



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004661  
(43) 공개일자 2022년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12M 1/36 (2006.01) C12M 1/00 (2006.01)  
C12M 1/34 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C12M 41/48 (2013.01)  
C12M 23/28 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7035945
- (22) 출원일자(국제) 2020년04월02일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년11월03일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/026386
- (87) 국제공개번호 WO 2020/206121  
국제공개일자 2020년10월08일
- (30) 우선권주장  
62/828,696 2019년04월03일 미국(US)

- (71) 출원인  
플라스크웍스, 엘엘씨  
미국 02465 매사추세츠주 뉴턴 월섬 스트리트 165
- (72) 발명자  
무르티, 샤시, 케이.  
미국 02465 매사추세츠주 뉴턴 월섬 스트리트 165
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

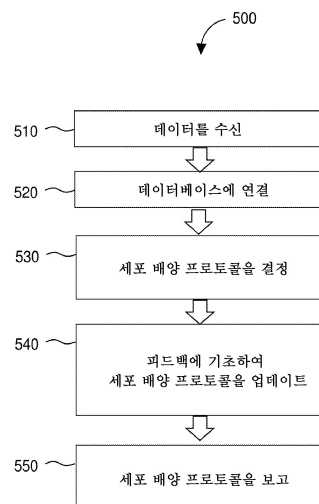
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 세포 배양 시스템 및 그의 용도

(57) 요약

세포 배양을 모니터링하고 제어하는 시스템은 제어기와 작동 가능하게 관련된 세포 배양 장치를 포함한다. 제어기는 제어기가 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하게 하고; 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하도록 하나 이상의 데이터베이스에 연결하며; 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하게 하기 위해 프로세서에 의해 실행 가능한 명령어를 포함하는 메모리에 결합된 하드웨어 프로세서를 포함한다. 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법은, 배양될 셀과 관련된 데이터를 수신하는 단계; 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*C12M 41/12* (2013.01)

*C12M 41/26* (2013.01)

*C12M 41/34* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템으로서,  
제어기와 작동 가능하게 관련된 세포 배양 장치를 포함하고, 제어기는 제어기가:  
배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하게 하고;  
세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하도록 하나 이상의 데이터베이스에 연결하며;  
배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하게 하기 위해 프로세서에 의해 실행 가능한 명령어를 포함하는 메모리에 결합된 하드웨어 프로세서를 포함하는, 시스템.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 제어기는 일체화되는, 시스템.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제어기는 분산되는, 시스템.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 세포 배양 장치는 일회용 세포 배양 장치인, 시스템.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 세포 배양 장치는 세포에 관한 데이터를 제공하기 위해 제어기에 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서를 포함하는, 시스템.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 하나 이상의 센서는 일회용 센서인, 시스템.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 제어기는 세포 배양 동안 하나 이상의 센서로부터의 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하도록 추가로 구성되는, 시스템.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된, 시스템.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스인, 시스템.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스인, 시스템.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 결정된 세포 배양 프로토콜은 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화되는, 시

스텝.

**청구항 12**

세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법으로서,  
 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계;  
 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및  
 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계를 더 포함하고,  
 하나 이상의 센서로부터의 피드백은 세포 배양 장치 상에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합되는, 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된, 방법.

**청구항 15**

제12항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스인, 방법.

**청구항 16**

제12항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스인, 방법.

**청구항 17**

제12항에 있어서, 결정된 세포 배양 프로토콜은 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화되고 최적화되는, 방법.

**청구항 18**

제12항에 있어서, 결정된 세포 배양 프로토콜을 보고하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 보고하는 단계는 레벨이 지정된 범위를 벗어날 때 경보를 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 경보는 이메일 경보, 음성 경보, 문자 경보, 또는 그 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 레벨은 pH 레벨, 용존 산소 레벨, 총 바이오매스 레벨, 세포 직경 레벨, 또는 온도 레벨을 포함하는, 방법.

**청구항 22**

제18항에 있어서, 보고하는 단계는 모니터링 정보를 사용자에게 제공하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 모니터링 정보는 pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 및 온도의 프로파일을 포함하는, 방법.

**청구항 24**

제12항에 있어서, 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계는 배양 프로세스 종료의 결정, 추가 시약 사용 중지의 결정, 사용자 경보의 결정, 또는 시스템 중단 결정을 더 포함하는, 방법.

**청구항 25**

개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법으로서,

인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계;

하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및

인간 피검자에 대해 배양될 세포에 대한 개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 개인화된 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계를 더 포함하고, 하나 이상의 센서로부터의 피드백은 세포 배양 장치 상에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합되는, 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된, 방법.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스인, 방법.

**청구항 29**

제25항에 있어서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스인, 방법.

**청구항 30**

제25항에 있어서, 결정된 개인화된 세포 배양 프로토콜은 인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화되는, 방법.

**청구항 31**

제25항에 있어서, 결정된 개인화된 세포 배양 프로토콜을 보고하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 32**

세포 배양 프로토콜을 최적화하는 방법으로서,

배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계;

세포 배양 동안 유지될 레벨에서 사용자 정의 파라미터를 세팅하는 단계;

세포 배양 프로토콜을 구현하는 단계;

세포 배양 동안 사용자 정의 파라미터의 레벨을 측정하는 단계; 및

사용자 정의 파라미터의 레벨을 유지하기 위해 세포 배양 조건을 변경할 지의 여부를 결정함으로써 세포 배양 프로토콜을 최적화하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 세포 배양 프로토콜 동안 주기적으로 파라미터의 레벨을 측정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 34**

제32항에 있어서, 사용자 정의 파라미터는 pH, 탁도, 포도당 농도, 락테이트 농도, 세포 건강 또는 정체성의 기타 측정치, 또는 그 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 35**

제32항에 있어서, 세포 배양 조건을 변경하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 세포 배양 조건을 변경하는 단계는 배지의 유량을 조작하여 포도당 농도 또는 락테이트 농도를 변경하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 37**

제35항에 있어서, 세포 배양 조건을 변경하는 단계는 보조제를 추가하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 보조제는 사이토카인, 성장 인자, 및 혈청을 포함하는, 방법.

**청구항 39**

제32항에 있어서, 데이터베이스에 최적화된 세포 프로토콜을 저장하는 단계를 더 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 4월 3일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/828,696호의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 각각의 내용은 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 전반적으로 세포 배양 방법 및 시스템에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 세포 배양은 생물학적 연구에서 중요한 도구이며 암, 백신 및 단백질 치료제와 관련된 연구에 사용된다. 세포 배양 프로세스는 정확한 조건 하에서 세포를 그 원래 신체 외부에 유지하는 것을 수반한다.

[0006] 통상, 실험실 기술자는 세포 배양 절차를 수행할 때 특정 세포 유형에 대해 이미 존재하는 프로토콜을 따른다. 그러나, 기존의 세포 배양 절차에는 실험실 기술자가 수행하는 많은 물리적 단계, 광범위한 모니터링이 수반되며 지루하고 시간 소모적이다. 자동화 부족 및 실험실 기술자의 전가된 편향, 즉, 임의의 추가 입력 없이 기존의 세포 배양 프로토콜의 사용은 세포 배양 절차의 발달 및 최적화를 방해한다.

**발명의 내용**

**과제의 해결 수단**

[0007] 본 발명은 맞춤형 세포 배양 절차를 제공하기 위해 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법 및 시스템을 제공한다. 본 발명에 따른 디바이스에는 정밀한 세포 배양 조건의 모니터링 및 제어를 가능하게 하는 센서 및 제어기가 장착되어 있다. 더욱이, 본 발명의 시스템은 세포 배양 절차와 관련된 데이터를 포함하는 데이터베이스와 통신하도록 구성된다. 본 발명의 시스템 및 방법은 데이터베이스로부터 획득한 데이터, 센서로부터의 실시간 피드백, 또는 그 조합을 사용하여 당면한 세포 배양 절차를 결정하고 임의로 최적화하며 맞춤형 세포 배양 절차를 제공한다. 또한, 맞춤형 세포 배양 절차로부터의 데이터는 차례로 데이터베이스에 저장되어 향후 세포 배양 절차에 사용될 수 있다.

- [0008] 하나 이상의 데이터베이스와 통신함으로써, 데이터베이스로부터의 세포 배양 절차 데이터가 검토되고, 분석되며 당면한 세포 배양 절차의 맞춤화를 위한 입력으로서 데이터의 사용이 고려될 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스는 이용 가능한 무한한 수의 세포 배양 프로토콜 데이터가 있는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스일 수 있거나 그 대신 데이터베이스는 해당 세포 유형에 대해 이미 수행된 세포 배양 절차에 대한 정보를 포함하는 데이터베이스와 같은 내부 데이터베이스일 수 있다. 일부 경우에, 공개 데이터베이스와 내부 데이터베이스의 조합에 액세스하고 두 데이터베이스에서 정보를 가져와 맞춤형 세포 배양 프로토콜을 생성한다. 이어서, 본 발명의 시스템 및 방법은 임의로 센서로부터의 실시간 피드백 데이터와 함께 그 입력을 사용하여 세포 배양 절차를 생성하고, 수행하며 임의로 최적화함으로써, 맞춤형 또는 개인화된 세포 배양 절차를 수행한다. 특히, 본 발명은 데이터베이스로부터의 데이터를 고려하고 적시에 맞춤형 세포 배양 절차를 제공한다. 실험실 기술자가 공개 데이터베이스로부터 이용 가능한 무한한 수의 세포 배양 프로토콜 데이터에서 데이터의 일부라도 고려한다면, 당면한 세포 배양 절차를 결정하는 시간이 기하급수적으로 증가하게 된다.
- [0009] 특정 실시예에서, 프로세스는 실험실 기술자로부터의 임의의 간섭이나 입력 없이 완전히 자동화된다. 다른 실시예에서, 실험실 기술자로부터의 입력이 도움이 되거나 필요로 할 수 있다. 그러한 실시예에서, 본 발명의 시스템은 경고 능력, 모니터링 능력, 및/또는 의사 결정 능력을 갖도록 설계될 수 있다. 본 발명의 시스템에 그러한 능력을 제공함으로써, 사용자(예를 들어, 실험실 기술자) 입력이 최소로 유지되어, 세포 배양 절차를 결정할 때 과거 세포 배양 실험에서와 같이 사용자가 가질 수 있는 무수한 시간 및 임의의 편향을 절감할 수 있다.
- [0010] 본 발명의 일부 실시예에서, 세포 배양 시스템, 디바이스 및 방법은 경고 능력을 갖는다. 예를 들어, pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 또는 온도의 레벨이 사용자 지정 범위 또는 시스템 학습 범위를 벗어나면, 시스템이 사용자에게 경보를 전송한다. 일부 경우에, 경보는 이메일 경고, 음성 경고, 문자 경고, 또는 그 조합의 터미널 형태를 가질 수 있다.
- [0011] 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템, 디바이스 및 방법은 모니터링 능력을 갖는다. 예를 들어, pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 및 온도의 프로파일이 시스템에서 관측된다. 프로파일은 클라우드와 같은 네트워크로 송신될 수 있으며, 여기서 프로파일은 임의의 호환 가능한 디바이스(예를 들어, 스마트폰)에 의해 연속 관측 형식으로 리트리빙될 수 있다.
- [0012] 본 발명의 특정 실시예에서, 시스템, 디바이스 및 방법은 의사 결정 능력을 갖는다. 예를 들어 pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 또는 온도의 레벨이 사용자 지정 임계값 또는 시스템 학습 임계값을 벗어나면, 시스템이 결정을 내린다. 결정의 예는 배양 프로세스 종료의 결정, 추가 시약 사용 중지 결정, 사용자 경보의 결정, 시스템 중단 결정을 포함한다.
- [0013] 본 발명의 특정 양태는 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 관한 것이다. 시스템은 제어기와 작동 가능하게 관련된 세포 배양 장치를 포함한다. 제어기는 제어기가 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하게 하고; 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하도록 하나 이상의 데이터베이스에 연결하며; 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하게 하기 위해 프로세서에 의해 실행 가능한 명령어를 포함하는 메모리에 결합된 하드웨어 프로세서를 포함한다.
- [0014] 제어기는 임의의 적절한 제어기일 수 있다. 본 발명의 실시예에서, 제어기는 일체화된다. 다른 실시예에서, 제어기는 분산된다.
- [0015] 본 발명의 일부 실시예는 일회용 구성요소에 관한 것이다. 일부 예에서, 세포 배양 장치는 일회용 세포 배양 장치이다. 특정 예에서, 세포 배양 장치는 세포에 관한 데이터를 제공하기 위해 제어기에 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서를 포함한다. 본 발명의 일부 예에서, 하나 이상의 센서는 일회용 센서이다.
- [0016] 본 발명의 실시예에서, 제어기는 세포 배양 동안 하나 이상의 센서로부터의 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하도록 추가로 구성된다. 피드백은 센서로부터의 임의의 적절한 피드백일 수 있다. 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다.
- [0017] 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하기 위해 연결된 본 발명의 시스템에서 임의의 적절한 데이터베이스가 사용될 수 있다. 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스이다. 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스이다. 본 기술 분야의 숙련자는 어떤 데이터베이스가 본 발명과 함께 사용하기에 적절한지 인식할 것이다. 예를 들어, 숙련자는 Cell-culture Database: Literature-

based reference tool for human and mammalian experimentally based cell culture applications; Amirkia and Qiubao, Bioinformatics, 2012, 8(5): 237-238(본 명세서에 그 전체가 참조로 포함됨)에서 설명된 세포 배양 데이터베이스를 사용할 수 있다.

- [0018] 본 발명의 특정 양태는 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법에 관한 것이다. 방법은 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계; 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다.
- [0019] 본 발명의 일부 실시예에서, 방법은 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계를 더 포함한다. 피드백은 세포 배양 장치에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서로부터의 것이다. 일부 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다.
- [0020] 임의의 적절한 데이터베이스가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스이다.
- [0021] 본 발명의 일부 실시예에서, 결정된 세포 배양 프로토콜은 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 결정된 개인화된 세포 배양 프로토콜은 인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화된다.
- [0022] 본 발명의 특정 양태는 개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법에 관한 것이다. 방법은 인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계; 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및 인간 피검자에 대해 배양될 세포에 대한 개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 개인화된 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계를 더 포함한다. 피드백은 세포 배양 장치에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서로부터의 것이다. 일부 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다.
- [0023] 본 발명의 방법은 결정된 세포 배양 프로토콜을 보고하는 단계를 더 포함한다. 보고는 온도, pH, 배지 유형, 유체 유량, 및 절차의 각각의 단계에 대한 시간 기간의 비제한적인 예를 포함하여 맞춤형 세포 배양 절차에서 수행된 단계에 관한 정보를 포함한다. 일부 예에서, 보고는 인쇄된 보고서거나 휴대폰, 태블릿 또는 랩톱과 같은 시스템의 사용자 디스플레이 화면에 나타난다.
- [0024] 일부 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 공개 데이터베이스로부터의 데이터를 사용한다. 적절한 공개 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜에 대한 데이터를 포함한다. 특정 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 내부 데이터베이스로부터의 데이터를 사용한다. 내부 데이터베이스는 실험실 세팅에서 이전에 사용된 세포 프로토콜에 관한 정보를 포함할 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스는 세포 장치 세팅에서 획득한 정보 및 실험실 노트북으로부터의 정보를 포함할 수 있다. 내부 데이터베이스의 정보는 세포 유형, 배지 유형, pH, 온도, 배양 단계 기간, 및 배양 중 유체 유량 사용과 같은 세포 배양 프로토콜에 관한 임의의 관련 정보를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 데이터베이스들의 조합으로부터의 데이터를 사용한다. 데이터베이스는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스, 내부 데이터베이스 또는 그 조합일 수 있다. 특정 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 하나 이상의 데이터베이스로부터의 데이터를 사용하고 또한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위한 센서로부터의 피드백 데이터를 포함한다. 피드백 데이터는 세포 배양 절차의 조건을 모니터링하는 복수의 센서로부터의 데이터를 포함한다.
- [0025] 특정 실시예에서, 세포 배양 장치와 작동 가능하게 관련된 제어기는 세포 유형과 같은 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신한다. 이어서, 제어기는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 임의의 적절한 공개 또는 내부 데이터베이스일 수 있는 데이터베이스에 연결된다. 제어기는 데이터베이스로부터 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하고 데이터를 사용하여 당면한 세포 배양 프로토콜을 결정한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 공개 데이터베이스 또는 내부 데이터베이스로부터 직접 가져온 프로토콜을 포함한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜이 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베

이스에 저장되는 것과 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

[0026] 일부 경우에, 제어기는 또한 세포 배양 장치 상의 복수의 센서로부터 온도, 압력, pH, 온도, 및 유체 유량과 같은 데이터를 수신할 수 있다. 센서로부터 획득한 데이터는 데이터베이스로부터 획득한 세포 배양 프로토콜을 수정함으로써, 데이터베이스로부터 획득한 데이터와 피드백 데이터에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 결정하는데 사용된다. 그러한 결정된 세포 배양 프로토콜은 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스에서와 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0027] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 세포 배양 방법을 도식화한 것이다.  
 도 2는 일체형 제어기를 갖는 본 발명의 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 3은 분산 제어기를 갖는 본 발명의 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 4는 본 발명의 방법에 따른 세포 배양을 위한 시스템의 블록도를 도시한다.  
 도 5는 본 발명의 기계 학습 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 6은 본 발명에서 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 실시예의 정면도를 도시한다.  
 도 7은 본 발명에서 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 실시예의 평면도를 도시한다.  
 도 8은 본 발명에 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 실시예의 좌측면도를 도시한다.  
 도 9는 본 발명에 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 실시예의 우측면도를 도시한다.  
 도 10은 본 발명에서 사용하기 위한 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 11은 본 발명에 사용하기 위한 2개의 카트리지가 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 12는 본 발명에 사용하기 위한 더 작은 카트리지로부터 주입 백으로의 전달을 보여주는 실시예를 도시한다.  
 도 13은 본 발명에 사용하기 위한 일회용 및 비일회용 구성요소의 실시예를 도시한다.  
 도 14는 본 발명에 사용하기 위한 자동화된 유체 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 15는 본 발명에 사용하기 위한 하나의 세포 배양 챔버를 갖는 시스템의 실시예를 도시한다.  
 도 16은 본 발명에 사용하기 위한 수직상 세포 생성 시스템의 실시예를 도시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0028] 본 발명은 맞춤형 또는 개인화된 세포 배양 절차를 제공할 수 있는 세포 배양을 위한 방법 및 시스템을 제공한다. 본 발명의 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법에서, 배양될 세포와 관련된 데이터가 수신된다. 그 후, 본 발명의 시스템은 하나 이상의 데이터베이스에 연결되어 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신한다. 추가로, 세포 배양 절차에 사용되는 디바이스에는 임의로 복수의 센서가 장착될 수 있다. 센서는 제어기에 통신적으로 결합된다. 센서는 세포 배양 조건과 관련된 실시간 데이터를 제공한다. 하나 이상의 데이터베이스로부터 획득한 데이터는 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용되며, 임의로 센서의 실시간 피드백으로부터 획득한 데이터는 수행되는 세포 배양 프로토콜을 최적화하거나 조절하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 센서 피드백에 의해 조절된 해당 프로토콜은 향후의 세포 배양을 위한 새로운 세포 배양 프로토콜로서 저장될 수 있다.

