



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월20일

(11) 등록번호 10-2279717

(24) 등록일자 2021년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) **A61B 5/02** (2006.01)
A61B 5/145 (2006.01) **A61B 5/1455** (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/0071 (2013.01)
A61B 5/02028 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7000989(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년04월23일
심사청구일자 2021년02월02일
(85) 번역문제출일자 2021년01월12일
(65) 공개번호 10-2021-0007052
(43) 공개일자 2021년01월19일
(62) 원출원 특허 10-2020-7001689
원출원일자(국제) 2014년04월23일
심사청구일자 2020년02월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/035203
(87) 국제공개번호 WO 2014/176375
국제공개일자 2014년10월30일
(30) 우선권주장
61/814,955 2013년04월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US05689333 A

(73) 특허권자
세다르스-신나이 메디칼 센터
미합중국 씨에이 90048-1865 로스앤젤레스 8700베
버리 불레매드
(72) 발명자
뷰트 프라모드
미국 캘리포니아 90048 로스앤젤레스 싸우쓰 윌라
맨 드라이브 321 넘버 305
마멜락 아담
미국 캘리포니아 91401 서먼 오크스 레그혼 에버
뉴 5305
(74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 이재균

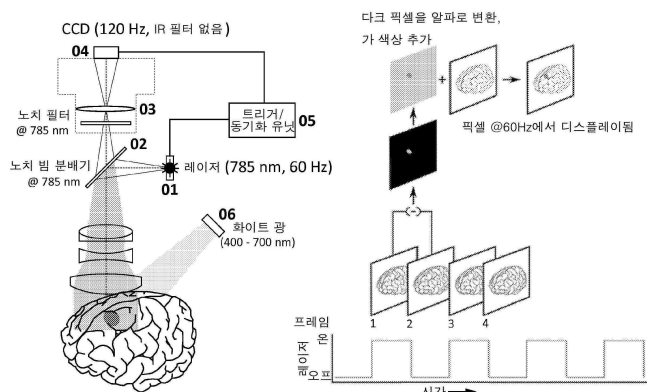
(54) 발명의 명칭 **형광단들로부터의 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩하기 위한 시스템들 및 방법들**

(57) 요약

본 발명은 샘플을 이미징하기 위한 시스템들 및 방법들을 제공한다. 다양한 실시예들에서, 본 발명은 이미지 센서, 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저, 가시 광원, 노치 빔 분배기, 노치 필터, 동기화 모듈, 이미지 프로세싱 유닛, 이미지 디스플레이 유닛, 및 광-전도 채널들을 포함하는 시스템을

(뒷면에 계속)

대표도



제공한다. 다양한 실시예들에서, 본 발명은 이미지 센서, 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저, 레이저 클린업 필터, 노치 필터, 화이트 광원, 이미지 프로세싱 유닛, 이미지 디스플레이 유닛, 및 광-전도 채널들을 포함하는 시스템을 제공한다. 본 발명의 실시예에 따라, 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광 둘 모두를 감지할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61B 5/14546 (2013.01)

A61B 5/1455 (2013.01)

A61B 5/4064 (2021.01)

A61B 5/407 (2013.01)

A61B 5/4845 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적외선 또는 근-적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 이미징 시스템에 있어서,

가시 광 및 방출 광(emission light)을 감지하고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서;

상기 적외선 또는 근-적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저,

상기 여기 광은 샘플로 전도되고;

상기 레이저로부터 상기 샘플로의 여기 광 경로내에 레이저 클린업 필터(laser clean-up filter),

상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 좁히고,

상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단을 여기시키고,
및

상기 여기 광은 상기 이미지 센서로 전도되고;

상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 방출 광 경로내에 노치 필터(notch filter),

상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단하고;

가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원,

상기 가시 광은 상기 샘플로 전도되고,

상기 샘플은 가시 광을 반사하고,

상기 반사된 가시 광은 상기 이미지 센서로 전도되고; 및

이미지 프레임들을 생성하기 위한 것으로서 상기 이미지 센서에 연결된 이미지 프로세싱 유닛;을 포함하는 이미징 시스템으로서,

상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 샘플이 단지 가시 광을 수신할 때 적어도 하나의 화이트 광 프레임 (WLF)을, 상기 샘플이 가시 광도 상기 여기 광도 수신하지 않을 때 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)을, 및 상기 샘플이 단지 여기 광을 수신할 때 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)을 생성하도록 센서 신호들을 프로세스하고, 및 상기 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 상기 SLF를 차감하고 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더하는 이미징 시스템.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 노치 필터의 차단 범위는 상기 레이저 클린업 필터의 투과 범위보다 더 넓은, 이미징 시스템.

청구항 3

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 노치 필터는 770nm 내지 800 nm의 파장 또는 785 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 차단하는, 이미징 시스템.

청구항 4

청구항 1 또는 청구항 2에 있어서, 상기 노치 필터는 785 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 차단하는, 이미징 시스템.

청구항 5

적외선 또는 근-적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 이미징 시스템에 있어서,

가시 광 및 방출 광을 감지하고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서;

상기 적외선 또는 근-적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저;

상기 레이저로부터 상기 샘플로의 여기 광 경로내에 레이저 클린업 필터,

상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 좁히고,

상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단을 여기시키고,

상기 방출 광은 상기 이미지 센서로 전도되고; 및

상기 레이저로부터 상기 샘플로의 광 경로 내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 광 경로내에 노치 빔 분배기,

상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고,

상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단을 여기시키고, 및

상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고;

가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원,

상기 가시 광은 상기 샘플로 전도되고,

상기 샘플은 가시 광을 반사하고,

상기 반사된 가시 광은 상기 이미지 센서로 전도되고; 및

이미지 프레임들을 생성하기 위한 것이고 상기 이미지 센서에 연결된 이미지 프로세싱 유닛;을 포함하는 이미징 시스템으로서,

상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 샘플이 단지 가시 광을 수신할 때 적어도 하나의 화이트 광 프레임 (WLF)을, 상기 샘플이 가시 광도 상기 여기 광도 수신하지 않을 때 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)을, 및 상기 샘플이 단지 여기 광을 수신할 때 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)을 생성하도록 센서 신호들을 프로세스하고, 및 상기 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 상기 SLF를 차감하고 그다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더하는 이미징 시스템.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 노치 빔 분배기는 700 nm, 725 nm, 750 nm, 780 nm, 또는 785 nm의 파장을 갖는 광을 반사시키는, 이미징 시스템.

청구항 7

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 이미지 센서는 상기 샘플로부터 방출 광 및 가시 광 둘다를 감지하도록 구성되고 센서 신호들을 발생시키도록 구성된 하나의 이미지 센서로서 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하는, 이미징 시스템.

청구항 8

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단은 인도시아닌 그린 (ICG), ICG의 기능상 증가물, ICG의 아날로그, ICG의 유도체, ICG의 염, IR800, Alexa680, cy5.5, IR800의 기능상 증가물, Alexa680의 기능상 증가물, cy5.5의 기능상 증가물, IR800의 아날로그, Alexa680의 아날로그, cy5.5의 아날로그, IR800의 유도체, Alexa680의 유도체, cy5.5의 유도체, IR800의 염, Alexa 680의 염 또는 cy5.5의 염으로 구성된 그룹으로부터 하나인, 이미징 시스템.

청구항 9

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 이미지 센서는 CCD 이미지 센서 또는 CMOS 이미지 센서인, 이미징 시스템.

청구항 10

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 레이저가 펄스화된, 또는 상기 광원이 펄스화된, 또는 상기 레이저 및 상기 광원 둘다가 펄스화된, 이미징 시스템.

청구항 11

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 여기 광은 775 nm 내지 795 nm의 파장을 갖는 광을 포함하는, 이미징 시스템.

청구항 12

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 여기 광은 785 nm의 파장을 갖는 광을 포함하는, 이미징 시스템.

청구항 13

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 레이저 클린업 필터는 775nm 내지 795 nm의 파장 또는 785 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 투과시키는, 이미징 시스템.

청구항 14

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 최종 NIF를 가 채색(false color)하는, 이미징 시스템.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해서 상기 가 채색된 최종 NIF를 상기 WLF에 추가하는, 이미징 시스템.

청구항 16

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하는 이미지 디스플레이 유닛을 더 포함하는 이미징 시스템으로서, 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결된, 이미징 시스템.

청구항 17

청구항 1 또는 청구항 5에 있어서, 상기 레이저로부터의 상기 여기 광은 제 1 채널을 통하여 상기 샘플로 전도되고, 상기 화이트 광원으로부터의 상기 가시 광은 제 2 채널을 통하여 상기 샘플로 전도되고, 상기 샘플로부터 방출된 상기 방출 광은 제 3 채널을 통하여 상기 이미지 센서로 전도되고, 및 상기 샘플로부터 반사된 가시 광은 제 4 채널을 통하여 상기 이미지 센서로 전도되는, 이미징 시스템.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 네개의 개별 채널들이거나 또는 하나, 둘, 또는 세개의 채널들로 결합되는, 이미징 시스템.

청구항 19

청구항 17에 있어서, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 내시경 또는 현미경인, 이미징 시스템.

청구항 20

청구항 1 또는 청구항 5의 이미징 시스템을 구성하는 방법으로서, 상기 방법은

- (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 구성하는 단계;
- (b) 샘플 내에서 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하기 위한 레이저를 구성하는 단계;
- (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 광 경로내에 배치된 레이저 클린업 필터를 구성하는 단계로서, 이에 의해 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 좁히도록 구성되고, 및 이에 의해 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근-적외선 형광단을 여기시키도록 구성된 단계;
- (d) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 광 경로내에 배치된 노치 필터를 구성하는 단계로서, 이에 의해 상

기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단하도록 구성되고, 또는 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 광 경로내에 배치되도록 노치 빔 분배기를 구성하는 단계로서, 상기 노치 빔 분배기는 상기 여기 광을 상기 샘플로 반사하도록 구성된 단계; 및

(e) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 구성하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 상기 샘플을 적외선 또는 근-적외선 형광단으로 라벨링하는 이미지 시스템을 구성하는 단계를 더 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 형광단들로부터의 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩하기 위한 시스템들 및 방법들을 제공한다.

배경 기술

[0002] 마치 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로서 통합된 것으로 표시된 것과 같은 동일한 정도로 본 출원에 인용된 모든 간행물들은 그것들의 전체가 참조로서 통합된다. 이하의 설명은 본 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본 출원에 제공된 임의의 정보가 종래 기술이거나 또는 현재 청구된 발명에 관련되거나, 또는 구체적으로 또는 함축적으로 언급된 임의의 간행물이 종래 기술임을 인정하는 것이 아니다.

[0003] 최근에, 클리닉 셋팅에 종양들의 수술 제거동안에 태그된 조직 예컨대 종양들 및 혈관들의 감지를 위한 적외선 (IR) 염료들의 사용에 관심이 있었다. 적외선 염료들은 그것들의 더 높은 침투 깊이들, 이미징에 잡음을 추가할 수 있는 스펙트럼 해당 영역내 자가-형광의 결여, 및 또한 형광 신호를 줄일 수 있는 스펙트럼의 해당 영역내에서의 헤모글로빈 (즉, 혈액) 및 물로부터의 흡수 결여 때문에 조직 마킹을 위한 우수한 태깅 염료들로 간주된다. 예를 들어, 클리닉 수술실 환경에서 이들 염료들을 이용하기 위해서 IR 감응 이미징 시스템을 필요로 하는데, 이는 수술 동안에 외과 의사에 콘트라스트를 제공하기 위해 정상 화이트 광 가시 스펙트럼내에서 높은 해상도 이미지들을 획득하고, 획득함과 동시에 적외선 신호를 정상 가시 스펙트럼 이미지들의 상부 위에 오버레이하는 것이 가능하다.

[0004] 그러나, 수술 종양학에서 형광성 종양 리간드들의 일반적 애플리케이션들의 부존재 때문에, 현재는 근 적외선 (NIR) 형광 기반 종양들의 절제술에 최적화된 상업적으로 이용 가능한 이미징 시스템들이 없다. 존재하는 클리닉 시스템들은 주로 풀린 혈관내 인도시아닌 그린 (ICG)을 감지하기 위해 디자인되었고, FDA는 NIR 형광성 염료를 승인하였다. ICG는 전형적으로 하이 도우즈들로 혈관내에 투여되고, 이미징은 주입 30-60 분후에 수행된다. 이 접근법으로 달성된 혈관내 형광성 로드는 높고, 승인된 클리닉 이미징 디바이스들은 이들 애플리케이션들을 위한 적절한 감도를 가진다. 이런 시스템들의 예들은 SPY® 및 Pinpoint® 시스템들 (Novadaq), 및 Fluobeam® 800 (Fluoptics) 휴대용 유닛에 뿐만 아니라 수술 현미경들 (OPMI Pentero 적외선 800, Carl Zeiss)에 통합된 형광 모듈을 포함한다.

[0005] 이들 시스템들은 혈관내 이미징을 위한 적절한 감도를 가지지만, 그러나 예를 들어, 타겟된 종양-특정 NIR 형광에서의 사용을 위해 알맞지 않다. 예를 들어, Fluobeam는 화이트 광 이미지들의 오버레이가 없는 핸드 헬드 디바이스이지만 그러나 화이트 광, 기동성, 확대, 조사, 및 NIR 이미지들의 자동화된 공동-정합으로 HD 품질 이미지들을 필요로 하는 수술용 틀에서 실제적인 사용을 위해 디자인되지 않는다. 이런 낮은 감도에 대한 이유들 중 하나는 이미징 시스템에 의해 캡처된 거의 없는 형광성 광자들 때문이고, 이와 같이 시스템들은 주로 하나의 (NIR 단지) 또는 룡 통과 필터를 갖는 두개의 (NIR 및 가시적인) 카메라들을 사용할 수 있다. 동시에 가시적인 및 NIR 캡처 이미징 시스템들에서, 하나의 카메라는 가시 스펙트럼에서 이미지를 캡처하고 제 2 카메라는 형광 이미지를 캡처한다. 이는 필드로부터의 입사광을 빔-분배기를 이용하여 두개의 채널들로 분열시킴으로써 달성된다. 하나의 빔은 NIR 형광성 광을 카메라들 중 하나로 투과시키고 동시에 가시 광의 다른 빔은 제 2 카메라로 빔 분배기를 통과한다. 형광성 여기 및 NIR 염료들 예컨대 ICG 의 방출은 매우 좁은 스토크스(stokes) 이동을 가져서, 룡 통과 필터는 형광성 광 (도 1), 후속하여 감지 감도의 상당한 손실을 발생 시킨다. 종양들의 형광 이미징은 높은 특이성을 얻는 타겟 반죽(targeting moiety)을 필요로 하고, 암 조직과 둘러싸는 정상 조직들간

에 신뢰할 수 있는 차별을 가능하게 한다. 이를 달성하기 위해, 도우즈들은 낮게 유지되고 약물 투여 및 이미징 사이의 시간은 종양에 의한 프로브의 흡수를 허용하고 및 정상 조직들로부터 풀린 재료의 장 세척(washout)을 위해 매우 길다 (대부분의 경우에 12-48 시간). 이는 현저하게 거의 없는 형광성 신호로 귀결되고, 현재 광고된 시스템들을 감지에 대해 부적절하게 한다. 추가적으로, 이들 시스템들은 두개의 카메라 부착들이 있고, 현존하는 셋업에 완전한 변화를 필요로 한다는 사실 때문에 클리닉 셋팅에서 사용이 까다로울 수 있다. 현존하는 시스템들의 이 부적절성은 이들 새로운 이미징 제재들의 특이성의 장점을 이용하는 혁신적인 디바이스에 대한 요구를 유도한다.

[0006]

따라서, 형광성 염료로부터의 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩할 수 있는 아주 민감한 시스템들 및 방법들에 대한 요구가 있다. 본 출원에서 설명된 본 발명은 형광단들로부터 동시에 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩하기 위한 시스템들 및 방법들을 제공하여 충족되지 않은 요구를 만족시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0007]

본 발명의 다양한 실시예들은 타겟 반쪽(moiety) 예컨대 펩티드, 단백질, 나노입자, 나노접합체, 항체, 및 핵산(예를 들어, DNA 및 RNA 스트랜드들) 또는 임의의 다른 이런 생물학적인 특정 타겟 엔티티에 부착되거나 또는 단독인 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 이미징 시스템을 제공한다. 상기 이미징 시스템은: 이미지 센서, 레이저, 레이저 클린업 필터(clean-up filter), 노치 필터(notch filter), 및 화이트 광원을 포함한다. 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 생성한다. 상기 레이저는 상기 적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출한다. 레이저 클린업 필터는 레이저로부터 샘플로의 광 경로 내에 배치되고, 여기 광의 파장 밴드를 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁힌다. 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 피크 흡수율(peak absorption)에서 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시킨다. 노치 필터는 샘플로부터 이미지 센서로의 광 경로내에 배치되고, 여기 광을 차단한다. 화이트 광원은 가시 광을 포함하는 광을 방출한다. 다양한 실시예들에서, 이미지 센서는 NIR 롱 통과 필터(long pass filter)가 없다. 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 패스트 트리거 유닛(fast trigger unit)을 더 포함한다.

[0008]

본 발명의 다양한 실시예들은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 이미징 시스템을 제공한다. 상기 시스템은: 이미지 센서, 레이저, 노치 빔 분배기, 노치 필터, 및 동기화 모듈을 포함한다. 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 생성한다. 상기 레이저는 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 온(on) 및 오프(off) 상태들간에 교번한다. 상기 노치 빔 분배기(notch beam splitter)는 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치된다. 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고; 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과된다. 상기 노치 필터는 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치되고, 및 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단한다. 상기 동기화(트리거) 모듈은 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광에 동기화시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화된다.

[0009]

샘플을 이미징하는 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은: 샘플을 제공하는 단계, 본 출원에서 설명된 이미징 시스템을 제공하는 단계, 및 상기 이미징 시스템으로 상기 샘플을 이미징하는 단계의 단계들을 포함한다.

[0010]

본 발명의 다양한 실시예들은 종양들을 이미징, 진단 및/또는 치료하는 상황하에서 설명되지만, 본 발명은 이런 애플리케이션들에 제한되지 않도록 해석되어야 한다. 사실은, 본 발명은 한정되는 것은 아니지만 종양, 손상, 트라우마, 허혈, 감염, 염증, 또는 자가-염증을 포함하는 임의의 및 모든 이유들에 기인한 조직 차이, 즉, 정상 vs. 비정상의 임의의 및 모든 감지 및 진단에서의 유틸리티를 찾을 수 있다. 본 발명은 한정되는 것은 아니지만, 종양 조직들, 손상된 조직들, 허혈 조직들, 감염된 조직, 및 염증을 일으키는 조직들을 이미징, 진단 및/또는 치료하는 것을 포함하는 광범위한 애플리케이션들을 위한 시스템들 및 이미징 시스템들을 제공한다. 생

리적인 또는 병리학적인 원인들에 기인하여 관심 조직 (예를 들어, 암의, 손상된, 허혈, 감염된, 또는 염증을 일으키는 조직)이 상기 둘러싸는 조직 (예를 들어, 건강한 조직들)과 다른 임의의 상황에서, 적외선 또는 근적외선 형광단이 상기 관심 조직 및 상기 둘러싸는 조직을 다르게 라벨링하기 위해 사용될 수 있고, 이런 영역들은 상기 적절한 진단 및 치료하기 위해 시각적 가이드를 제공하기 위해 본 발명의 이미징 시스템들 및 방법들로 이미지화될 수 있다. 따라서, 상기 이미징 시스템들 및 방법들은 한정되는 것은 아니지만 종양들, 암들, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌허혈, 허혈성 심장 질환들, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환들, 심장 판막 협착증, 전염성 질병들, 세균 감염들, 바이러스성 감염, 박테리아 감염, 진균 감염, 및 자가면역 질병들을 포함하는 다양한 상태들을 갖는 피험자들을 이미징, 진단 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 이미징 시스템들은 이미지 건강한 피험자내 정상 조직들을 이미징하기 위해, 예를 들어, 맥관 구조들을 식별하기 위해 또한 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011]

도 1는 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 두개의 카메라 솔루션에 대한 롱 통과 필터(long pass filter) 이용시의 형광성 광의 가능한 손실을 도시한다.

도 2는 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 전형적인 컬러 센서(color sensor)들의 감도를 도시한다.

도 3은 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 이미지 센서상의 컬러 필터 어레이를 도시한다.

