)
digitalWrite(STARTRelayPin, HIGH);
delay(100);
digitalWrite(STARTRelayPin, LOW);
//wait another 30 seconds
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;
    }
}
//then stop it after the 30 seconds
digitalWrite (CANCELRelayPin, HIGH);
delay (200);
digitalWrite(CANCELRelayPin, LOW);

// "open" and "close" the cover switch again to turn off beep
digitalWrite(CoverRelayPin, LOW);
delay(500);
digitalWrite(CoverRelayPin, HIGH);
return;
}

//-----
byte GetByte1(byte *buffer, byte bufferSize) {
    return buffer[1];
}

```

【数 8】

```

//-----
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() {
    // Get the MFRC522 software version
    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("");
}

```

【数 9】

```

// When 0x00 or 0xFF is returned, communication probably failed
if ((v == 0x00) || (v == 0xFF)) {
    Serial.println(F("WARNING: Communication failure, is the MFRC522
properly connected?"));
}
}

```

【 0 3 6 1 】

実施例 3

V I A L M I X (登録商標) を改変することにより、A) 適切なバーコード付き水性系 U C A 配合物 (D E F I N I T Y (登録商標)) を有するバイアル、B) 適切なバーコード付き非水性 U C A 配合物 (D E F I N I T Y - I I) を有するバイアル、または C) バーコードなしもしくは誤ったバーコードを有するバイアルを区別して適正な振盪時間で活性化可能なデバイスを作製した。図 3 には、デバイスのフロントパネルを示す図が描かれている。次のパラグラフに記載の操作は、バイアルホルダーにごく近接したバーコードスキャナーをコンピューターと組み合わせて用いて、ホルダー内のバイアル上のバーコードを読み取ると共に、認識された識別番号を用いてバーコードの存在または不在に基づいて

10

【 0 3 6 2 】