[0029] 그러한 디바이스, 시스템 및 방법을 제공함으로써, 본 발명은 맞춤화되고, 조정되며, 임의로 최적화되는 배양 절차를 가능하게 한다. 그러한 접근법은 세포 배양 프로토콜을 결정할 때 실험실 기술자로부터의 광범위한 상호 작용 및 입력을 피한다. 차례로, 그러한 맞춤형 세포 배양 절차와 관련된 데이터는 향후의 세포 배양 절차를 수행, 개발 및 결정하는 데 사용하기 위해 내부 데이터베이스와 같은 데이터베이스에 저장될 수 있다.

[0030] 도 1은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법을 도식화한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계(510)를 포함한다. 데이터는 세포 유형, 세포 수, pH, 온도, 및 배지 유형의 비제한적인 예와 같은 임의의 적절한 데이터를 포함할 수 있다.

- [0031] 방법은 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계(520)를 더 포함한다. 임의의 적절한 데이터베이스가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스이다.
- [0032] 방법은 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계(530)를 더 포함한다. 본 발명의 실시예에서, 기계 학습이 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용된다. 세포에 관한 초기 데이터가 제공되고, 기계 학습을 사용하여 하나 이상의 데이터베이스로부터의 데이터를 분석하고 데이터베이스로부터의 데이터를 초기 데이터와 상관시켜 세포 배양 프로토콜을 결정하고, 맞춤화하며 임의로 최적화한다.
- [0033] 본 발명의 일부 실시예에서, 방법은 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계(540)를 더 포함한다. 피드백은 세포 배양 장치에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서로부터의 것이다. 일부 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 결정된 세포 배양 프로토콜은 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화된다.
- [0034] 본 발명의 방법은 결정된 세포 배양 프로토콜을 보고하는 단계(550)를 더 포함한다. 임의의 적절한 보고 방법을 사용할 수 있다. 일부 실시예에서, 세포 배양 시스템은 경고 능력을 갖는다. 예를 들어, pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 또는 온도의 레벨이 사용자 지정 범위 또는 시스템 학습 범위를 벗어나면, 시스템이 사용자에게 경보를 전송한다. 일부 경우에, 경보는 이메일 경고, 음성 경고, 문자 경고, 또는 그 조합의 터미널 형태를 가질 수 있다. 본 발명의 일부 실시예에서, 시스템 및 방법은 모니터링 능력을 갖는다. 예를 들어, pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 및 온도의 프로파일은 시스템에서 관측된다. 프로파일은 클라우드와 같은 네트워크로 송신될 수 있으며, 여기서 프로파일은 임의의 호환 가능한 디바이스(예를 들어, 스마트폰)에 의해 연속 관측 형식으로 리트리빙될 수 있다. 본 발명의 특정 실시예에서, 시스템 및 방법은 의사 결정 능력을 갖는다. 예를 들어 pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경 또는 온도의 레벨이 사용자 지정 임계값 또는 시스템 학습 임계값을 벗어나면, 시스템이 결정을 내린다. 결정의 예는 배양 프로세스 종료의 결정, 추가 시약 사용 중지의 결정, 사용자 경보의 결정, 시스템 중단의 결정을 포함한다.
- [0035] 본 발명의 특정 양태는 개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 방법에 관한 것이다. 방법은 인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계; 하나 이상의 데이터베이스에 연결하여 세포 배양 프로토콜에 관한 데이터를 수신하는 단계; 및 인간 피검자에 대해 배양될 세포에 대한 개인화된 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 방법은 세포 배양 동안 피드백에 기초하여 개인화된 세포 배양 프로토콜을 업데이트하는 단계를 더 포함한다. 피드백은 세포 배양 장치에 배치되고 제어기와 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서로부터의 것이다. 일부 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 결정된 개인화된 세포 배양 프로토콜은 인간 피검자에 대해 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화된다. 본 발명의 방법은 결정된 개인화된 세포 배양 프로토콜을 보고하는 단계를 더 포함한다.
- [0036] 예를 들어, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 기반 면역요법 제품의 생성에 사용될 수 있다. 세포 치료 제품을 생성하는 단계는 세포 배양 챔버를 포함하는 생물학적 반응기에서 T-세포 함유 세포와 함께 자극된 항원 제시 세포의 공동 배양을 포함한다. 확장된 치료 T-세포 제품을 포함하는 상청액이 배양 중에 생성된다. 특정 양태에서, 환자에서 치료 반응을 끌어내기에 충분한 양의 항원-특이적 T-세포를 생성하기 위해, T-세포는 하나 이상의 추가 세포 배양 챔버에서 추가 배양을 거쳐야 한다. 이 추가 배양을 수행하기 위해서는, 상청액이 생성된 배양 챔버로부터 항원 제시 세포의 새로운 공급을 포함하는 후속 세포 배양 챔버로 상청액을 전달해야 한다. 세포 배양 챔버 사이의 상청액의 전달은 유체 커넥터를 통해 새로운 세포 배양 챔버 내로 제1 세포 생성물을 포함하는 상청액을 전달하는 제1 세포 배양 챔버 내로의 기계 유동의 도입을 수반할 수 있다. 더욱이, 각각의 배양 단계 동안, 예를 들어 배지 및 사이토카인을 함유하는 관류 유체가 챔버로 관류될 수 있다. 특정 양태에서, 관류 유체는 수직 유동 경로를 따라 챔버를 통해 유동하여 배양 동안 세포가 챔버 내에 남아 있는 것을 보장한다. 본 발명의 특정 실시예에서, 세포가 수확된다. 세포 수확은 통상적으로 카트리지에 저온 완충액을 주입하여 달성된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 펠티에 디바이스가 카트리지 아래에 일체화되어 약 20°C 내지 약 30°C 사이의 어딘가로 카트리지를 냉각시킬 수 있으며, 이는 더 큰 유체 체적에서 세포를 희석할 필요 없이 방출

을 허용한다.

- [0037] 본 발명의 특정 양태는 도 2 및 도 3에 도시된 비제한적인 실시예와 같은 세포 배양을 모니터링 및 제어하기 위한 시스템에 관한 것이다. 시스템은 제어기와 작동 가능하게 관련된 세포 배양 장치를 포함한다. 제어기는 제어기가 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하게 하고; 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하도록 하나 이상의 데이터베이스에 연결하며; 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정하게 하기 위해 프로세서에 의해 실행 가능한 명령어를 포함하는 메모리에 결합된 하드웨어 프로세서를 포함한다. 제어기는 임의의 적절한 제어기일 수 있다. 본 발명의 실시예에서, 제어기는 일체화된다. 다른 실시예에서, 제어기는 분산된다.
- [0038] 본 발명의 일부 실시예는 일회용 구성요소에 관한 것이다. 일회용 구성요소를 제공함으로써, 시스템의 무균 상태를 유지할 수 있고 시스템을 특정 세포에 필요한 세포 배양 절차에 맞게 맞춤화할 수 있다. 일부 예에서, 세포 배양 장치는 일회용 세포 배양 장치 또는 세포 배양 카트리지이다. 특정 예에서, 세포 배양 장치는 세포에 관한 데이터를 제공하기 위해 제어기에 통신 가능하게 결합된 하나 이상의 센서를 포함한다. 일부 예에서, 하나 이상의 센서는 일회용 센서이다.
- [0039] 본 발명의 실시예에서, 제어기는 세포 배양 동안 하나 이상의 센서로부터의 피드백에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 업데이트하도록 추가로 구성된다. 피드백은 센서로부터의 임의의 적절한 피드백일 수 있다. 실시예에서, 피드백은 pH, 포도당 농도, 락테이트 농도, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 온도, 세포 유형, 배지 유형, 및 유체 유량 중 적어도 하나와 관련된다. 본 발명의 일부 실시예에서, 결정된 세포 배양 프로토콜은 배양될 세포와 관련된 수신된 데이터에 기초하여 개인화된다.
- [0040] 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신하기 위해 연결된 본 발명의 시스템에서 임의의 적절한 데이터베이스가 사용될 수 있다. 세포 배양 프로토콜 데이터는 세포 유형, 효과적인 배지 및 항생제, 배지 및 항생제의 농도, 그리고 온도, pH, 유체 유량, 압력과 같은 배양 조건을 포함한다. 본 기술 분야의 숙련자는 어떤 데이터베이스가 본 발명과 함께 사용하기에 적절한 지 인식할 것이다.
- [0041] 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 시스템에 의해 이전에 개발된 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 데이터베이스이다. 그러한 데이터베이스는 내부 데이터베이스로서 설명될 수 있다. 데이터베이스에 포함된 정보는 실험실 노트북 또는 세포 배양 장치에 입력된 세팅으로부터 획득될 수 있다. 데이터베이스는 세포 유형, 배지 유형, 온도, pH, 압력, 유체 유량, 및 배양 단계 기간과 같은 세포 배양 프로토콜에 관한 정보를 포함될 수 있다.
- [0042] 실시예에서, 하나 이상의 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스이다. 일부 실시예에서, 숙련자는 Amirkia and Qiubao, Cell-culture Database: Literature-based reference tool for human and mammalian experimentally based cell culture applications; Bioinformatics, 2012; 8(5): 237-238(본 명세서에 그 전체가 참조로 포함됨)에서 설명된 세포 배양 데이터베이스를 사용할 수 있다. 세포 배양 데이터베이스는 <http://cell-lines.toku-e.com>에서 공개적으로 이용 가능하고, 세포에 대해 가장 효과적인 배지와 항생제를 선택하고, 선택 및 트랜스펙션 실험을 위한 항생제의 농도와 조합을 결정하며, 관심 세포계(cell line) 또는 관심 플라스미드(plasmid) 또는 벡터와 관련된 문헌을 찾는 데 도움이 된다. 세포 배양 데이터베이스를 사용하기 위해서는, 검색창에 세포계, 플라스미드, 또는 벡터의 이름을 입력하고 관련 데이터를 열람한다. 데이터베이스는, 문체의 세포를 성장시키기 위해 어떤 다른 배지가 사용되었는지와 같은 동일한 세포계 또는 플라스미드를 사용한 다른 실험에 관한 정보를 제공한다.
- [0043] 일부 실시예에서, 데이터베이스로부터의 데이터는 사용하는 데 이용 가능하지 않다. 예를 들어, 실험을 처음 실행하거나 특정 유형의 세포를 처음 배양하는 경우이다. 그러한 실시예에서, 본 발명의 방법 및 시스템은 세포 배양 프로세스 전반에 걸쳐 사용자 정의 파라미터를 감지함으로써 세포 배양 프로토콜을 최적화하고 사용자 정의 파라미터의 설정 레벨을 유지하기 위해 프로토콜에 대한 변경을 구현한다.
- [0044] 실시예에서, 세포 배양 프로토콜을 최적화하는 방법은 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신하는 단계를 포함한다. 사용자 정의 파라미터는 세포 배양 중에 유지될 레벨로 설정된다. 사용자 정의 파라미터는 pH, 탁도, 포도당 농도, 락테이트 농도, 세포 건강 또는 정체성의 기타 측정치, 또는 그 조합을 포함한다. 세포 배양 프로토콜이 구현되고, 사용자 정의 파라미터의 레벨이 세포 배양 중에 측정된다. 파라미터의 레벨은 세포 배양 프로토콜 동안 주기적으로 측정될 수 있다. 세포 배양 프로토콜은 사용자 정의 파라미터의 레벨을 유지하기 위해 세포 배양 조건을 변경할지의 여부를 결정함으로써 최적화된다. 일부 예에서, 방법은 세포 배양 조건을 변경하는 단계를 포함한다. 예에서, 세포 배양 조건을 변경하는 단계는 배지의 유량을 조작하여 포도당 농도 또는

락테이트 농도를 변경하는 단계를 포함한다. 다른 예에서, 세포 배양 조건을 변경하는 단계는 보조제를 추가하는 단계를 포함한다. 보조제는 사이토카인, 성장 인자, 및 혈청을 포함한다. 방법은 향후 사용을 위해 최적화된 세포 프로토콜을 데이터베이스에 저장하는 단계를 더 포함한다.

[0045] 도 2는 본 발명의 시스템(300)의 실시예를 도시한다. 제어기(305)가 일체화되어 있다. 제어기(305) 및 세포 배양 카트리지(310)는 콘솔(315)에 배열된 것으로 도시되어 있다. 센서(340)는 조건의 모니터링을 위해 세포 배양 카트리지(310) 상에 배치된다. 제어기(305)는 하나 이상의 센서(340)와 통신 가능하게 결합된다. 제어기(305)는 세포 배양 카트리지(310) 내외로 유체를 펌핑하는 데 사용되는 연동 펌프(335)와 통신 가능하게 결합된다. 세포 배양 카트리지(310)는 세포가 부착되는 하단 표면을 갖는다. 다른 실시예에서, 세포는 하단 표면에 부착되지 않는다. 세포 배양 카트리지(310)는 하나 이상의 유체 입구 및 하나 이상의 유체 출구를 갖는다. 연결 배관(도시되지 않음)은 유체 입구를 분화 배지를 수용하는 분화 배지 저장조(관류 소스)(325)와 연결시킨다. 분화 배지 저장조(325)는 세포 배양 카트리지(310) 내로 펌핑될 분화 배지를 수용한다. 연결 배관은 또한 유체 출구를 폐기물 저장조(330)와 연결시킨다. 고갈된 배지는 출구를 통해 세포 배양 카트리지(310)로부터 폐기물 저장조(330)로 펌핑될 것이다. 일부 경우에, 분화 배지 저장조(325) 및 폐기물 저장조(330) 상의 뚜껑은 제거할 수 없으므로 멸균 시스템을 유지한다. 다른 실시예에서, 뚜껑은 제거 가능하다. 저장조 병(325 및 330) 상의 록 마개 및/또는 루어 활성화 밸브(luer activated valve)(LAV)는 입구 병을 채우고 출구 병으로부터 폐기물을 제거하기 위해 분화 배지의 멸균 전달을 허용한다. 콘솔(315)은 이전에 언급된 구성요소의 배열을 위한 지정된 공간을 제공하고 또한 디스플레이/사용자 인터페이스(320), 연결부, 및 온/오프 스위치를 제공한다.