도 4는 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 형광성 염료(fluorescent dye)로부터의 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩하기 위한 예시 시스템을 도시한다. 시스템은 785 nm의 파장을 갖는 레이저 **01**, 노치 빔 분배기 @ 785 nm **02**, 노치 필터 @ 785nm **03**, IR 필터 **04**를 갖지 않은 CCD 카메라, 및 트리거 또는 동기화 유닛 **05**를 포함한다. 레이저는 CCD 카메라 속도의 약 절반(예를 들어 60 Hz)의 주파수들에서 온 및 오프 상태들 사이에서 교번할 수 있다. CCD 카메라는 120 Hz 주파수에서 이미지 프레임들을 캡처한다. 동기화 유닛은 단일 이미지 프레임이 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 해당하는 것을 보장하기 위해서 레이저와 CCD 이미지 센서를 동기화시킨다. 조직은 IR (또는 NIR) 형광단으로 태그된다. 가시 광원 **06**은 관심 샘플을 조사한다. 785 nm의 파장은 비 제한적인 예이고, 다른 파장들이 이 시스템과 또한 사용될 수 있다.

도 5는 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 형광성 염료로부터의 가시 광 이미지 및 적외선 광 이미지를 동시에 레코딩하기 위한 예시 방법을 도시한다. 레이저가 오프일 때, 전하 결합된 디바이스 (CCD) 카메라는 프레임 1을 캡처하고, 레드-그린-블루 (RGB) 픽셀 센서들은 가시 광을 감지하지만 근 적외선 범위 (NIR)에 형광을 감지하지 않는다. 레이저가 온일 때, CCD 카메라는 프레임 2를 캡처하고, RGB 픽셀 센서들은 가시 광 및 NIR내의 추가 형광 둘 모두를 감지한다. 프레임 2로부터 프레임 1을 뺀 것의 차이는 NIR내 추가 형광을 나타낸다 이 추가 형광의 산출된 프레임은 가 색상(false color)이 주어질 수 있고 프레임 1에 다시 추가되어서 외과 의사에 디스플레이 될 가시 광 및 적외선 광의 복합 이미지 프레임(composite image frame)을 생성한다. 프로세스는 수술 동안에 실시간 비디오를 레코딩하고 보여주도록 연속적으로 반복될 수 있다.

도 6은 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 클리닉 프로토타입(prototype)의 비 제한적인 예를 도시한다. **A)** 디자인 및 광학적 사양들. 레이저 **01**는 적외선 또는 근적외선 형광단을 위한 여기 광(excitation light)을 방출한다. 여기 광은 카메라로 이동하되 폴드 미러(fold mirror) **08**에 의해 레이저 클린업 필터 **07**로 반사된다. 레이저 클린업 필터 **07**를 통하여, 여기 광은 적외선 또는 근적외선 형광단의 여기 파장으로 좁아진다. 좁아진 여기 광은 노치 빔 분배기 **02**에 의해 반사되고, 다른 폴드 미러 **08**에 의해 반사되고, 여러 가지 광학 컴포넌트들 (예를 들어, 시준 렌즈 **09** 및 디퓨저 **10**)를 통과하여, 샘플쪽으로 카메라의 윈도우 **11**를 빠져나간다. 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해서 샘플내 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시킨다. 방출 광은 다른 윈도우 **11**를 통하여 카메라로 이동하고 폴더 미러 **08**에 의해 노치 필터 **03**로 반사되고, 노치 필터 **03** 및 여러 가지 광학 컴포넌트들 (예를 들어, VIS-NIR 렌즈 **12**)를 통과한다. 노치 필터 **03**를 통하여, 샘플로부터 반사된 임의의 여기 광은 차단된다. 방출 광은 여기 광을 감지하고 센서 신호를 발생시키는 이미지 센서(예를 들어, 바슬러 카메라(Basler camera))에 도달한다. 센서 신호를 발생시킨 방출 광은 적외선 이미지 프레임을 생성하기 위해 데이터 링크를 통하여 카메라로부터 이미지 프로세싱 유닛으로 전송된다. 화이트 광원은 **06** 가시 광(visible light)을 방출한다. 가시광은 카메라로 이동하되, 노치 빔 분배기 **02**를 통과하고, 폴드 미러 **08**에 의해 반사되고, 여러 가지 광학 컴포넌트들 (예를 들어, 시준 렌즈 **09** 및 디퓨저 **10**)를 통과하여, 샘플쪽으로 카메라의 윈도우 **11**를 빠져나간다. 샘플은 가시 광에 의해 조사된다. 가시 광은 다른 윈도우 **11**를 통하여 카메라로 다시 이동하고 다른 폴더 미러 **08**에 의해 노치 필터 **03**로 반사되고, 노치 필터 **03** 및 여러 가지 광학 컴포넌트들 (예를 들어, VIS-NIR 렌즈 **12**)를 통과한다. 가시 광은 가시 광을 감지하고 센서 신호를 발생시키는 이미지 센서(예를

들어, 바슬러 카메라(Basler camera))에 도달한다. 센서 신호를 발생시킨 가시 광은 가시적인 이미지 프레임을 생성하기 위해 카메라로부터 이미지 프로세싱 유닛으로 전송된다. **B)** 맞춤 집적 렌즈 및 카메라 솔루션을 위한 조사 필드(field of illumination). 하나의 비 제한적인 예에서, 유닛은 7.75" x 3.74" x 2.06" 일 수 있고 대략 3.8 lbs 중량일 수 있어서 그것은 커머셜 내시경 홀더들에 부착되는 것이 허용된다. 하나의 비 제한적인 예에서, 약 45 cm의 초점 거리를 갖는, 그것은 수술 필드 아주 외측에 놓여질 수 있고 도구들 및 검체가 수술 절개 동안에 그것이 있어도 용이하게 통과되는 것을 허용한다. 카메라 출력은 이미지 프로세싱 컴퓨터에 연결되고 그런 다음 디스플레이를 위해서 HD 비디오 모니터에 공급된다. **C)** 이미징 시스템의 기법. 적외선 또는 근적외선 형광단을 위한 여기 광은 레이저로부터 방출되고, 제 1 광-전도 채널을 통과하여, 레이저 클린업 필터(clean-up filter)에 의해 클린 업되고 그리고 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키기 위해서 적외선 또는 근적외선 형광단으로 라벨링된 샘플에 도달한다. 방출 광은 샘플내 여기된 적외선 또는 근적외선 형광단로부터 방출되고, 제 3 광-전도 채널을 통하여, 노치 필터를 통과하여 그리고 이미지 센서에 도달한다. 가시 광은 화이트 광원으로부터 방출되어 제 2 광-전도 채널에 통하여, 샘플에 도달하여 샘플을 조사한다. 조사된 샘플로부터의 가시 광은, 제 4 광-전도 채널을 통하여 이미지 센서에 도달한다. 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 한정되는 것은 아니지만 광 파이버들, 광 필터들, 광 증폭자들, 광학적 감쇠기들, 빔 분배기들, 콘덴서들, 디퓨저들, 윈도우들, 홀들, 미러들, 셔터들, 및 렌즈를 포함하는 다양한 광학 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 그것들은 부분적으로 또는 완전히 중첩될 수 있고; 그것들은 개별 채널들일 수 있거나 또는 하나, 둘, 또는 세개의 채널들로 결합될 수 있고; 및 그것들은 디바이스 예컨대 내시경 및 현미경 또는 디바이스의 일부를 포함할 수 있다. 이미지 센서는 방출 광을 감지하여 적외선 광기반 센서 신호를 생성하고 가시 광을 감지하여 가시 광기반 센서 신호를 생성한다. 이미지 센서는 이미지 프로세싱 유닛에 연결되고 센서 신호들을 이미지 프로세싱 유닛으로 전송한다. 이미지 프로세싱 유닛은 적외선 광 및 가시 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해서 센서 신호들을 프로세스하고 적외선 광 및 가시 광의 합성 이미지를 디스플레이하는 이미지 디스플레이 유닛으로 합성 이미지 프레임을 전송한다. 이미징 시스템은 연속적으로 예를 들어, 외과 의사가 종양을 제거하는 것을 돕기 위해서 실시간 비디오로서, 합성 이미지들의 스트림을 제공한다.

도 7은 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 필터 구성의 비 제한적인 예를 도시한다. 클린업 필터의 사용에 의해 보조되어 785 nm의 피크 흡수 파장에서 ICG를 여기시키기 위한 매우 협대역 레이저 광의 사용은 최대 여기 효율을 허용한다. 카메라 전단에서의 노치 필터의 결합으로 이미지로부터 여기 광을 제거할 수 있고 타겟으로부터 단지 형광 방출만을 캡처할 수 있다. 이 구성은 높은 SNR를 갖는 최대값 효율에 이미징 형광을 허용한다.

도 8은 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 프레임 캡처의 타이밍 세부사항들의 비 제한적인 예를 도시한다. 이 도면은 단일 디스플레이 프레임을 생성하기 위해서 프로세스되는 10 캡처 프레임들의 타이밍 세부사항들을 도시한다. 카메라는 초당 300 프레임들에서 프레임들을 캡처하고, 반면 비디오 디스플레이는 초당 30 프레임들을 디스플레이 한다. 각각의 캡처된 프레임은 화이트 광 및 NIR 레이저 턴 “온(ON)” 및 “오프(OFF)”로 동기화된다. 가시적인 또는 자연적인 광 프레임은 레이저가 “오프” (형광이 없고) 이고 단지 화이트 광이 “온” 일 때 캡처된다. 둘 모두의 광원들이 “오프” 일 때 SIRIS는 미광 (백그라운드)을 캡처한다. 이 백그라운드는 단지 레이저가 “온” 이고 화이트 광이 “오프” 일 때 형광 프레임으로부터 제거된다. 이 프레임 캡처를 5 프레임들의 그룹들로 각각 나누는 것은 카메라 움직임 동안에 고스팅 효과를 줄인다.

도 9는 본 발명의 다양한 실시예들에 따른, 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 포함하는 디바이스 또는 컴퓨터 시스템의 비 제한적인 예를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012]

본 출원에 언급된 모든 참조문헌들은 마치 완벽하게 개시된 것과 같이 그것들의 전체가 참조로서 통합된다. 달리 정의되지 않는다면, 본 출원에서 사용된 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. Allen et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 22nd ed., Pharmaceutical Press (September 15, 2012); Hornyak et al., *Introduction to Nanoscience and Nanotechnology*, CRC Press (2008); Singleton and Sainsbury, *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* 3rd ed., revised ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2006); Smith, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure* 7th ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 2013); Singleton, *Dictionary of DNA and Genome Technology* 3rd ed., Wiley-Blackwell (November 28, 2012);

and Green and Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual 4th ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012)는 당해 기술의 통상의 기술자에게 본 출원에 사용된 많은 용어들에 대한 일반적 가이드를 제공한다. 어떻게 항체들을 준비할 것인지에 관한 참조를 위하여, Greenfield, *Antibodies A Laboratory Manual 2nd ed.*, Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor NY, 2013); Koehler and Milstein, *Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion*, Eur. J. Immunol. 1976 Jul, 6(7):511-9; Queen and Selick, *Humanized immunoglobulins*, U. S. Patent No. 5,585,089 (1996 Dec); and Riechmann *et al.*, *Reshaping human antibodies for therapy*, Nature 1988 Mar 24, 332(6162):323-7를 참조한다.

[0013] 당해 기술의 통상의 기술자는 본 발명의 실행에서 사용될 수 있는 본 출원에서 설명된 것들에 유사하거나 또는 동등한 많은 방법들 및 재료들을 인식할 것이다. 본 발명의 다른 특징부들 및 장점들은 예제 방식으로 본 발명의 다양한 실시예들의 특징들을 예시하는, 첨부 도면들과 함께 취해진, 이하의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 실제로, 본 발명은 설명된 방법들 및 재료들에 결코 제한되지 않는다. 편의를 위하여, 본 출원에, 상세한 설명, 예들 및 첨부된 청구항들에 사용된 임의 용어들은 이하에 총괄된다.

[0014] 문맥상으로 다른 식으로 언급되거나 또는 암시되지 않으면, 이하의 용어들 및 어구들은 이하에 제공된 의미들을 포함한다. 문맥상으로 다른 식으로 명백하게 언급되거나 또는 분명하지 않는 한, 이하의 용어들 및 어구들은 용어 또는 어구들이 그것이 적용되는 관련 기술 분야에서 획득된 의미들을 배제하지 않는다. 정의들은 특정 실시예들을 설명하는데 도움이 되기 위해 제공되고, 본 발명의 범위는 단지 청구항들에 의해 제한되기 때문에 청구된 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 달리 정의되지 않는다면, 본 출원에서 사용된 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상 이해되는 것과 같은 의미를 가진다.

[0015] 본 출원에서 사용되는 용어 “포함하고(comprising)” 또는 “포함한다(comprises)”는 실시예에 유용한 조성물들, 방법들, 및 그것의 개별 컴포넌트(들)에 대한 언급에 사용되고, 그러나 유용하든 아니든 명시되지 않은 엘리먼트들의 포함에 개방돼 있다. 일반적으로, 본 출원에 사용된 용어들은 일반적으로 “오픈(open)” 용어들로 의도되는 것이 (예를 들어, 용어 “포함하는(including)”는 “포함하지만 한정되는 것은 아니고,”로 해석되어야 하고 용어 “갖는(having)”는 “적어도 그것을 갖고,”로 해석되어야 하고 용어 “포함한다(includes)”는 “포함하지만 그것에 제한되지 않는다,” 등으로 으로 해석되어야 한다.) 관련 기술 분야에 통상의 기술자들에 이해될 것이다.

[0016] 다른 식으로 언급되지 않는 한, 출원의 특정 실시예를 설명하는 상황하에서 사용되는 용어들 “a” 및 “an” 및 “the” 및 유사한 언급들은 (특히 이하의 청구항들이 문맥에서) 단일 및 복수 둘 모두를 커버하도록 해석될 수 있다. 본 출원에 값들의 범위의 열거는 단지 개별적으로 범위내에 해당하는 각각의 별개의 값을 언급하기의 속기(shorthand) 방법의 역할을 하는 것으로 의도된다. 만약 본 출원에서 다른 방식으로 표시되지 않으면, 각각의 별개의 값은 마치 그것이 본 출원에 개별적으로 나열된 것처럼 명세서에 통합된다. 본 출원에서 설명된 모든 방법들은 만약 다른 방식으로 본 출원에 표시되거나 또는 다른 방식으로 상황상 명확하게 모순되지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본 출원의 임의의 실시예들에 대하여 제공된 임의의 및 모든 예들, 또는 대표적인 언어 (예를 들어, “예컨대(such as)”)의 사용은 단지 애플리케이션을 더 분명히 하고 다른 방식으로 청구된 애플리케이션의 범위에 제한을 제기하지 않기 위한 것으로 의도된다. 약어, “예를 들어,(e. g.)”는 라틴어 *exempli gratia*로부터 유래되어, 비 제한적인 예를 표시하기 위해서 본 출원에서 사용된다. 따라서, 약어 “예를 들어(e. g.)”는 “예를 들어(for example)”와 동의어이다. 명세서에 언어는 애플리케이션의 실행에 필요한 임의의 비-청구된 엘리먼트를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0017] 본 출원에서 사용되는, 질병, 장애 또는 의료 상태에 언급에서 사용될 때 용어들 “치료하다,” “치료,” “치료하기,” 또는 “호전”는, 치료 처리 및 예방 또는 방지 조치들을 언급하고, 오브젝트가 증상 또는 상태의 진행 또는 격렬함을 방지하고, 역전시키고, 완화하고, 개선하고, 금지하고, 줄이고, 둔화시키거나 또는 중지시키는 것이다. 용어 “치료하기(treating)”은 상태의 적어도 하나의 부정적인 효과 또는 증상을 줄이거나 또는 경감시키는 것을 포함한다. 만약 하나 이상의 증상들 또는 클리닉 마커들이 축소되면 치료는 일반적으로 “효율적(effective)”이다. 대안적으로, 만약 질병, 장애 또는 의료 상태의 진행이 줄어들거나 또는 중단되면 치료는 “효율적”이다. 즉, “치료(treatment)”는 증상들 또는 마커들의 개선 뿐만 아니라, 치료의 부존재시에 예상되었던 증상들의 중지 또는 적어도 증상들의 악화 또는 진행의 둔화를 포함한다. 또한, “치료”는 유익한 결과들을 추구하거나 또는 획득하는 것을 의미할 수 있거나, 또는 설사 치료가 궁극적으로 실패한다 할지라도 상태를 발병시키는 해당 개개의 가능성을 낮추는 것을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 사람들은 상태가 방지될 수

있는 사람들 또는 해당 상태를 가질 수 있는 경향이 있는 사람들 뿐만 아니라 해당 상태를 이미 가진 사람들을 포함한다.

[0018] “유익한 결과들(beneficial results)” 또는 “희망하는 결과들(desired results)”는 한정하는 것은 아니지만, 질병 상태의 격렬함을 줄이거나 또는 경감시키기, 질병 상태가 악화되는 것을 방지하기, 질병 상태 치유하기, 질병 상태가 진행되는 것을 방지하기, 질병 상태를 발병시키는 환자 가능성 낮추기, 질병률 및 사망률을 줄이기, 및 환자 수명 또는 기대 수명 연장하기를 포함할 수 있다. 비 제한적인 예들, “유익한 결과들” 또는 “희망하는 결과들”은 하나 이상의 증상(들)의 경감, 결손 정도의 축소, 종양의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 종양 성장의 지연 또는 둔화, 및 종양과 관련된 증상들의 호전 또는 일시적 완화될 수 있다.

[0019] 본 출원에서 사용되는 “상태들(conditions)” 및 “질병 상태들(disease conditions)”은 제한되는 것은 아니지만 악성 종양성 세포 증식성 장애들 또는 질병들 (예를 들어, 종양 및 암)의 임의의 형태를 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예에 따라, 본 출원에서 사용되는 “상태들” 및 “질병 상태들”은 한정되지는 않지만 한정되는 것은 아니지만 종양, 손상, 트라우마(trauma), 허혈(ischemia), 감염, 염증, 또는 자가-염증을 포함하는 임의의 및 모든 이유들에 기인한 조직 차이, 즉, 정상 vs. 비정상을 포함하는 임의의 및 모든 상태들을 포함한다. 또한 본 발명의 실시예에 따라, 본 출원에서 사용되는 “상태들” 및 “질병 상태들”은 한정되지는 아니지만 생리적인 또는 병리학적인 원인들 때문에 관심 조직 (예를 들어, 암의, 손상된, 허혈, 감염된, 또는 염증을 일으키는 조직)이 둘러싸는 조직 (예를 들어, 건강한 조직들)과 상이한 임의의 상황을 포함한다. “상태들” 및 “질병 상태들”의 예들은 한정되는 것은 아니지만 종양들, 암들, 외상성 뇌손상, 척수 손상, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌허혈, 허혈성 심장 질환들, 허혈성 재관류 손상, 심혈관 질환들, 심장 판막 협착증, 전염성 질병들, 세균 감염들, 바이러스성 감염, 박테리아 감염, 진균 감염, 및 자가면역 질병들을 포함한다.

[0020] 본 출원에서 사용되는 “암(cancer)” 또는 “종양(tumor)”는 신체의 장기들 및 시스템들의 정상 기능을 방해하는 세포들의 제어되지 않는 성장 및/또는 악성 또는 양성이든 간에 모든 종양성 세포 성장 및 증식 및 모든 전암 세포 및 암 세포들 및 조직들을 지칭한다. 암 또는 종양을 갖는 피험자(subject)는 피험자의 신체내 존재하는 객관적으로 측정가능한 암세포들을 갖는 피험자이다. 양성 및 악성 암들, 뿐만 아니라 휴면기 종양들 또는 미세전이 세포들(micrometastasis)은 이 정의에 포함된다. 그것들의 원래의 위치에서 이동한 암들 및 시드 생명 유지에 절대 필요한 장기들(seed vital organs)는 결국에는 병이 생긴(affected) 장기들의 기능 열화를 통하여 피험자를 죽음에 이르게 한다. 본 출원에서 사용되는, 용어 “침습성(invasive)”은 둘러싸는 조직을 침투하고 파괴하는 능력을 지칭한다. 흑색종(Melanoma)는 침습성 형태의 피부 종양이다. 본 출원에서 사용되는, 용어 “암종(carcinoma)”은 상피 세포들로부터 생기는 암을 지칭한다. 암의 예들은 한정되는 것은 아니지만, 신경 시스템 종양, 뇌 종양, 신경초 종양, 유방암, 결장암, 암종, 폐암, 간세포 암, 위암, 췌장암, 자궁 경부암, 난소암, 간암, 방광 암, 요로암, 갑상선 암, 신장암, 신장세포 암종, 암종, 흑색종, 두경부암, 뇌 암, 및 한정되는 것은 아니지만 안드로젠 의존성 전립선 암 및 안드로젠 독립성 전립선 암을 포함하는 전립선 암을 포함한다. 뇌 종양의 예들은 한정되는 것은 아니지만, 양성 뇌 종양, 악성 뇌 종양, 주 뇌 종양, 보조 뇌 종양, 전이성 뇌 종양, 신경교종, 교모세포종 (GBM), 수모세포종, 상의세포종, 성상세포종, 모양세포의 성상세포종, 핍돌기신경교종, 뇌간 신경교종, 시신경 신경교종, 혼합된 신경교종 예컨대 핍지교성상세포종, 저-등급 신경교종, 높은-등급 신경교종, 천막상 신경교종, 천막하 신경교종, 뇌교신경교종, 수막종, 뇌하수체 선종, 및 신경초 종양을 포함한다. 신경 시스템 종양 또는 신경 시스템 신생물(neoplasm)은 신경 시스템에 영향을 미치는 임의의 종양을 지칭한다. 신경 시스템 종양은 CNS(central nervous system)에서의 종양, PNS(peripheral nervous system)에서의 종양, 또는 CNS 및 PNS 둘 모두에서의 종양일 수 있다. 신경 시스템 종양의 예들은 한정되는 것은 아니지만 뇌 종양, 신경초 종양, 및 시신경 신경교종을 포함한다.