D E F I N I T Y (登録商標) または D E F I N I T Y - I I のバイアルを活性化するために、最初にリアパネルのロッカースイッチを用いてデバイスをオンにし、カバーを開け、操作指示書に明記された通りバイアルをバイアルホルダーに取り付ける。カバーを閉じることとバーコードスキャナーにより適切なバーコードラベルを同定することとの両方によってのみ振盪機の「スタート」が可能になるように、バーコードスキャナーを V I A L M I X (登録商標) 配線に組み込む。D E F I N I T Y (登録商標) に関連付けられたバーコードが検出された場合、フロントパネルの「スタート」ボタンを押して活性化を開始する。D E F I N I T Y - I I に関連付けられたバーコードが検出された場合、フロントパネルの「スタート」ボタンを押して同様に活性化を開始する。非認識識別子を有するバーコードが読み取られた場合、フロントパネルの「スタート」ボタンを押しても活性化は開始されない。同様に、バーコードが存在しない場合、フロントパネルの「スタート」ボタンを押しても活性化は開始されない。

20

【 0 3 6 3 】

バーコードラベル付き (またはタグ付き) バイアルを伴ったライン/バーコードスキャナー認識改変 V I A L M I X (登録商標) の正面図が図 3 に例示される。

30

【 0 3 6 4 】

実施例 4

V I A L M I X (登録商標) 振盪デバイス上のバイアルホルダーを改変することにより、B) 非水性 U C A 配合物 (D E F I N I T Y - I I) の入ったバイアルから A) 水性系 U C A 配合物 (D E F I N I T Y (登録商標)) の入ったバイアルを区別可能なデバイスを作製した。限定された寸法のバイアルは、保持可能であり、許容できる製品規格に合わせて振盪および活性化が可能であるが、それと同時に、より大きいバイアルは、取付け不能となるように、V I A L M I X (登録商標) デバイス上のバイアルホルダーアームを改変した。より小さいバイアル (S c h o t t , W e s t P h a r m a c e u t i c a l s 、 # 6 8 0 0 - 0 3 1 4) に適合するが、例えば、より大きい市販の D E F I N I T Y (登録商標) バイアル (N i p r o G l a s s A m e r i c a s 、 N i p r o カタログ番号 2 7 0 2 、 B 3 3 B A 、 2 c c 、 1 3 m m 、 I 型、フリントチューブバイアル) に適合しない直径を有する振盪機アームにホルダーチューブを装着するように設計することにより、バイアルの区別を達成した。バイアルホルダーを示す図は、図 4 に示される。非水性 U C A 配合物を製造し、小さい S c h o t t バイアルに充填した。ホルダー内でバイアルが移動しないようにホルダーのベースにスプリングを備えて、振盪機アーム上のホルダーチューブに容易に取り付けられたこのバイアルをキャップのネジで固定し、振盪により活性化させた。水性 U C A 配合物 (D E F I N I T Y (登録商標)) を製造し、現在市販されている N i p r o G l a s s A m e r i c a s 、 N i p r o カタログ番号 2 7 0 2 、 B 3 3 B A 、 2 c c 、 1 3 m m 、 I 型、フリントチューブバイアル内にディス Pens し

40

50