[0046] 도 3은 본 발명의 시스템(400)의 실시예를 도시한다. 제어기(405)가 분산된다. 제어기(405) 및 세포 배양 카트리지(410)는 콘솔(415)에 배열된 것으로 도시되어 있다. 센서(440)는 조건의 모니터링을 위해 세포 배양 카트리지(410) 상에 배치된다. 제어기(405)는 하나 이상의 센서(440)와 통신 가능하게 결합된다. 제어기(405)는 세포 배양 카트리지(410) 내외로 유체를 펌핑하는 데 사용되는 연동 펌프(435)와 통신 가능하게 결합된다. 세포 배양 카트리지(410)는 세포가 부착되는 하단 표면을 갖는다. 다른 실시예에서, 세포는 하단 표면에 부착되지 않는다. 세포 배양 카트리지(410)는 하나 이상의 유체 입구 및 하나 이상의 유체 출구를 갖는다. 연결 배관(도시되지 않음)은 유체 입구를 분화 배지를 수용하는 분화 배지 저장조(관류 소스)(425)와 연결시킨다. 분화 배지 저장조(425)는 세포 배양 카트리지(410) 내로 펌핑될 분화 배지를 수용한다. 연결 배관은 또한 유체 출구를 폐기물 저장조(430)와 연결시킨다. 고갈된 배지는 출구를 통해 세포 배양 카트리지(410)로부터 폐기물 저장조(430)로 펌핑될 것이다. 일부 경우에, 분화 배지 저장조(425) 및 폐기물 저장조(430) 상의 뚜껑은 제거할 수 없으므로 멸균 시스템을 유지한다. 다른 실시예에서, 뚜껑은 제거 가능하다. 저장조 병(425 및 430) 상의 록 마개 및/또는 루어 활성화 밸브(LAV)는 입구 병을 채우고 출구 병으로부터 폐기물을 제거하기 위해 분화 배지의 멸균 전달을 허용한다. 콘솔(415)은 이전에 언급된 구성요소의 배열을 위한 지정된 공간을 제공하고 또한 디스플레이/사용자 인터페이스(420), 연결부, 및 온/오프 스위치를 제공한다.

[0047] 카트리지는 임의의 적절한 재료로 구성될 수 있다. 일부 경우에, 카트리지는 폴리스티렌, 아크릴레이트, 또는 그 조합으로 구성된다. 예를 들어, 베이스 또는 하단 표면은 폴리스티렌을 포함하고 상단 표면과 측면 표면은 아크릴레이트이다. 다른 예로, 양산의 경우, 카트리지 전체가 폴리스티렌으로 제조될 수 있다.

[0048] 하나의 예시적인 실시예에서, 하단 표면은 폴리스티렌 및/또는 아크릴레이트를 포함한다. 한 주기의 T-세포 자극을 통해 내내 수지상 세포(DC) 생산을 위해 동일한 폴리스티렌 표면을 사용하는 것은, 그렇지 않으면 필요한 많은 수의 전달 단계를 제거함으로써, DC 자극 치료용 T-세포 제조용 폐쇄 시스템을 허용하기 때문에, 생물 프로세스 관점에서 매우 가치가 있다.

[0049] 더욱이, 카트리지에 대해 임의의 적절한 재료 처리를 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 하단 폴리스티렌 표면은 세포 접착을 용이하게 하도록 개질될 수 있다. 예를 들어, 하단 폴리스티렌 표면은 글로우 방전 또는 코로나 방전으로도 공지된 공기 또는 산소 플라즈마로 처리를 받을 수 있다. 예를 들어, 하단 폴리스티렌 표면은 섬유결합소, 라미닌 및 콜라겐을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포 접착을 용이하게 하는 것으로 알려진 단백질 또는 폴리-아미노산으로 개질을 받을 수 있다.

[0050] 하단 표면은 6- 및 24-웰 플레이트(각각 9.5cm<sup>2</sup> 및 1.9cm<sup>2</sup>) 또는 T 플라스크(25 cm<sup>2</sup> 내지 225 cm<sup>2</sup>)와 같은 종래의 웰 플레이트에 필적하는 표면적을 가질 수 있다. 표면적은 약 2.0 cm<sup>2</sup> 내지 약 500 cm<sup>2</sup>, 예를 들어, 약 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 13.0, 14.0, 15.0, 16.0, 17.0, 18.0, 19.0, 20.0, 25.0, 30.0, 35.0, 40.0, 45.0, 50.0, 55.0, 60.0, 65.0, 70.0, 75.0, 100.0, 125.0, 150.0, 175.0,

200.0, 400.0, 500.0 cm<sup>2</sup>의 표면적, 및 그 사이의 임의의 표면적과 같이 종래의 웰 플레이트(예를 들어, 표준 세포 배양 접시 및 플라스크에 필적한 표면적을 가짐)보다 작거나 심지어는 더 클 수 있고, 표면은 강성(플라스크)이거나 가요성(백)일 수 있음을 이해하여야 한다.

[0051] 세포 배양 카트리지의 표면은 기계적 고정, 접착제 및 솔벤트 접합, 및 용접과 같은 본 기술 분야에 알려진 임의의 방법을 사용하여 함께 결합될 수 있다. 그러나, 본 발명의 실시예의 시스템 및 방법을 사용하여 생산된 세포 면역요법 제품이 인간 환자에게 투여될 것이라는 점을 감안할 때, 규제 문제로 인해 세포 배양 챔버를 조립할 때 특정 또는 모든 접착제의 사용이 금지될 수 있다. 따라서, 특정 실시예에서, 표면은 접착제를 사용하지 않고 결합된다. 일 실시예에서, 하단, 측면 및 상단 벽과 같은 세포 배양 챔버의 모든 표면은 제1 재료(예를 들어, 폴리스티렌)를 포함하고 초음파 용접을 사용하여 함께 결합된다. 앞서 언급한 구성은 단지 예일 뿐이며 표면을 결합하기 위한 다른 구성도 본 발명의 실시예로 고려됨을 이해하여야 한다.

[0052] 하나 이상의 세포 배양 챔버의 높이는 달라질 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 세포 배양 챔버 높이의 예시적인 범위는 0.5 mm 내지 100 mm의 임의의 위치의 높이, 예컨대 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 30.0, 35.0, 40.0, 45.0, 50.0, 55.0, 60.0, 65.0, 70.0, 75.0, 80.0, 85.0, 90.0, 95.0, 100.0 mm 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 높이를 포함한다. 특정 실시예에서, 챔버의 높이는 6- 및 24-웰 플레이트에서 통상적으로 수행되는 배양에서 2 내지 6 mm와 같은 액체 높이에 필적할 수 있고, 체적 능력은 약 0.8 mL 내지 6 mL이다. 다른 실시예에서, 세포 배양 챔버는 10 mm 내지 50 mm과 같은 큰 크기일 것이고, 배양 표면은 약 50 cm<sup>2</sup>이다.

[0053] 본 발명의 일부 실시예에서, 카트리는 광학적으로 선명하거나 투명하다. 적절하게 분리된 유체 포트와 함께 이러한 광학적 선명도는 사용자가 카트리지 내의 임의의 수직 평면에서 세포를 볼 수 있게 한다. 또한, 콕 마개는 카트리지 또는 저장조 병에 배치될 수 있다. 특히, 콕 마개는 카트리지의 특정 포트에 배치될 수 있으며 각각은 특정 기능의 역할을 한다. 배치는 각각의 기능에 특정하며, 프로세스가 성공하고 워크플로가 용이함을 보장하도록 최적의 위치를 결정하는 작업이 수행된다. 예를 들어, 콕 마개는 시딩(seeding) 및 수확에 사용될 수 있으며, 콕 마개 상단의 루어 활성화 밸브(LAV)는 주사기가 멸균 상태로 연결될 수 있게 한다. 콕 마개는 시딩 및 수확에 사용될 수 있으며(세정을 위한 냉각 완충액 추가), 세포 용액이 카트리지에 시딩될 때 카트리지 내부의 공기가 이 콕 마개에서 필터를 통해 유출되게 된다. 또 다른 예로서, 콕 마개가 수확에 사용될 수 있으며, 카트리지 내부의 공기는 세포 용액이 제거될 때 카트리지로 유동하게 된다. 콕 마개에 부착된 필터는 액체가 카트리지에 추가되거나 제거될 때 카트리지 내부의 압력이나 진공 축적을 방지한다. 본 발명에서, LAV는 배지를 추가 및/또는 제거하기 위해 병에 사용될 수 있다. 전통적으로, LAV는 마취 및 IV 라인에 사용되도록 판매 및 시판된다. 따라서 배지를 추가하거나 제거하기 위해 LAV를 사용하는 것은 전통적인 사용에서 벗어난다.

[0054] 앞서 설명한 바와 같이 시스템을 통한 유체 이동의 제어, 및 다양한 파라미터의 모니터링 및 제어와 같은 본 출원에 설명된 본 개시내용의 양태는, 프로세서, 예를 들어 중앙 처리 유닛, 또는 각각의 디바이스가 프로세스 또는 방법의 적어도 일부를 수행하는 컴퓨팅 디바이스의 임의의 조합을 포함하는 컴퓨터 또는 프로그래밍 가능한 로직 제어기(programmable logic controller)(PLC)와 같은 임의의 유형의 컴퓨팅 디바이스를 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 설명된 시스템 및 방법은 핸드헬드 디바이스, 예를 들어 스마트 태블릿, 스마트폰, 또는 시스템을 위해 생산된 특수 디바이스로 수행될 수 있다.

[0055] 본 개시내용의 방법은 소프트웨어, 하드웨어, 펌웨어, 하드웨어링, 또는 이들 중 임의의 것의 조합을 사용하여 수행될 수 있다. 기능을 구현하는 피쳐는 또한 기능의 일부가 상이한 물리적 위치에서 구현되도록 분산되는 것을 포함하여 다양한 위치에 물리적으로 위치될 수 있다(예를 들어, 하나의 공간에 이미징 장치가 있고 다른 공간에 호스트 워크스테이션이 있거나, 예를 들어 무선 또는 유선 연결로 별개의 빌딩에 있는 것).

[0056] 컴퓨터 프로그램의 실행에 적절한 프로세서는, 예로서 범용 및 특수 목적 마이크로프로세서, 및 임의의 종류의 디지털 컴퓨터의 임의의 하나 이상의 프로세서를 포함한다. 일반적으로, 프로세서는 판독 전용 메모리나 랜덤 액세스 메모리 또는 양자 모두로부터 명령과 데이터를 수신하게 된다. 컴퓨터의 요소는 명령을 실행하기 위한 프로세서와 명령 및 데이터를 저장하기 위한 하나 이상의 메모리 디바이스이다. 일반적으로, 컴퓨터는 또한 데이터를 저장하기 위한 하나 이상의 비일시적 대용량 저장 디바이스, 예를 들어 자기, 광자기 디스크 또는 광학 디스크를 포함하거나, 이들로부터 데이터를 수신하거나 이들로 데이터를 전달하도록 작동 가능하게 결합되거나, 양자 모두일 것이다. 일부 실시예에서, 시스템의 센서는 블루투스를 통해 인큐베이터 외부에 위치한 중앙 데이터 수집 유닛으로 프로세스 데이터를 전송한다. 일부 실시예에서, 데이터는 물리적 저장 디바이스가 아닌 클라우드로 직접 전송된다. 컴퓨터 프로그램 명령 및 데이터를 구체화하기에 적절한 정보 캐리어는, 예로서 반도체

메모리 디바이스(예를 들어, EPROM, EEPROM, 솔리드 스테이트 드라이브(solid state drive)(SSD), 및 플래시 메모리 디바이스); 자기 디스크(예를 들어, 내부 하드 디스크 또는 이동식 디스크); 광자기 디스크; 및 광학 디스크(예를 들어, CD 및 DVD 디스크)를 포함하는 모든 형태의 비휘발성 메모리를 포함한다. 프로세서와 메모리는 특수 목적 로직 회로에 의해 보완되거나 그 회로에 통합될 수 있다.

[0057] 사용자와의 상호 작용을 제공하기 위해, 본 명세서에 설명된 주제는 I/O 디바이스, 예를 들어, CRT, LCD, LED 또는 사용자에게 정보를 디스플레이하기 위한 프로젝션 디바이스 및 사용자가 컴퓨터에 입력을 제공할 수 있는 키보드 및 포인팅 디바이스(예를 들어, 마우스 또는 트랙볼)와 같은 입력 또는 출력 디바이스를 갖는 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 다른 종류의 디바이스도 사용자와의 상호 작용을 제공하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 사용자에게 제공되는 피드백은 감각 피드백(예를 들어, 시각적 피드백, 청각적 피드백 또는 촉각적 피드백)의 임의의 형태일 수 있으며, 사용자로부터의 입력은 음향, 음성 또는 촉각 입력을 비롯한 임의의 형태로 수신될 수 있다.

[0058] 본 명세서에 설명된 주제는 백엔드 구성요소(예를 들어, 데이터 서버), 미들웨어 구성요소(예를 들어, 애플리케이션 서버), 또는 프론트엔드 구성요소(예를 들어, 사용자가 본 명세서에 설명된 주제의 구현과 상호 작용할 수 있게 하는 그래픽 사용자 인터페이스 또는 웹 브라우저를 갖는 클라이언트 컴퓨터), 또는 이러한 백엔드, 미들웨어, 및 프론트엔드 구성요소의 임의의 조합을 포함하는 컴퓨팅 시스템에서 구현될 수 있다. 시스템의 구성요소는 디지털 데이터 통신의 임의의 형태 또는 매체, 예를 들어 통신 네트워크에 의해 네트워크를 통해 상호 연결될 수 있다. 통신 네트워크의 예로는 셀 네트워크(예를 들어, 3G, 4G 또는 5G), 근거리 네트워크(local area network)(LAN), 광역 네트워크(wide area network)(WAN), 예를 들어, 인터넷을 포함한다.

[0059] 본 명세서에 설명된 주제는 데이터 처리 장치(예를 들어, 프로그래밍 가능한 프로세서, 컴퓨터, 또는 다중 컴퓨터)에 의해 실행되거나 그 작동을 제어하기 위해 정보 캐리어(예를 들어, 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체)에 유형적으로 구체화된 하나 이상의 컴퓨터 프로그램과 같은 하나 이상의 컴퓨터 프로그램 제품으로서 구현될 수 있다. 컴퓨터 프로그램(프로그램, 소프트웨어, 소프트웨어 애플리케이션, 앱, 매크로 또는 코드라고도 공지됨)은 컴파일된 언어 또는 해석된 언어(예를 들어, C, C++, Perl)를 포함한 임의의 형태의 프로그래밍 언어로 기입될 수 있으며, 독립형 프로그램 또는 모듈, 구성요소, 서브루틴, 또는 컴퓨팅 환경에서 사용하기에 적절한 기타 유닛을 포함하여 임의의 형태로 배포될 수 있다. 본 발명의 시스템 및 방법은 C, C++, Perl, Java, ActiveX, HTML5, Visual Basic, 또는 JavaScript를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 기술 분야에 공지된 임의의 적절한 프로그래밍 언어로 기입된 명령을 포함할 수 있다.

[0060] 컴퓨터 프로그램이 반드시 파일에 대응하는 것은 아니다. 프로그램은 다른 프로그램이나 데이터를 보유하는 파일 또는 파일의 일부, 해당 프로그램 전용인 단일 파일, 또는 여러 개의 조정된 파일(예를 들어, 하나 이상의 모듈, 서브 프로그램, 또는 코드의 일부를 저장하는 파일)에 저장될 수 있다. 컴퓨터 프로그램은 한 장소에서 하나의 컴퓨터 또는 여러 컴퓨터에서 실행되도록 배포되거나 여러 장소에 걸쳐 분산되고 통신 네트워크에 의해 상호 연결될 수 있다.

[0061] 파일은, 예를 들어 하드 드라이브, SSD, CD 또는 기타 유형의 비일시적 매체에 저장된 디지털 파일일 수 있다. 파일은 네트워크를 통해 한 디바이스에서 다른 디바이스로 전송될 수 있다(예를 들어, 네트워크 인터페이스 카드, 모뎀, 무선 카드 등을 통해 서버로부터 클라이언트로 전송되는 패킷으로서).

[0062] 본 발명의 실시예에 따라 파일을 기입하는 것은, 예를 들어, (예를 들어, 순 전하 또는 쌍극자 모멘트를 사용하여 판독/기입 헤드에 의해 자화 패턴으로) 입자를 추가, 제거 또는 재배열함으로써 유형의 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체를 변환하는 것을 수반하고, 이어서 패턴은 사용자가 원하고 사용자에게 유용한 객관적인 물리적 현상에 관한 정보의 새로운 배열을 나타낸다. 일부 실시예에서, 기입은 유형의 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체(예를 들어, 광학 판독/기입 디바이스가, 예를 들어 CD-ROM을 버닝하는 정보의 새롭고 유용한 배열을 판독할 수 있도록 특정 광학 특성을 가짐)에서 물리적인 재료의 변환을 수반한다. 일부 실시예에서, 파일을 기입하는 것은 NAND 플래시 메모리 디바이스와 같은 물리적 플래시 메모리 장치를 변환하는 것과 부동 게이트 트랜지스터로 제조된 메모리 셀의 어레이에서 물리적 요소를 변환함으로써 정보를 저장하는 것을 포함한다. 파일을 기입하는 방법은 본 기술 분야에 널리 알려져 있으며, 예를 들어 프로그램에 의해 또는 소프트웨어로부터의 저장 명령 또는 프로그래밍 언어로부터의 기입 명령에 의해 수동으로 또는 자동으로 호출될 수 있다.

