



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0092553
(43) 공개일자 2016년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/34 (2006.01) C12M 3/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C12M 1/3407 (2013.01)
C12M 3/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0012640
(22) 출원일자 2015년01월27일
심사청구일자 2015년01월27일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자
우웅제

경기도 성남시 분당구 금곡로 39 106동 104호 (구미동, 화이트빌)

이은아

서울특별시 강동구 올림픽로98가길 47 1110호 (암사동, 중앙하이츠아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김연권

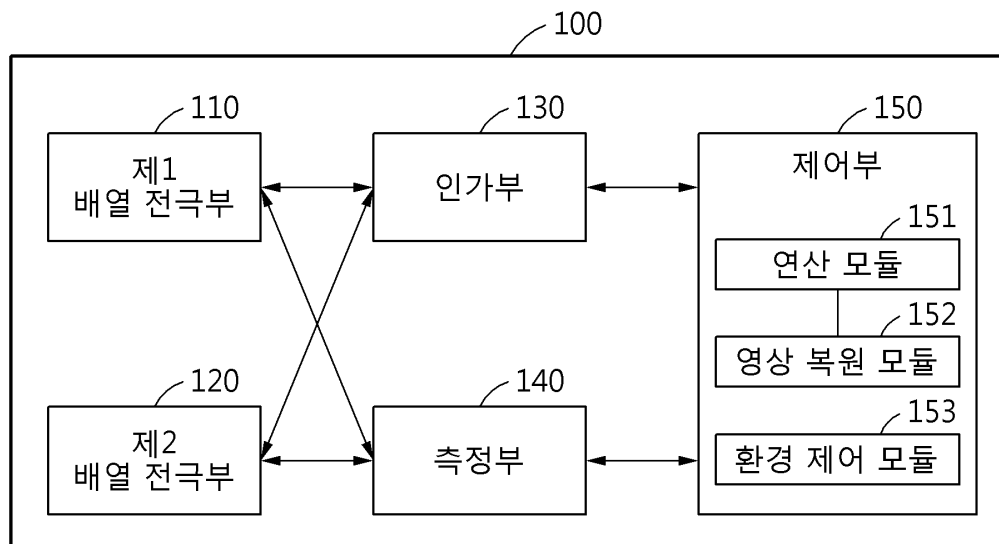
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법

(57) 요약

세포 및 조직을 배양하는 배양 용기 내부의 전기적 도전율과 유전율 분포를 영상화하여, 배양 중인 세포 및 조직의 상태를 모니터링하고 제어하는 시스템을 제공하여 세포 및 조직 배양 과정의 전주기 동안 배양 용기 내부에 비균질하게 분포하고 있는 세포들의 3차원적 상태를 비침습, 무표지, 다변수, 실시간, 장시간, 연속적으로 3차원 모니터링하여 실시간으로 인지할 수 있고, 배양 모니터링의 결과를 활용하여 적시에 적절한 방법으로 배양 조건을 변경하는 피드백 제어를 할 수 있는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법을 제공하고자 한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 27/04 (2013.01)

(72) 발명자

오동인

경기도 수원시 영통구 영통로290번길 25 518동 80
6호 (영통동, 주공5단지)

서진근

서울특별시 서대문구 연희로32길 20(연희동 대림아
파트) 1동 405호

이은정

서울특별시 송파구 잠실로 88 124동 1304호

명세서

청구범위

청구항 1

배양 용기 내부의 전류 플레인(current plane)에 부착되어 전류를 인가하는 다수의 전류 드라이빙 전극(current driving electrodes)이 배열된 제1 배열 전극부;

상기 배양 용기 내부의 이미징 플레인(imaging plane)에 부착되어 전압을 측정하는 다수의 전압 센싱 전극(voltage sensing electrodes)이 배열된 제2 배열 전극부;

상기 전류 드라이빙 전극에 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입하거나 전압을 인가하는 인가부;

상기 전류 드라이빙 전극 및 상기 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 측정부; 및

상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원하는 제어부

를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 인가부는

상기 이미징 플레인에 평행하고 균일한 전류 밀도 분포를 상기 배양 용기 내부에 생성하기 위한 프라임리 전류(primary current)를 인가하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 인가부는