た。このバイアルの直径では、ホルダーチューブ内に取り付けできず、その活性化は防止された。追加の研究では、DEFINITY（登録商標）を製造し、より小さいSchottバイアルに充填し、ホルダーチューブ内に配置して活性化させた。Nipro Glass Americas、Niproカタログ番号2702、B33BA、2cc、13mm、I型、フリントチューブバイアル内の非水性造影剤は、ホルダーチューブ内に取り付けできなかった。

【0365】

実験研究は、改変チューブ設計の振盪アームおよび直径14.5~15mm×高さ35.0~35.3mmのバイアル（ストッパー/フリップトップクロージャーを含めて測定）を用いて、45秒間にわたるDEFINITY（登録商標）の振盪または75秒間にわたるDEFINITY-IIの振盪のいずれかで実施された。Malvern FPIA-3000 Sysmexによる粒子サイズ測定を用いた後続の分析では、適切な寸法のバイアルで製造した場合、DEFINITY（登録商標）またはDEFINITY-IIは、いずれもチューブ設計振盪アームを用いてVIAlMIX（登録商標）で活性化可能であることが実証された。前の経験に一致して、再構成後、マイクロスフェアの直径は、類似しているが、DEFINITY-IIではより多くのマイクロスフェアが形成された（表4）。

【0366】

【表4】

表4. 改変バイアルホルダー使用

バイアル #	DEFINITY® @ 45 sec 活性化		DEFINITY-II @ 75 sec 活性化	
	平均直径 (μm)	数/mL x 10 ⁹	平均直径 (μm)	数/mL 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
平均	1.39	2.13	1.48	4.38

【0367】

異なる形状および/またはサイズのバイアルを保持するように改変されたVIAlMIX（登録商標）の正面図が図4に例示される。

【0368】

実施例5

ViAlMixのACモーターをブラシレスDCモーター（Trinamic QBL 4208-100-04-025）に置き換えることにより、かつコントローラー（TMCM-1640）およびVelleman Inc.製の24ボルトDC電源を用いて活性化のスピードおよび時間を制御することにより、DEFINITY（登録商標）およびDEFINITY-IIの振盪速度を変化させるように使用可能なデバイスを開発した。この実験では、水性系UCA配合物（DEFINITY（登録商標））が入っているかまたは非水性UCA配合物（DEFINITY-II）が入っているバイアル（Nipro Glass Americas, Nipro、カタログ番号2702、B33BA、2cc、13mm、I型、フリントチューブバイアル）を異なる時間およびスピードで活性化した。形成されたマイクロスフェアを1および80ミクロンの下側および上側カットオフを有する粒子サイザー（Malvern FPIA-3000 Sysmex）を用いて数およびサイズ分布に関して再構成後に分析した。最適マイクロスフェア数および均等直径を達成する異なる振盪スピードの活性化時間は、2つの製品で異なっていた。一般的には、振盪スピードの増加によりその時間は減少した（表5および6を参照されたい）。D

DEFINITY (登録商標)と比較してDEFINITY-IIに必要とされるより長い振盪時間は、振盪スピードのわずかな増加により克服可能である。振盪スピードを増加させることにより、DEFINITY (登録商標)の振盪時間を減少させ得る。

【0369】

【表5】

表5. DEFINITY-II