[0063] 적절한 컴퓨팅 디바이스는 통상적으로 대용량 메모리, 적어도 하나의 그래픽 사용자 인터페이스, 적어도 하나의 디스플레이 디바이스를 포함하고, 통상적으로 디바이스들 사이의 통신을 포함한다. 대용량 메모리는 컴퓨터 판독 가능 매체, 즉, 컴퓨터 저장 매체의 한 종류를 예시한다. 컴퓨터 저장 매체는 컴퓨터 판독 가능 명령어, 데

이터 구조, 프로그램 모듈, 또는 기타 데이터와 같은 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술로 구현되는 휘발성, 비휘발성, 이동식 및 비이동식 매체를 포함할 수 있다. 컴퓨터 저장 매체의 예는 RAM, ROM, EEPROM, 플래시 메모리 또는 기타 메모리 기술, CD-ROM, 디지털 다용도 디스크(digital versatile disk)(DVD) 또는 기타 광학 저장 디바이스, 자기 카세트, 자기 테이프, 자기 디스크 저장 디바이스 또는 기타 자기 저장 디바이스, 무선 주파수 식별(Radiofrequency Identification)(RFID) 태그 또는 칩, 또는 원하는 정보를 저장하는 데 사용할 수 있고 컴퓨팅 디바이스에 의해 액세스될 수 있는 임의의 다른 매체를 포함한다.

[0064] 본 기술 분야의 숙련자가 본 발명의 방법의 수행에 필요하거나 가장 적절한 것으로 인식하는 바와 같이, 본 발명의 실시예에 채용되는 컴퓨터 시스템 또는 기계는, 버스를 통해 서로 통신하는 하나 이상의 프로세서(예를 들어, 중앙 처리 유닛(CPU), 그래픽 처리 유닛(GPU) 또는 양자 모두), 메인 메모리 및 정적 메모리를 포함할 수 있다.

[0065] 도 4에 도시된 예시적인 실시예에서, 시스템(600)은 컴퓨터(649)(예를 들어, 랩탑, 데스크탑, 또는 태블릿)를 포함할 수 있다. 컴퓨터(649)는 네트워크(609)를 통해 통신하도록 구성될 수 있다. 컴퓨터(649)는 하나 이상의 프로세서(659) 및 메모리(663) 뿐만 아니라 입력/출력 메커니즘(654)을 포함한다. 본 발명의 방법이 클라이언트/서버 아키텍처를 채용하는 경우, 본 발명의 방법의 작동은 데이터, 명령 등을 획득하거나 인터페이스 모듈(625)을 통해 결과를 제공하거나 결과를 파일(617)로서 제공할 수 있는 프로세서(621) 및 메모리(629) 중 하나 이상을 포함하는 서버(613)를 사용하여 수행될 수 있다. 서버(613)는 컴퓨터(649) 또는 터미널(667)를 통해 네트워크(609)를 거쳐 연결될 수 있거나, 서버(613)는 하나 이상의 프로세서(675) 및 메모리(679) 뿐만 아니라 입력/출력 메커니즘(671)을 포함하는 터미널(667)에 직접 연결될 수 있다.

[0066] 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 시스템(600) 또는 기계는 I/O(649, 637 또는 671) 중 임의의 것에 대해 비디오 디스플레이 유닛(예를 들어, 액정 디스플레이(liquid crystal display)(LCD) 또는 음극선관(cathode ray tube)(CRT))을 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에 따른 컴퓨터 시스템 또는 기계는 또한 영숫자 입력 디바이스(예를 들어, 키보드), 커서 제어 디바이스(예를 들어, 마우스), 디스크 드라이브 유닛, 신호 생성 디바이스(예를 들어, 스피커), 터치스크린, 가속도계, 마이크로폰, 셀룰러 무선 주파수 안테나, 및 예를 들어 네트워크 인터페이스 카드(network interface card)(NIC), Wi-Fi 카드, 또는 셀룰러 모듈일 수 있는 네트워크 인터페이스 디바이스를 포함할 수 있다.

[0067] 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 메모리(663, 679, 또는 629)는 본 명세서에 설명된 방법론 또는 기능 중 어느 하나 이상을 구체화하는 하나 이상의 명령어 세트(예를 들어, 소프트웨어)가 저장된 기계 판독 가능 매체를 포함할 수 있다. 소프트웨어는 또한 컴퓨터 시스템, 메인 메모리 및 기계 판독 가능 매체를 또한 구성하는 프로세서에 의해 실행되는 동안 메인 메모리 내에 및/또는 프로세서 내에 완전히 또는 적어도 부분적으로 상주할 수 있다. 소프트웨어는 또한 네트워크 인터페이스 디바이스를 통해 네트워크를 거쳐 송신 또는 수신될 수 있다.

[0068] 도 5는 특정 실시예에 따른 기계 학습 시스템(201)을 도시한다. 기계 학습 시스템(201)은 복수의 소스(205)로부터 데이터에 액세스한다. 임의의 적절한 데이터 소스(205)가 기계 학습 시스템(201)에 제공될 수 있다.

[0069] 바람직한 실시예에서, 복수의 데이터 소스(205)가 기계 학습 시스템(201)에 공급된다. 임의의 적절한 기계 학습 시스템(201)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 기계 학습 시스템(201)은 랜덤 포레스트(random forest), 지원 벡터 기계(support vector machine), 베이저안 분류기(Bayesian classifier), 및 신경망 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 도시된 실시예에서, 기계 학습 시스템(201)은 랜덤 포레스트(209)를 포함한다. 일부 실시예에서, 컴퓨팅 시스템은 무감독 방식으로 기능적 바이오마커 측정치를 공지된 암 상태와 관련시키는 자율 기계 학습 시스템을 포함한다. 자율 기계 학습 시스템은 입력 층, 복수의 은닉 층, 및 출력 층을 포함하는 심층 학습 신경망을 포함할 수 있다. 자율 기계 학습 시스템은 복수의 피처를 사용하여 훈련 데이터 세트를 나타낼 수 있고, 여기서 각각의 피처는 피처 벡터를 포함한다.

[0070] 기계 학습 시스템(201)은, 예를 들어 요약 테이블(예를 들어, 범표로 구분된 값으로 형식화됨)로서 또는 전체로(예를 들어, 기계 학습 시스템(201)의 Perl 또는 SQL에서와 같이 스크립트에 의해 분석됨) 포함하는 임의의 적절한 형식으로 복수의 소스(205)로부터의 데이터에 액세스할 수 있다. 그러나, 초기 형식인 데이터는 궁극적으로 복수의 엔트리(213)를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 각각의 엔트리는 바람직하게는 시스템(201)에 정보를 제공하는 데이터 또는 값을 포함한다. 값은 수치 값일 수 있거나, 질병 코드(예를 들어, ICD-9 코드 또는 ICD-10 코드)의 분류와 같은 문자열일 수 있으며, 이는 상이한 소스로부터 집계될 수 있다.

- [0071] 가장 바람직하게는, 데이터의 각각의 엔트리(213)는 프로토콜로부터의 하나의 데이터 지점에 대해 특정되고, 미리 정의된 범주에 할당된다. 개인화된 세포 배양 프로토콜을 제공하는 경우에, 데이터 소스(205)는 익명화된 데이터를 제공할 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 경우에, 각각의 엔트리(213)는 바람직하게는 환자에 대해 특정되고 랜덤 문자열 또는 코드일 수 있는 환자 ID 값에 의해 그 환자에 대해 추적된다. 외부 데이터 소스(205)는 환자 ID를 제공할 수 있거나, 기계 학습 시스템(201)은 각각의 엔트리(213)에 환자 ID를 할당할 수 있다. 각각의 엔트리(213)는 또한 범주를 갖는 것이 바람직하다. 예를 들어, 데이터 엔트리(213)가 초기 세포에 관한 정보 또는 데이터인 경우, 범주는 "초기"일 수 있다(엔트리(213)에 대한 값은 특정 데이터 지점임). 데이터 소스(205)가 공개적으로 이용 가능한 세포 배양 프로토콜 데이터베이스로부터의 정보 또는 데이터인 다른 예에서, 데이터 엔트리(213)는 데이터베이스 입력으로서 분류될 수 있고 값은 시간, 배지, 온도, pH 등과 같은 특정 프로토콜에 대한 특정 조건일 수 있다. 기계 학습 시스템(201)은 복수의 데이터 소스(205)에 액세스하고 그 안에서 관련성을 발견한다.
- [0072] 본 개시내용의 디바이스 및 방법은, 예를 들어 포털 또는 대시보드의 형태로 사용자 인터페이스를 제공할 수 있다. 세포 배양 절차의 실행 조건, 하나 이상의 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스로부터 불러온 데이터, 및/또는 실행 중인 세포 배양 절차로부터의 피드백과 관련된 데이터와 같은 임의의 적절한 정보가 대시보드에 제공될 수 있다.
- [0073] 관련성을 발견하는 것은, 복수의 세포 배양 절차에서, 예상되는 동시 발생 수와 상당히 상이한 이벤트 범주의 동시 발생을 관찰하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 특정 실시예에서, 기계 학습 알고리즘으로의 입력은 범주적으로 상이한 입력 유형에 걸쳐 의미 있는 비교를 용이하게 하기 위해 스케일링되거나 정규화된다. 스케일링 및 정규화 방법이 포함된다. 스케일링은, 예를 들어 모든 데이터의 값 범위가 [0, 1]과 같은 일부 간격에 있도록 일부 목표를 달성하기 위해 각각의 개인의 데이터를 숫자로 나누는 데 사용된다.
- [0074] 스케일링 세부 사항은 "없음", "센터링", "자동 크기 조절", "범위 크기 조절", "과레토스케일링"(디폴트 = "자동 크기 조절")과 같은 선택 사항을 포함할 수 있다. 다수의 상이한 스케일링 방법이 제공된다: "없음": 스케일링 방법이 적용되지 않고; "센터링": 평균을 0에 센터링하며; "자동 크기 조절": 평균을 0에 센터링하고 각각의 변수를 분산으로 나누어 데이터를 스케일링하며; "범위 크기 조절": 평균을 0에 센터링하고 각각의 변수를 최소값과 최대값 간의 차이로 나누어 데이터를 스케일링하며; "과레토스케일링": 평균을 0에 센터링하고 각각의 변수를 표준 편차의 제곱근으로 나누어 데이터를 스케일링한다. 단위 스케일링은 각각의 변수를 표준 편차로 나누어 각각의 분산이 1이 될 수 있게 한다.
- [0075] 정규화 세부 사항이 포함되어 있으며 사용될 수 있다. 스케일링과 마찬가지로, 정규화를 사용하여, 예를 들어 다른 소스로부터의 또는 다른 형식의 데이터의 비교를 용이하게 하기 위해 전체 데이터 세트를 나누거나 시프트할 수 있다. 예를 들어, 데이터 지점의 z-점수를 사용할 수 있다:  $(z-\mu)/\sigma$ . 이 정규화는 데이터의 평균과 그 분산에 의해 결정된다.
- [0076] 다수의 상이한 정규화 방법이 제공된다: "없음": 정규화 방법이 적용되지 않고; "pqn": 확률적 지수 정규화(Probabilistic Quotient Normalization)가 Dieterle, 2006, Probabilistic quotient normalization as robust method to account for dilution of complex biological mixtures: application in <sup>1</sup>H NMR metabonomics, Anal Chem 78(13):4281-90(본 명세서에 참조로 포함됨)에서 설명된 바와 같이 계산되며; "sum": 샘플들이 주어진 샘플에 대한 모든 변수의 절대값의 합계로 정규화되고; "median": 샘플들이 주어진 샘플에 대한 모든 변수의 중앙값으로 정규화되며; "sqrt": 샘플들이 주어진 샘플에 대한 모든 변수의 제곱 값의 합계의 루트로 정규화된다.
- [0077] 본 개시내용의 시스템 및 방법은 기계 학습 시스템(201)을 포함한다. 기계 학습 시스템(201)은 바람직하게는 본 명세서에 설명된 방법을 구현하기 위해 구축된, 유형의 컴퓨터 시스템으로 구현된다. 예를 들어 랜덤 포레스트, 지원 벡터 기계(SVM), 또는 부스팅 알고리즘(예를 들어, 적응형 부스팅(AdaBoost), 그래디언트 부스팅 방법(gradient boost method)(GBM), 또는 익스트림 그래디언트 부스팅 방법(extreme gradient boost method)(XGBoost)), 또는 H2O와 같은 신경망을 포함하는 임의의 기계 학습 알고리즘이 데이터를 분석하기 위해 사용될 수 있다.
- [0078] 기계 학습 알고리즘은 일반적으로 다음의 유형, 즉, (1) 배깅(분산 감소), (2) 부스팅(편향 감소), 또는(3) 스태킹(예측력 개선) 중 하나이다. 배깅에서, 여러 예측 모델(일반적으로 동일한 유형)이 분류 데이터(클래스 및 피처)의 서브세트로부터 구성된 다음 단일 분류기로 조합된다. 랜덤 포레스트 분류기가 이러한 유형이다. 부

스팅에서, 초기 예측 모델은 예측 오류를 검사하여 반복적으로 개선된다. AdaBoost 및 익스트림 그래디언트 부스팅이 이러한 유형이다. 스택킹 모델에서, 여러 예측 모델(일반적으로 상이한 유형)이 조합되어 최종 분류기를 형성한다. 이들 방법은 앙상블 방법이라고 명명된다. 앙상블 방법의 기본 또는 시작 방법은 흔히 결정 트리이다. 결정 트리는 단순한 결정 규칙을 사용하여 데이터의 피처로부터 분류를 추론하는 비모수적 감독 학습 방법이다. 이들은 이해하기 쉽고 루트(보통 단일 노드)에서 시작하여 분류와 관련된 잎(여러 노드)으로 반복적으로 분기하는 트리로서 시각화될 수 있다는 점에서 몇 가지 이점이 있다.

[0079] 일부 실시예에서, 본 발명의 방법 및 시스템은 랜덤 포레스트(209)를 사용하는 기계 학습 시스템(201)을 사용한다. 랜덤 포레스트는 여러 입력 변수에 기초하여 목표 변수의 값을 예측하는 모델이 구축되는 결정 트리 학습을 사용한다. 결정 트리는 일반적으로 2가지 유형으로 나눌 수 있다. 분류 트리에서, 목표 변수는 값들 또는 클래스들의 유한 집합을 취하는 반면, 회귀 트리에서는 목표 변수가 실수와 같은 연속 값을 취할 수 있다. 결정 트리 학습의 예는 분류 트리, 회귀 트리, 부스트 트리, 부트스트랩 집계 트리, 랜덤 포레스트, 및 회전 포레스트를 포함한다. 결정 트리에서, 결정은 입력 변수에 대응하는 일련의 노드에서 순차적으로 이루어진다. 랜덤 포레스트는 예측 정확도를 개선시키기 위해 여러 결정 트리를 포함한다. Breiman, 2001, Random Forests, Machine Learning 45:5-32(본 명세서에 참조로 포함됨)를 참조한다. 랜덤 포레스트에서, 부트스트랩 집계 또는 배깅은 다양한 훈련 데이터 세트가 제공된 여러 트리에 의해 예측을 평균화하는 데 사용된다. 또한, 학습 프로세스의 각각의 분할에서 피처의 랜덤 서브세트가 선택되어, 응답 변수에 대한 강한 예측인 개별 피처의 존재로부터 초래될 수 있는 거짓 상관 관계를 감소시킨다.

[0080] SVM은 분류 및 회귀에 사용될 수 있다. 질병이 있거나 질병이 없는 것과 같이 새로운 데이터를 2개의 범주 중 하나로 분류하는 데 사용할 때, SVM은 데이터 지점을 하나의 범주 또는 다른 범주로 분리하는 다차원 공간에 초평면을 생성한다. 원래 문제는 유한 차원 공간만을 필요로 하는 용어로 표현될 수 있지만, 유한 차원 공간에서는 범주 간 데이터의 선형 분리가 가능하지 않을 수 있다. 결과적으로, 데이터 지점을 명료하게 분리하는 초평면을 구성할 수 있도록 다차원 공간이 선택된다. Press, W.H. 등의 Section 16.5. Support Vector Machines. Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing (3rd ed.). New York: Cambridge University (2007)(본 명세서에 참조로 포함됨)를 참조한다. SVM은 지원 벡터 클러스터링에도 사용될 수 있다. Ben-Hur, 2001, Support Vector Clustering, J Mach Learning Res 2:125-137(본 명세서에 참조로 포함됨)을 참조한다.