상기 전류 드라이빙 전극을 이용하여 상기 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상(projection image)을 형성하기 위한 복수의 세컨더리 전류(secondary current)를 추가로 인가하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제어부는

상기 측정된 데이터 세트를 이용하여 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율을 연산하는 연산 모듈; 및

상기 연산된 도전을 및 유전율을 이용하여 상기 배양 용기 내부를 영상화하는 영상 복원 모듈

를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 제어부는

상기 영상 복원 모듈을 통하여 출력되는 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부 환경을 제어하는 환경 제어 모듈

를 더 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 영상 복원 모듈은

상기 측정된 데이터 세트를 이용하여 상기 이미징 플레인 각각에 대한 도전을 및 유전율 분포에 대한 상기 2차원 프로젝션 영상을 복원하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 영상 복원 모듈은

상기 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여, 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포에 대한 3차원 영상으로 복원하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 8

배양 용기 내부에 부착되어 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 배열전극을 포함하는 패널부;

상기 배양 용기 내부의 상기 데이터 세트를 측정하기 위해 상기 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 상기 배열전극 일부에서 전류 및 전압을 측정하는 회로를 제어하는 제어 회로부; 및

상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전율 분포를 영상으로 복원하며, 상기 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부의 환경을 제어하는 영상 복원부

를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치.

청구항 9

배양 용기 내부의 전류 플레인(current plane)에 부착된 다수의 전류 드라이빙 전극에 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입하거나 전압을 인가하는 단계;

상기 전류 드라이빙 전극 및 상기 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 단계; 및

상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전율 분포를 영상으로 복원하는 단계

를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법.

청구항 10

배양 용기 내부에 부착된 배열전극에 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 단계; 및

상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전율 분포를 영상으로 복원하며, 상기 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부의 환경을 제어하는 단계

를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

데이터 세트를 측정하는 상기 단계는,

상기 배양 용기 내부의 상기 데이터 세트를 측정하기 위한 상기 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 상기 배열전극 일부에서 전류 및 전압을 측정하는 회로를 제어하는 단계를 포함하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항의 방법을 실행하는 프로그램을 기록한 컴퓨터 판독 가능 기록 매체.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 세포 및 조직을 배양하는 배양 용기 내부의 전기적 도전을 및 유전율의 3차원 분포를 영상화하여, 배양 중인 세포 및 조직의 상태를 모니터링하고 제어하는 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 본 발명은 세포 치료제나 조직공학체제를 사용하는 재생의료 분야에서 사용하는 생산 장비 분야에 속한다. 재생의료 기술은 손상된 세포, 조직, 장기의 형태와 기능을 복원하는 새로운 치료기술로서, 현재 임상응용의 초기 단계이나 융합기술의 발전과 함께 급속도로 성장 중이며 기술경쟁력 확보를 위한 연구, 개발 투자가 확대되고 있다.
- [0003] 재생의료 기술이 본격적으로 사용되기 위해서는 세포 치료제와 조직공학체제의 생산 효율화를 위한 모니터링과 제어 기술이 필요하다. 또한, 세포 치료제와 조직공학체제의 기능과 안전성 평가 기술이 필요하다.
- [0004] 종래의 세포 및 조직 배양에서 사용하는 모니터링과 제어 기술은 세포 또는 조직을 파괴시키는 비연속적 방법인 광학적 측정 방법, 표지자를 이용한 간접적이며 침습적인 측정 방법 및 세포 기질 전기 임피던스 센싱(Electric Cell-substrate Impedance Sensing, ECIS)이라는 연속적인 모니터링 방법들이 있었다.
- [0005] 이러한 종래의 방법들은 배양 장비와 분리된 별도의 측정 장비를 사용하므로, 세포 및 조직 배양의 국부적 또는 전체적 평균 특성을 측정하거나, 작은 전극과 세포 및 조직의 접촉면의 상태만 측정한다는 한계가 있었다.
- [0006] 또한, 종래의 방법들은 여러 개의 세포 및 조직 배양 용기를 사용해 동시에 동일한 조건으로 다수의 배양을 시작하여 일정 시기 별로 일부의 배양 용기를 선별한 후, 파괴적으로 검사하는 것으로, 선택한 세포 및 조직의 샘플이 검사에 통과하면 동일한 조건에서 배양된 다른 세포 및 조직도 동일한 상태라 가정함에 따라, 여러 주에 걸친 조직의 배양 기간 중에 특정 배양 용기의 상태를 처음부터 끝까지 계속 측정할 수 없는 한계가 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 미국 공개특허 제2009/0247898호(2009.10.01), "DEVICE AND METHOD FOR MEASURING IMPEDANCE IN ORGANOTYPIC TISSUES"
- (특허문헌 0002) 미국 등록특허 제8,722,393호(2014.03.13), "APPARATUS FOR FACILITATING EVALUATING MIGRATION OF CELLS IN VITRO"