RPM	活性化時間 (sec)	直径 (μm)	数/mL 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

10

【0370】

【表6】

表6. DEFINITY®

RPM	活性化時間 (sec)	直径 (μm)	数/mL x 10 ⁹
4300	45	1.45	3.39
4800	25	1.50	2.50

20

【0371】

均等物

本発明のいくつかの実施形態を本明細書に説明および例示してきたが、本明細書に記載の機能を発揮するためのかつ/または結果および/もしくは利点の1つ以上を取得するためのさまざまな他の手段および/または構造が当業者であれば容易に予想されるであろう。より一般的には、本明細書に記載のすべてのパラメーター、寸法、材料、および構成は、例示的であることが意図され、かつ実際のパラメーター、寸法、材料、および/または構成は、本発明の教示が用いられる特定の1つまたは複数の用途に依存するであろうことは当業者であれば容易に分かるであろう。当業者は、通常の実験の域を出ることなく、本明細書で説明した特定の本発明の実施形態に対する多くの均等な形態を認識するか、またはそれらを確認できるであろう。したがって、以上の実施形態は、単なる例として提示されたものであり、かつ添付の請求項およびその均等物の範囲内において、本発明の実施形態は、特定の記載および特許請求されるもの以外で実施し得るものと理解すべきである。本開示の本発明の実施形態は、本明細書に記載の各個別の特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法に関する。加えて、2つ以上のかかる特徴、システム、物品、材料、キット、および/または方法の任意の組合せは、かかる特徴、システム、物品、材料、キット、および/または方法が相互に一貫性がないとしても、本開示の本発明の範囲内に含まれる。

30

40

【0372】

すべての定義は、本明細書で定義および使用される場合、辞書の定義、参照により組み込まれる文献の定義、および/または定義された用語の通常の意味よりも優先することを理解すべきである。

【0373】

本明細書に開示される参照文献、特許、および特許出願のすべては、それぞれ引用されている主題に関して参照により組み込まれ、いくつかの場合には文献の全体が包含され得る。

50

【0374】

本明細書および特許請求の範囲で用いられる不定冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は、明らかに相反する指定がされていない限り、「少なくとも1つ」を意味するものと理解すべきである。

【0375】

本明細書および特許請求の範囲で用いられる「および/または」という語句は、そのように結合された要素の「一方または両方」、すなわち、いくつかの場合には連結して存在しかつ他の場合には分離して存在する要素を意味するものと理解すべきである。「および/または」を用いて列挙された複数の要素は、同様に解釈されるべきである。すなわち、要素の「1つ以上」は、そのように結合される。任意選択的に、具体的に特定された要素に関連するかもしれないかかわらず、「および/または」という句により具体的に特定された以外の他の要素が存在し得る。したがって、例えば、「Aおよび/またはB」という参照語は、「含む」などのオープンエンドの言語と組み合わせて用いられる場合、一実施形態では、Aのみ(任意選択的にB以外の要素を含めて)、他の実施形態では、Aのみ(任意選択的にA以外の要素を含めて)、さらに他の実施形態では、AおよびBの両方(任意選択的に他の要素を含む)などを意味し得る。