[0081] 부스팅 알고리즘은 편향과 분산을 감소시키기 위한 기계 학습 앙상블 메타 알고리즘이다. 부스팅은 약한 학습자를 강한 학습자로 바꾸는 데 중점을 두는데, 여기서 약한 학습자는 실제 분류와 약간만 상관되는 분류기인 것으로 정의되는 반면 강한 학습자는 실제 분류와 잘 상관되는 분류기로 정의된다. 부스팅 알고리즘은 분산과 관련하여 약한 분류기를 반복적으로 학습하고 최종 강한 분류기에 추가하는 것으로 구성된다. 추가된 분류기는 통상적으로 그 정확도에 기초하여 가중치가 적용된다. 부스팅 알고리즘은 AdaBoost, 그래디언트 부스팅, 및 XGBoost를 포함한다. Freund, 1997, A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting, J Comp Sys Sci 55:119; 및 Chen, 2016, XGBoost: A Scalable Tree Boosting System, arXiv:1603.02754(둘 모두 본 명세서에 참조로 포함됨)를 참조한다.

[0082] 인간의 뇌를 모델로 한 신경망은 정보 처리와 기계 학습을 가능하게 한다. 신경망은 개별 뉴런의 기능을 모방한 노드를 포함하며, 노드는 층으로 조직화된다. 신경망은 입력 층, 출력 층 및 입력 층으로부터 출력 층으로의 연결을 정의하는 하나 이상의 은닉 층을 포함한다. 본 발명의 시스템 및 방법은 기계 학습을 용이하게 하는 임의의 신경망을 포함할 수 있다. 시스템은 GoogLeNet(Szegedy, 등의 Going deeper with convolutions, in CVPR 2015, 2015); AlexNet (Krizhevsky, 등의 Imagenet classification with deep convolutional neural networks, in Pereira, 등 Eds., Advances in Neural Information Processing Systems 25, pages 1097-3105, Curran Associates, Inc., 2012); VGG16 (Simonyan & Zisserman, Very deep convolutional networks for large-scale image recognition, CoRR, abs/3409.1556, 2014); 또는 FaceNet(Wang 등의 Face Search at Scale: 80 Million Gallery, 2015)와 같은 공지된 신경망 아키텍처를 포함할 수 있으며, 앞서 언급한 각각의 참고 문헌은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0083] 심층 학습 신경망(심층 구조화 학습, 계층적 학습 또는 심층 기계 학습이라고도 공지됨)은 피처 추출 및 변환을 위해 많은 층의 비선형 처리 유닛의 캐스케이드를 사용하는 기계 학습 작업 클래스를 포함한다. 각각의 연속 층은 이전 층으로부터의 출력을 입력으로서 사용한다. 알고리즘은 감독되거나 감독되지 않을 수 있으며 애플리케이션은 패턴 분석(감독되지 않음) 및 분류(감독됨)를 포함한다. 특정 실시예는 데이터의 피처 또는 표현의 다중 레벨의 무감독 학습에 기초한다. 상위 레벨 피처는 하위 레벨 피처로부터 파생되어 계층적 표현을 형성한다. 이들 피처는 노드 내에서 피처 벡터로서 표현되는 것이 바람직하다. 신경망에 의한 심층 학습은 다양한

추출 레벨에 대응하는 여러 레벨의 표현 학습을 포함한다; 레벨은 개념의 계층을 형성한다. 일부 실시예에서, 신경망은 적어도 5개, 바람직하게는 10개 초과 의 은닉 층을 포함한다. 입력과 출력 사이의 많은 층은 시스템이 여러 처리 층을 통해 작동하게 한다.

- [0084] 심층 학습은 데이터의 학습 표현에 기초하여 광범위한 기계 학습 방법 패밀리의 일부이다. 관찰은 픽셀당 강도 값의 벡터와 같은 많은 방식으로 표현되거나 에지 세트, 특정 형상의 영역 등과 같은 보다 추상적인 방식으로 표현될 수 있다. 이들 피쳐는 네트워크의 노드에 표현된다. 바람직하게는, 각각의 피쳐는, 일부 개체를 나타내는 수치 피쳐의 다차원 벡터인 피쳐 벡터로서 구조화된다. 그러한 표현은 처리 및 통계 분석을 용이하게 하기 때문에, 피쳐는 개체의 수치 표현을 제공한다. 피쳐 벡터는 선형 회귀와 같은 통계 절차에 사용되는 설명 변수의 벡터와 유사하다. 피쳐 벡터는 흔히 내적(dot product)을 사용하여 가중치와 조합되어 예측을 위한 점수를 결정하는 데 사용되는 선형 예측 함수를 구성한다.
- [0085] 이들 벡터와 관련된 벡터 공간은 피쳐 공간으로 지칭될 수 있다. 피쳐 공간의 차원을 감소시키기 위해, 차원 축소가 채용될 수 있다. 더 높은 레벨의 피쳐는 이미 이용 가능한 피쳐로부터 획득할 수 있으며 피쳐 구성이라고 지칭되는 프로세스에서 피쳐 벡터에 추가될 수 있다. 피쳐 구성은 구성 연산자 세트를 기존 피쳐 세트에 적용하여 새로운 피쳐를 구성하는 것이다.
- [0086] 네트워크 내에서, 노드는 층으로 연결되고, 신호는 입력 층으로부터 출력 층으로 이동한다. 특정 실시예에서, 입력 층의 각각의 노드는 훈련 데이터로부터의 피쳐 각각에 대응한다. 은닉 층의 노드는 편향 항목과 입력 층의 노드의 가중치 합계의 함수로서 계산되며, 여기서 각각의 가중치는 입력 층의 노드와 은닉 층의 노드 사이의 각각의 연결에 할당된다. 편향 항목과 입력 층과 은닉 층 사이의 가중치는 신경망 훈련에서 자율적으로 학습된다. 네트워크는 수천 또는 수백만 개의 노드와 연결을 포함할 수 있다. 통상적으로, 인공 뉴런의 신호와 상태는 통상적으로 0과 1 사이의 실수이다. 임의로, 신호가 전파되기 전에 한계를 초과해야 하도록 각각의 연결 및 유닛 자체에 임계값 기능 또는 제한 기능이 있을 수 있다. 역전파는 연결 가중치를 수정하기 위해 순방향 자극을 사용하는 것이며, 때로는 공지된 올바른 출력을 사용하여 네트워크를 훈련시키기 위해 수행된다. WO 2016/182551, 미국 공개 제2016/0174902호, 미국 특허 제8,639,043호 및 미국 공개 제2017/0053398호(각각은 본 명세서에 참조로 포함됨)를 참조한다.
- [0087] 일부 실시예에서, 데이터세트는 훈련 세트를 클러스터링하는 데 사용된다. 본 발명에서 사용될 수 있는 특정한 예시적인 클러스터링 기술은 계층적 클러스터링(가장 가까운 이웃 알고리즘, 가장 먼 이웃 알고리즘, 평균 연결 알고리즘, 중심 알고리즘, 또는 제공함 알고리즘), k-평균 클러스터링, 퍼지 k-평균 클러스터링 알고리즘, 및 Jarvis-Patrick 클러스터링을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0088] 베이지안 네트워크는 방향성 비순환 그래프(directed acyclic graphs)(DAG)를 통해 일련의 랜덤 변수와 그 조건부 종속성을 나타내는 확률적 그래픽 모델이다. DAG에는 관찰 가능한 양, 잠재 변수, 미지수 파라미터 또는 가설이 될 수 있는 랜덤 변수를 나타내는 노드가 있다. 에지는 조건부 종속성을 나타내고; 연결되지 않은 노드는 조건부로 서로 독립적인 변수를 나타낸다. 각각의 노드는 노드의 부모 변수에 대한 특정 값 세트를 입력으로서 취하고, 노드가 나타내는 변수의 확률(또는 적용 가능한 경우 확률 분포)을 (출력으로서) 제공하는 확률 함수와 관련된다.
- [0089] 회귀 분석은 피쳐 및 결과와 같은 변수 사이의 관계를 추정하기 위한 통계 프로세스이다. 통계 프로세스는 여러 변수 사이의 관계를 모델링하고 분석하는 기술을 포함한다. 특히, 회귀 분석은 단일 독립 변수의 변화에 응답하여 종속 변수의 변화에 집중한다. 회귀 분석은 독립 변수가 주어진 종속 변수의 조건부 기대치를 추정하는 데 사용될 수 있다. 종속 변수의 변동은 회귀 함수를 중심으로 특성화되고 확률 분포에 의해 설명될 수 있다. 회귀 모델의 파라미터는, 예를 들어 최소 제곱 방법, 베이지안 방법, 백분율 회귀, 최소 절대 편차, 비모수 회귀 또는 거리 메트릭 학습을 사용하여 추정될 수 있다.
- [0090] 임의의 적절한 기계 학습 알고리즘이 포함될 수 있다. 일부 실시예에서, 기계 학습 시스템(201)은 랜덤 포레스트(209)를 포함한다. 기계 학습 시스템은 감독 또는 무감독 방식으로 학습할 수 있다. 무감독 방식으로 학습하는 기계 학습 시스템은 자율 기계 학습 시스템이라고 지칭될 수 있다. 다른 버전이 본 발명의 범위 내에 있지만, 자율 기계 학습 시스템은 감독 학습 및 무감독 학습 기간을 모두 채용할 수 있다. 랜덤 포레스트(209)는 자율적으로 작동될 수 있고 감독 및 무감독 학습의 기간을 모두 포함할 수 있다. Criminisi, 2012, Decision Forests: A unified framework for classification, regression, density estimation, manifold learning and semi-supervised learning, Foundations and Trends in Computer Graphics and Vision 7(2-3):81-227(본 명세서에 참조로 포함됨)을 참조한다. 일부 실시예에서, 기계 학습 시스템(201)은 랜덤 포레스트(209)를 포함한다.

일부 실시예에서, 자율 기계 학습 시스템(201)은 적어도 무감독 학습의 기간을 포함하는 작동을 통해 관련을 발견한다.

[0091] **세포 배양 장치의 아키텍처**

[0092] 본 발명의 일부 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 미국 출원 제16/192,062호, 미국 출원 제16/310,680호, 미국 출원 제15/970,664호, 미국 출원 제15/736,257호, 국제 출원 제PCT/US2017/039538호, 국제 출원 제PCT/US2016/060701호, 및 국제 출원 제PCT/US2016/040042호에 설명된 것과 같은 세포 배양 장치 디바이스를 사용할 수 있고, 이들 모두는 그 전체가 본 명세서에 포함된다. 이러한 디바이스에는 본 발명에 따른 센서 및 제어기가 장착될 수 있다.

[0093] 실시예에서, 본 발명에 사용된 디바이스는 세포 배양 카트리지가 내에서 균일하고 대칭적인 유동을 갖는 수직상 세포의 생성을 위한 자동화된 세포 배양 카트리지가 및 시스템일 수 있다. 디바이스는 임상 규모로 iDC를 생산하기 위한 완전히 밀폐된 멸균 미성숙 DC(iDC) 생성 시스템일 수 있으며, 수많은 웰 플레이트(또는 T-플라스크/백)의 필요성을 효과적으로 제거하고, 멸균 및 미립자가 없는 배양 시스템을 보장하며, 세포 배양을 유지하는 기술자의 시간을 단축한다. 실시예에서, 디바이스는 단일 세포 배양 카트리지에서 치료적으로 관련된 수의 iDC를 무균 상태로 생성하기 위한 자동화된 세포 배양 시스템이다. 시스템은 또한 성숙 시약의 추가를 통해 iDC를 성숙시키는 추가 처리가 가능하고 세포 배양 챔버에 하나 이상의 항원을 추가함으로써 자극시킬 수 있다.

[0094] 세포 배양 시스템은 세포 배양 챔버에 대칭성 유체 유동 채널을 제공하고 세포 배양 챔버의 유동에서 데드 영역을 방지하도록 기하학적으로 구성된 복수의 구역을 포함하는 세포 배양 카트리지를 포함한다. 일부 경우에, 세포 배양 장치용 카트리지가 광학적으로 선명하거나 투명하다. 적절하게 분리된 유체 포트와 함께 이러한 광학적 선명도는 사용자가 카트리지가 내의 임의의 수직 평면에서 세포를 볼 수 있게 한다. 도 6 내지 도 9에 도시된 바와 같이, 실시예는 본 발명과 함께 사용하기 위한 광학적으로 선명하거나 투명한 세포 배양 카트리지를 포함한다. 도 6은 본 발명과 함께 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 정면도를 도시한다. 도 7은 본 발명과 함께 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 평면도를 도시한다. 도 8은 본 발명과 함께 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 좌측면도를 도시한다. 도 9는 본 발명과 함께 사용하기 위한 세포 배양 카트리지가 및 시스템의 우측면도를 도시한다.

[0095] 또한, 도 6 내지 도 9에 도시된 바와 같이, 콕 마개는 카트리지가나 저장조 병 상에 배치될 수 있다. 특히, 콕 마개는 카트리지가의 특정 포트에 배치될 수 있으며 각각은 특정 기능의 역할을 한다. 배치는 각각의 기능에 특정하며, 프로세스가 성공하고 워크플로가 용이함을 보장하도록 최적의 위치를 결정하는 작업이 수행된다. 예를 들어, 전방에 있는 콕 마개는 시딩 및 수확을 위한 것이고, 콕 마개 상단에 있는 루어 활성화 밸브(LAV)는 주사기가 멸균 상태로 연결될 수 있게 한다. 콕 마개에 부착된 필터는 액체가 카트리지가에 추가되거나 제거될 때 카트리지가 내부의 압력이나 진공 축적을 방지한다. 본 발명에서, LAV는 배지를 추가 및/또는 제거하기 위해 병에 사용될 수 있다.

[0096] 도 10은 본 발명과 함께 사용하기 위한 시스템(100)의 실시예를 도시한다. 연동 펌프(110)가 제공된다. 펌프(110)는 세포 배양 카트리지가(120) 내외로 유체를 펌핑하는 데 사용된다. 세포 배양 카트리지가(120)는 세포가 부착되는 하단 표면(125)을 갖는다. 다른 실시예에서, 세포는 하단 표면에 부착되지 않는다. 세포 배양 카트리지가(120)는 세포 배양 카트리지가(120)의 에지에 배열된 8개의 유체 입구(145)를 갖는다. 하나의 유체 출구(135)는 세포 배양 카트리지가(120)의 중앙에 배열된다. 연결 배관(140)은 유체 입구를 분화 배지(182)를 수용하는 분화 배지 저장조(관류 소스)(180)와 연결한다. 분화 배지 저장조(180)는 세포 배양 카트리지가(120) 내로 펌핑될 분화 배지(182)를 포함한다. 연결 배관(140)은 또한 유체 출구(135)를 폐기물 저장조(184)와 연결한다. 고갈된 배지는 출구(135)를 통해 세포 배양 카트리지가(120)로부터 폐기물 저장조(184)로 펌핑될 것이다. 분화 배지 저장조(180) 및 폐기물 저장조(184) 상의 뚜껑(170, 175)은 제거할 수 없으므로 멸균 시스템을 유지한다. 다른 실시예에서, 뚜껑(170, 175)은 제거 가능하다. 저장조 병(180 및 184) 상의 콕 마개 및/또는 LAV(160 및 165)는 입구 병을 채우고 출구 병으로부터 폐기물을 제거하기 위해 분화 배지의 멸균 전달을 허용한다. 콘솔(190)은 이전에 언급된 구성요소의 배열을 위한 지정된 공간을 제공하고 디스플레이/사용자 인터페이스(192), 연결부(194), 및 온/오프 스위치(196)를 제공한다.

[0097] 도 11은 본 발명과 함께 사용하기 위한 2개의 카트리지를 갖는 디바이스의 실시예를 도시한다. 단핵 세포에서 수직상 세포로의 분화를 위해 세포 배양 카트리지가(1200)가 제공된다. 성숙 및 항원 펄싱을 위해 더 작은 카트리지가(1220)가 제공된다. 다른 실시예에서, 성숙 및 항원 펄싱은 제2 카트리지를 사용하지 않고 주 세포 배양

카트리지에서 수행될 수 있다.