[0021] 본 출원에서 사용되는, 용어 “투여하기(administering)”는 희망하는 자리에 제제의 적어도 부분적 국지화(localization)로 귀결되는 방법 또는 루트에 의한 피험자내로의 본 출원에 개시된 제제(agent)의 배치를 지칭한다. “투여 경로 (route of administration)”는 한정되는 것은 아니지만 에어로졸, 코의, 경구의, 점막흡수의, 경피성의, 비경구의, 장용성의, 국소의 또는 로컬을 포함하는 관련 기술 분야에서 알려진 임의의 투여 경로를 지칭할 수 있다. “비경구(parenteral)”는 일반적으로 안와내(intraorbital), 인퓨전(infusion), 동맥내(intraarterial), 관절내(intracapsular), 심장내(intracardiac), 피내(intradermal), 근육내(intramuscular), 복강내(intraperitoneal), 폐내(intrapulmonary), 척수내(intraspinal), 흉골내(intrasternal), 척추강내(intrathecal), 자궁내(intrauterine), 정맥내(intravenous), 지주막하(subarachnoid), 피막하(subcapsular), 피하(subcutaneous), 점막흡수(transmucosal), 또는 기관경유(transtracheal)를 포함하는 주입과 관련된 투여의 경로를 지칭한다. 비경구 경로를 통하여, 상기 조성물들은 인퓨전을 위한 또는 주입을 위한 솔루션들 또는

서스펜션들의 형태, 또는 동결 건조된 파우더들일 수 있다. 상기 장용성 경로를 통하여, 상기 제약 조성물들은 제어되는 릴리지를 허용하는 정제들, 겔 캡슐들, 설탕-코팅된 정제들, 시럽들, 서스펜션들, 솔루션들, 파우더들, 그레놀들, 에멀전들, 마이크로구형체들 또는 나노구형체들 또는 지질함유 소낭 또는 폴리머 소낭의 형태일 수 있다.

[0022] 본 출원에서 사용되는 용어 “샘플” 또는 “생물학적 샘플”은 생물학적 유기체 부분을 나타낸다. 샘플은 세포, 조직, 장기, 또는 신체 일부일 수 있다. 샘플은 또한 생물학적 유기체의 전체일 수 있다. 예를 들어, 외과 의사가 환자로부터 유방 종양을 제거하려고 할 때, 샘플은 본 출원에서 설명된 이미징 시스템으로 이미지화되고 적외선 염료로 라벨링되는 유방 조직을 지칭한다. 이 상황에서, 샘플은 제거되기 전까지는 여전히 환자 신체의 일부이다. 샘플은 생물학적 유기체로부터 분리되거나 취해질 수 있는, 예를 들어, 피험자로부터 제거된 종양 샘플일 수 있다. 대표적인 생물학적 샘플들은 한정되는 것은 아니지만, 생체유동 샘플; 혈청; 플라즈마; 소변; 침; 종양 샘플; 종양 생검 및/또는 조직 샘플 등을 포함한다. 용어는 또한 상기 언급된 샘플들의 혼합물을 포함한다. 용어 “샘플”은 또한 비처리된 또는 사전에 처리된 (또는 전-처리된) 생물학적 샘플들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 샘플은 피험자로부터의 하나 이상의 세포들을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플은 종양 세포 샘플일 수 있고, 예를 들어 샘플은 암 세포들, 종양, 및/또는 종양 생검으로부터의 세포들을 포함할 수 있다.

[0023] 본 출원에서 사용되는, “피험자(subject)”는 인체 또는 동물을 의미한다. 일반적으로 동물은 척추동물 예컨대 영장류, 설치류, 가정용 동물 또는 사냥감 동물이다. 영장류는 침팬지, 사이노몰로거스 원숭이(cynomologous monkeys), 스파이더 원숭이(spider monkeys), 및 마카크(macaques), 예를 들어, 붉은 털 원숭이(Rhesus)를 포함한다. 설치류는 생쥐, 쥐, 마멋, 족제비, 토끼들 및 햄스터들을 포함한다. 가정 및 사냥감 동물들은 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 버팔로, 고양이과 종들, 예를 들어, 가정용 고양이, 및 개과 종들, 예를 들어, 개, 여우, 늑대를 포함한다. 용어들, “환자”, “개인” 및 “피험자”는 본 출원에서 호환하여 사용된다. 일 실시예에서, 피험자는 포유 동물이다. 포유 동물은 인체, 비-인체 영장류, 마우스, 쥐, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 그러나 이들 예들에 한정되는 것은 아니다. 추가하여, 본 출원에서 설명된 방법들은 길든 동물들 및/또는 애완동물들을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0024] 본 출원에서 사용되는 “포유 동물(mammal)”은 제한없이, 인체들 및 비인체 영장류 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종들; 농장 동물들 예컨대 축우, 양, 돼지, 염소 및 말; 가정용 포유 동물들 예컨대 개 및 고양이; 설치류를 포함하는 실험실 동물들 예컨대 생쥐, 쥐 및 기니피그, 및 유사한 것을 포함하는 임의의 포유강 멤버를 지칭한다. 용어는 특정 나이 또는 성별(sex)을 나타내지 않는다. 따라서, 수컷 또는 암컷이든 간에 성체(adult) 및 신생(newborn) 피험자들, 뿐만 아니라 태아는 이 용어의 범위내 포함되는 것으로 의도된다.

[0025] 피험자는 치료를 필요로 하는 상태 (예를 들어, 종양) 또는 상태에 관련된 하나 이상의 합병증을 갖거나 또는 그것으로부터 겪고 있는 것으로 미리 진단되거나 또는 식별되고 및 선택적으로, 상태 또는 상태에 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 치료를 이미 진행중인 것들일 수 있다. 대안적으로, 피험자는 또한 상태 또는 상태에 관련된 하나 이상의 합병증을 갖는 것으로 미리 진단되지 않은 것들일 수 있다. 예를 들어, 피험자는 상태 또는 상태에 관련된 하나 이상의 합병증에 대한 하나 이상의 위험 요인들을 나타내는 것들 또는 위험 요인들을 나타내지 않는 것들일 수 있다. 특정한 상태에 대한 치료를 “필요로 하는 피험자”는 해당 상태를 갖는 것으로 의심되고, 해당 상태를 갖는 것으로 진단되고, 해당 상태에 대하여 이미 치료되거나 또는 치료 중이고, 발병중인 해당 상태의 위험에서 또는 해당 상태에 대하여 치료되지 않은 피험자일 수 있다.

[0026] 용어 “통계적으로 상당한” 또는 “상당히”는 차이가 있는 통계적 증거를 지칭한다. 귀무가설(null hypothesis)이 실제로 참일 때 귀무 가설을 거부하게 하는 결정을 하는 확률로서 정의된다. 결정은 종종 p-값을 이용하여 이루어진다.

[0027] 본 발명에 따른, “채널(channel)”은 한 자리에서 다른 자리로 광을 전도하는 채널을 의미한다. “채널”은 광 파이버, 광 필터, 광 증폭자, 광 감쇠기, 빔 분배기, 콘덴서, 디퓨저, 시준 렌즈, 윈도우, 홀, 미러, 셔터, 렌즈 또는 일련의 렌즈, 또는 한정되는 것은 아니지만 내시경 및 현미경, 또는 그것들의 다양한 조합들을 포함하는 디바이스일 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른, 다양한 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)들이 사용될 수 있다. 이들 형광단들의 예들은 한정되는 것은 아니지만 다양한 적외선 또는 근적외선 형광성 염료(dye)들 및 양자점(quantum dot)들을 포함한다. 그것들은 타겟 반쪽(moiety) 예컨대 펩티드, 단백질, 나노입자, 나노접합체, 항체, 및 핵산 (예를 들어, DNA 및 RNA 스트랜드들) 또는 임의의 다른 이런 생물학적인 특정 타겟 엔티티에 부착되거나 또는 단독이다. 근

적외선 파장은 적외선 파장의 일부이고 인체 눈에 의해 검출 가능한 방사에 아주 근접하고; 및 중- 및 원-적외선은 가시 스펙트럼으로부터 계속해서 더 멀리 진행된다. 이와 같이, 근적외선 형광단들은 적외선 형광단들의 서브셋(subset)이다.

[0029] 본 출원에서 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 출원과 관련하여 사용되는 과학적 및 기술적 용어들은 본 개시가 속하는 기술 분야에서의 통상의 기술자들에 의해 통상 이해되는 의미들을 가져야 한다. 본 발명은 본 출원에서 설명된 특정한 방법론, 프로토콜들, 및 시약들, 등.에 제한되지 않고 이와 같이 변할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 출원에서 사용된 용어는 단지 특정 실시예들을 설명하기 위한 목적을 위한 것이고 단지 청구항들에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 제한하는 의도가 아니다.

[0030] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징을 위한 이미징 시스템을 제공한다. 본 발명에 따른, 상기 샘플은 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)을 포함한다. 이미징 시스템은: 이미지 센서, 레이저, 레이저 클린업 필터(clean-up filter), 노치 필터(notch filter), 및 화이트 광원을 포함한다. 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 생성한다. 레이저는 적외선 또는 근적외선 형광단에 대하여 여기 광을 방출한다. 레이저 클린업 필터는 레이저로부터 샘플로의 광 경로 내에 배치되고, 여기 광의 파장 밴드를 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁힌다. 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해서 샘플내 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시킨다. 노치 필터는 샘플로부터 이미지 센서로의 광 경로내에 배치되고, 여기 광을 차단한다. 화이트 광원은 가시 광을 포함하는 광을 방출한다. 본 발명에 따른, 가시 광은 400-700 nm의 스펙트럼을 가질 수 있다. 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 패스트 트리거 유닛(fast trigger unit)을 더 포함한다.

[0031] 일부 실시예들에서, 화이트 광원으로부터 샘플로의 광 경로내에 적외선 필터가 있다. 다양한 실시예들에서, 레이저의 세기는 가시광에 의해 조사된 동일 영역상에 균일한 여기를 보장하기 위해서 제어된다. 비록 정의상 레이저들은 그것들은 광대역 범위를 가지지 않는 것을 의미하는 단색이지만, 실제로 대부분의 레이저들은 인접한 색상 밴드들에 작은 양의 방출을 가질 것이다. 다양한 실시예들에서, 레이저는 한정되는 것은 아니지만 5, 10, 15, 또는 20 nm이하로 스펙트럼하는 파장 범위를 갖는 레이저를 포함하는 협대역 레이저이다. 비 제한적인 예로서, 레이저는 약 785 nm에서 피크를 갖는 약 775-795 nm 파장을 갖는 광을 방출할 수 있다 (도 7).

[0032] 다양한 실시예들에서, 노치 필터의 차단 범위는 레이저 클린업 필터의 투과 범위(transmitting range)보다 더 넓다. 다양한 실시예들에서, 노치 필터의 차단 범위는 레이저 클린업 필터의 투과 범위보다 더 넓은 약 5-10 nm, 10-15 nm, 또는 15-20 nm이다. 다양한 실시예들에서, 노치 필터의 차단 범위는 레이저 클린업 필터의 투과 범위보다 더 넓은 약 5-10%, 10-15%, 15-20%, 20-25%, 25-30%, 30-40%, 40-50%, 50-100% 또는 100-200%이다. 비 제한적인 예로서, 레이저 클린업 필터의 투과 범위는 약 775-795 nm일 수 있고 노치 필터의 차단 범위는 약 770-800 nm, 765-805 nm, 또는 760-810 nm일 수 있다.

[0033] 다양한 실시예들에서, 여기 광(excitation light)은 약 785 nm의 파장을 갖는 광을 포함한다. 다양한 실시예들에서, 레이저 클린업 필터는 약 785 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 투과시킨다. 다양한 실시예들에서, 노치 필터는 약 785 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 차단한다.

[0034] 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 레이저로부터 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기를 더 포함하고, 여기 광은 노치 빔 분배기에 의해 샘플로 반사된다. 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 화이트 광원으로부터 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기를 더 포함하고, 가시 광은 샘플로 투과된다. 레이저로부터 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기 및 화이트 광원으로부터 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기는 하나의 단일 노치 빔 분배기 또는 두개의 개별 노치 빔 분배기들일 수 있다. 일 실시예에서, 노치 빔 분배기는 약 700, 725 또는 750 nm의 파장에서 광을 분열시킬 수 있다. 다른 실시예에서, 노치 빔 분배기는 약 785 nm의 파장을 갖는 광을 반사시킨다.

[0035] 다양한 실시예들에서, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 다양한 실시예들에서, 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 일부 실시예들에서, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 상기 여기 광을 차단하는 광 필터가 있다. 다른 실시예들에서, 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 상기 여기 광을 차단하는 광 필터가 없다.

[0036] 다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 이미지 프레임들을 생성하기 위해서 센서 신호들을 프로세싱하는 이미지 프로세싱 유닛을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결된다. 다양한 실시예들에서, 이미지 프로세싱 유닛은 샘플이 단지 가시 광을 수신한 때는 적어도 하나

의 화이트 광 프레임 (WLF)을, 샘플이 가시 광도 여기 광도 수신하지 않은 때는 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)을, 및 샘플이 단지 여기 광을 수신한 때는 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)을 생성하기 위해서 센서 신호들을 프로세스하고, 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 SLF를 차감하고 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해서 함께 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더한다. 다양한 실시예들에서, 이미지 프로세싱 유닛은 최종 NIF를 가 채색(false color)한다. 다양한 실시예들에서, 이미지 프로세싱 유닛은 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해서 가 채색된 최종 NIF를 WLF에 추가한다. 다양한 실시예들에서, 이미지 프로세싱 유닛은 30 Hz의 주파수에서 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임들을 생성한다.

[0037]

다양한 실시예들에서, 가시 광 및 적외선 광의 하나의 합성 이미지 프레임을 생성하는 하나의 사이클 동안에, 이미징 시스템은 하나 이상의 WLF들, 하나 이상의 SLF들, 및 하나 이상의 NIF들을 생성한다. 본 발명의 실시예에 따라, 하나의 사이클 동안에 WLF (W), SLF (들) 및 NIF (N)의 시퀀스는 한정되는 것은 아니지만, W-S-N, W-N-S, S-W-N, S-N-W, N-S-W, 및 N-W-S를 포함하는 많은 적절한 선택들을 갖는다. 또한 본 발명의 실시예에 따라, 하나의 사이클 동안에 WLF (W), SLF (들) 및 NIF (N)의 수들은 한정되는 것은 아니지만, 1W-1S-1N, 1W-1S-2N, 1W-1S-3N, 2W-2S-6N, 및 1W-1S-3N-1W-1S-3N을 포함하는 많은 적절한 선택들을 갖는다. 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 실시간 비디오로서 합성 이미지 프레임들의 연속 스트림을 생성하기 위해서 사이클을 연속적으로 반복한다.

[0038]

다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결된다. 상기 이미지 디스플레이 유닛의 예들은 한정되는 것은 아니지만 모니터들, 프로젝터들, 폰들, 태블릿들, 및 스크린들을 포함한다. 일부 실시예들에서, 이미지 디스플레이 유닛은 30 Hz의 주파수에서 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임들을 디스플레이한다.

[0039]

다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 레이저로부터 샘플로 여기 광을 전도하는 제 1 채널, 화이트 광원으로부터 샘플로 가시 광을 전도하는 제 2 채널, 샘플로부터 이미지 센서로 방출 광을 전도하는 제 3 채널, 및 샘플로부터 이미지 센서로 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 네개의 개별 채널들이거나 또는 하나, 둘, 또는 세개의 채널들로 결합된다. 또한 본 발명의 실시예에 따라, 상기 네개의 채널들 중 두개 이상은 그것들의 광 경로들상에 부분적으로 또는 완전히 중첩될 수 있다. 다양한 실시예들에서, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 내시경 또는 현미경이다.

[0040]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징을 위한 이미징 시스템을 제공한다. 본 발명에 따른, 상기 샘플은 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)을 포함한다. 비 제한적인 예로서, 적외선 또는 근적외선 형광단은 인도시아닌 그린(indocyanine green) (ICG)일 수 있다. 상기 시스템은 : (a) 이미지 센서, (b) 레이저, (c) 레이저 클린업 필터, (d) 제 1 채널, (e) 화이트 광원, (f) 제 2 채널, (g) 노치 빔 분배기, (h) 제 3 채널, (i) 제 4 채널, (j) 노치 필터, (k) 이미지 프로세싱 유닛, 및 (l) 이미지 디스플레이 유닛을 포함한다. (a) 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 제 1 주파수에서 센서 신호들을 생성한다. 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 상기 이미지 센서는 블루(blue), 그린(green) 및 레드(red) 픽셀 센서들을 포함한다. 상기 이미지 센서의 예들은 한정되는 것은 아니지만 CCD 이미지 센서들 및 CMOS 이미지 센서들을 포함한다. (b) 레이저는 적외선 또는 근적외선 형광단을 위한 여기 광을 방출한다. (c) 레이저 클린업 필터는 레이저로부터 샘플로의 광 경로내에 배치된다. 레이저 클린업 필터는 여기 광의 파장 밴드를 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 샘플내 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시킨다. (d) 제 1 채널은 레이저로부터 샘플로 여기 광을 전도한다. (e) 화이트 광원은 가시 광을 포함하는 광을 방출한다. (f) 제 2 채널은 가시 광 화이트 광원으로부터 샘플로 가시광을 전도한다. (g) 노치 빔 분배기는 레이저로부터 샘플로의 광 경로내에 그리고 화이트 광원으로부터 샘플로의 광 경로내에 배치된다. 여기 광은 노치 빔 분배기에 의해 샘플로 반사되고 가시 광은 노치 빔 분배기를 통과하여 샘플로 투과된다. (h) 제 3 채널은 샘플로부터 이미지 센서로 방출 광을 전도한다. (i) 제 4 채널은 샘플로부터 이미지 센서로 가시 광을 전도한다. (j) 노치 필터는 샘플로부터 이미지 센서로의 광 경로내에 배치되고 노치 필터는 여기 광을 차단한다. (k) 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세스한다. 적어도 하나의 화이트 광 프레임 (WLF)은 샘플이 단지 가시 광을 수신할 때 생성되고, 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)은 샘플이 가시 광도 여기 광도 수신하지 않을 때 생성되고, 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)은 샘플이 단지 여기 광을 수신할 때 수신된다. 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 SLF를 차감하고 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 합

게 더한다. 이미지 프로세싱 유닛은 최종 NIF를 가 채색하고 그리고 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임 생성하기 위해서 가 채색된 최종 NIF를 WLF에 추가한다. (1) 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되고 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이한다.