10

【0376】

本明細書および特許請求の範囲で用いられる場合、「または」は、以上に定義された「および/または」と同一の意味を有するものと理解すべきである。例えば、リスト中の分離したアイテムの場合、「または」または「および/または」は、包括的なものと解釈されるものとする。すなわち、少なくとも1つを含むが、それだけでなく、いくつかの要素または列挙された要素の2つ以上も含まれ、任意選択的に、追加の列挙されていないアイテムも含まれる。明らかに相反する指定がされている用語、例えば、「のうちの1つのみ」または「のうちの厳密に1つ」または特許請求の範囲で用いられる場合の「からなる」は、いくつかの要素または列挙された要素のうち厳密に1つの要素の包含を意味するであろう。一般的には、本明細書で用いられる「または」という用語は、「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの厳密に1つ」などのように排他性の用語が先行する場合、排他的代替物(すなわち「一方または他方ただし両方ではない」)を表すのみ解釈されるものとする。特許請求の範囲で用いられる「から本質的になる」は、特許法分野で用いられるその通常の意味を有するものとする。

20

30

【0377】

本明細書および特許請求の範囲で用いられる場合、1つ以上の要素のリストを参照する「少なくとも1つ」という語句は、要素のリスト中の任意の1つ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解すべきであるが、必ずしも、要素のリスト内に具体的に列挙されたあらゆる要素の少なくとも1つを含むとは限らず、要素のリスト中の要素の任意の組合せが除外されるとは限らない。また、この定義では、具体的に特定された要素に関連するかもしれないかかわらず、「少なくとも1つ」という語句が参照する要素のリスト内に具体的に特定された要素以外の要素が、任意選択的に存在し得ることも許容される。そのため、限定されるものではないが例として、「AおよびBの少なくとも1つ」(または均等に「AまたはBの少なくとも1つ」、または均等に「Aおよび/またはBの少なくとも1つ」)は、一実施形態では、Bが存在せずに(任意選択的にB以外の要素を含めて)、任意選択的に2つ以上のAを含めて、少なくとも1つのA、他の実施形態ではAが存在せずに(任意選択的にA以外の要素を含めて)、任意選択的に2つ以上のBを含めて、少なくとも1つのB、さらに他の実施形態では任意選択的に2つ以上のAを含めて、少なくとも1つのA、および任意選択的に2つ以上のBを含めて、少なくとも1つのB(任意選択的に他の要素を含めて)などを意味し得る。

40

【0378】

また、明らかに相反する指定がされていない限り、2つ以上の工程または行為を含む本明細書に特許請求されるいずれの方法でも、方法の工程または行為の順序は、方法の工程または行為が挙げられた順序に必ずしも限定されるとは限らないことを理解すべきである

50