- [0098] 도 12는 성숙 및 항원 펄싱을 위한 더 작은 카트리지(1320)를 갖는 본 발명과 함께 사용하기 위한 디바이스의 실시예를 도시한다. 더 작은 카트리지(1320)는 더 작은 카트리지(1320)로부터 전달된 최종 제품을 수용하는 주입 백(1330)에 유체적으로 연결된다.
- [0099] 도 13은 본 발명과 함께 사용하기 위한 디바이스의 일회용 및 비일회용 구성요소를 도시한다. EDEN 콘솔(1410)은 비일회용이며 길이(L)를 갖는다. 이 실시예에서, 길이(L)는 14 인치이다. 더 작은 카트리지(1420)는 성숙 및 항원 펄싱을 위한 것이다. 연결 배관(1430)은 입구 및 출구를 저장조 및 카트리지와 연결한다. 더 작은 카트리지(1420)와 연결 배관(1430)은 단일 사용 및 일회용이다.
- [0100] 도 14는 본 발명과 함께 사용될 수 있는 EDEN 자동화 유체 시스템의 실시예를 도시한다. EDEN 시스템은 새로운 분화 배지를 세포 배양 카트리지에 지속적으로 관류하면서 단핵 세포 유래된 미성숙 수지상 세포(iDC)를 생성한다. EDEN은 외부 환경에 대해 완전히 밀폐되고 개방되지 않은 단일 세포 배양 카트리지에서 치료적으로 관련된 수의 iDC를 생성하기 위해 개발되었다. 새로운 분화 배지를 카트리지에 관류하고 고갈된 배지를 제거하였다. EDEN 생성 iDC는 6-웰 플레이트 생성 iDC와 유사한 표현형 발현 및 iDC 수율을 나타내었다. 본 발명에 따른 카트리지에서 성숙된 iDC는 CD80/83/86의 표준 상향조절 및 CD209의 하향조절을 나타내었다.
- [0101] 본 발명의 일부 실시예에서, 도 15에 도시되어 있는 생물학적 반응기(1110)와 같은 디바이스가 사용된다. 생물학적 반응기(1110)는 하단 표면(1122) 및 적어도 하나의 추가 표면(1124)을 포함하는 세포 배양 챔버(1120)를 포함한다. 하단 표면(1122)은 세포가 부착되는 제1 재료로 구성되며, 여기서 적어도 하나의 추가 표면(1124)은 기체 투과성인 제2 재료로 구성된다. 세포 배양 챔버는 또한 하나 이상의 입구(1126, 1136) 및 하나 이상의 출구(1128, 1138)를 포함한다. 특정 실시예에서, 생물학적 반응기는 또한 적어도 하나의 관류 유체 저장조(1132), 적어도 하나의 폐액 저장조(1134), 챔버(1120)를 통해 관류 유체를 이동시키기 위한 적어도 하나의 펌프(1140), 뿐만 아니라 유체를 저장조(1132, 1134)로 그리고 저장조로부터 그리고 챔버(1120)를 통해 운반하기 위한 관련된 입구(1136) 및 출구(1138)를 포함한다.
- [0102] 세포 배양 챔버(1120)와 관련하여, 제1 재료는 생체적합성이고 수지상 세포(DC)와 같은 항원 제시 세포(APC)가 부착될 임의의 재료일 수 있다. 세포 배양 챔버(1120)에서 발생하는 T-세포 자극 및 확장 프로세스 동안, 성숙한 APC는 발달하고 바람직하게는 하단 표면(1122)에 부착되는 반면, T-세포는 하단 표면 위의 상층액에 남아 있어 확장된 T-세포를 별개로 더 쉽게 획득하게 한다.
- [0103] 일 예시적인 실시예에서, 제1 재료는 폴리스티렌을 포함한다. 배양이 발생하는 하단 표면에 폴리스티렌을 사용하는 한 가지 이점은 이 재료가 PBMC로부터 수지상 세포를 생성하는 프로세스에서 유용한 역할을 맡는다는 것이다. 구체적으로, 폴리스티렌 표면은 PBMC의 이중 현탁액으로부터 단핵 세포를 풍부하게 하는 데 사용될 수 있다. 이는, 예를 들어, IL4 및 GM-CSF를 포함하는 배지에서 배양을 통해 단핵 세포의 분화에 의한 수지상 세포를 생성하기 위해 이용되는 배양 프로세스의 제1 단계이다. 한 주기의 T-세포 자극을 통해 내내 수지상 세포 생산을 위해 동일한 폴리스티렌 표면을 사용하는 것은, 그렇지 않으면 필요한 많은 수의 전달 단계를 제거함으로써, DC 자극 치료용 T-세포 제조용 폐쇄 시스템을 허용하기 때문에, 생물 프로세스 관점에서 매우 가치가 있다.
- [0104] 또 다른 실시예에서, 적어도 하나의 추가 표면(1124)은 세포 배양 챔버 내에서 발생하는 기체 교환을 달성하기 위해 기체 투과성인 제2 재료를 포함한다. 세포가 부착되는 재료, 예컨대 폴리스티렌으로 하단 표면이 제조되고, 측벽 및/또는 상단 벽과 같은 적어도 하나의 추가 표면이 적어도 부분적으로 기체 투과성 재료로 제조되도록 세포 배양 챔버를 제조함으로써, 높은 표면적-기체 교환이 본 발명의 실시예의 시스템에서 달성된다. 하단 표면 이외에 높은 투과성을 갖는 큰 표면을 가지면, 종래 기술의 배양 시스템에 비해 하단 표면의 접촉 특성을 희생하지 않고도 기체 교환의 더 큰 레벨을 달성하는 능력이 제공되어, 세포가 부착될 수 있는 배양 친화적 표면에 포함 및/또는 결합될 수 있는 배양 배지의 양이 제한된다.
- [0105] 특정 실시예에서, 제2 재료는 350의 투과 계수 이상의 산소에 대한 투과성을 갖고 2000의 투과 계수 이상의 이산화탄소에 대한 투과성을 갖는 하나 이상의 재료를 포함하고, 여기서 투과 계수의 단위는  $[cm^3][cm]/[cm^2][s][cm\ Hg]$ 이다. 예시적인 재료는 높은 산소 및 이산화탄소 투과성(폴리스티렌 및 PMMA와 같은 재료보다 최대 1000배 높음)으로 널리 알려진 폴리(디메틸 실록산)(PDMS), 및 폴리메틸펜텐과 같은 실리콘 함유 재료를 포함한다. 하나의 예시적인 실시예에서, 세포 배양 챔버는 폴리스티렌 바닥 및 실리콘 측벽 및 상단 벽을 포함한다.

- [0106] 특정 양태에서, 제2 재료에 더하여, 적어도 하나의 추가 표면(1124)이 또한 제1 재료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비제한적으로, 하나 이상의 측벽 및/또는 상단 벽과 같은 추가 표면(1124)은 제1 재료(예를 들어, 폴리스티렌)로 제조된 프레임 내에 제2 재료(예를 들어, 실리콘과 같은 높은 투과성 폴리머)를 통합할 수 있다. 하단 표면이 또한 제2 재료를 포함할 수 있다는 것이 또한 고려된다. 그러나, 일부 실시예에서, 제2 재료는 세포가 표면에 부착될 수 있도록 제1 재료가 충분한 표면적을 덮는 것을 보장하기 위해 하단 표면 전체에 걸쳐 간헐적으로만 분산된다.
- [0107] 특정 실시예에서, 생물반응기(1110)는 또한 관류 배지를 세포 배양 챔버 내로 관류하기 위해 세포 배양 챔버(1120)에 작동 가능하게 결합된 하나 이상의 펌프(1140)를 포함할 것이다. 생물반응기(1110)는 또한 하나 이상의 유체 저장조(1132)를 포함할 수 있다. 유체 저장조(1132)는 세포 배양 챔버(1110)와 유체 연통하고 하나 이상의 펌프(1140)에 작동 가능하게 결합될 수 있다. 유체 저장조를 펌프 및 세포 배양 챔버에 연결하기 위한 하나 이상의 튜브도 제공된다. 특정 양태에서, 하나 이상의 펌프는 유체를 유체 저장조로부터 세포 배양 챔버를 통해 폐기물 수집 저장조로 펌핑하도록 구성된다. 도 15에 도시된 예시적인 실시예에서, 유체는 유체 저장조(1132)로부터, 배관(1152)을 통해 펌프(1140)로 그리고 입구(1136)를 통해 세포 배양 챔버(1120) 내로 이동하고, 다시 출구(1138)를 거쳐 세포 배양 챔버(1120)로부터 배관(1154)을 통해 폐기물 수집 저장조(1134) 내로 이동한다.
- [0108] 특정 실시예에서, 유체 저장조 및/또는 폐기물 수집 저장조는 각각 세포 배양 챔버 내에 포함되거나 챔버에 유체적으로 결합된 하나 이상의 캡이 있는 병으로서 제공될 수 있다. 각각의 저장조는 입구 포트와 출구 포트, 또는 하나 이상의 세포 배양 챔버의 입구에 유체적으로 결합된 출구 포트와 벤트를 포함한다. 특정 양태에서, 예를 들어, 루어 커넥터 및 루어 커넥터 둘레에 맞도록 절단된 실리콘 개스킷을 사용하여 입구 또는 출구 중 하나 또는 양자 모두를 통한 누설을 방지할 수 있다.
- [0109] 특정 실시예에서, 하나 이상의 생물학적 반응기는 인큐베이터 내에서 프로세스가 수행될 수 있도록 인큐베이터 내에 끼워맞춤되도록 크기 설정되고 구성된다. 인큐베이터 내의 조건은 37°C의 지속적인 온도와 95-100% 습도를 포함한다. 따라서, 재료(유체 및 생물학적 체제를 포함)가 이러한 조건에서 팽창하는 경향이 있다는 점을 감안할 때 선택한 재료는 이러한 조건을 견딜 수 있는 무결성을 가져야 한다.
- [0110] 더욱이, 일부 상황에서는, 인큐베이터 내의 조건이 안정적으로 유지되며, 온도의 자동 기록은 인큐베이터에서 수행되는 반응의 임의의 수차와 상관하는 온도 변동에 대한 지식을 갖게 할 수 있다. 따라서, 임의의 전력 공급이 인큐베이터 내의 환경을 변경해서는 안 된다. 예를 들어, 특정 펌프는 열을 생성한다. 따라서, 한 실시예에서, 펌프는 생물학적 반응기와 별도로 수용되지만, 여전히 반응기와 유체 및 작동 가능한 연통 상태에 있다. 다른 실시예에서, 펌프는 생물학적 반응기에 직접 부착되고 인큐베이터 내에 위치되지만, 열이 없거나 열을 발산하기 위해 히트 싱크 및/또는 팬에 작동 가능하게 연결된다. 구성에 무관하게, 펌프는 생물학적 반응기 및 차례로 세포 배양 챔버에 작동 가능하게 결합된다.
- [0111] 시스템은 또한 세포 배양 저장조 및 임의로 유체 저장조의 온도를 제어하기 위한 히터를 포함할 수 있다. 이러한 구성에서는 인큐베이터가 필요하지 않으며, 시스템은 전원만 사용하여 자율적으로 작동할 수 있다. 시스템에 히터가 없는 경우, 세포 배양 인큐베이터 내부에서 작동할 수 있다.
- [0112] 다른 양태에서, 세포 배양 챔버는 세포 배양 챔버에 작동 가능하게 결합된 하나 이상의 센서(도시되지 않음)를 포함한다. 센서는 pH, 용존 산소, 총 바이오매스, 세포 직경, 포도당 농도, 락테이트 농도, 및 세포 대사물 농도와 같은 세포 배양 챔버 내의 하나 이상의 파라미터를 측정할 수 있다. 시스템이 다중 세포 배양 챔버를 포함하는 실시예에서, 하나 이상의 센서는 세포 배양 챔버 중 하나 이상에 결합될 수 있다. 특정 실시예에서, 하나 이상의 센서는 하나 이상의 세포 배양 챔버에 결합되지만, 시스템의 모든 챔버에는 결합되지 않는다. 다른 실시예에서, 하나 이상의 센서가 시스템의 모든 세포 배양 챔버에 결합된다. 하나 이상의 센서에 작동 가능하게 결합된 다중 챔버를 갖는 시스템에서, 센서는 결합된 각각의 챔버에서 동일할 수 있고, 모두 상이할 수 있거나, 일부 센서는 동일할 수 있고 일부는 상이할 수 있다. 특정 양태에서, 하나 이상의 센서는 파라미터의 자동 모니터링 및 조절이 가능하도록 명령을 수행하기 위한 중앙 처리 유닛을 갖는 컴퓨터 시스템(도 15에 도시되지 않음)에 작동 가능하게 결합된다.
- [0113] 도 16은 국제 출원 제PCT/US2016/040042호(그 내용은 본 명세서에 참조로 포함됨)에 설명된 수직상 세포(DC)를 생성 시스템(2300)의 실시예를 도시한다. 이러한 디바이스는 본 발명의 시스템 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 시스템은 배양 배지 저장조(2340) 및 폐기물 저장조(2350)(각각 플라스틱 캡을 갖는 상업적으로 입수 가능한 유리 또는 플라스틱 배양 배지 병의 크기 및 형상)를 수용하기 위한 공간을 갖는 하우징(2310), DC 분화

카세트 또는 칩(2200)을 위한 장착 영역, 배양 배지 병으로부터 카세트의 입구 포트에 이어지는 연동 펌프 배관을 받아들이도록 구성된 노출된 연동 펌프 헤드(카세트의 출구 포트로부터 폐기물 병으로 이어지는 다른 배관은 펌프 헤드를 통과할 필요가 없음), 디스플레이(2330), 루어 록 피팅(2278), 및 제어 버튼, 노브 또는 스위치를 포함한다. 이 시스템은 또한 카세트 및 임의로 배양 배지 저장조의 온도를 제어하기 위한 히터(도시되지 않음)를 포함할 수 있고; 이러한 구성에서는 인큐베이터가 필요하지 않으며, 시스템은 전원만 사용하여 자율적으로 작동할 수 있다. 시스템에 히터가 없는 경우, 세포 배양 인큐베이터 내부에서 작동할 수 있다. 2개 이상의 카세트 및 펌프 헤드(예를 들어, 각각의 카세트에 대해 하나씩, 예컨대 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 카세트 및 펌프 헤드)를 포함하는 유사한 시스템도 고려된다. 이러한 다중 카세트 시스템에서, 제어 전자 기기, 디스플레이, 및 버튼, 노브 또는 스위치는 상이한 카세트 사이에서 공유될 수 있거나, 각각의 카세트에 대한 한 개의 세트와 중복될 수 있다.

[0114] **예 1: 공개 데이터베이스**

[0115] 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 공개 데이터베이스로부터 데이터를 가져온다. 임의의 적절한 공개 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜에 대한 데이터를 포함하고 본 발명의 시스템은 데이터베이스에 연결되어 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 Amirkia and Qiubao, Cell-culture Database: Literature-based reference tool for human and mammalian experimentally based cell culture applications; Bioinformatics, 2012; 8(5): 237-238(본 명세서에 그 전체가 참조로 포함됨)에서 설명된 세포 배양 데이터베이스로부터 데이터를 가져올 수 있다. 세포 배양 데이터베이스는 <http://cell-lines.toku-e.com>에서 공개적으로 이용 가능하고, 세포에 대해 가장 효과적인 배지, 보조제, 및 항생제를 선택하고, 선택 및 트랜스펙션 실험을 위한 항생제의 농도와 조합을 결정하며, 관심 세포계(cell line) 또는 관심 플라스미드(plasmid) 또는 벡터와 관련된 문헌을 찾는 데 도움이 된다. 세포 배양 데이터베이스를 사용하기 위해서는, 검색창에 세포계, 플라스미드, 또는 벡터의 이름을 입력하고 관련 데이터를 열람한다. 데이터베이스는, 문체의 세포를 성장시키기 위해 어떤 다른 배지가 사용되었는지와 같은 동일한 세포계 또는 플라스미드를 사용한 다른 실험에 관한 정보를 제공한다.

[0116] 이러한 실시예에서, 세포 배양 장치와 작동 가능하게 관련된 제어기는 배양될 세포와 관련된 초기 데이터를 수신한다. 예를 들어, 사용자 또는 실험실 기술자는 세포계에 관한 데이터를 입력한다. 이어서, 제어기는 세포 배양 데이터베이스와 같은 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스에 연결한다. 세포 배양 데이터베이스는 관련 입력 데이터가 제공될 때 세포 배양 프로토콜에 관한 다양한 정보를 제공한다. 제어기는 세포 배양 데이터베이스의 "입력"으로 세포계에 관한 데이터를 제공한다. 본 발명의 방법은 세포를 성장하기 위해 사용되는 배지와 같은 그러한 입력으로부터 획득한 결과를 열람하고, 그 결과를 사용하여 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다.

[0117] 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 공개 데이터베이스로부터 직접 가져온 프로토콜을 포함한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜이 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스에 저장되는 것과 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

[0118] **예 2: 내부 데이터베이스**

[0119] 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 내부 데이터베이스로부터 데이터를 가져온다. 내부 데이터베이스는 실험실 세팅에서 이전에 사용된 세포 배양 프로토콜에 관한 정보를 포함할 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스는 세포 장치 세팅에서 획득한 정보 및 실험실 노트북으로부터의 정보를 포함할 수 있다. 내부 데이터베이스의 정보는 세포 유형, 배지 유형, pH, 온도, 배양 단계 기간, 및 배양 중 유체 유량 사용과 같은 세포 배양 프로토콜에 관한 임의의 관련 정보를 포함할 수 있다.