- [0041] 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 블루(blue), 그린(green) 및 레드(red) 픽셀 센서들을 포함한다. 일 실시예에서, 모든 상기 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들은 가시 광 및 적외선 광 둘 모두에 민감하다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 CCD 이미지 신호들을 생성하는 CCD 이미지 센서이다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 CMOS 이미지 신호들을 생성하는 CMOS 이미지 센서이다. 다양한 실시예들에서, 이미지 센서는 NIR 롱 통과 필터(long pass filter)가 없다.
- [0042] 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 이미징 시스템의 모든 컴포넌트들을 제어하는 소프트웨어를 더 포함한다. 도 9 는 하나 이상의 프로세서들 (930) 및 하나 이상의 프로세서들 (930)을 실행하기 위한 하나 이상의 프로그램들 (950)을 저장하는 메모리 (940)를 포함하는 디바이스 또는 컴퓨터 시스템 (900)을 도시한다.
- [0043] 일부 실시예들에서, 디바이스 또는 컴퓨터 시스템 (900)은 디바이스 또는 컴퓨터 시스템 (900)의 하나 이상의 프로세서들 (930)에 의한 실행을 위해 하나 이상의 프로그램들 (950)을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체 (960)를 더 포함할 수 있다.
- [0044] 일부 실시예들에서, 디바이스 또는 컴퓨터 시스템 (900)은 이하로 구성된 그룹으로부터 임의의 하나에 또는 임의의 하나로부터 정보를 발송하거나 또는 수신하도록 구성된 하나 이상의 입력 디바이스들 (910)을 더 포함할 수 있다: 외부 디바이스 (미도시), 하나 이상의 프로세서들 (930), 메모리 (940), 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체 (960), 및 하나 이상의 출력 디바이스들 (970). 하나 이상의 입력 디바이스들 (910)은 무선 통신을 위한 수단들, 예컨대 안테나 (920), 트랜시버 (미도시) 또는 유사한 것을 통하여 외부 디바이스로부터 또는 외부 디바이스로 정보를 무선으로 발송하거나 또는 수신하도록 구성될 수 있다.
- [0045] 일부 실시예들에서, 디바이스 또는 컴퓨터 시스템 (900)은 이하로 구성된 그룹으로부터 임의의 하나에 또는 임의의 하나로부터 정보를 발송하거나 또는 수신하도록 구성될 수 있는 하나 이상의 출력 디바이스들 (970)을 더 포함할 수 있다: 외부 디바이스 (미도시), 하나 이상의 입력 디바이스들 (910), 하나 이상의 프로세서들 (930), 메모리 (940), 및 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체 (960). 하나 이상의 출력 디바이스들 (970)은 무선 통신을 위한 수단들, 예컨대 안테나 (980), 트랜시버 (미도시) 또는 유사한 것을 통하여 외부 디바이스로부터 또는 외부 디바이스로 정보를 무선으로 발송하거나 또는 수신하도록 구성될 수 있다.
- [0046] 각각의 상기 식별된 모듈들 또는 프로그램들은 상기에서 설명된 기능을 수행하기 위한 일련의 명령들에 해당한다. 이들 모듈들 및 프로그램들 (즉, 명령들의 세트들)은 개별 소프트웨어 프로그램들, 절차들 또는 모듈들로 구현될 필요가 없어서 이들 모듈들의 다양한 서브셋들은 다양한 실시예들에서 결합될 수 있거나 또는 다른 방식으로 재배열될 수 있다. 일부 실시예들에서, 메모리는 상기에서 식별된 모듈들의 서브셋 및 데이터 구조들을 저장할 수 있다. 더욱이, 메모리는 상기에서 설명되지 않은 추가의 모듈들 및 데이터 구조들을 저장할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 상기 예시된 측면들은 또한 어떤 임무들은 통신 네트워크를 통하여 링크되는 원격 프로세싱 디바이스들에 의해 수행되는 분산 컴퓨팅 환경들로 실행될 수 있다. 분산 컴퓨팅 환경에서, 프로그램 모듈들은 로컬 및 원격 메모리 저장 디바이스들 모두에 위치될 수 있다.
- [0048] 게다가, 본 출원에서 설명된 다양한 컴포넌트들이 주 새로운 발명(들)의 실시예들을 구현하기 위해서 적절한 값의 컴포넌트들 및 회로부 엘리먼트들을 포함할 수 있는 전기 회로(들)을 포함할 수 있다는 것을 인식될 것이다. 더욱이, 많은 다양한 컴포넌트들이 하나 이상의 집적 회로 (IC) 칩들 상에 구현될 수 있다는 것이 인식될 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서, 일련의 컴포넌트들은 단일 IC 칩내에 구현될 수 있다. 다른 실시예들에서, 하나 이상의 개별 컴포넌트들은 개별 IC 칩들 상에 구현되거나 또는 제조된다.
- [0049] 상기에서 설명된 것들은 본 발명의 실시예들의 예제들을 포함한다. 물론, 청구된 내용을 설명하는 목적을 위한 컴포넌트들 또는 방법론들의 모든 생각할 수 있는 조합을 설명하는 것은 가능하지 않으나 그러나 주 새로운 발명의 많은 추가 조합들 및 새로운 발명들이 가능하다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 청구된 내용은 첨부된 청구항들의 취지 및 범위내에 해당하는 모든 이런 변경들, 수정예들, 및 변형들을 포함하는 것으로 의도된다. 게다가, 요약에 설명된 것을 포함하여 본 개시의 예시된 실시예들의 상기 설명은 개시된 실시예들을 개시된 정확한 형태들에 제한하거나 또는 전부 망라하는 것으로 의도되지 않는다. 특정 실시예들 및 예제들은 예시적인 목

적으로 본 출원에 설명되지만, 관련 기술 분야의 당업자들이 인식할 수 있는 다양한 수정예들은 이런 실시예들 및 예들의 범위내에 있는 것으로 간주되는 것이 가능하다.

[0050] 특별히 및 상기 설명된 컴포넌트들, 디바이스들, 회로들, 시스템들 및 유사한 것에 의해 수행되는 다양한 기능들에 관련하여, 이런 컴포넌트들을 설명하기 위해 사용되는 용어들은 만약 다른 식으로 표시되지 않는 한, 청구된 내용의 본 출원에서 예시된 대표적인 측면들에서의 기능들을 수행하는 설명된 컴포넌트의 지정된 기능 (예를 들어, 기능상 동등한)을 수행하는, 설사 구조상으로 개시된 구조에 동등하지 않는다 하더라도, 임의의 컴포넌트에 해당하도록 의도된다. 이것과 관련하여, 새로운 발명은 청구된 내용의 다양한 방법들의 동작들 및/또는 이벤트들을 수행하기 위한 컴퓨터-실행 가능한 명령들을 갖는 시스템 뿐만 아니라 컴퓨터-관독가능한 스토리지 매체를 포함하는 것으로 또한 인식될 것이다.

[0051] 앞서 언급한 시스템들/회로들/모듈들은 몇몇의 컴포넌트들/블럭들 사이에서의 상호 작용에 대하여 설명되었다. 이런 시스템들/회로들 및 컴포넌트들/블럭들은 앞에서의 다양한 치환들 및 조합들에 따른 컴포넌트들 또는 지정된 서브-컴포넌트들, 지정된 컴포넌트들 또는 서브-컴포넌트들, 및/또는 추가의 컴포넌트들의 일부를 포함할 수 있다는 것이 인식될 수 있다. 서브-컴포넌트들은 부모(parent) 컴포넌트들 (계층적인)내에 포함되기 보다는 다른 컴포넌트들에 통신가능하게 결합된 컴포넌트들로 또한 구현될 수 있다. 추가적으로, 하나 이상의 컴포넌트들이 종합 기능을 제공하여 단일 컴포넌트로 결합될 수 있거나 또는 몇몇의 개별 서브-컴포넌트들로 나누어질 수 있거나, 및 임의의 하나 이상의 중간 계층들, 예컨대 관리 계층은 통합 기능을 제공하기 위해서 이런 서브-컴포넌트들에 통신 가능하게 결합하도록 제공될 수 있다는 것에 유의하여야 한다. 본 출원에서 설명된 임의의 컴포넌트들은 본 출원에서 구체적으로 설명되지 않았지만 관련 기술 분야에 통상의 기술자에 알려진 하나 이상의 다른 컴포넌트들과 또한 상호 작용할 수 있다.

[0052] 추가하여, 주제 새로운 발명의 특정한 특징부는 몇몇의 구현예들 중 단지 하나에 대하여 개시되었지만, 이런 특징부는 임의의 소정의 또는 특정 애플리케이션을 위해 희망되고 그리고 유익할 수 있는 다른 구현예들의 하나 이상의 다른 특징부들과 결합될 수 있다. 더욱이, 용어들 “포함한다(includes),” “포함하는(including),” “가진다(has),” “수용한다(contains),” 이것의 수정들, 및 다른 유사한 낱말들이 상세한 설명 또는 청구항들에서 사용되는 범위에 대하여, 이들 용어들은 임의의 추가의 또는 다른 엘리먼트들을 배제하지 않고 개방적인 번역 낱말로서 용어 “포함하는(comprising)”에 유사한 식으로 포괄적인 것으로 의도된다.

[0053] 본 출원에서 사용되는, 용어들 “컴포넌트,” “모듈,” “시스템,” 또는 유사한 것은 일반적으로 컴퓨터-관련된 엔티티, 하드웨어 (예를 들어, 회로), 하드웨어 및 소프트웨어의 조합, 소프트웨어, 또는 하나 이상의 특정 기능들을 갖는 동작 기계에 관련된 엔티티를 나타내는 것으로 의도된다. 예를 들면, 컴포넌트는, 이에 제한되지 않지만, 프로세서상에서 구동하는 프로세스(예를 들어, 디지털 신호 프로세서), 프로세서, 오브젝트, 실행가능한, 실행 스레드, 프로그램, 및/또는 컴퓨터일 수 있다. 예시로서, 제어기로 동작하는 애플리케이션 및 제어기는 컴포넌트일 수 있다. 하나 이상의 컴포넌트들은 프로세스 및/또는 실행 스레드 내에 존재할 수 있으며 컴포넌트는 하나의 컴퓨터상에 국지화될 수 있고 및/또는 둘 이상의 컴퓨터들 사이에 분포될 수 있다. 더구나, “디바이스”는 특별히 디자인된 하드웨어; 하드웨어가 특정 기능을 수행하는 것을 가능하게 하는 하드웨어 위의 소프트웨어의 실행에 의해 특화된 일반화된 하드웨어; 컴퓨터 관독가능 매체상에 저장된 소프트웨어; 또는 그것의 조합의 형태에 있을 수 있다.

[0054] 게다가, 단어들 “예제” 또는 “대표적인”은 일 예로서, 인스턴스, 또는 예시를 제공하는 의미로 본 출원에서 사용된다. “대표적인(exemplary)”로 본 출원에서 설명된 임의의 측면 또는 디자인은 반드시 다른 측면들 또는 디자인들에 비하여 선호되거나 또는 유익한 것으로 해석되는 것은 아니다. 오히려, “예제” 또는 “대표적인” 단어들의 사용은 개념들을 구체적인 방식으로 제공하도록 의도된다. 본 출원에서 사용되는, 용어 “또는”는 배타적인 “또는”이라기 보다는 포괄하는 “또는”를 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 특정되지 않거나, 또는 문맥상으로 명백하지 않다면, “X는 A 또는 B를 이용한다”는 당연히 포괄적인 치환들 중 임의의 것을 의미하도록 의도된다. 즉, 만약 X가 A를 이용하고; X가 B를 이용하거나; 또는 X가 A 및 B 둘 모두를 이용한다면, 그러면 “X는 A 또는 B를 이용한다”는 것은 앞서 말한 인스턴스들 중 임의의 것으로 만족된다. 추가하여, 본 출원 및 첨부된 청구항들에서 사용되는 관사들 “a” 및 “an”은 일반적으로 만약 다른 식으로 지정되지 않거나 또는 단일 형태를 지시하는 것으로 상황상 명확하지 않는 한 “하나 이상의”을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

[0055] 컴퓨팅 디바이스들은 전형적으로 여러 가지 매체들을 포함하고, 이는 컴퓨터-관독가능한 스토리지 매체 및/또는 통신 매체들을 포함할 수 있는데, 이들 두 용어들은 아래와 같이 본 출원에서 서로 상이하게 사용된다. 컴퓨터-관독가능한 스토리지 매체는 컴퓨터에 의해 액세스될 수 있는 임의의 이용 가능한 스토리지 매체일 수 있고,

전형적으로 비-일시적인 특질을 가지며, 휘발성 및 비휘발성 매체들, 착탈 가능한 및 비-착탈가능한 매체를 포함할 수 있다. 예로서, 및 제한 없이, 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체는 정보 예컨대 컴퓨터-판독가능한 명령들, 프로그램 모듈들, 구조화된 데이터, 또는 구조화되지 않은 데이터의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술과 관련하여 구현될 수 있다. 컴퓨터-판독 가능 저장 매체는 한정되는 것은 아니지만, RAM, ROM, EEPROM, 플래시 메모리 또는 다른 메모리 기술, CD-ROM, 디지털 다용도 디스크(DVD) 또는 다른 광 저장 장치, 자기 카세트들, 자기 테이프, 자기 디스크 저장 장치 또는 다른 자기 저장 디바이스들, 또는 원하는 정보를 저장하기 위해 사용될 수 있는 다른 유형의 및/또는 비-일시적 매체를 포함한다. 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체는 매체에 의해 저장된 정보에 대하여 여러 가지 동작들을 위하여 예를 들어, 액세스 요청들, 쿼리들 또는 다른 데이터 검색 프로토콜들을 통하여, 하나 이상의 로컬 또는 원격 컴퓨팅 디바이스들에 의해 액세스될 수 있다.

[0056] 한편으로는, 통신 매체들은 전형적으로 컴퓨터-판독가능한 명령들, 데이터 구조들, 프로그램 모듈들 또는 다른 구조화되거나 또는 구조화되지 않은 데이터를 일시적일 수 있는 데이터 신호로 예컨대 변조된 데이터 신호, 예를 들어, 반송파 또는 다른 전송 매커니즘으로 구체화하고, 그리고 임의의 정보 전달 또는 전송 매체들을 포함한다. "변조된 데이터 신호"라는 용어는 하나이상의 신호들로 정보를 인코딩하는 방식으로 변환되거나 또는 그것의 특성 셋 중 하나 이상을 갖는 신호를 지칭한다. 예로서, 한정되는 것은 아니지만, 통신 미디어는 유선 네트워크 또는 직접-유선 연결과 같은 유선 미디어, 및 음향, RF, 적외선 및 다른 무선 미디어와 같은 무선 미디어를 포함한다.

[0057] 상기에서 설명된 대표적인 시스템들의 입장에서, 설명된 내용에 따라 구현될 수 있는 방법론들은 다양한 도면들의 플로우 차트들을 참고로 하여 더 잘 이해될 것이다. 설명의 단순화를 위하여, 방법론들이 일련의 활동들로서 설명되고 설명된다. 그러나, 본 발명에 따른 활동들은 다양한 순서들로 및/또는 동시에, 그리고 본 출원에서 설명되고 제공되지 않은 다른 활동들과 함께 발생할 수 있다. 더욱이, 방법론들을 개시된 내용에 따라 구현하기 위해 모든 예시된 활동들이 요구되지 않을 수 있다. 추가하여, 당해 기술분야의 통상의 기술자들은 방법론들이 대안적으로 상태 다이어그램 또는 이벤트들을 통하여 일련의 상호 관련된 상태들로 표현될 수 있다는 것이 이해되고 그리고 인식될 것이다. 추가적으로, 이 명세서에 개시된 방법론들은 이런 방법론들을 컴퓨팅 디바이스들로 전송 및 전달하는 것이 가능하도록 하기 위해 제조 물품상에 저장되는 것이 가능한 것이 이해되어야 한다. 본 출원에서 사용되는 용어 제조 물품은 임의의 컴퓨터-판독가능한 디바이스 또는 스토리지 매체로부터 액세스 가능한 컴퓨터 프로그램을 아우르는 것으로 의도된다.

[0058] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, 컴퓨터 구현 방법은: 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 가시광 및 적외선 광을 감지하고 및 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고 ; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; 및 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키기 위한 명령들을 포함한다.

[0059] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, 컴퓨터 시스템은: 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 포함하되, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 가시광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고 ; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단하고; 및 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키는 명령들을 포함한다.

[0060] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 실행 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 가시광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형

광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단하고; 및 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키는 명령들을 포함한다.

[0061]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, 컴퓨터 구현 방법은 : 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스 상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고 ; (d) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (e) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키고; (f) 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (g) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고 및 상기 가시 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 샘플로 투과되고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (j) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단하고; 및 (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세스하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 샘플이 단지 가시 광을 수신한 때 적어도 하나의 화이트 광 프레임(WLF)이 생성되고, 상기 샘플이 가시 광도 상기 여기 광도 수신하지 않은 때 적어도 하나의 미광 프레임(SLF)이 생성되고, 상기 샘플이 단지 여기 광을 수신한 때 하나 이상의 근 적외선 프레임들(NIF들)이 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 상기 SLF를 차감하고 및 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 최종 NIF를 가 채색하고, 및 상기 이미지 프로세싱 유닛은 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해 상기 가 채색된 최종 NIF를 상기 WLF에 더한다. (1) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결시키는 명령들을 포함한다.

[0062]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, 컴퓨터 시스템은: 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 메모리를 포함하되, 상기 하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; (d) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (e) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키고; (f) 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (g) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고 상기 가시 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 샘플로 투과되고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (j) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세스하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시

키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 샘플이 단지 가시 광을 수신한 때 적어도 하나의 화이트 광 프레임 (WLF)이 생성되고, 상기 샘플이 가시 광도 상기 여기 광도 수신하지 않은 때 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)이 생성되고, 상기 샘플이 단지 여기 광을 수신한 때 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)이 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 상기 SLF를 차감하고 및 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 최종 NIF를 가 채색하고, 및 상기 이미지 프로세싱 유닛은 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해 상기 가 채색된 최종 NIF를 상기 WLF에 더하고; 및 (1) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛이 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되게 하는 명령들을 포함한다.

[0063]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하는 레이저를 동작시키고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 레이저 클린업 필터를 동작시키고, 상기 레이저 클린업 필터는 상기 여기 광의 파장 밴드를 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 피크 흡수 밴드로 좁히고, 및 상기 좁아진 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; (d) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (e) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 화이트 광원을 동작시키고; (f) 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (g) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 화이트 광원으로부터 상기 샘플로의 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고 상기 가시 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 샘플로 투과되고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (j) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세스하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 샘플이 단지 가시 광을 수신한 때 적어도 하나의 화이트 광 프레임 (WLF)이 생성되고, 상기 샘플이 가시 광도 상기 여기 광도 수신하지 않은 때 적어도 하나의 미광 프레임 (SLF)이 생성되고, 상기 샘플이 단지 여기 광을 수신한 때 하나 이상의 근 적외선 프레임들 (NIF들)이 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 각각의 NIF로부터 상기 SLF를 차감하고 및 그런다음 최종 NIF를 생성하기 위해 모든 SLF-차감된 NIF들을 함께 더하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 최종 NIF를 가 채색하고, 및 상기 이미지 프로세싱 유닛은 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임을 생성하기 위해 상기 가 채색된 최종 NIF를 상기 WLF에 더하고; 및 (1) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛이 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되게 하는 명령들을 포함한다.

[0064]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 그리고 온 및 오프 상태들 사이에서 교번하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; 및 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되게하는 명령들을 포함한다.

[0065]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, 컴퓨터 시스템은: 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리, 상기

하나 이상의 프로그램들은: 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 그리고 온 및 오프 상태들 사이에서 교변하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; 및 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되도록 하는 명령들을 포함한다.

[0066]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고; 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 그리고 온 및 오프 상태들 사이에서 교변하는 레이저를 동작시키고; 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; 및 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되게 하는 명령들을 포함한다.

[0067]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 제 1 주파수에서 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 제 2 주파수에서 온 및 오프 상태들 사이에서 교변하는 레이저를 동작시키고, 상기 제 2 주파수는 상기 제 1 주파수의 절반이고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (d) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 광원을 동작시키고; (e) 상기 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (f) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; (g) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; (j) 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되고; (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세싱하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 레이저가 온(on)일 때 생성된 상기 이전 또는 다음 이미지 프레임으로부터 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 이미지 프레임을 차감하고, 적외선만의 이미지 프레임이 상기 두개의 연속적인 이미지 프레임들간의 차이에 기초하여 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 적외선만의 이미지 프레임을 가 채색하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 가 채색된 적외선만의 이미지 프레임을 다시 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 상기 이미지 프레임에 더하고, 이에 의해 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임이 생성되고; 및 (l) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이 하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛이 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되게 하는 명령들을 포함한다.

[0068]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, : 컴퓨터 시스템은 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리, 상기

하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 제 1 주파수에서 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 제 2 주파수에서 온 및 오프 상태들 사이에서 교번하는 레이저를 동작시키고, 상기 제 2 주파수는 상기 제 1 주파수의 절반이고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (d) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 광원을 동작시키고; (e) 상기 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (f) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; (g) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; (j) 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되고; (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세싱하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 레이저가 온(on)일 때 생성된 상기 이전 또는 다음 이미지 프레임으로부터 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 이미지 프레임을 차감하고, 적외선만의 이미지 프레임이 상기 두개의 연속적인 이미지 프레임들간의 차이에 기초하여 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 적외선만의 이미지 프레임을 가 채색하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 가 채색된 적외선만의 이미지 프레임을 다시 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 상기 이미지 프레임에 더하고, 이에 의해 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임이 생성되고; 및 (l) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛이 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되게 하는 명령들을 포함한다.