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Joachim Wegener, Charles R. Keese and Ivar Giaever, "Electric Cell-Substrate Impedance Sensing (ECIS) as a Noninvasive Means to Monitor the Kinetics of Cell Spreading to Artificial Surfaces". Experimental cell Research 259, 158-166(2000).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 배양 용기 내부의 전기적 도전을 및 유전율의 3차원 분포를 영상화하여 배양 용기 내부의 세포 또는 조직의 상태를 정량적으로 측정하고, 그 결과에 기반하여 배양 방법을 피드백 제어하는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법을 제공하고자 한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 세포 및 조직 배양 과정의 전주기 동안 배양 용기 내부에 비균질하게 분포하고 있는 세포들의 3차원적 상태를 비침습, 무표지, 다변수, 실시간, 장시간, 연속적으로 3차원 모니터링하여 실시간으로 인지할 수 있는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법을 제공하고자 한다.
- [0011] 또한, 본 발명은 배양 중인 세포 및 조직의 공간적 상태와 시간적 변화를 비침습적으로 모니터링하여 적시에 적절한 방법으로 배양 조건의 변경이 가능하도록 피드백 제어를 수행할 수 있는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법을 제공하고자 한다.
- [0012] 또한, 본 발명은 배양의 부분적 또는 전체적인 자동화와 개별적인 품질관리를 수행하여 생산 비용을 낮추고 수율을 높일 수 있는 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치 및 그 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명의 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 배양 용기 내부의 전류 플레인(current plane)에 부착되어 전류를 인가하는 다수의 전류 드라이빙 전극이 배열된 제1 배열 전극부, 상기 배양 용기 내부의 이미징 플레인(imaging plane)에 부착되어 전압을 측정하는 다수의 전압 센싱 전극이 배열된 제2 배열 전극부, 상기 전류 드라이빙 전극에 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입하거나 전압을 인가하는 인가부, 상기 전류 드라이빙 전극 및 상기 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 측정부 및 상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전율 분포를 영상으로 복원하는 제어부를 포함한다.
- [0014] 상기 인가부는 상기 이미징 플레인에 평행하고 균일한 전류 밀도 분포를 상기 배양 용기 내부에 생성하기 위한 프라이머리 전류(primary current)를 인가할 수 있다.
- [0015] 상기 인가부는 상기 전류 드라이빙 전극을 이용하여 상기 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상(projection image)을 형성하기 위한 복수의 세컨더리 전류(secondary current)를 추가로 인가할 수 있다.
- [0016] 상기 제어부는 상기 측정된 데이터 세트를 이용하여 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율을 연산하는 연산 모듈 및 상기 연산된 도전을 및 유전율을 이용하여 상기 배양 용기 내부를 영상화하는 영상 복원 모듈을 포함할 수 있다.
- [0017] 상기 제어부는 상기 영상 복원 모듈을 통하여 출력되는 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부 환경을 제어하는 환경 제어 모듈을 더 포함할 수 있다.
- [0018] 상기 영상 복원 모듈은 상기 측정된 데이터 세트를 이용하여 상기 이미징 플레인 각각에 대한 도전을 및 유전율 분포에 대한 상기 2차원 프로젝션 영상을 복원할 수 있다.
- [0019] 상기 영상 복원 모듈은 상기 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여, 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포에 대한 3차원 영상으로 복원할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 배양 용기 내부에 부착되어 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 배열전극을 포함하는 패널부, 상기 배양 용기 내부의 상기 데이터 세트를 측정하기 위해 상기 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하여 상기 배열전극 일부에서 전류 및 전압을 측정하는 전자회로를 제어하는 제어 회로부 및 상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전율 분포를 영상으로 복원하며, 상기 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부의 환경을 제어하는 영상 복원부를 포함한다.
- [0021] 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법은 배양 용기 내부의 전류 플레