[0120] 이러한 실시예에서, 세포 배양 장치와 작동 가능하게 관련된 제어기는 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신한다. 예를 들어, 사용자 또는 실험실 기술자는 세포계에 관한 데이터를 입력한다. 이어서, 제어기는 실험에 사용된 모든 이전 세포 배양 프로토콜을 문서화한 데이터베이스와 같은 내부 데이터베이스에 연결한다. 입력에 기초하여, 데이터베이스는 해당 세포 유형에 사용되는 과거의 세포 배양 프로토콜에 관한 정보를 제공한다. 예를 들어, 정보는 배지 유형, pH, 온도, 단계 기간, 및 배양 동안 유체 유량 사용을 포함할 수 있다. 본 발명의 방법은 세포를 성장하기 위해 사용되는 배지와 같은 그러한 입력으로부터 획득한 결과를 열람하고, 그 결과를 사용하여 세포 배양 프로토콜을 결정하는 단계를 포함한다.

[0121] 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스로부터 직접 가져온 프로토콜을 포함한다. 일부

경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜이 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스에 저장되는 것과 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

[0122] **예 3: 데이터베이스들의 조합**

[0123] 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위해 데이터베이스들의 조합으로부터 데이터를 가져온다. 데이터베이스는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 임의의 적절한 데이터베이스일 수 있다. 예를 들어, 데이터베이스는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스들의 조합일 수 있다. 또 다른 예에서, 데이터베이스는 공개적으로 이용 가능한 데이터베이스와 내부 데이터베이스의 조합일 수 있다.

[0124] 이러한 예에서, 세포 배양 장치와 작동 가능하게 관련된 제어기는 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신한다. 제어기는 공개 데이터베이스와 같은 제1 데이터베이스에 연결되어 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신한다. 제어기는 내부 데이터베이스와 같은 다른 데이터베이스에 연결되어 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신한다. 그 후, 제어기는 공개 데이터베이스 및 내부 데이터베이스로부터 획득한 데이터에 기초하여 배양될 세포에 대한 세포 배양 프로토콜을 결정한다.

[0125] 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스로부터 직접 가져오고 공개 데이터베이스로부터의 데이터에 기초하여 수정된 프로토콜을 포함한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 공개 데이터베이스로부터 직접 가져오고 내부 데이터베이스로부터의 데이터에 기초하여 수정된 프로토콜을 포함한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜은 제1 공개 데이터베이스로부터 직접 가져오고 제2 공개 데이터베이스로부터의 데이터에 기초하여 수정된 프로토콜을 포함한다. 일부 경우에, 결정된 세포 배양 프로토콜이 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스에 저장되는 것과 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

[0126] **예 4: 데이터베이스 및 피드백**

[0127] 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 하나 이상의 데이터베이스로부터 데이터를 가져오고 또한 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용하기 위한 센서로부터의 피드백 데이터를 포함한다. 피드백 데이터는 세포 배양 절차의 조건을 모니터링하는 복수의 센서로부터의 데이터를 포함한다.

[0128] 그러한 예에서, 세포 배양 장치와 작동 가능하게 관련된 제어기는 세포 유형과 같은 배양될 세포와 관련된 데이터를 수신한다. 이어서, 제어기는 하나 이상의 세포 배양 프로토콜을 포함하는 임의의 적절한 공개 또는 내부 데이터베이스일 수 있는 데이터베이스에 연결된다. 제어기는 데이터베이스로부터 세포 배양 프로토콜 데이터를 수신한다. 제어기는 세포 배양 장치 상의 복수의 센서로부터 온도, 압력, pH, 온도, 및 유체 유량과 같은 데이터를 수신한다. 센서로부터 획득한 데이터는 데이터베이스로부터 획득한 세포 배양 프로토콜을 수정함으로써, 데이터베이스로부터 획득한 데이터와 피드백 데이터에 기초하여 세포 배양 프로토콜을 결정하는 데 사용된다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 즉각 세포 배양에 사용될 수 있다. 결정된 세포 배양 프로토콜은 내부 데이터베이스에서와 같이 향후 사용을 위해 저장될 수도 있다.

[0129] **예 5: 사용자 정의 파라미터의 최적화**

[0130] 실시예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 사용자 정의 파라미터에 기초하여 세포 배양 절차를 최적화하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 사용자 정의 파라미터는 pH, 탁도(세포 증식을 반영), 포도당, 락테이트, 또는 세포 건강 또는 정체성의 임의의 다른 측정치로부터 선택된다. 사용자는 원하는 파라미터를 입력하고 시스템에 세포와 기본 배지를 로딩한다. 그 다음, 본 발명의 방법은 파라미터의 사용자 정의 세트를 유지하기 위해 시스템에서 세포 배양 절차를 자가 최적화하는 데 사용된다. 이러한 예에서, 본 발명의 시스템 및 방법은 세포 배양 프로세스 동안 적어도 한번 관심 파라미터 또는 파라미터들의 레벨을 감지한다. 임의로, 관심 파라미터는 세포 배양 프로세스에 걸쳐 여러 번 감지될 수 있다.

[0131] 이어서, 본 발명은 배양 조건을 변경할 지의 여부를 결정함으로써 사용자 정의 파라미터를 최적화한다. 예를 들어, 본 발명의 시스템 및 방법은 감지된 파라미터 레벨에 기초하여 배양 조건을 변경할 지의 여부에 대한 결정을 내리는 것을 포함한다. 특정 상황에서, 파라미터의 최적화에 관한 정보는 새로운 실험 또는 프로토콜을 처음으로 수행될 때와 같이 데이터베이스로부터 리트리빙할 수 없다. 특정 경우에, 본 발명의 시스템 및 방법은 결정에 기초하여 배양 조건을 변경한다. 일부 경우에, 본 발명의 시스템 및 방법은 유량을 조절하여 포도당 농도 또는 락테이트 농도를 변경시킨다. 일부 경우에, 본 발명의 시스템 및 방법은 저장조로부터 사이토카인, 성장 인자 및 혈청과 같은 보조제를 추가한다. 저장조는 시스템에 포함(또는 내장)될 수 있거나 배양 용기에

펌프를 통해 연결된 인큐베이터 외부에 있을 수 있다. 세포 배양 절차의 종료 후, 본 발명의 방법 및 시스템은 최적화된 프로토콜을 내부 데이터베이스와 같은 데이터베이스에 저장하여 향후 사용을 위한 참조의 역할을 한다.

[0132] 참조에 의한 포함

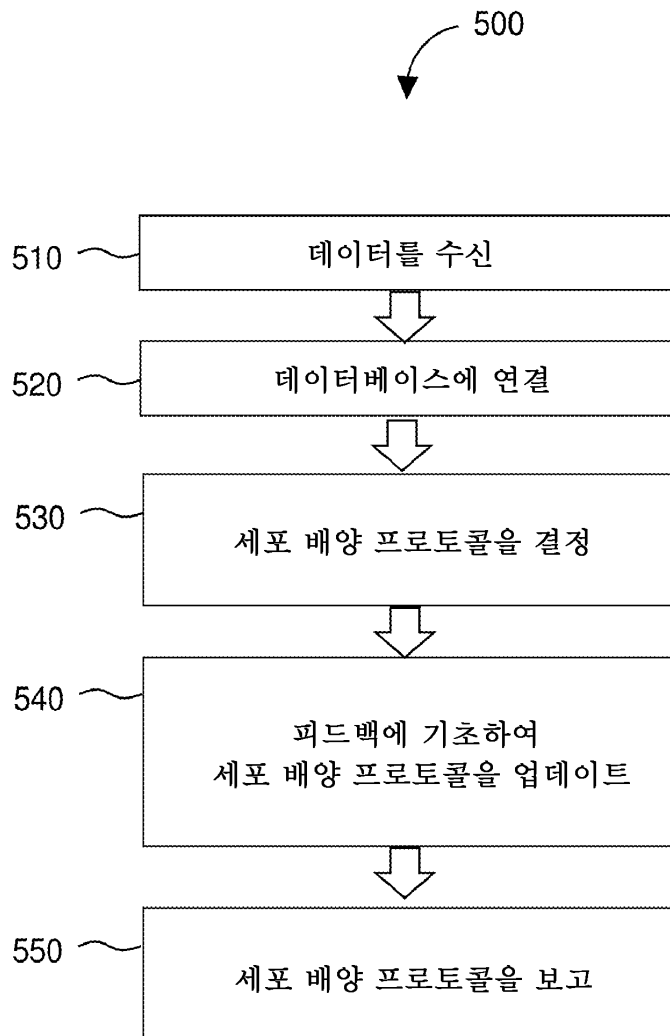
[0133] 특허, 특허 출원, 특허 간행물, 저널, 책, 논문, 웹 콘텐츠와 같은 다른 문서에 대한 참조 및 인용은 본 개시내용 전반에 걸쳐 이루어졌다. 그러한 모든 문서는 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0134] 등가물

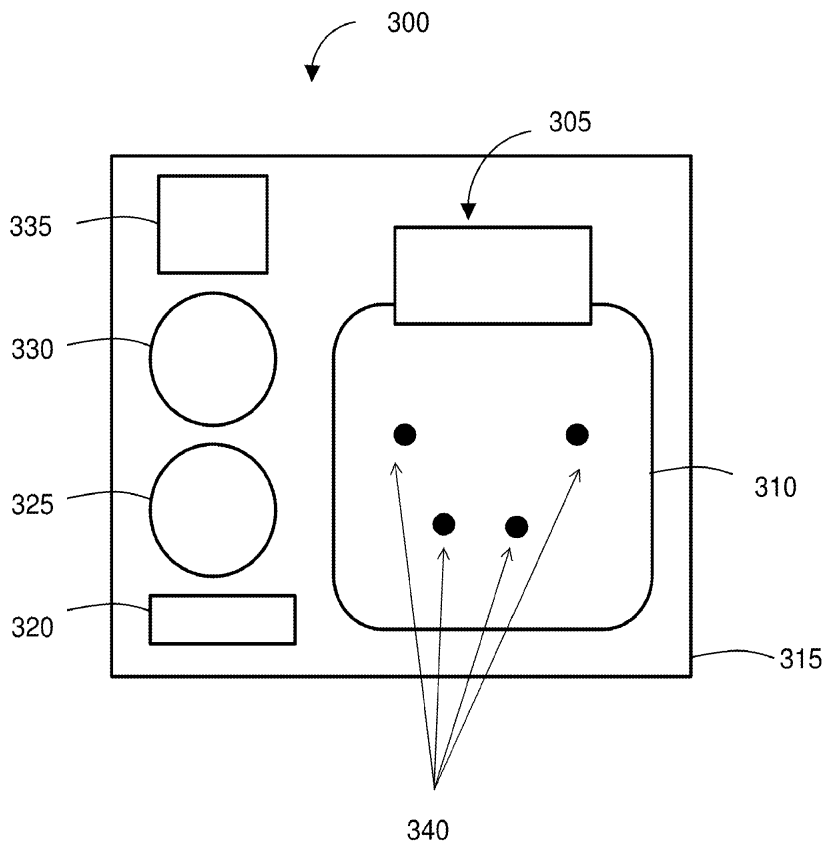
[0135] 본 발명이 특정 실시예와 관련하여 설명되었지만, 본 기술 분야의 숙련자는 앞서 설명한 명세서를 읽은 후 본 명세서에 설명된 구성 및 방법에 대한 다양한 변경, 균등물의 대체, 및 기타 변경을 수행할 수 있을 것이다.