。特許請求の範囲では、以上の明細書の場合と同様に、「含む」、「包含する」、「担持する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「保持する」、「構成される」などの移行句のすべては、オープンエンドであることを理解すべきである。「からなる」および「から本質的になる」という移行句のみは、米国特許庁特許審査手順マニュアル (United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures) のセクション 2111.03 に示されるように、それぞれクローズまたはセミクローズの移行句であるものとする。

【図面】

【図 1】

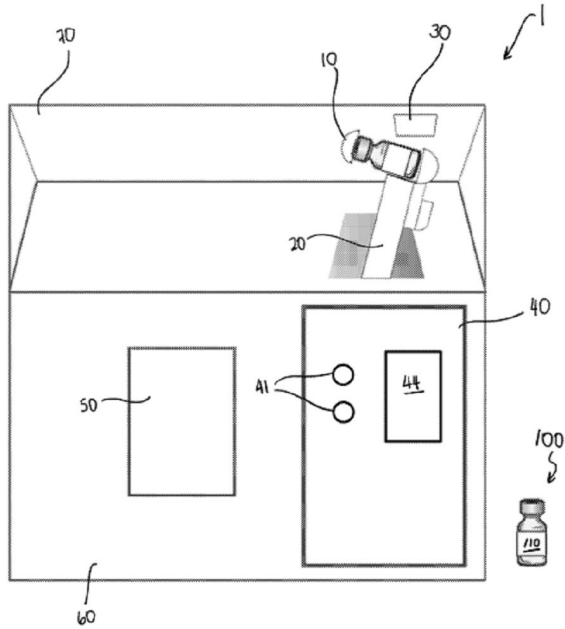


図 1

【図 2】

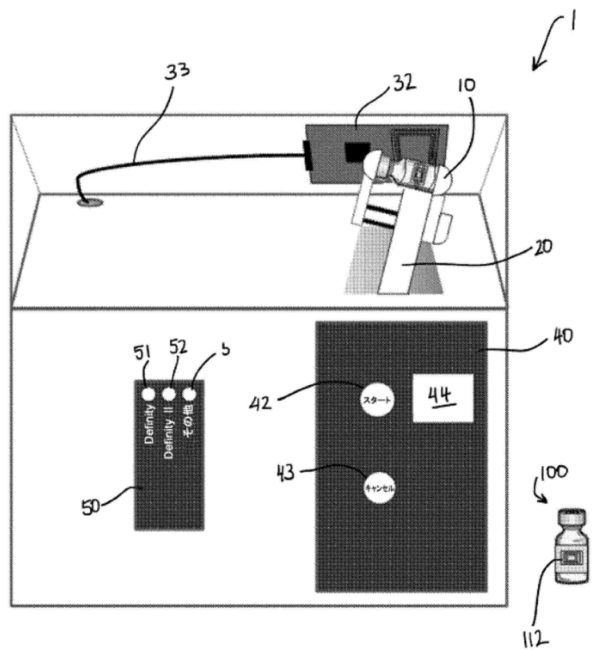


図 2

10

20

30

40

50

【 図 3 】

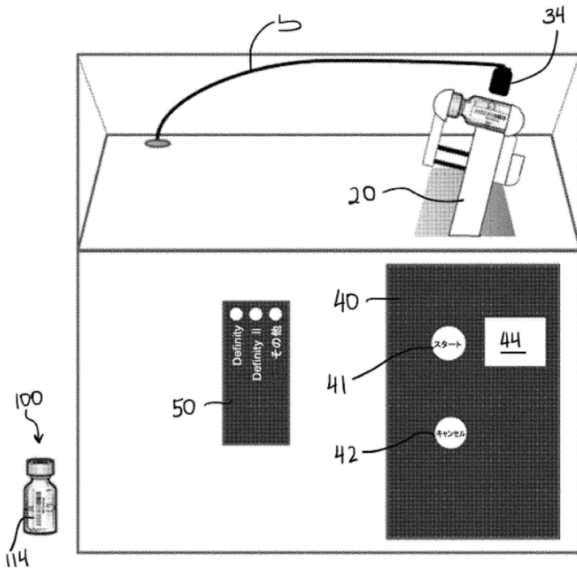


図 3

【 図 4 】

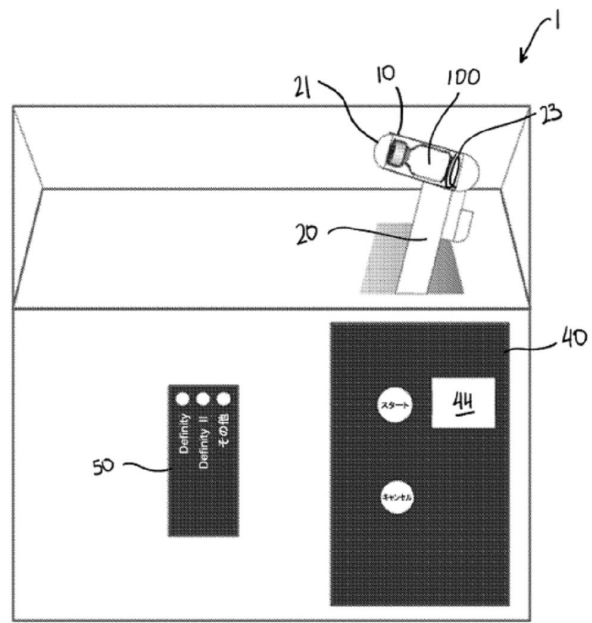


図 4

【 図 5 】

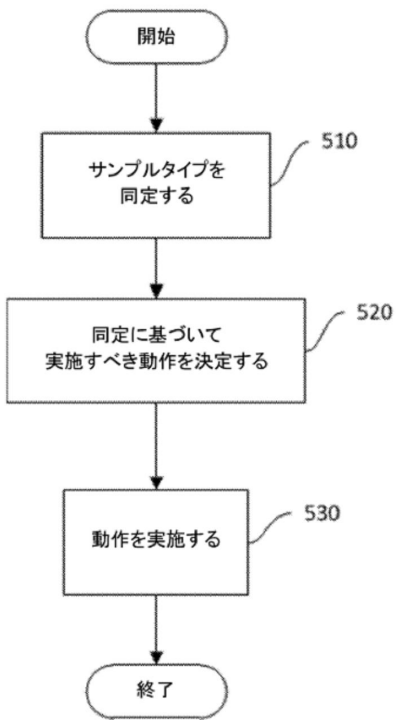


図 5

【 図 6 】

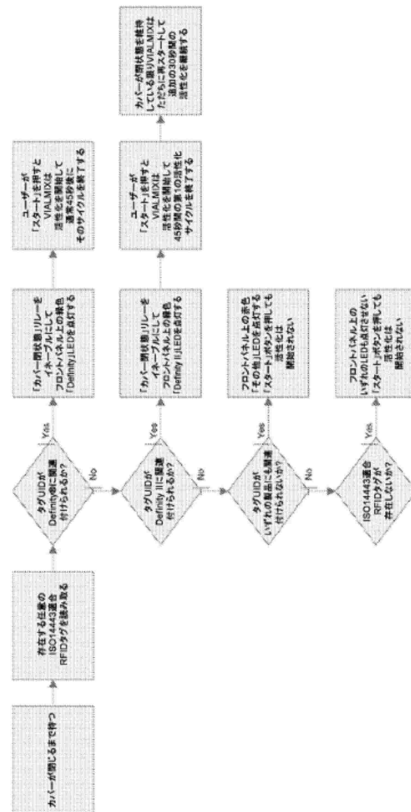


図 6

10

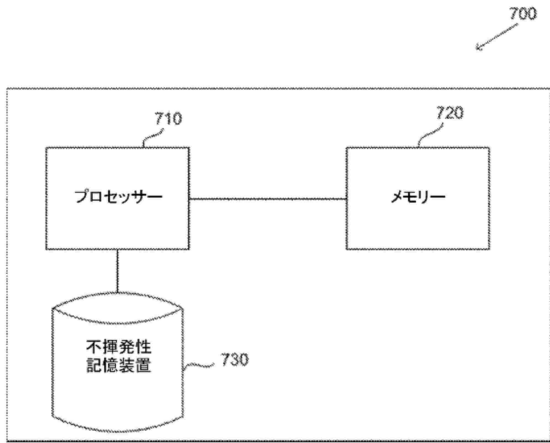
20

30

40

50

【図 7】



10

図 7

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
B 0 1 F	35/221 (2022.01)	B 0 1 F	35/221
B 0 1 F	35/222 (2022.01)	B 0 1 F	35/222
B 0 1 F	35/213 (2022.01)	B 0 1 F	35/213
A 6 1 K	49/22 (2006.01)	A 6 1 K	49/22

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ード 2 2 番

(72)発明者

キャロル・ウォーカー

アメリカ合衆国 0 1 8 2 1 マサチューセッツ州ピレリカ、ボールドウィン・ロード 5 3 番、ユニット 2 0 1

(72)発明者

デイビッド・シー・オンサンク

アメリカ合衆国 0 1 4 5 0 マサチューセッツ州グロトン、カーク・ファーム・ロード 2 1 番

(72)発明者

ジョエル・ラゼワトスキー

アメリカ合衆国 0 2 1 6 6 マサチューセッツ州オーバーンデイル、ウッドランド・ロード 3 2 番

(72)発明者

ニユン・トゥエ・グエン

アメリカ合衆国 0 1 8 8 6 マサチューセッツ州ウエストフォード、ランドマーク・ロード 5 番

審査官

佐藤 智弥

(56)参考文献

特表平 1 1 - 5 0 7 6 3 8 (J P , A)

特開 2 0 1 5 - 2 7 5 2 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 J	3 / 0 0
A 6 1 K	4 9 / 2 2
A 6 1 K	9 / 5 0
A 6 1 K	9 / 1 0 7
B 0 1 F	2 3 / 2 3
B 0 1 F	3 1 / 2 0
B 0 1 F	3 5 / 2 2 1
B 0 1 F	3 5 / 2 2 2
B 0 1 F	3 5 / 2 1 3