인(current plane)에 부착된 다수의 전류 드라이빙 전극에 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입거나 전압을 인가하는 단계, 상기 전류 드라이빙 전극 및 상기 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 단계 및 상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원하는 단계를 포함한다.

[0022] 본 발명의 다른 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법은 배양 용기 내부에 부착된 배열전극에 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 단계 및 상기 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원하며, 상기 영상을 기반으로 상기 배양 용기 내부의 환경을 제어하는 단계를 포함한다.

[0023] 데이터 세트를 측정하는 상기 단계는 상기 배양 용기 내부의 상기 데이터 세트를 측정하기 위한 상기 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하고 상기 배열전극 일부에서 전류 및 전압을 측정하는 회로를 제어하는 단계를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0024] 본 발명의 실시예에 따르면, 세포 및 조직의 변화를 추적이 가능한 실시간 영상복원을 통하여 배양 용기 내부의 각 위치별 변화를 정량적으로 모니터링할 수 있다.

[0025] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 세포 및 조직 배양 과정의 전주기 동안 배양 용기 내부에 비균질하게 분포하고 있는 세포 및 조직의 3차원적 상태를 비침습, 무표지, 다변수, 실시간, 장시간, 연속적으로 3차원 모니터링하여 실시간으로 인지할 수 있다.

[0026] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 배양 중인 세포 및 조직의 공간적 상태와 시간적 변화를 비침습적으로 모니터링하여 적시에 적절한 방법으로 배양 조건의 변경이 가능하도록 피드백 제어를 수행할 수 있다.

[0027] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 배양의 부분적 또는 전체적인 자동화와 개별적인 품질관리를 수행하여 생산 비용을 낮추고 수율을 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 구성을 설명하기 위해 도시한 블록도이다.

도 2는 도 1의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 구현된 예를 도시한 것이다.

도 3a 내지 도 3c는 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 측정된 전류 인가에 따른 측정된 전압 분포에 대한 시뮬레이션 영상을 도시한 것이다.

도 4a 내지 도 4c는 균질(homogeneous) 배양액을 채운 배양 용기 내의 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류에 따른 전압분포를 도시한 것이고, 도 4d 내지 도 4f는 3개의 물체가 놓여진 배양 용기에 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류를 인가할 때, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치에 의해 측정된 전압의 차이를 도시한 것이다.

도 5a 내지 도 5c는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통해 이미징 플레인에 대하여 생성된 2차원 프로젝션 영상을 도시한 것이다.

도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 2차원 프로젝션 영상에 백-프로젝션 스키마를 적용하여 3차원 영상으로 복원한 이미지를 도시한 것이다.

도 7은 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 구성을 설명하기 위해 도시한 블록도이다.

도 8은 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치가 구현된

예시를 도시한 것이다.

도 9는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법을 설명하기 위한 흐름도이다.