[0069]

다양한 실시예들에서, 본 발명은 적외선 또는 근적외선 형광단을 포함하는 샘플을 이미징하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: (a) 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 그리고 제 1 주파수에서 센서 신호들을 발생시키는 이미지 센서를 동작시키고, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없고, 및 상기 이미지 센서는 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들을 포함하고; (b) 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 제 2 주파수에서 온 및 오프 상태들 사이에서 교번하는 레이저를 동작시키고, 상기 제 2 주파수는 상기 제 1 주파수의 절반이고; (c) 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널을 동작시키고; (d) 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 광원을 동작시키고; (e) 상기 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널을 동작시키고; (f) 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 빔 분배기를 동작시키고, 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고, 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고, 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과되고; (g) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널을 동작시키고; (h) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 동작시키고; (i) 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 노치 필터를 동작시키고, 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단시키고; (j) 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광과 동기화시키는 동기화 모듈을 동작시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화되고; (k) 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세싱하는 이미지 프로세싱 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 레이저가 온(on)일 때 생성된 상기 이전 또는 다음 이미지 프레임으로부터 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 이미지 프레임을 차감하고, 적외선만의 이미지 프레임이 상기 두개의 연속적인 이미지 프레임들간의 차이에 기초하여 생성되고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 적외선만의 이미지 프레임을 가 채색하고, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 가 채색된 적외선만의 이미지 프레임을 다시 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 상기 이미지 프레임에 더하고, 이에 의해 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임이 생성되고; 및 (l) 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 동작시키고, 상기 이미지 디스플레이 유닛이 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결

되게 하는 명령들을 포함한다.

- [0070] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플을 이미징하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 샘플을 제공하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 및 상기 이미징 시스템을 이용하여 상기 샘플을 이미징하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0071] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징을 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 샘플을 제공하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 및 상기 이미징 시스템을 이용하여 상기 샘플을 이미징하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0072] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플을 이미징하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 샘플을 제공하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 및 상기 이미징 시스템을 이용하여 상기 샘플을 이미징하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0073] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 종양을 갖는 피험자를 치료하기 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 적외선 염료(dye)를 상기 피험자에 투여하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 상기 적외선 염료로 라벨링하는 단계; 상기 라벨링된 종양 영역을 액세스하기 위해 상기 피험자에 수술을 수행하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 상기 이미징 시스템으로 상기 라벨링된 종양을 식별하는 단계; 및 상기 라벨링된 종양을 제거하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 갖는 상기 피험자를 치료하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0074] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 종양을 갖는 피험자를 치료하기 위한 컴퓨터 시스템을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 적외선 염료를 상기 피험자에 투여하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 상기 적외선 염료로 라벨링하는 단계; 상기 라벨링된 종양 영역을 액세스하기 위해 상기 피험자에 수술을 수행하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 상기 이미징 시스템으로 상기 라벨링된 종양을 식별하는 단계; 및 상기 라벨링된 종양을 제거하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 갖는 상기 피험자를 치료하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0075] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 종양을 갖는 피험자를 치료하기 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 컴퓨터 시스템의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 적외선 염료를 상기 피험자에 투여하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 상기 적외선 염료로 라벨링하는 단계; 상기 라벨링된 종양 영역을 액세스하기 위해 상기 피험자에 수술을 수행하는 단계; 임의의 이전 청구항의 이미징 시스템을 제공하는 단계; 상기 이미징 시스템으로 상기 라벨링된 종양을 식별하는 단계; 및 상기 라벨링된 종양을 제거하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 갖는 상기 피험자를 치료하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0076] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 매끈한 이미지 디스플레이를 위해 그리고 이미지들 캡처링 및 프로세싱을 위한 컴퓨터 구현 방법을 제공하고, : 하나 이상의 프로세서들 및 상기 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 갖는 디바이스상에서, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩을 이용하는 단계; 미가공 이미지를 전송하는 단계; 및 상기 미가공 이미지를 상기 하나 이상의 프로세서들로 디-모자이크하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0077] 상기 하나 이상의 프로세서들은 그래픽스 프로세싱 유닛 (GPU)을 포함할 수 있다.
- [0078] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 GPU 기반 CUDA(Computer Unified Device Architecture)을 포함할 수 있다.
- [0079] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 비디오 카드상에 직접 저장될 수 있다.
- [0080] 상기 미가공 이미지(raw image)는 8 비트 미가공 이미지일 수 있다.
- [0081] 상기 이미지들은 초당 300 프레임들에 풀 고화질 프레임들을 포함할 수 있고, 풀 HD (1080p) 8 비트 이미지는 대략 2 Mb 사이즈일 수 있고, 상기 PCIe 3.0 데이터 전송 레이트는 대략 7 Gb/s일 수 있고, 및 상기 이미지는

300 μ sec에서 상기 GPU로 전송될 수 있다.

- [0082] 상기 이미지를 상기 GPU로 전송한 후에, 이미지 프로세싱 동작이 수행될 수 있다. 상기 이미지 프로세싱 동작은 으로 이루어진 그룹으로부터 하나 이상일 수 있다: 베이어(Bayer) 디모자이크하는 단계, 산란된 광 이미지를 형광 이미지로부터 차감하는 단계, 형광 프레임의 레드, 그린 및 블루 채널들을 추가하는 단계, 형광 이미지에 가색상을 첨가하는 단계, 및 가 채색된 형광 이미지에 갖는 화이트 광 이미지를 추가하는 단계의 그룹으로부터 하나인, 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체.
- [0083] 디스플레이를 위해서 상기 이미지를 시스템 메모리로 회귀시키는 대신에 속도를 높이기 위해서, 상기 GPU의 OpenGL / directx 기능들이 최종 이미지를 디스플레이 하기 위해 사용될 수 있다.
- [0084] 이미지들은 의료 등급 HD 품질 비디오 모니터상에 디스플레이 될 수 있다.
- [0085] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 하나 이상의 프로세서들 및 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 메모리를 포함하여 매끈한 이미지 디스플레이를 위해 그리고 이미지들 캡처링 및 프로세싱을 위한 컴퓨터 시스템을 제공하되, 상기 하나 이상의 프로그램들은 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩을 이용하는 단계; 미가공 이미지를 전송하는 단계; 및 상기 미가공 이미지를 상기 하나 이상의 프로세서들로 디-모자이크하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0086] 상기 하나 이상의 프로세서들은 그래픽스 프로세싱 유닛 (GPU)을 포함할 수 있다.
- [0087] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 GPU 기반 CUDA(Computer Unified Device Architecture)을 포함할 수 있다.
- [0088] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 비디오 카드상에 직접 저장될 수 있다.
- [0089] 상기 미가공 이미지(raw image)는 8 비트 미가공 이미지일 수 있다.
- [0090] 상기 이미지들은 초당 300 프레임들에 풀 고화질 프레임들을 포함할 수 있고, 풀 HD (1080p) 8 비트 이미지는 대략 2 Mb 사이즈일 수 있고, 상기 PCIe 3.0 데이터 전송 레이트는 대략 7 Gb/s일 수 있고, 및 상기 이미지는 300 μ sec에서 상기 GPU로 전송될 수 있다.
- [0091] 상기 이미지를 상기 GPU로 전송한 후에, 이미지 프로세싱 동작이 수행될 수 있다. 상기 이미지 프로세싱 동작은 으로 이루어진 그룹으로부터 하나 이상일 수 있다: 베이어(Bayer) 디모자이크하는 단계, 산란된 광 이미지를 형광 이미지로부터 차감하는 단계, 형광 프레임의 레드, 그린 및 블루 채널들을 추가하는 단계, 형광 이미지에 가색상을 첨가하는 단계, 및 가 채색된 형광 이미지에 갖는 화이트 광 이미지를 추가하는 단계의 그룹으로부터 하나인, 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체.
- [0092] 디스플레이를 위해서 상기 이미지를 시스템 메모리로 회귀시키는 대신에 속도를 높이기 위해서, 상기 GPU의 OpenGL / directx 기능들이 최종 이미지를 디스플레이 하기 위해 사용될 수 있다.
- [0093] 이미지들은 의료 등급 HD 품질 비디오 모니터상에 디스플레이 될 수 있다.
- [0094] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 매끈한 이미지 디스플레이를 위해 그리고 이미지들 캡처링 및 프로세싱을 위한 하나 이상의 프로그램들, 스토리지 매체의 하나 이상의 프로세서들에 의한 실행을 위한 상기 하나 이상의 프로그램들을 저장하는 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체를 제공하고, 상기 하나 이상의 프로그램들은: 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩을 이용하는 단계; 미가공 이미지를 전송하는 단계; 및 상기 미가공 이미지를 상기 하나 이상의 프로세서들로 디-모자이크하는 단계를 위한 명령들을 포함한다.
- [0095] 상기 하나 이상의 프로세서들은 그래픽스 프로세싱 유닛 (GPU)을 포함할 수 있다.
- [0096] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 GPU 기반 CUDA(Computer Unified Device Architecture)을 포함할 수 있다.
- [0097] 상기 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩은 비디오 카드상에 직접 저장될 수 있다.
- [0098] 상기 미가공 이미지(raw image)는 8 비트 미가공 이미지일 수 있다.
- [0099] 상기 이미지들은 초당 300 프레임들에 풀 고화질 프레임들을 포함할 수 있고, 풀 HD (1080p) 8 비트 이미지는 대략 2 Mb 사이즈일 수 있고, 상기 PCIe 3.0 데이터 전송 레이트는 대략 7 Gb/s일 수 있고, 및 상기 이미지는 300 μ sec에서 상기 GPU로 전송될 수 있다.
- [0100] 상기 이미지를 상기 GPU로 전송한 후에, 이미지 프로세싱 동작이 수행될 수 있다. 상기 이미지 프로세싱 동작은

으로 이루어진 그룹으로부터 하나 이상일 수 있다: 베이어(Bayer) 디모자이크하는 단계, 산란된 광 이미지를 형광 이미지로부터 차감하는 단계, 형광 프레임의 레드, 그린 및 블루 채널들을 추가하는 단계, 형광 이미지에 가색상을 첨가하는 단계, 및 가 채색된 형광 이미지에 갖는 화이트 광 이미지를 추가하는 단계의 그룹으로부터 하나인, 비-일시적 컴퓨터-판독가능한 스토리지 매체.

[0101] 디스플레이를 위해서 상기 이미지를 시스템 메모리로 회귀시키는 대신에 속도를 높이기 위해서, 상기 GPU의 OpenGL / DirectX 기능들이 최종 이미지를 디스플레이 하기 위해 사용될 수 있다.

[0102] 이미지들은 의료 등급 HD 품질 비디오 모니터상에 디스플레이 될 수 있다.

[0103] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징을 위한 이미징 시스템을 제공한다. 본 발명에 따른, 상기 샘플은 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)을 포함한다. 상기 시스템은 : 이미지 센서, 레이저, 노치 빔 분배기, 노치 필터, 및 동기화 모듈을 포함한다. 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 센서 신호들을 생성한다. 상기 레이저는 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 온(on) 및 오프(off) 상태들간에 교번한다. 상기 노치 빔 분배기(notch beam splitter)는 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치된다. 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고; 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과된다. 상기 노치 필터는 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치되고, 및 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단한다. 상기 동기화 모듈은 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광에 동기화시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화된다. 다양한 실시예들에서, 이미징 시스템은 패스트 트리거 유닛(fast trigger unit)을 더 포함한다.

[0104] 다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 가시 광을 포함하는 광을 방출하는 광원을 더 포함한다. 본 발명에 따른, 가시 광은 400-700 nm의 스펙트럼을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 광원으로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 있다. 본 발명에 따른, 상기 레이저의 세기는 가시광에 의해 조사된 동일 영역상에 균일한 여기를 보장하기 위해서 제어된다.

[0105] 본 발명에 따른, 상기 레이저의 온-오프 주파수는 센서 신호들을 발생시키는 상기 이미지 센서 주파수의 절반이다. 다양한 실시예들에서, 상기 레이저는 60 Hz의 주파수에서 온 및 오프 상태 사이에서 교번한다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 120 Hz 주파수에서 센서 신호들을 생성한다.

[0106] 다양한 실시예들에서, 상기 여기 광(excitation light)는 약 785 nm 및/또는 780 nm의 파장을 갖는 광을 포함한다. 다양한 실시예들에서, 상기 노치 빔 분배기는 약 785 nm 및/또는 780 nm의 파장을 갖는 광을 선택적으로 반사한다. 다양한 실시예들에서, 상기 노치 필터는 약 785 nm 및/또는 780 nm의 파장을 갖는 광을 차단한다.

[0107] 다양한 실시예들에서, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 다양한 실시예들에서, 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 일부 실시예들에서, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 상기 여기 광을 차단하는 광 필터가 있다. 다른 실시예들에서, 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 상기 여기 광을 차단하는 광 필터가 없다.

[0108] 다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 이미지 프레임들을 생성하기 위해서 센서 신호들을 프로세싱하는 이미지 프로세싱 유닛을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결된다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 레이저가 온(on)일 때 생성된 상기 이전(previous) 또는 다음(next) 이미지 프레임으로부터 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 이미지 프레임들을 차감하여, 이에 의해 적외선만의(infrared-only) 이미지 프레임은 상기 두개의 연속적인 이미지 프레임들간의 차이에 기반하여 생성된다. 본 발명에 따른, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 적외선만의 이미지 프레임을 가채색(false color)한다. 본 발명에 따른, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 가 채색된 적외선만의 이미지 프레임을 다시 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 상기 이미지 프레임에 더하고, 이에 의해 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임이 생성된다. 일부 실시예들에서, 상기 이미지 프로세싱 유닛은 60 Hz의 주파수에서 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임들을 생성한다.

[0109] 다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이하기 위해 이미지 디스플레이 유닛을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결된다. 상기 이미지 디스플레이 유닛의 예들은 한정되는 것은 아니지만 모니터들, 프로젝터들, 폰들, 태블릿들, 및 스크린들을 포함한다. 일부 실시예들에서,

상기 이미지 디스플레이 유닛은 60 Hz의 주파수에서 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임들을 디스플레이한다.

[0110] 다양한 실시예들에서, 상기 이미징 시스템은 상기 레이저로부터 상기 샘플로 상기 여기 광을 전도하는 제 1 채널, 상기 광원으로부터 상기 샘플로 상기 가시 광을 전도하는 제 2 채널, 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 방출 광을 전도하는 제 3 채널, 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 상기 가시 광을 전도하는 제 4 채널을 더 포함한다. 본 발명의 실시예에 따라, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 네개의 개별 채널들이거나 또는 하나, 둘, 또는 세개의 채널들로 결합된다. 또한 본 발명의 실시예에 따라, 상기 네개의 채널들 중 두 개 이상은 그것들의 광 경로들상에 부분적으로 또는 완전히 중첩될 수 있다. 다양한 실시예들에서, 상기 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 채널들은 내시경 또는 현미경이다.

[0111] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징을 위한 이미징 시스템을 제공한다. 본 발명에 따른, 상기 샘플은 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)을 포함한다. 또한 본 발명에 따른, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 인도시아닌 그린(indocyanine green) (ICG)일 수 있다. 상기 시스템은 : (a) 이미지 센서, (b) 레이저, (c) 제 1 채널, (d) 광원, (e) 제 2 채널, (f) 노치 빔 분배기, (g) 제 3 채널, (h) 제 4 채널, (i) 노치 필터, (j) 동기화 모듈, (k) 이미지 프로세싱 유닛, 및 (l) 이미지 디스플레이 유닛을 포함한다. (a) 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 제 1 주파수에서 센서 신호들을 생성한다. 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 적외선 필터가 없다. 상기 이미지 센서는 블루(blue), 그린(green) 및 레드(red) 픽셀 센서들을 포함한다. 상기 이미지 센서의 예들은 한정되는 것은 아니지만 CCD 이미지 센서들 및 CMOS 이미지 센서들을 포함한다. (b) 상기 레이저는 상기 적외선 또는 근적외선 형광단에 대한 여기 광을 방출하고 그리고 제 2 주파수에서 온 및 오프 상태들 사이에서 교번하고, 상기 제 2 주파수는 상기 제 1 주파수의 절반이다. (c) 상기 제 1 채널은 상기 여기 광을 상기 레이저로부터 상기 샘플로 전도한다. (d) 상기 광원은 가시 광을 포함하는 광을 방출한다. (e) 상기 제 2 채널은 상기 가시 광을 상기 광원으로부터 상기 샘플로 전도한다. (f) 상기 노치 빔 분배기(notch beam splitter)는 상기 레이저로부터 상기 샘플로의 상기 광 경로내에 및 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치된다. 상기 여기 광은 상기 노치 빔 분배기에 의해 상기 샘플로 반사되고; 상기 여기 광은 방출 광을 방출시키기 위해 상기 샘플내 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 여기시키고; 및 상기 방출 광은 상기 노치 빔 분배기를 통과하여 상기 이미지 센서로 투과된다. (g) 상기 제 3 채널은 상기 방출 광을 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 전도한다. (h) 상기 제 4 채널은 상기 가시 광을 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로 전도한다. (i) 상기 노치 필터는 상기 샘플로부터 상기 이미지 센서로의 상기 광 경로내에 배치되고, 및 상기 노치 필터는 상기 여기 광을 차단한다. (j) 상기 동기화 모듈은 상기 이미지 센서를 상기 레이저 및 가시 광에 동기화시키고, 이에 의해 단일 센서 신호는 상기 레이저의 단일 온 또는 오프 상태에 동기화된다. (k) 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 이미지 센서에 연결되고 이미지 프레임들을 생성하기 위해 센서 신호들을 프로세스한다. 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 레이저가 온(on)일 때 생성된 상기 이전(previous) 또는 다음(next) 이미지 프레임으로부터 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 이미지 프레임을 차감하여, 이에 의해 적외선만의(infrared-only) 이미지 프레임은 상기 두개의 연속적인 이미지 프레임들간의 차이에 기반하여 생성된다. 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 적외선만의 이미지 프레임을 가 채색한다. 상기 이미지 프로세싱 유닛은 상기 가 채색된 적외선만의 이미지 프레임을 다시 상기 레이저가 오프(off)일 때 생성된 상기 이미지 프레임에 더하고, 이에 의해 가시 광 및 적외선 광의 합성 이미지 프레임이 생성된다. (l) 상기 이미지 디스플레이 유닛은 상기 이미지 프로세싱 유닛에 연결되고 상기 이미지 프로세싱 유닛으로부터 생성된 상기 이미지 프레임들에 기반된 이미지들을 디스플레이한다.

[0112] 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 블루(blue), 그린(green) 및 레드(red) 픽셀 센서들을 포함한다. 일 실시예에서, 모든 상기 블루, 그린 및 레드 픽셀 센서들은 가시 광 및 적외선 광 둘 모두에 민감하다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 CCD 이미지 신호들을 생성하는 CCD 이미지 센서이다. 다양한 실시예들에서, 상기 이미지 센서는 가시 광 및 적외선 광을 감지하고 CMOS 이미지 신호들을 생성하는 CMOS 이미지 센서이다. 다양한 실시예들에서, 이미지 센서는 NIR 롱 통과 필터(long pass filter)가 없다.

[0113] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 샘플 이미징의 방법을 제공한다. 상기 방법은: 샘플을 제공하는 단계, 본 출원에서 설명된 이미징 시스템을 제공하는 단계, 및 상기 이미징 시스템을 이용하여 상기 샘플을 이미징하는 단계의 단계들을 포함한다. 추가 실시예들에서, 상기 방법은 상기 샘플을 액세스하거나 또는 상기 샘플을 격리시키기 위해 피험자에 수술을 수행하는 단계를 더 포함한다. 다양한 실시예들에서, 상기 피험자는 암을 가지며 암 조직을 제거하기 위한 수술을 필요로 할 수 있고, 그리고 상기 샘플은 암 조직을 포함하는 신체 일부를 지칭한

다. 다양한 실시예들에서, 상기 피험자는 인체(human)이다. 다양한 실시예들에서, 상기 피험자는 한정되는 것은 아니지만 인체, 원숭이, 유인원, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 돼지, 토끼, 생쥐 및 쥐를 포함하는 포유류 피험자이다. 또한 추가 실시예들에서, 상기 방법은 적외선 또는 근적외선 형광단으로 상기 샘플을 라벨링(label)하는 단계를 더 포함한다. 본 발명에 따른, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 인도시아닌 그린(indocyanine green) (ICG)일 수 있다.

[0114] 다양한 실시예들에서, 본 발명은 종양을 갖는 피험자를 치료하는 방법을 또한 제공한다. 상기 방법은 : 적외선 염료를 상기 피험자에 투여하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 상기 적외선 염료로 라벨링하는 단계; 상기 라벨링된 종양 영역을 액세스하기 위해 상기 피험자에 수술을 수행하는 단계; 본 출원에서 설명된 이미징 시스템을 제공하는 단계; 상기 이미징 시스템으로 상기 라벨링된 종양을 식별하는 단계; 및 상기 라벨링된 종양을 제거하는 단계, 그렇게 함으로써 상기 종양을 갖는 상기 피험자를 치료하는 단계의 단계들을 포함한다.