**도면**

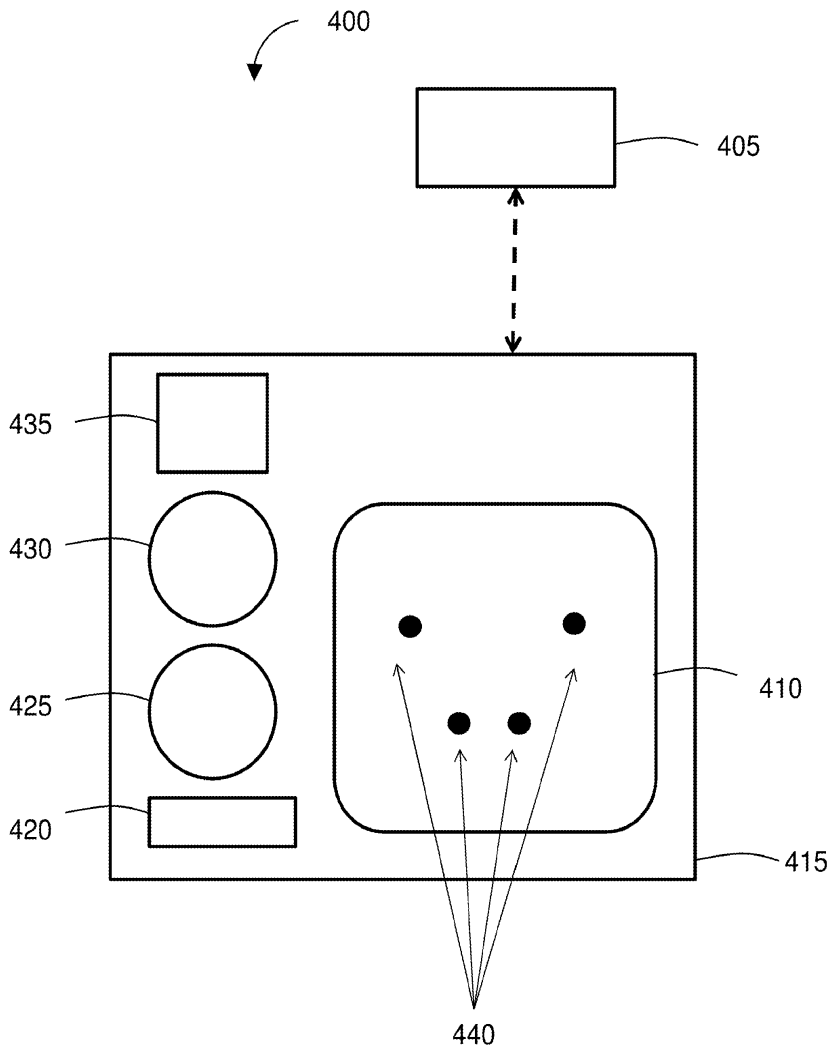
**도면1**



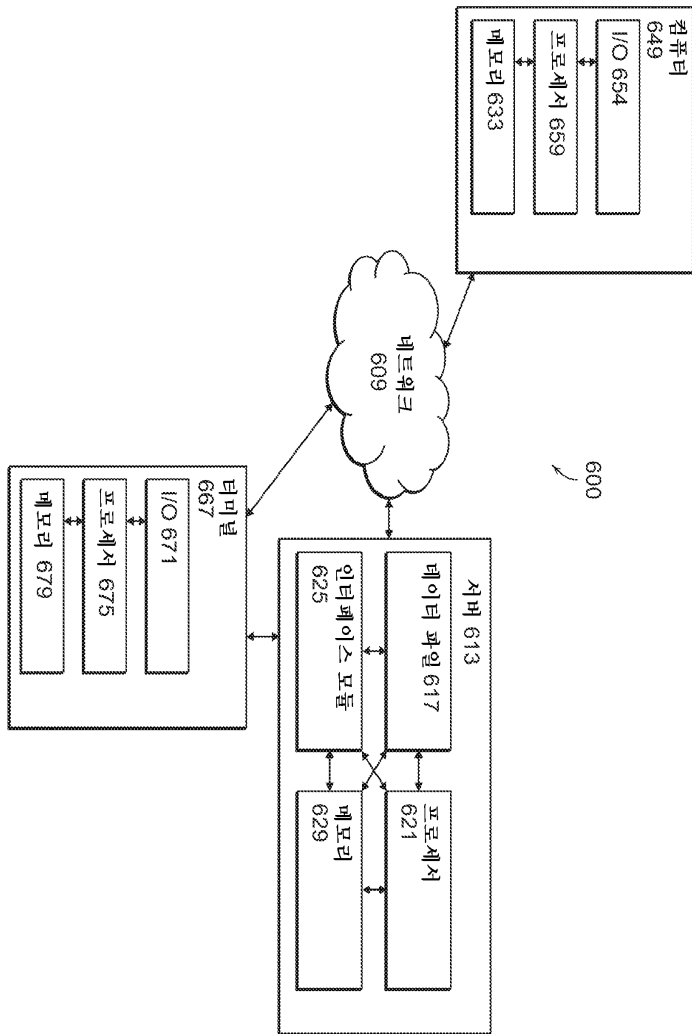
도면2



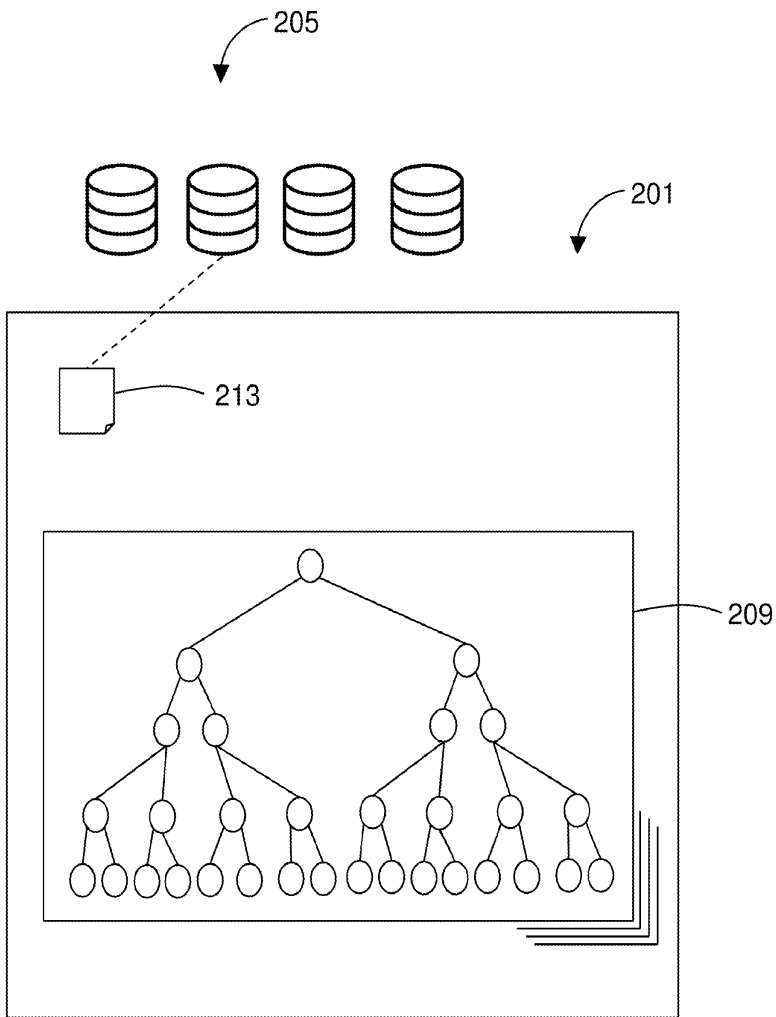
도면3



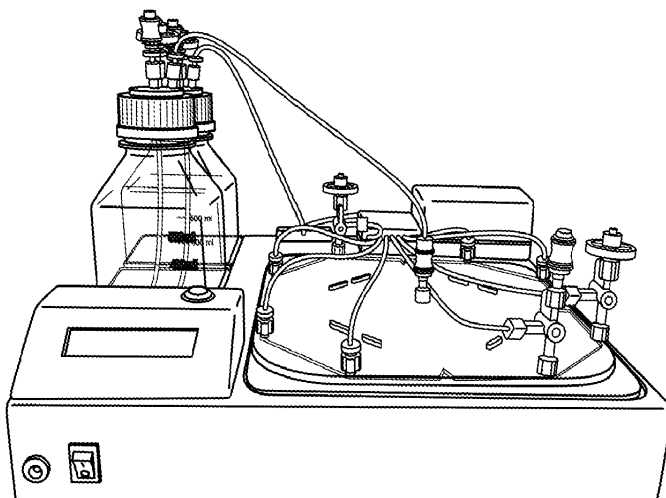
도면4



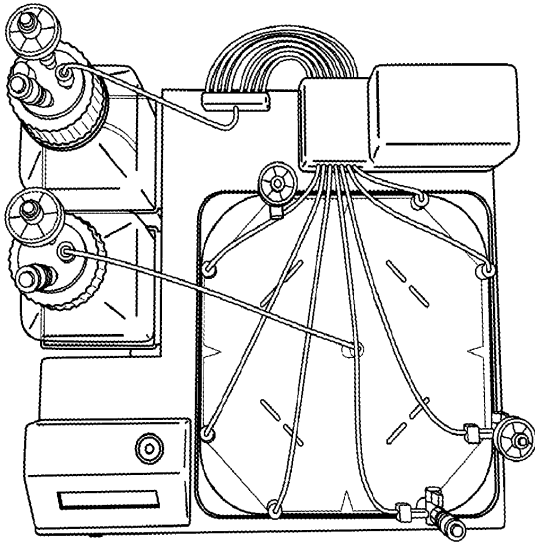
도면5



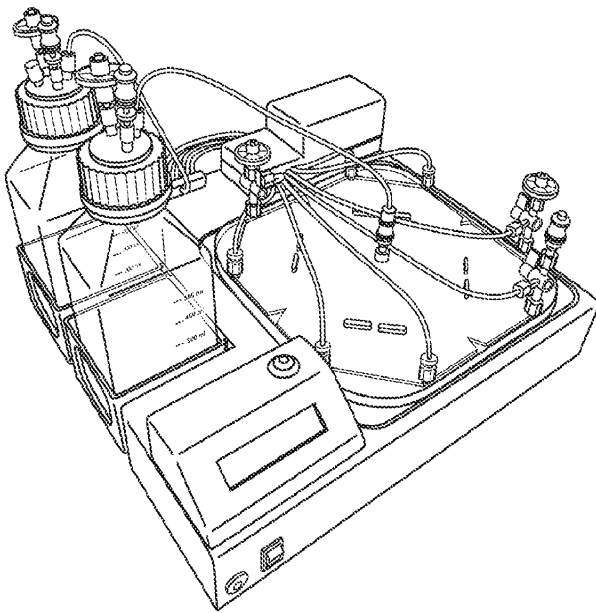
도면6



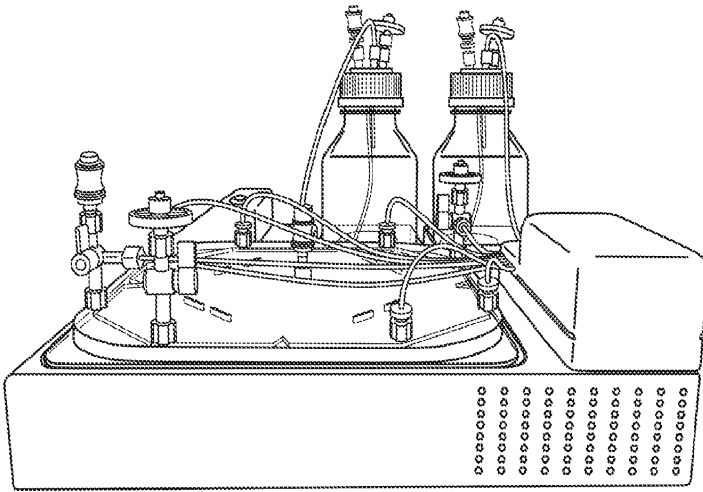
도면7



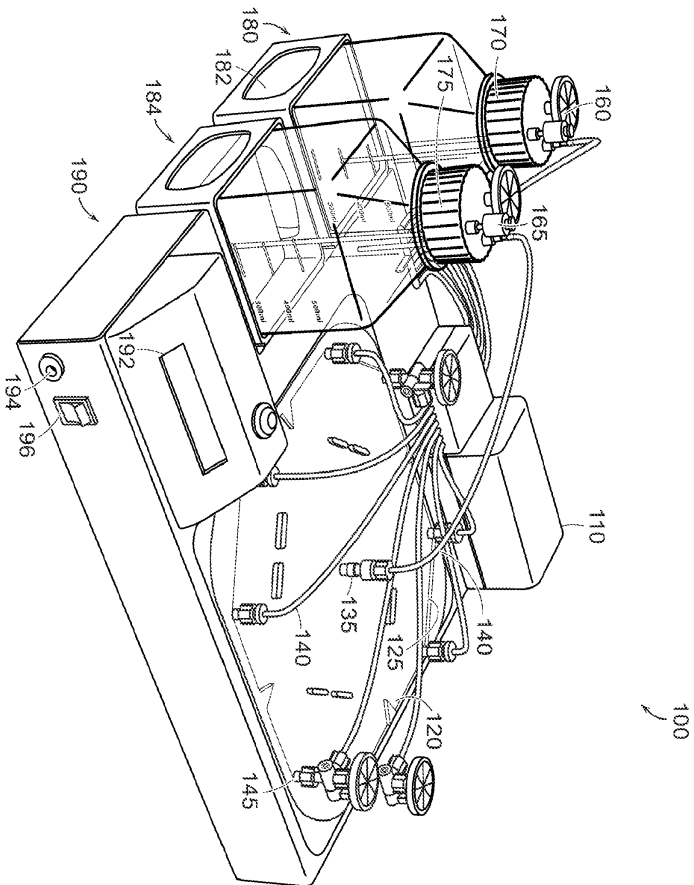
도면8



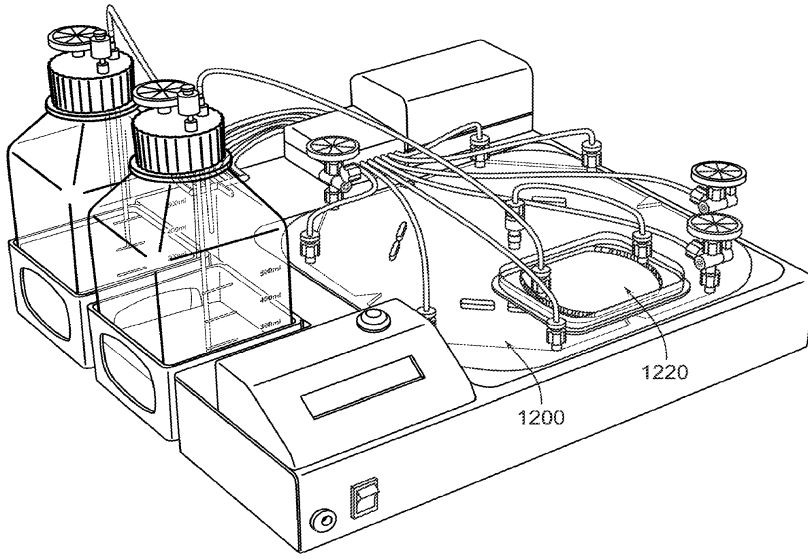
도면9



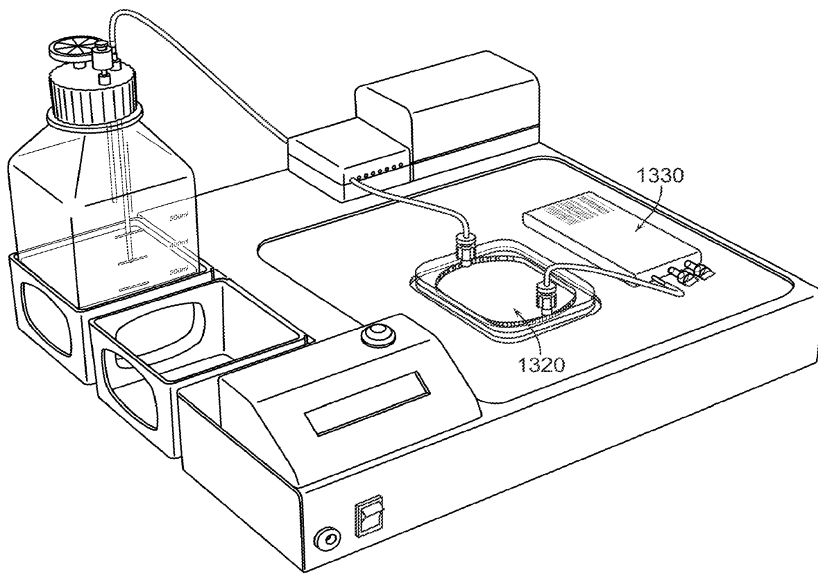
도면10



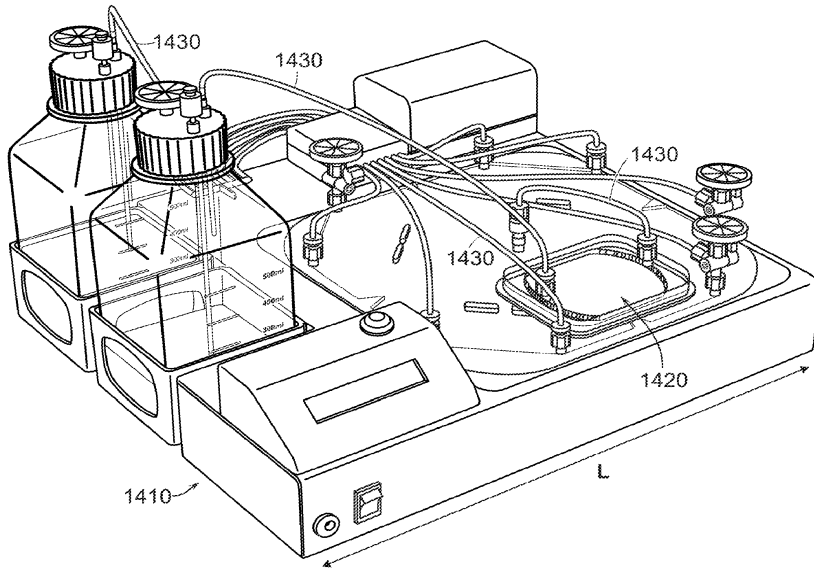
도면11



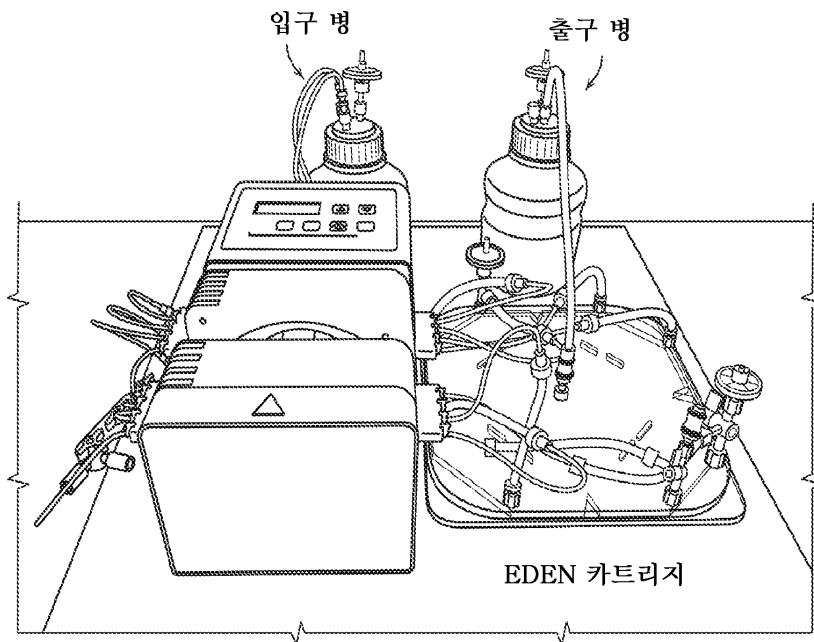
도면12



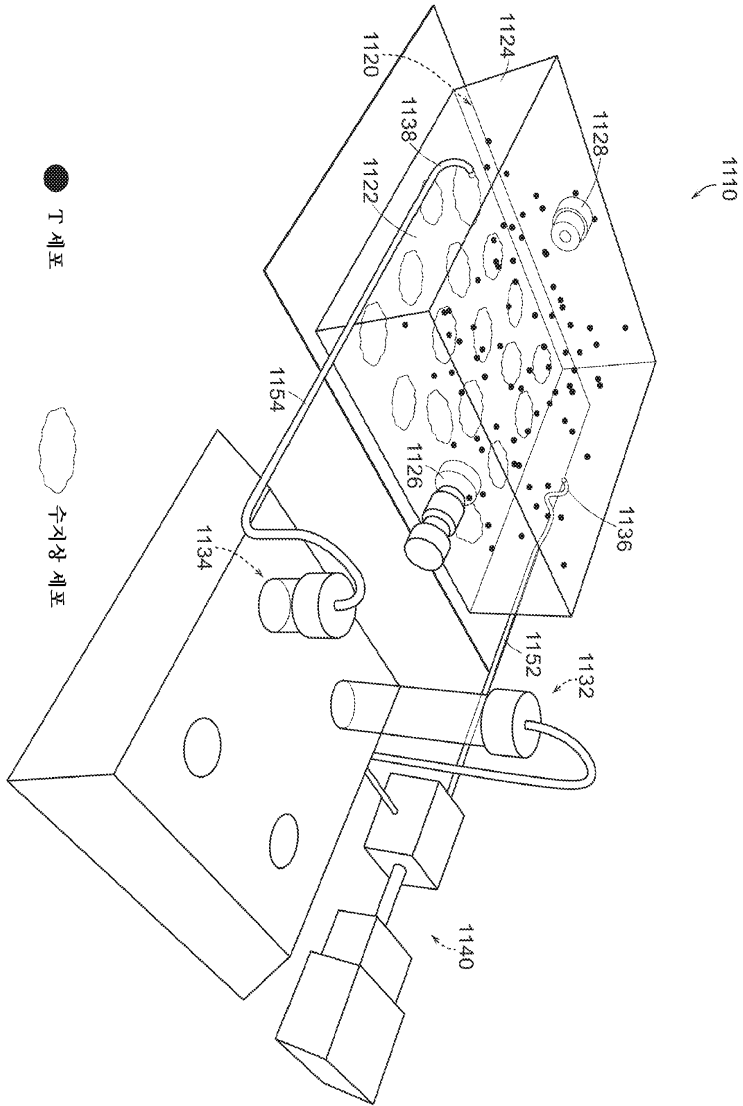
도면13



도면14



도면15



도면16