도 10는 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법을 설명하기 위한 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 이하 첨부 도면들 및 첨부 도면들에 기재된 내용들을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세하게 설명하지만, 본 발명이 실시예에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprises)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급된 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자는 하나 이상의 다른 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.
- [0031] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.
- [0032] 한편, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는, 그 상세한 설명을 생략할 것이다. 그리고, 본 명세서에서 사용되는 용어(terminology)들은 본 발명의 실시예를 적절히 표현하기 위해 사용된 용어들로서, 이는 사용자, 운용자의 의도 또는 본 발명이 속하는 분야의 관례 등에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 본 용어들에 대한 정의는 본 명세서 전반에 걸친 내용을 토대로 내려져야 할 것이다.
- [0033] 도 1은 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 구성을 설명하기 위해 도시한 블록도이다.
- [0034] 도 1을 참조하면, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치(100)는 배양 용기 내부에 설치된 전극에 전류를 주입하거나 또는 전압을 인가하고, 유기된 전류 및 전압을 측정하며, 이를 데이터로 사용하여 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율의 분포를 영상으로 복원한다.
- [0035] 이를 위해, 본 발명의 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치(100)는 제1 배열 전극부(110), 제2 배열 전극부(120), 인가부(130), 측정부(140) 및 제어부(150)를 포함한다.
- [0036] 제1 배열 전극부(110)는 배양 용기 내부의 전류 플레인(current plane)에 부착되어 전류를 인가하는 다수의 전류 드라이빙 전극(current driving electrodes)을 포함한다.
- [0037] 전류 플레인은 배양 용기 내부의 마주보는 임의의 두 면일 수 있고, 상기 전류 플레인은 전류가 나오는 전류 소스 플레인(current source plane) 및 전류가 들어가는 전류 싱크 플레인(current sink plane)으로 구분될 수 있다.
- [0038] 예를 들면, 전류 드라이빙 전극은 후술하는 예시와 같이 전류 플레인에 3×3 의 배열로 나열될 수 있으며, 전류 인가를 위한 전류의 흐름을 제어하기 위해 임의의 $m \times n$ 배열(단, m, n은 자연수)로 선택될 수 있다.
- [0039] 제2 배열 전극부(120)는 배양 용기 내부의 이미징 플레인(imaging plane)에 부착되어 전압을 측정하는 다수의 전압 센싱 전극(voltage sensing electrodes)을 포함한다.
- [0040] 이미징 플레인은 배양 용기의 전류 플레인을 제외한 나머지 면 중 임의로 선택될 수 있다. 예를 들면, 상기 배양 용기가 육면체인 경우, 상기 이미징 플레인은 배양 용기의 뚜껑 및 전류 플레인을 제외한 세 면일 수 있고, 전압 센싱 전극을 포함할 수 있다. 바람직하게는 후술하는 예시에서와 같이 상기 전압 센싱 전극은 이미징 플레인에 24×15 등의 배열로 배치될 수 있다.

- [0041] 인가부(130)는 전류 드라이빙 전극을 포함한 선택된 전극에 선형 독립 전류를 주입하거나 전압을 인가한다.
- [0042] 인가부(130)는 이미징 플레인에 평행하고, 균일한 전류 밀도 분포를 배양 용기 내부에 생성하기 위한 프라이머리 전류(primary current)를 인가할 수 있다.
- [0043] 예를 들면, 프라이머리 전류는 배양 용기 내부의 균일한 평행 전류 밀도 분포를 생성하기 위한 것으로서, 상기 프라이머리 전류는 전류 소스 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극에서 전류 싱크 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극으로 주입될 수 있다.
- [0044] 또한, 인가부(130)는 전류 드라이빙 전극을 이용하여 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상(projection image)을 형성하기 위한 복수의 세컨더리 전류(secondary current)를 추가로 인가할 수 있다.
- [0045] 예를 들면, 세컨더리 전류는 이미징 플레인에 대한 이미지를 형성하기 위한 것으로서, 상기 세컨더리 전류는 상기 전류 소스 플레인에 포함된 임의의 전류 드라이빙 전극에서 상기 전류 싱크 플레인에 포함된 임의의 전류 드라이빙 전극으로 주입될 수 있다.
- [0046] 예를 들면, 배양 용기가 육면체인 경우, 세컨더리 전류는 육면체의 배양 용기 내부에 상기 이미징 플레인에 걸치는 대각선 방향으로 주입되어 임피던스 변화의 검출을 최대화할 수 있다.
- [0047] 또한, 인가부(130)는 이미징 플레인에 배열된 전압 센싱 전극을 통하여 전압을 인가할 수 있다.
- [0048] 인가부(130)를 통하여 주입되는 전류 및 인가되는 전압은 수 십 Hz에서 수 MHz 범위의 주파수를 가질 수 있다.
- [0049] 측정부(140)는 전류 드라이빙 전극 및 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정한다.
- [0050] 제어부(150)는 측정된 데이터 세트를 기반으로 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원한다.
- [0051] 제어부(150)는 연산 모듈(151), 영상 복원 모듈(152) 및 환경 제어 모듈(153)을 포함할 수 있다.
- [0052] 연산 모듈(151)은 측정된 데이터 세트를 이용하여 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율을 연산할 수 있다.
- [0053] 또한, 연산 모듈(151)은 프라이머리 전류 및 세컨더리 전류에 의해 각각 유기되는 전압을 이용하여 배양 용기 내부의 도전을 및 유전율을 연산할 수 있다.
- [0054] 영상 복원 모듈(152)은 연산된 도전을 및 유전율을 이용하여 배양 용기 내부를 영상화할 수 있다.
- [0055] 영상 복원 모듈(152)은 측정된 데이터 세트를 이용하여 이미징 플레인 각각에 대한 도전을 및 유전을 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원할 수 있다.
- [0056] 영상 복원 모듈(152)은 영상 재구성 알고리즘을 적용하여 2차원 프로젝션 영상을 획득할 수 있다. 상기 영상 재구성 알고리즘은 2차원 프로젝션 영상의 공간 해상도를 향상시키기 위한 알고리즘일 수 있다.
- [0057] 또한, 영상 복원 모듈(152)은 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포에 대한 3차원 영상을 복원할 수 있다.
- [0058] 상기 백-프로젝션 스키마는 2차원 데이터를 기반으로 대상물의 공간적인 위치 파악이 가능한 단층 영상을 생성하기 위해 사용되는 재구성 기법을 의미한다.
- [0059] 환경 제어 모듈(153)은 영상 복원 모듈을 통하여 출력되는 영상을 기반으로 배양 용기 내부의 환경을 제어할 수 있다.
- [0060] 도 2는 도 1의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치가 구현된 예를 도시한 것이다.
- [0061] 도 2를 참조하면, 배양 용기 내부의 전류 소스 플레인(current source plane) 및 전류 싱크 플레인(current sink plane)으로 구성되는 전류 플레인은 제1 배열 전극부(110)를 포함하고, 배양 용기 내부의 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인으로 구성되는 이미징 플레인(imaging plane)은 제2 배열 전극부(120)를 포함한다.