[0115] 본 발명의 이미징 시스템들 및 방법들은 한정되는 것은 아니지만, 인체들 및 비인체 영양류 예컨대 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종들; 농장 동물들 예컨대 축우, 양, 돼지, 염소 및 말; 가정용 포유 동물들 예컨대 개 및 고양이; 설치류를 포함하는 실험실 동물들 예컨대 생쥐, 쥐 및 기니피그, 및 유사한 것을 포함하는 다양한 피험자들로부터의 샘플을 이미징하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 실시예들에서, 상기 피험자는 암을 가지며 암 조직을 제거하기 위한 수술을 필요로 할 수 있고, 그리고 상기 샘플은 암 조직을 포함하는 신체 일부를 지칭한다. 다양한 실시예들에서, 상기 샘플은 종양, 세포, 조직, 장기, 또는 신체 일부이다. 일부 실시예들에서, 상기 샘플은 피험자로부터 격리된다. 다른 실시예들에서, 상기 샘플은 피험자 전체(integral)이다. 본 발명에 따른, 상기 샘플은 적외선 또는 근적외선 형광단(fluorophore)을 포함한다.

[0116] 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 예들은 한정되는 것은 아니지만 인도시아닌 그린 (ICG), IR800, Alexa680, 및 cy5.5, 및 그것들의 기능상의 등가물들, 아날로그들, 유도체들 또는 염들(salts)을 포함한다. 관련 기술 분야에서의 통상의 기술자는 특정한 적외선 또는 근적외선 형광단을 위해 본 출원에서 설명된 상기 이미징 방법들 및 시스템들에 적절한 엘리먼트들을 어떻게 선택할 지를 알것이다. 하나의 비 제한적인 예로서, 감지되는 상기 적외선 염료가 ICG일 때 (785 nm에서 피크를 갖는 748-789 nm 여기; 825 nm에서 피크를 갖는 814-851 nm 방출), 관련 기술 분야에서의 통상의 기술자는 본 출원에서 설명된 다양한 시스템들 및 방법들에서 약 785 nm의 여기 광을 방출하는 레이저, 775-795 nm의 광을 투과시키는 레이저 클린업 필터, 770-800 nm의 광을 차단하는 노치 필터, 및/또는 700 nm에서 광을 분열시키는 노치 빔 분배기를 선택할 것이다. ICG는 상이한 재료들에서 상이한 피크들을 가진다는 것을 알고 있다. 또한, ICG는 비 제한적인 예이고 다른 형광단들이 ICG 대신에 사용될 수 있다. 관련 기술 분야에서의 통상의 기술자는 상기 피크가 이 비 제한적인 예에서 설명된 785가 아닐 때 그에 따라서 상기 설정들이 수정될 수 있다는 것을 알 것이다. 예를 들어, 상기 시스템은 상기 레이저 여기 및 상기 광 필터들을 바꿈으로써 대부분의 임의의 IR 또는 NIR 파장을 사용할 수 있다.

[0117] 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 효율적인 양의 전형적인 도즈량들은 알려진 이미징 화합물들이 사용되는 상기 제조자에 의해 추천되고 그리고 또한 상기 세포들에서 생체외에 의해 또는 동물 모델들에서 생체내 결과에 의해 상기 숙련된 당업자에게 시사된 범위들에 있을 수 있다. 이런 도즈량들은 전형적으로 관련된 라벨링 활동을 놓치지 않으면서 약 10배 농도 또는 마운트까지 축소될 수 있다. 실제 도즈량은 의사의 판단, 환자의 상태, 및 예를 들어, 관련된 배양된 세포들 또는 조직배양된 조직 샘플의 생체외 결과들, 또는 적절한 동물 모델들에서 관측된 생체내 결과들에 기초된 상기 이미징 방법의 유효성에 좌우될 수 있다. 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 상기 적외선 또는 근적외선 형광단의 효율적인 양을 상기 피험자에 투여하기 위해서 하루에 한번 (SID/QD), 하루에 두번 (BID), 하루에 세번(TID), 하루에 네번(QID), 또는 그 이상이 투여될 수 있고, 상기 효율적인 양은 본 출원에서 설명된 임의의 하나 이상의 도우즈(dose)들이다.

[0118] 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 이미징 약 5-10, 10-20, 20-30, 또는 30-60 분 전에 샘플에 인가되거나 또는 피험자에 투여된다. 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 이미징 약 1-6, 6-12, 12-18, 18-24, 24-30, 30-36, 36-42, 또는 42-48 시간 전에 샘플에 인가되거나 또는 피험자에 투여된다. 일 실시예에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 ICG, 또는 기능상 등가물, 아날로그, ICG의 유도체 또는 염이다. 다른 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 이하의 그룹으로부터 하나이다: IR800, Alexa680, cy5.5, IR800의 기능상 등가물, Alexa680의 기능상 등가물, cy5.5의 기능상 등가물, IR800의 아날로그, Alexa680의 아날로그, cy5.5의 아날로그, IR800의 유도체, Alexa680의 유도체, cy5.5의 아날로그, IR800의 염, Alexa 680의 염 또는 cy5.5의 염. 어떤 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 인체에 투여될 수 있다.

- [0119] 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 약 0.1-0.5, 0.5-1, 1-1.5, 1.5-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-10, 10-20, 20-50, 또는 50-100 mg/kg에서 샘플에 인가되거나 피험자에 투여된다. 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 약 0.001 내지 0.01 mg/kg, 0.01 내지 0.1 mg/kg, 0.1 내지 0.5 mg/kg, 0.5 내지 5 mg/kg, 5 내지 10 mg/kg, 10 내지 20 mg/kg, 20 내지 50 mg/kg, 50 내지 100 mg/kg, 100 내지 200 mg/kg, 200 내지 300 mg/kg, 300 내지 400 mg/kg, 400 내지 500 mg/kg, 500 내지 600 mg/kg, 600 내지 700mg/kg, 700 내지 800mg/kg, 800 내지 900mg/kg, 또는 900 내지 1000 mg/kg에서 샘플에 인가되거나 피험자에 투여된다. 여기서, “mg/kg” 은 상기 피험자의 kg 몸무게 당 mg 을 나타낸다. 일 실시예에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 ICG, 또는 기능상 증가물, 아날로그, ICG의 유도체 또는 염이다. 다른 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 이하의 그룹으로부터 하나이다: IR800, Alexa680, cy5.5, IR800의 기능상 증가물, Alexa680의 기능상 증가물, cy5.5의 기능상 증가물, IR800의 아날로그, Alexa680의 아날로그, cy5.5의 아날로그, IR800의 유도체, Alexa680의 유도체, cy5.5의 아날로그, IR800의 염, Alexa 680의 염 또는 cy5.5의 염. 어떤 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 인체에 투여될 수 있다.
- [0120] 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 한번, 두번, 세번 또는 그 이상 횟수 샘플에 인가되거나 피험자에 투여된다. 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 하루에 약 1-3 회, 주마다 1-7 회, 또는 달마다 1-9 회 샘플에 인가되거나 피험자에 투여된다. 또한 일부 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 약 1-10 일, 10-20 일, 20-30 일, 30-40 일, 40-50 일, 50-60 일, 60-70 일, 70-80 일, 80-90 일, 90-100 일, 1-6 달, 6-12 달, 또는 1-5 년 동안 샘플에 인가되거나 피험자에 투여된다. 일 실시예에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 ICG, 또는 기능상 증가물, 아날로그, ICG의 유도체 또는 염이다. 어떤 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 인체에 투여될 수 있다.
- [0121] 본 발명에 따른, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 적절한 투여 모드들, 예를 들어, 상기 제조자에 의해 추천된 투여 모드들을 이용하여 투여될 수 있다. 본 발명에 따른, 한정되는 것은 아니지만 에어로졸, 코의, 경구의, 점막흡수의, 경피성의, 비경구의, 삽입형 펌프, 연속적인 인퓨전, 국소적 인가, 캡슐들 및/또는 주입들을 포함하는 청구된 방법들의 상기 적외선 또는 근적외선 형광단을 투여하기 위해 다양한 경로들이 이용될 수 있다. 다양한 실시예들에서, 상기 레티노이드 작용물질은 혈관내에서(intravascularly), 정맥안으로(intravenously), 동맥내에서(intraarterially), 종양내에(intratumorally), 근육내의(intramuscularly), 피하의(subcutaneously), 코로(intranasally), 복강내(intraperitoneally), 또는 경구로(orally) 투여된다.
- [0122] 다양한 실시예들에서, 상기 적외선 또는 근적외선 형광단은 제약 조성물로 제공될 수 있다. 선호되는 조성물들은 또한 포유 동물에 투여될 때 최소의 독성을 나타낼 것이다.
- [0123] 다양한 실시예들에서, 본 발명에 따른 제약 조성물들은 임의의 투여 경로를 통한 전달을 위해 제형될 수 있다. “투여 경로 (route of administration)” 는 한정되는 것은 아니지만 에어로졸, 코의, 경구의, 점막흡수의, 경피성의, 비경구의, 장용성의, 국소의 또는 로컬을 포함하는 관련 기술 분야에서 알려진 임의의 투여 경로를 지칭할 수 있다. “비경구(parenteral)” 는 일반적으로 안와내(intraorbital), 인퓨전(infusion), 동맥내(intraarterial), 관절내(intracapsular), 심장내(intracardiac), 피내(intradermal), 근육내(intramuscular), 복강내(intraperitoneal), 폐내(intrapulmonary), 척수내(intraspinal), 흉골내(intrasternal), 척추강내(intrathecal), 자궁내(intrauterine), 정맥내(intravenous), 지주막하(subarachnoid), 피막하(subcapsular), 피하(subcutaneous), 점막흡수(transmucosal), 또는 기관경유(transtracheal)를 포함하는 주입과 관련된 투여의 경로를 지칭한다. 비경구 경로를 통하여, 상기 조성물들은 인퓨전을 위한 또는 주입을 위한 솔루션들 또는 서스펜션들의 형태, 또는 동결 건조된 파우더들일 수 있다. 비경구 경로를 통하여, 상기 조성물들은 인퓨전을 위한 또는 주입을 위한 솔루션들 또는 서스펜션들의 형태일 수 있다. 상기 장용성 경로를 통하여, 상기 제약 조성물들은 제어되는 릴리즈를 허용하는 정제들, 겔 캡슐들, 설탕-코팅된 정제들, 시럽들, 서스펜션들, 솔루션들, 파우더들, 그레놀들, 에멀전들, 마이크로구형체들 또는 나노구형체들 또는 지질함유 소낭 또는 폴리머 소낭의 형태일 수 있다. 전형적으로, 상기 조성물들은 주입에 의해 투여될 수 있다. 이들 투여를 위한 방법들은 당해 기술의 통상의 기술자에 알려져 있다. 본 발명에 따른, 상기 제약 조성물은 정맥내, 근육내, 피하의, 복강내, 경구를 위해 제형될 수 있거나 또는 흡입 투여를 통할 수 있다.
- [0124] 다양한 실시예들에서, 본 발명에 따른 제약 조성물들은 임의의 제약에서 수락할만한 첨가제를 포함할 수 있다. “제약에서 수락할만한 첨가제” 는 일반적으로 안전하고, 비-독성인 제약 조성물을 조제하는데 유용한 첨가제를 의미하고, 바람직하게는, 수의 용도를 위해 뿐만 아니라 인체 제약 용도를 위해 수락할만한 첨가제들을 포함한다. 이런 첨가제들은 고체, 액체, 반고체, 또는, 에어로졸 조성물, 가스 상태일 수 있다. 첨가제들의 예들은 한정되는 것은 아니지만 전분들, 설탕들, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 알갱이 제제들, 윤활유들, 바인더들, 분해

제제들, 습윤제들, 유화제들, 착색제들, 이형제들, 코팅제들, 교정제, 착향료, 향수 제제들, 방부제, 항산화물질, 가스제, 겔화제, 점도 증진제들, 경화제, 유착제, 현탁제, 계면 활성제들, 습윤제, 캐리어들, 안정제, 및 그것의 조합들을 포함한다.

[0125] 다양한 실시예들에서, 본 발명에 따른 제약 조성물들은 임의의 제약에서 수락할만한 캐리어를 포함할 수 있다. 본 출원에서 사용되는 “제약에서 수락할만한 캐리어(acceptable carrier)”는 관심 화합물을 신체의 하나의 조직, 장기, 또는 부분으로부터 신체의 다른 조직, 장기, 또는 부분으로 이송하거나 또는 전송하는데 수반되는 제약에서 수락할만한 재료, 조성물, 또는 매체체를 지칭한다. 예를 들어, 상기 캐리어는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 첨가제, 용매, 또는 밀봉재, 또는 그것의 조합일 수 있다. 상기 캐리어의 각각의 컴포넌트는 상기 다른 재료들의 제형과 호환 가능하여야 한다는 “제약에서 수락할만한” 하여야한다. 접할 수 있는 임의의 조직들 또는 장기들과 접촉하여 사용에 또한 적절하여야 하고, 그것의 치료 장점들을 초과하여 능가하는 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성, 또는 임의의 다른 합병증의 위험을 가지지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0126] 본 발명에 따른 상기 제약 조성물들은 캡슐화(encapsulated), 정제화(tableted)될 수 있거나 또는 경구 투여를 위해 에멀전 또는 시럽으로 조제될 수 있다. 제약에서 수락할만한 고체 또는 액체 캐리어들이 상기 조성물을 증강시키거나 또는 안정화하기 위해, 또는 상기 조성물의 조제를 가능하게 하기 위해 추가될 수 있다. 액체 캐리어들은 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 글리세린, 식염수, 알코올들 및 물을 포함한다. 고체 캐리어들은 전분, 락토오스, 칼슘 실베이트, 디하이드레이트, 백토, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아르 산, 활석(talc), 펙틴, 아카시아(acacia), 한천(agar) 또는 젤라틴(gelatin)을 포함한다. 상기 캐리어는 지속되는 릴리즈 재료 예컨대 왁스와 함께 또는 단독인, 글리세릴기의 모노스테아레이트 또는 글리세릴기의 디스테아레이트를 또한 포함할 수 있다.

[0127] 상기 제약 조제들은 이하의 정제 형태를 위해 필요한 때 믹싱, 과립, 및 압착; 또는 딱딱한 젤라틴 캡슐 형태를 위해 밀링, 믹싱 및 충전을 포함하는 종래의 약학 기술들로 만들어진다. 액체 캐리어가 사용될 때, 조제는 시럽, 엘릭서(elixir), 에멀전 또는 수용성 또는 비-수용성 서스펜션의 형태일 것이다. 이런 액체 제형은 직접 p.o. 투여될 수 있거나 또는 연질의 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있다.

[0128] 본 발명에 따른 제약 조성물들은 치료상으로 효율적인 양으로 전달될 수 있다. 정확한 치료상으로 효율적인 양은 소정의 피험자내 샘플 라벨링의 효율면에서 가장 효율적인 결과를 낳을 것인 조성물의 양이다. 이 양은 한정되는 것은 아니지만 라벨링 화합물 예컨대 적외선 또는 근적외선 형광단의 특성, (활동, 약물동력학, 약리학, 및 생물학적이용 가능성을 포함), 상기 피험자의 생리적인 상태 (나이, 성별, 질병 유형 및 스테이지, 전반적 물리적 상태, 소정의 도즈량에 대한 민감성 및 약물 치료의 유형을 포함), 제약에서 수락할만한 캐리어 또는 캐리어들 제형의 성질, 및 투여 경로를 포함하는 다양한 요인들에 의존하여 변할 것이다. 클리닉 및 약리학 기술 분야에 통상의 기술자들은 루틴 실험을 통하여, 예를 들어, 화합물의 투여에 대한 피험자의 응답을 모니터링함으로써 및 상기 도즈량 따라서 조절함으로써 샘플 라벨링을 위한 효율적인 양을 결정할 수 있을 것이다. 추가 가이드를 위해, Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000)을 참조.

[0129] 피험자에 투여 전에, 제형물질(formulant)들이 조성물에 추가될 수 있다. 액체 제형이 선호될 수 있다. 예를 들어, 이들 제형물질들은 오일들, 폴리머, 비타민, 탄수화물, 아미노산, 식염수, 버퍼들, 알부민(albumin), 계면 활성제들, 벌크 제제들 또는 그것의 조합들을 포함할 수 있다.

[0130] 탄수화물 제형물질들은 설탕 또는 설탕 알코올들 예컨대 모노사카라이드, 디사카라이드, 또는 폴리사카라이드, 또는 수용성 글루칸(glucans)을 포함한다. 사카라이드 또는 글루칸은 과당, 텍스트로오스, 락토오스, 포도당, 만노오스, 소르보스, 크실로오스, 말토오스, 수크로오스, 텍스트란, 폴루란, 텍스트린, 알파 및 베타 사이클로 텍스트린, 가용성 전분, 하이드로세틸(hydroxyethyl) 전분 및 카복시메틸셀룰로오스, 또는 그것의 혼합물들을 포함할 수 있다. “설탕 알코올”은 -OH 그룹을 갖는 C4 내지 C8 탄화수소로 정의되고 갈락티톨, 이노시톨, 마니톨, 자일리톨, 소르비톨, 글리세롤, 및 아라비톨을 포함한다. 상기에서 언급된 이들 설탕들 또는 설탕 알코올들은 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 설탕 또는 설탕 알코올이 수용성 조제에서 가용성인 한 양에 고정된 제한은 없다. 일 실시예에서, 상기 설탕 또는 설탕 알코올 농도는 1.0 w/v %와 7.0 w/v % 사이이고, 더 바람직하게는 2.0 와 6.0 w/v % 사이이다. 아미노산 제형물질들은 카르니틴, 아르기닌, 및 베타인의 좌신성 (L) 형태들을 포함하고; 그러나, 다른 아미노산이 추가될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제형물질들로서 폴리머는 2,000과 3,000 사이의 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈 (PVP), 또는 3,000과 5,000 사이의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다.

- [0131] 동결 건조전에 또는 재구성 후에 솔루션에서의 pH 변화들을 최소화하기 위해 조성물에 버퍼(buffer)를 사용하는 것이 또한 선호된다. 한정되는 것은 아니지만 구연산염, 포스페이트, 석시네이트, 및 글루타메이트 버퍼들 또는 그것의 혼합물들을 포함하는 대부분의 임의의 생리적인 버퍼는 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 농도는 0.01 내지 0.3 몰이다. 제형에 추가될 수 있는 계면 활성제들은 EP Nos. 270,799 및 268,110에 도시된다.
- [0132] 혈액 순환의 반감기를 증가시키기 위한 다른 약물 전달 시스템은 리포솜이다. 리포솜 전달 시스템들을 조제하는 방법들이 Gabizon et al., Cancer Research (1982) 42:4734; Cafiso, Biochem Biophys Acta (1981) 649:129; 및 Szoka, Ann Rev Biophys Eng (1980) 9:467에 논의된다. 다른 약물 전달 시스템들이 관련 기술 분야에서 알려져 있고 예를 들어, Poznansky et al., DRUG DELIVERY SYSTEMS (R. L. Juliano, ed., Oxford, N.Y. 1980), pp. 253-315; M. L. Poznansky, Pharm Revs (1984) 36:277에 설명된다.
- [0133] 액체 제약 조성물이 조제된 후에, 성능저하를 방지하기 위해서 그리고 무균상태를 보존하기 위해서 동결 건조될 수 있다. 액체 조성물들을 동결 건조하는 방법들이 기술 분야에서의 통상의 기술자들에 알려져 있다. 바로 사용 전에, 조성물은 추가의 재료들을 포함할 수 있는 멸균 희석액 (린저(Ringer's) 솔루션, 증류수, 또는 멸균 식염수, 예를 들어)으로 희석될 수 있다. 희석후에, 조성물은 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 알려진 그런 방법들을 이용하여 피험자들에 투여될 수 있다.
- [0134] 본 발명의 조성물들은 통상의, 주지의 멸균 기술들에 의해 멸균될 수 있다. 결과 솔루션들은 무균 상태들 및 동결 건조 하에서의 사용을 위해 패키징 될 수 있거나 또는 필터링될 수 있고, 동결 건조된 조제는 투여 전에 멸균 솔루션과 합해질 수 있다. 조성물들은 거의 생리적인 상태들, 예컨대 pH 조절 및 버퍼링 제제들, 강장(tonicity) 조절 제제들 및 유사한 것, 예를 들어, 소듐 아세테이트, 소듐 락테이트, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 및 안정제들 (예를 들어, 1-20% 말토오스, 등.)로 요구되는 제약에서-수락할만한 보조 물질들을 포함할 수 있다.
- [0135] 일부 실시예들에서, 본 출원에서 설명된 발명은 통상의 렌즈 솔루션 (예를 들어, 카메라)과 함께, 예를 들어, 사용을 모든 컴포넌트들을 수용하는 완전한 시스템으로서 제공된다. 다른 실시예들에서, 본 출원에서 설명된 본 발명은 유지 현존 장비를 보완하기 위해, 예를 들어, NIR-가능한 엑소스코프들(exoscope) 및 내시경들과 함께 사용되거나, 또는 운용 현미경들에 통합되는 부가 시스템으로서 제공된다.
- [0136] **예들**
- [0137] 이하의 예들은 청구된 발명을 더 잘 예시하기 위해 제공되고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 특정 자료들이 언급된 범위에서, 단지 예시의 목적들을 위한 것이고 본 발명을 제한하는 의도가 아니다. 당해 기술의 통상의 기술자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 창의적인 성능의 발휘 없이 동등한 수단들 또는 반응물을 개발할 수 있다.
- [0138] **예 1**
- [0139] 카메라들에서 사용되는 전하 결합 디바이스들(CCD들) 또는 상보성 금속 산화막 반도체(CMOS) 센서들은 400 nm 내지 1000 nm 범위에 이르는 광범위한 스펙트럼 감도(도 2)를 가진다. 모든 레드, 그린 및 블루 센서들은 800-1000 nm 파장에서 감도를 보인다. 상업적으로 이용 가능한 카메라들은 도 3에 도시된 바와 같이 이미지로부터 색상 정보를 수집하기 위해서 센서의 상단에 컬러 필터 어레이(CFA) 또는 컬러 필터 모자이크(CFM)를 가진다. 이 필터 어레이에 추가하여 700-1000nm의 파장에서 광을 컷오프(cutoff)하는 추가의 NIR 쇼트 통과 필터(short pass filter)가 있다.
- [0140] **예 2**
- [0141] 적외선 형광을 감지하기 위해서 근 적외선 영역(NIR)내 레드, 그린 및 블루 픽셀들의 민감성을 이용한다. 가시 광원은 관심 샘플을 조사한다. 또한, 레이저는 조직내 적외선 형광단에 대한 여기 광(excitation light)으로서 사용되고, 적외선 형광단으로부터의 방출 광은 CCD 카메라에 의해 검출된다. 한편, 여기 광은 방출 광의 감지를 방해하는 것을 피하기 위하여 CCD 카메라에 도달하기 전에 필터링된다. 이미지 프레임은 레이저가 온(온-프레임)일 때 캡처된다. 다른 이미지 프레임은 레이저가 오프(오프-프레임)일 때 캡처된다. 상기 온-프레임은 가시 광 및 적외선 형광 둘 모두를 감지하지만, 오프-프레임은 단지 가시 광을 감지한다. 따라서, 온-프레임과 오프-프레임간의 세기에서의 차이는 적외선 형광 신호에 대한 정보를 제공한다. (도 4).
- [0142] 1. *여기(Excitation):*
- [0143] 여기는 매우 좁은 파장 레이저 @ NIR 파장 (고 흡수) 780 또는 785 nm를 이용하여 달성된다. 레이저 광은 노치

빔 분배기 (예를 들어, NFD01-785-25x36) (도 4)을 이용하여 여기 광이 초점에 대하여 더해지는 특별한 렌즈를 통과하게 된다. 레이저는 카메라 프레임 레이트의 절반의 주파수에서 턴 온 및 오프된다. 레이저 세기는 카메라에 의해 가시적인 동일 영역상에 균일한 여기를 보장하기 위해서 제어될 수 있다.

2. 트리거링 및 동기화:

레이저 광은 CCD 카메라에 의해 캡처된 이미지 프레임들과 동기화되게 하는 외부 트리거를 이용하여 트리거된다. CCD 카메라의 매 프레임은 레이저의 턴 온 및 오프와 동기화된다 (도 4).

3. CCD:

프레임 노출(frame exposure)은 외부 트리거를 이용하여 제어된다. 일 예로서, 프레임 1은 레이저가 오프일 때 캡처되고 프레임 2는 레이저가 온(on)일 때 캡처된다. 프레임 1은 조직으로부터 나오는 정상 가시 광을 캡처한다 (도 5의 상단 패널). 프레임 2는 추가 적외선 형광을 캡처한다 (도 5의 중간 패널에 핑크 윈도우). 프레임 2로부터 프레임 1을 차감함으로써, 적외선 형광에 의해 추가된 추가 세기를 복원한다. 이 산출된 적외선 형광은 가 색상(false color)로 주어질 수 있고 가시 광 및 적외선 형광의 합성 이미지 프레임을 디스플레이 하기 위해 프레임 1에 다시 추가된다. 이 프로세스는 수술 시행 동안에 실시간 비디오를 녹화 또는 디스플레이 하기 위해 연속적으로 반복된다.

예 3

센서 앞의 NIR 쇼트 통과 필터를 제거함으로써, 모든 RGB 채널들 (도 2)상의 NIR 형광단들에 의해 방출된 형광 광을 감지하는 것이 가능하다. 그러나 가시 광과 NIR 광 사이를 구별하기 위해서, NIR 이미지 프레임을 캡처할 때 센서상에 가시 광이 없는 것을 확실히 해야 한다. NIR 광을 캡처하기 위해서, 임의의 가시 광이 없어야 한다. 일부 상황들에서, 가시 광 또는 NIR 광이 없을 때 하나의 프레임을 캡처하고, 광을 기록하고, 그런다음 NIR 캡처된 프레임으로부터 그것을 차감한다. 클리닉 프로토타입이 도 6 에 도시된다.

1. 필터 조합:

가장 높은 신호 대 잡음비 (SNR)을 달성하기 위해서 아주 특별한 필터 조합을 사용한다. 대부분의 현재 NIR 시스템에서 설명되는 폭이 넓은 여기의 사용 대신에, 785 nm에서(ICG에 대하여 최적, 형광단에 의존하여 변할 수 있다) 극도로 협대역 여기를 사용하고, 여기는 레이저 클린 업 필터 (도 7) 를 이용하여 더 좁아지고 타겟으로부터 되돌아 오는 형광 광으로부터의 여기 광은 레이저 클린 업 필터보다 약간 더 폭이 넓은 노치 필터를 이용하여 제거된다. 이는 도 1에 음영된 영역으로부터의 형광을 놓치지 않으면서 전체 형광 신호를 캡처하는 것을 확실히 한다.

2. 렌즈 시스템:

렌즈 시스템은 두개의 목적들을 성취한다: 1) 수술 필드의 완벽한 조사 및 방출 광의 광 경로에서의 여기 광의 세기 축소를 보장하기 위해서 원위 단부에 펄스화된 NIR 여기 광 및 화이트 광의 전달. 이 렌즈 시스템에 대한 케이싱은 NIR 및 화이트 광을 균일한 방식으로 수술 필드에 전달하기 위해 디자인된다. 2)아포크로매틱 렌즈들은 카메라로의 최대의 광 캡처 및 투과를 보장하고, 여기 광을 제거하기 위해 노치 필터 (Semrock, 785 nm StopLine® single-notch filter, NF03-785E-25)에 조립된다.

3. 프레임 캡처 시간들:

프레임들은 프레임 그래버(frame grabber)를 이용하여 초당 300 프레임들의 매우 높은 프레임 레이트에서 캡처된다. 더 느리거나 또는 더 빠른 프레임 레이트가 또한 사용될 수 있다. 프레임 캡처 및 레이저 스트로브 (온/오프)는 멀티기능 DAQ을 이용하여 동기화된다. 이것은 마지막으로 디스플레이 되는 매 프레임에 대하여 10 프레임들을 캡처하는 것을 허용한다 (30 fps). 10 프레임들은 두개의 세트의 5 프레임들로 각각 나누어진다 (도 8). 5 캡처 프레임들은 1) 제 1 프레임은 WLF (화이트 광 “온”, NIR 광 “오프”)이고, 2) 제 2 프레임은 SLF이고 (화이트 광 “오프”, NIR 광 “오프”), 및 3) 다음 세개의 프레임들은 NIF인 (화이트 광 “오프”, NIR 광 “온”)것으로 더 나누어진다. 모든 세개의 NIF들로부터 SLF를 차감한 후에, NIF RGB 채널들은 함께 더해지고, 그런 다음 최종 NIF는 그것이 WLF에 더해지기 전에 가 색상(false color)이 주어진다. 둘 모두의 프레임들로부터 생성된 프레임은 디스플레이 프레임을 생성하기 위해 결국 더해진다. 이 프로세스는 외과 의사에게는 순간적일 수 있는 충분한 비디오 레이트에서 생성한 WL 및 NIR 이미지들을 생성하는 역할을 한다. WLF, SLF 및 NIF의 정확한 순서는 뒤쉴일 수 있다.

[0156] 4. 컴퓨터 아키텍처, 하드웨어 및 소프트웨어:

[0157] 초당 300 프레임들에서 풀 HD 프레임들을 캡처하고 프로세스하기 위해, 심지어 이용 가능한 가장 빠른 CPU들이 매끈한 이미지 디스플레이를 위해 충분히 빠른 레이트에서 요구되는 비디오 프로세싱 계산들을 수행할 가능성이 없을 때 병렬 프로세싱 기술들에 의존할 수 있다. 이 프레임 레이트에서 이미지 프로세싱을 수행하기 위해, 비디오 카드상에 직접 GPU 기반 CUDA(Computer Unified Device Architecture) 병렬 프로세스 소프트웨어 코딩을 활용할 수 있다. CUDA 프로그래밍을 이용하는 주된 제한들 중 하나는 시스템 메모리로부터 GPU로 및 그 반대로의 데이터 전송을 위한 오버헤드(overhead)들이다. 알고리즘의 이 한계를 극복하기 위해서 GPU로 디-모자이크하기 전에 미가공 8 비트 이미지를 전송하도록 디자인된다. 풀 HD (1080p) 8 비트 이미지는 대략 2 Mb 사이즈이다. 만약 PCIe 3.0 데이터는 대략 7 Gb/s 레이트로 전송한다는 것을 고려하면, 이미지를 GPU로 300 μ sec에서 전송할 수 있다. 이미지가 GPU로 전송된 후에, 이미지 프로세싱 동작들 예컨대 베이어(Bayer) 디모자이크하는 단계, 산란된 광 이미지를 형광 이미지로부터 차감하는 단계, 형광 프레임의 레드, 그린 및 블루 채널들을 추가하는 단계, 형광 이미지에 가 채색을 첨가하는 단계, 및 마지막으로 가 채색된 형광 이미지에 갖는 화이트 광 이미지를 추가하는 단계를 수행한다. 마지막으로, 디스플레이를 위해서 이미지를 시스템 메모리로 회귀시키는 대신에 속도를 더 높이기 위해서, 최종 이미지를 디스플레이 하기 위해 GPU의 OpenGL / DirectX 기능들을 사용할 수 있다. 이미지들은 의료 등급 HD 품질 비디오 모니터상에 디스플레이 된다. 소프트웨어를 이용하여 외관을 제어하고 이들 이미지들의 고품질 버전들을 획득하기 위한 성능을 이미 입증하였다.

[0158] 상기에서 설명된 다양한 방법들 및 기술들은 애플리케이션을 실행하기 위한 많은 방법들을 제공한다. 물론, 반드시 설명된 모든 목적들 또는 장점들이 본 출원에서 설명된 임의의 특정 실시예에 따라 달성되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 예를 들어, 당해 기술분야의 통상의 기술자들은 본 출원에서 제안되거나 또는 교시된 다른 목적 또는 장점들을 반드시 성취함이 없이 본 출원에서 교시된 장점들의 그룹 또는 한가지 장점을 달성하거나 최적화하는 방식으로 방법들이 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 여러 가지 대안들이 본 출원에서 언급된다. 일부 선호되는 실시예들이 구체적으로 하나, 다른, 또는 몇몇의 특징들을 포함하지만, 그러나 다른 실시예들은 구체적으로 하나의, 다른, 또는 몇몇의 특징들을 배제하고, 그러나 또 다른 실시예들은 하나의, 다른, 또는 몇몇의 유익한 특징들의 함유에 의해 특정 특징을 완화한다는 것이 이해될 것이다.

[0159] 더욱이, 숙련된 당업자는 상이한 실시예들로부터 다양한 특징들의 응용 가능성을 인식할 것이다. 유사하게, 상기에서 논의된 다양한 엘리먼트들, 특징부들 및 단계들, 뿐만 아니라 각각의 이런 엘리먼트, 특징부 또는 단계에 대하여 다른 알려진 등가물들이, 본 출원에서 설명된 원리들에 따른 방법들을 수행하기 위해 당해 기술분야 통상의 기술자에 의해 다양한 조합으로 채용될 수 있다. 다양한 엘리먼트들, 특징부들, 및 단계들 중에 일부는 구체적으로 포함될 것이고 다른 것은 구체적으로 다른 실시예들에서 배제될 것이다.

[0160] 비록 출원은 임의의 실시예들 및 예들의 상황하에서 개시되었지만, 출원의 실시예들은 구체적으로 개시된 실시예들이외에 다른 대안적인 실시예들 및/또는 활용들 및 수정예들 및 그것의 등가물로 확대될 수 있다는 것이 당해 기술분야의 통상의 기술자들에 의해 이해될 것이다.

[0161] 애플리케이션을 수행하기 위해 발명자들에 알려진 최적 모드를 포함하여 본 출원의 선호되는 실시예들이 본 출원에 설명된다. 해당 선호되는 실시예들에 변형들은 앞에서의 설명을 읽을 때 해당 기술 분야에서의 통상의 기술자들에 명확해질 것이다. 숙련된 당업자들은 적절한 이런 변형들을 채용할 수 있고, 그리고 애플리케이션이 구체적으로 본 출원에서 설명된 것과 다른 방식으로 실행될 수 있다는 것이 고려된다. 따라서, 본 출원의 많은 실시예들은 적용 가능한 법에 의해 용인 가능한 것처럼 본 출원에 첨부된 청구항들에 나열된 내용의 등가물들 및 모든 수정예들을 포함한다. 게다가, 모든 가능한 변형들에서의 상기-설명된 엘리먼트들의 임의의 조합은 만약 다른 방식으로 본 출원에 표시되거나 또는 다른 방식과 상황상 명확하게 모순되지 않는 한 출원에 포함된다.

[0162] 본 출원에서 참고되는 모든 특허들, 특허 출원들, 특허 출원들의 간행물들, 및 다른 자료, 예컨대 기사들, 책들, 설명서들, 간행물들, 문서들, 물건들, 및/또는 유사한 것들은 본 문서와 일치하지 않거나 또는 충돌하는 것들과 관련된 임의의 소송 파일 이력 및 그것들 중 임의의 것, 또는 본 문서와 관련된 현재 또는 차후의 청구항들의 가장 넓은 범위에 관하여 제한적인 영향을 가질 수 있는 것들 중 임의의 것을 제외한 모든 목적을 위하여 그 전체가 참조로서 본 출원에 통합된다. 예로서, 임의의 통합된 자료와 관련된 용어의 설명, 정의, 및/또는 사용과 본 문서와 관련된 것들 사이에서 임의의 불일치 또는 모순이 있다면, 본 문서에서의 용어의 설명, 정의, 및/또는 사용이 우선되어야 한다.

[0163] 본 출원에 개시된 애플리케이션의 실시예들은 애플리케이션의 실시예들의 원리들을 예시하는 것으로 이해할 것이다. 채용될 수 있는 다른 수정예들은 출원의 범위내에 있을 수 있다. 따라서, 예로서, 제한되는 것은 아니지

만, 출원의 실시예들의 대안적인 구성들은 본 출원에 교리들에 따라 활용될 수 있다. 따라서, 본 출원의 실시예들은 도시되고 및 설명된 바에 정확하게 제한되지 않는다.

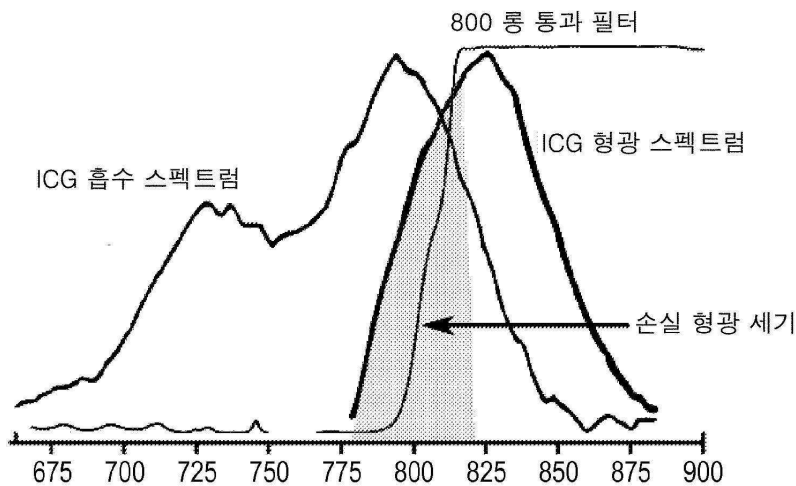
[0164] 상세한 설명에서의 다양한 본 발명의 실시예들이 상기에서 설명된다. 이들 설명들은 직접 상기의 실시예들을 설명하지만, 당해 기술분야의 통상의 기술자들은 본원에서 도시되고 설명된 특정 실시예들에 대한 수정예들 및/또는 변형들을 고려할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이 설명의 범위내에 해당하는 임의의 이런 수정예들 또는 변형들도 또한 그 범위내에 포함되는 것으로 의도된다. 구체적으로 명시되지 않는 한, 상세한 설명 및 청구항들에서의 단어들 및 어구들은 적용 가능한 기술분야(들)에 통상의 기술자들에 통상적이고 익숙한 의미로 주어진다 것이 발명자들의 의도이다.

[0165] 출원시에 출원인에 알려진 본 발명의 다양한 실시예들의 앞에서의 설명은 예시 및 설명의 목적들을 위한 것으로 의도되고 제공된다. 본 상세한 설명은 철저하게 기술된 것으로 의도되지 않을 뿐만 아니라 본 발명을 개시된 정확한 형태로 제한하는 것이 아니고 많은 수정예들 및 변형들이 상기의 교리들의 측면에서 가능하다. 설명된 실시예들은 본 발명의 원리들 및 그것의 실제적인 애플리케이션을 설명하는 역할을 하고 및 관련 기술 분야에서의 통상의 기술자들이 다양한 실시예들에서 및 고려된 특정 사용에 적절한 다양한 수정예들에서 본 발명을 활용하는 것을 가능하게 한다. 따라서, 본 발명은 본 발명을 수행하기 위해 개시된 특정 실시예들에 제한되지 않도록 의도된다.

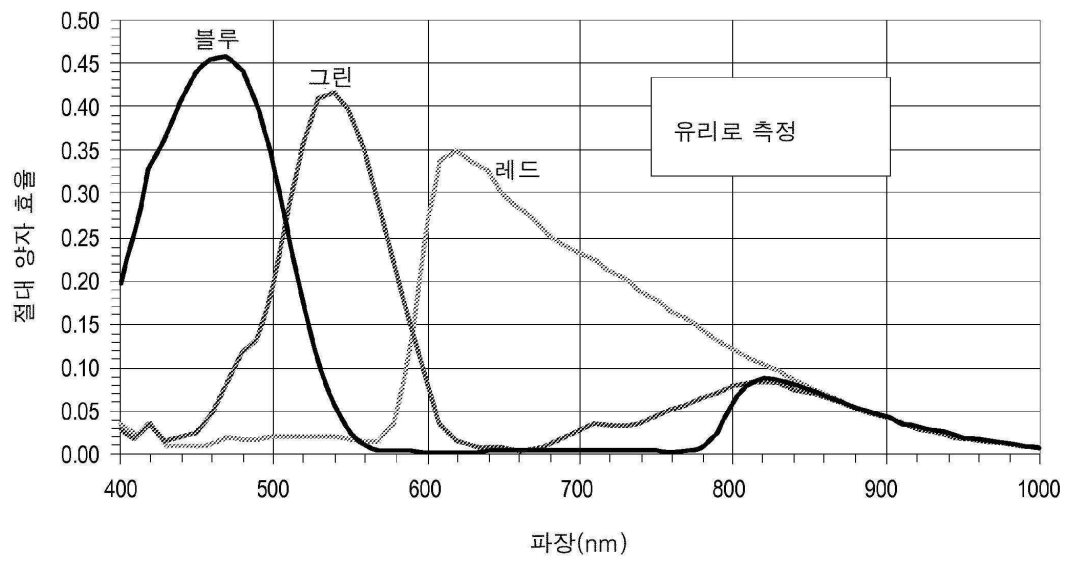
[0166] 본 발명의 특정한 실시예들이 도시되고 설명되었지만, 여기에서의 교시들에 기초하여, 변화들 및 수정들이 본 발명 및 그것의 보다 넓은 양상들로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있으며, 그러므로 첨부된 청구항들은 본 발명의 실제 사상 및 범위 내에 있는 것으로서 모든 이러한 변화들 및 수정들을 그것들의 범위 내에 포함한다는 것이 이 기술분야의 숙련자들에게 명백할 것이다.

도면

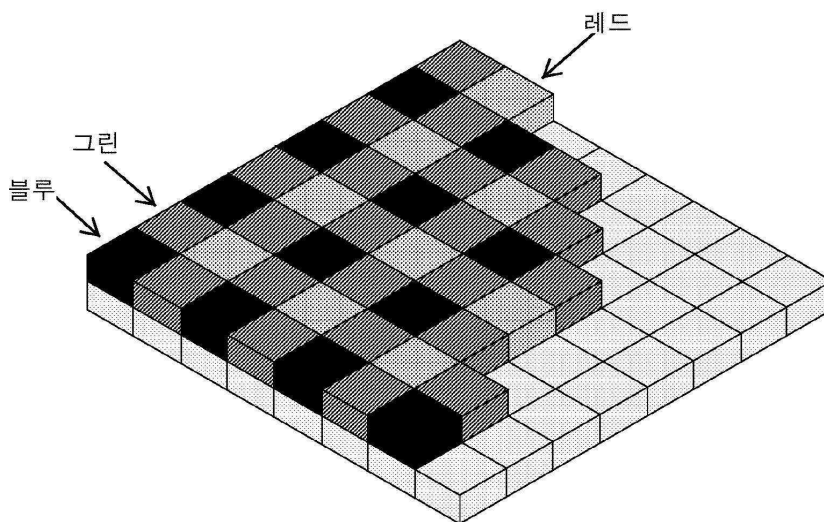
도면1



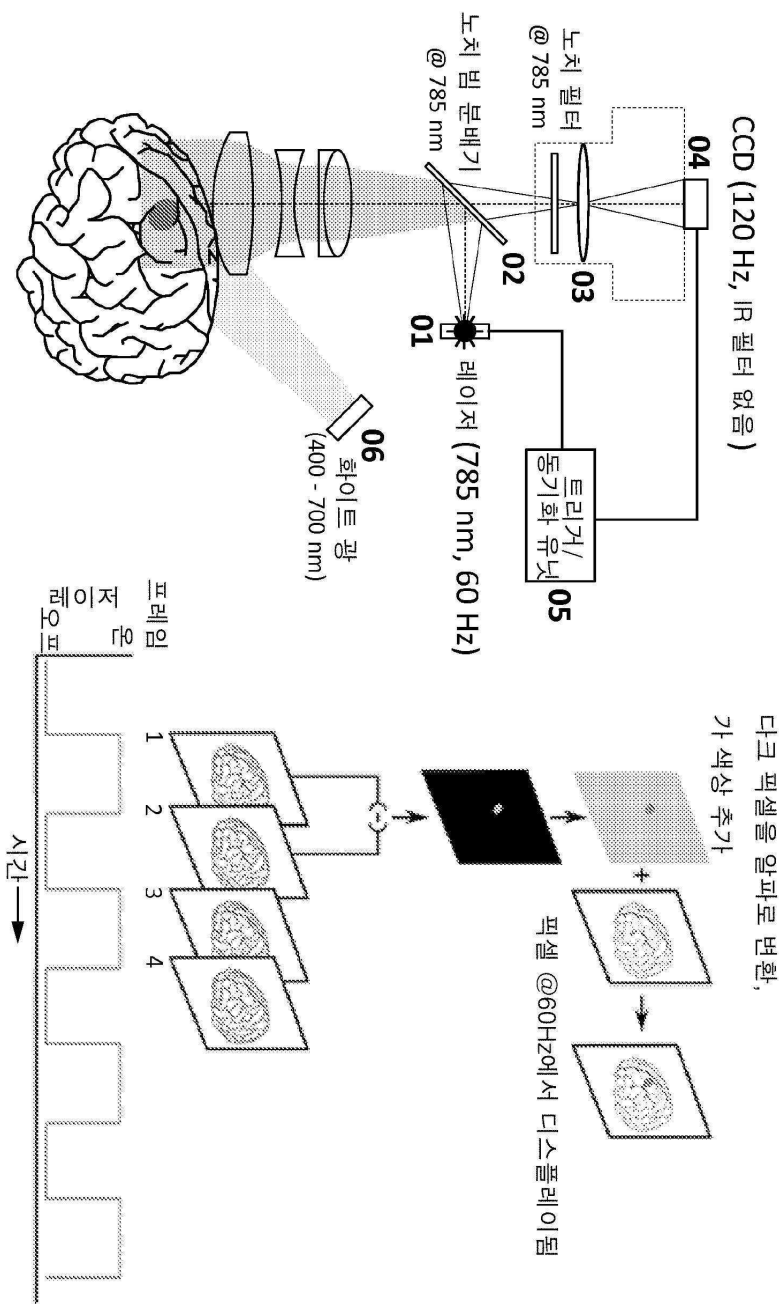
도면2



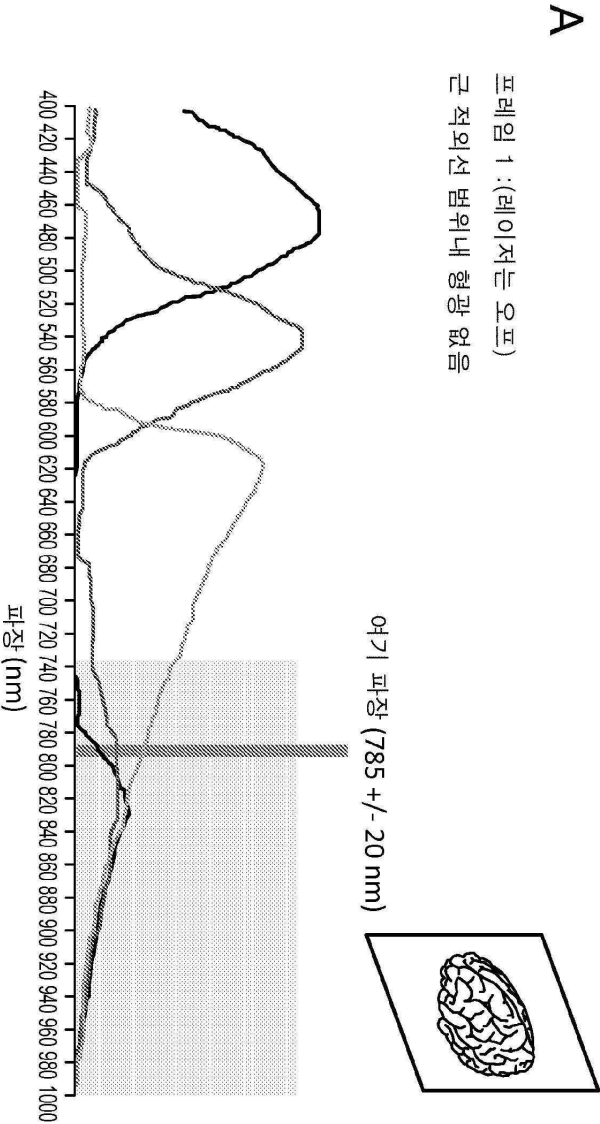
도면3



도면4

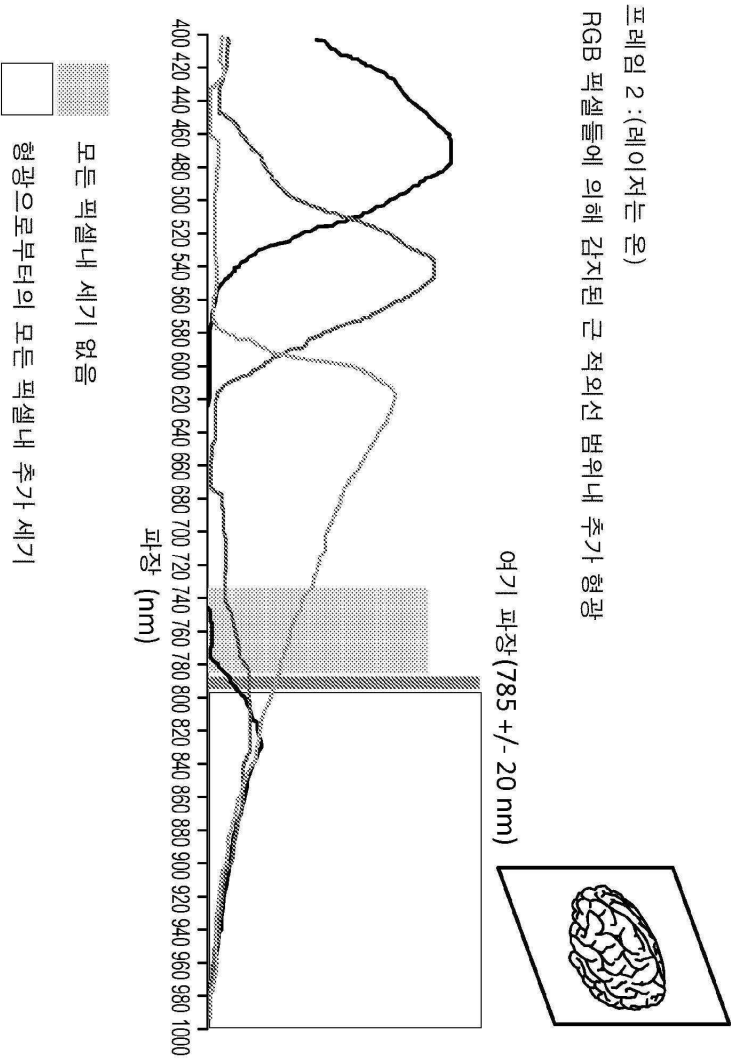


도면5a

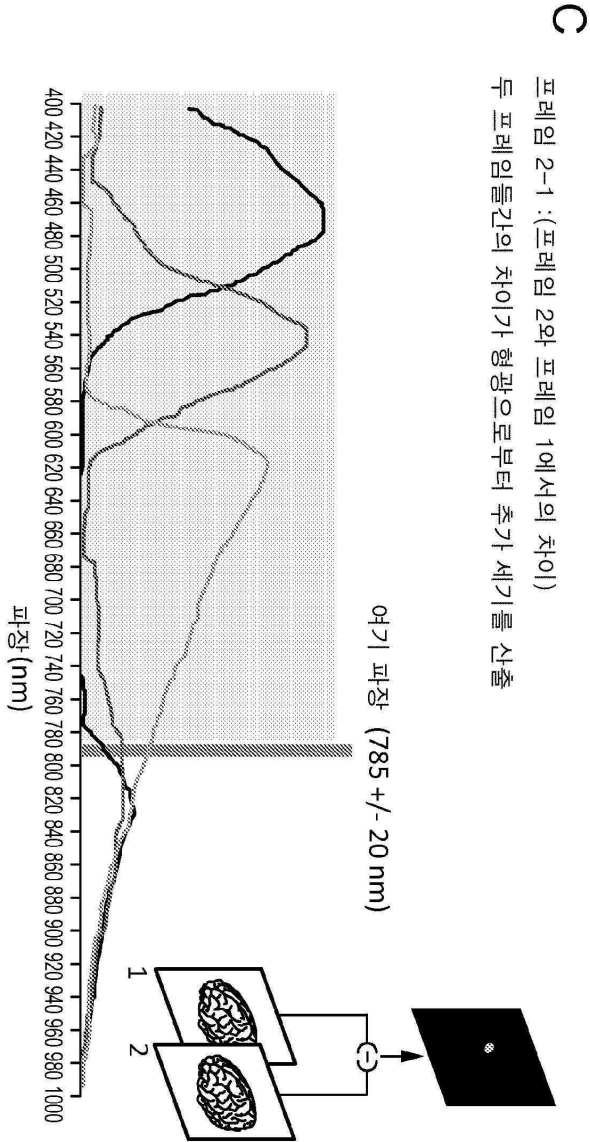


도면5b

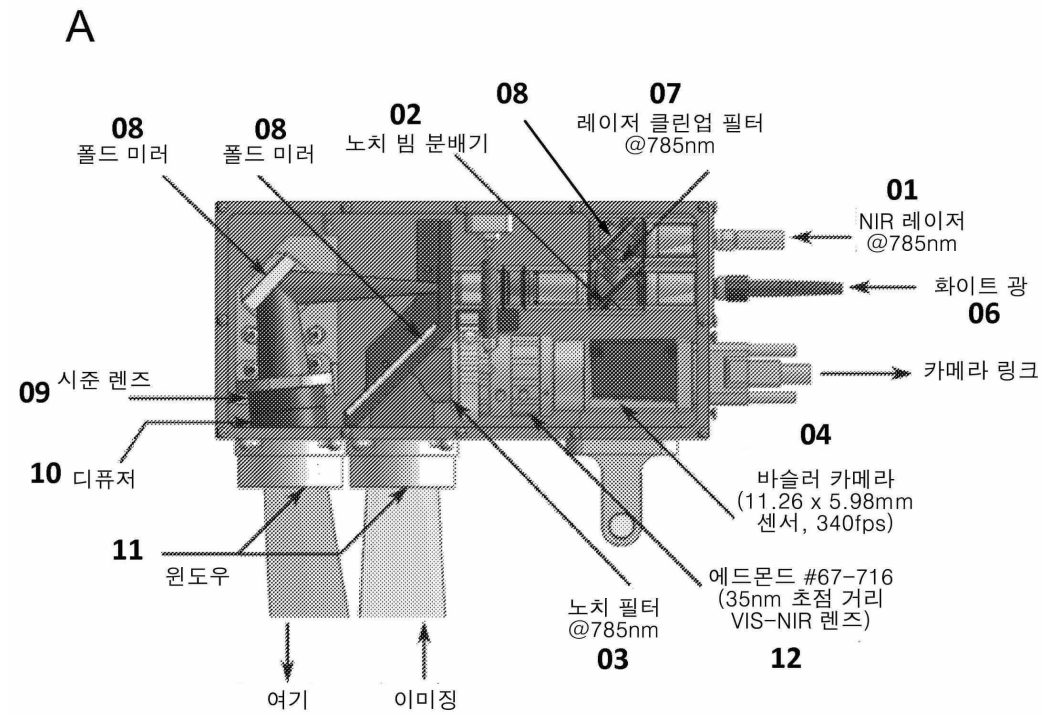
B



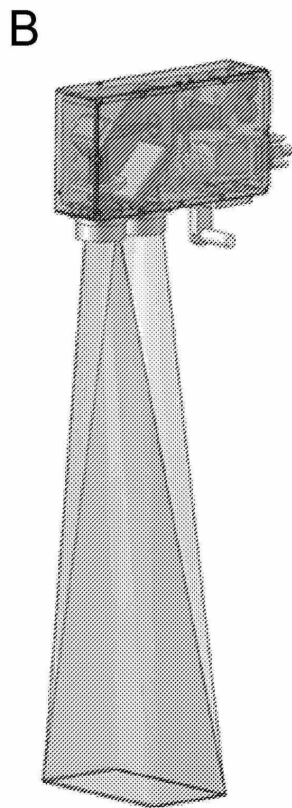
도면5c



도면6a

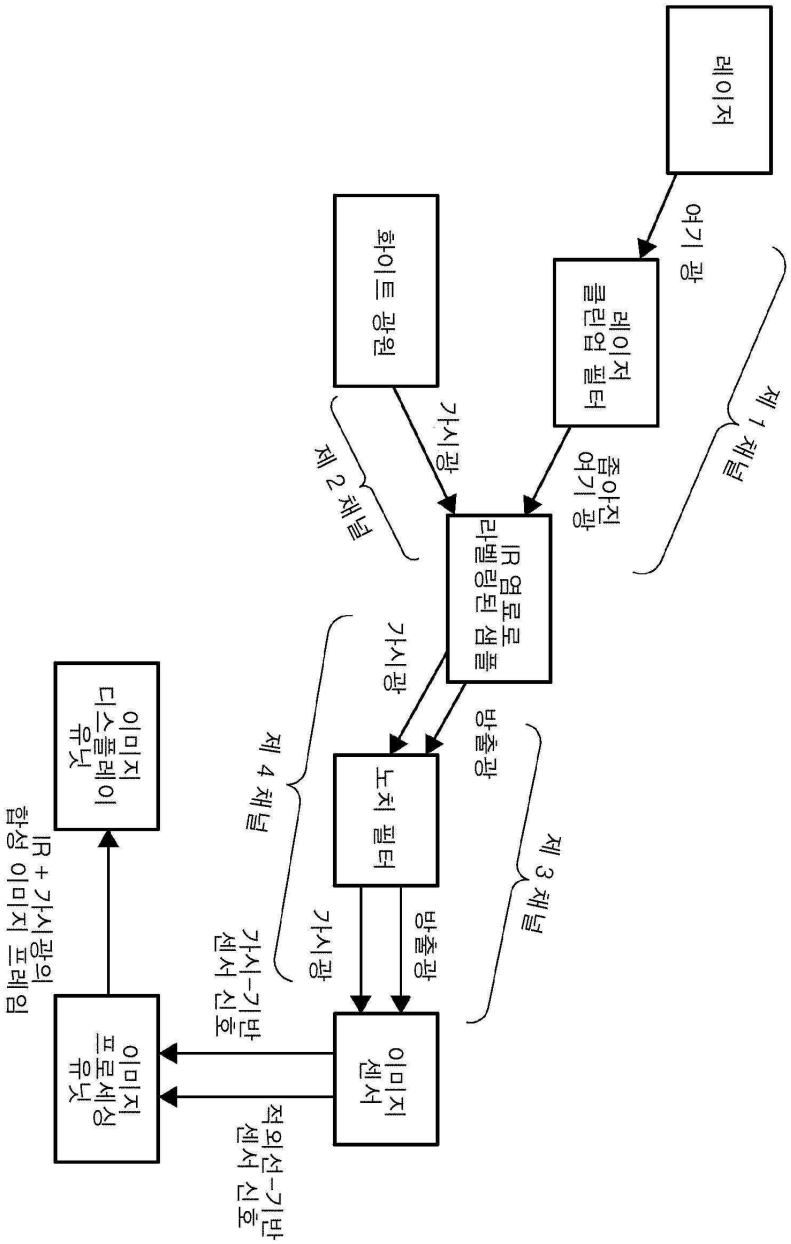


도면6b

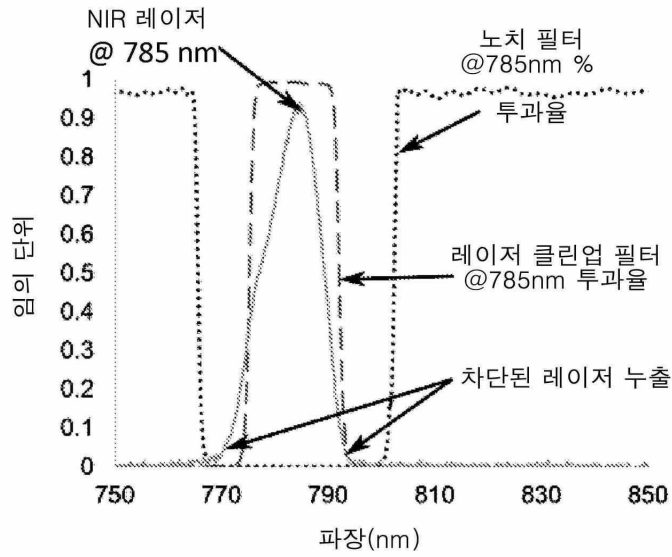


도면6c

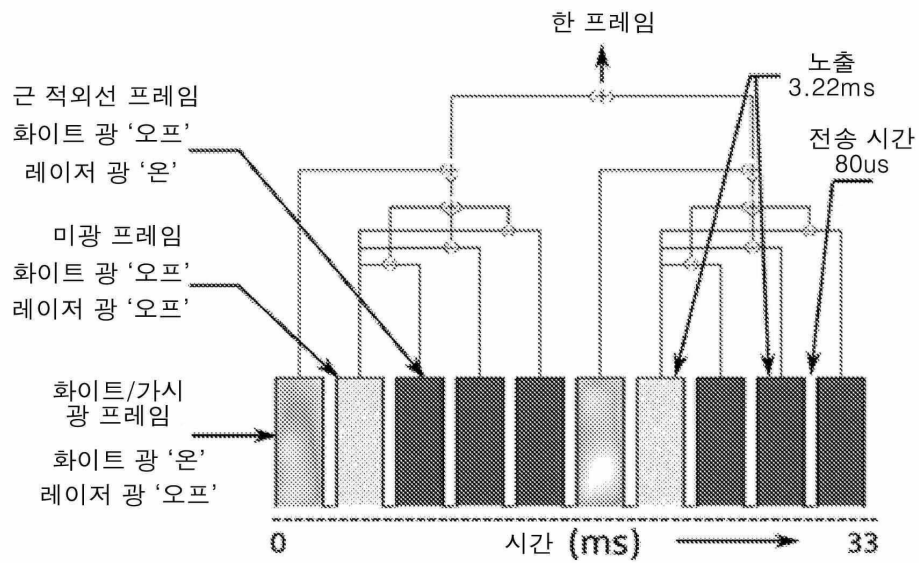
C



도면7



도면8



도면9