- [0062] 도 2에 도시된 바와 같이 제1 배열 전극부(110)는 전류 소스 플레인 상에 3×3 배열로 나열된 전류 드라이빙 전극(P_k , 여기서 $k=1, 2, \dots, 9$) 및 전류 싱크 플레인 상에 3×3 배열로 나열된 전류 드라이빙 전극(P_k , 여기서 $k=11, 12, \dots, 19$)을 포함할 수 있다. 상기 전류 드라이빙 전극은 금으로 코팅된 사각형 형태일 수 있다.
- [0063] 또한, 실시예에 따라서는 전류 인가를 위한 제1 배열 전극부(110)의 $m \times n$ 배열은 배양 용기 내부의 균일한 전류 밀도 분포를 생성하기 위한 프라이머리 전류 및 배양 용기 내부의 이미징 플레인에 걸치는 대각선 방향으로 전류를 생성하기 위한 세컨더리 전류의 흐름을 제어하기 위해 선택적으로 배열될 수 있다.
- [0064] 또한, 도 2에 도시된 바와 같이 제2 배열 전극부(120)는 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인 상에 배열된 전압 센싱 전극은 15개씩 8줄로 나열될 수 있다.
- [0065] 실시예에 따라서는 제2 배열 전극부(120)는 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인 상에 $m \times n$ 배열로 나열된 전압 센싱 전극을 포함할 수 있다.
- [0066] 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인에 대한 2차원 프로젝션 영상을 생성하기 위해, 전류 드라이빙 전극에 적어도 두 개의 선형 독립 전류를 인가하고, 이로부터 생성되는 적어도 두 개의 데이터 세트를 얻을 수 있다.
- [0067] 상기 두 개의 선형 독립 전류는 상기 이미징 플레인에 평행하고 균일한 전류 밀도 분포를 배양 용기 내부에 생성하기 위한 프라이머리 전류(이하, $\mathcal{E}_{1\pm}$ 로 표기하기로 한다) 및 전류 드라이빙 전극을 이용하여 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상(projection image)를 형성하기 위한 세컨더리 전류(이하, $\mathcal{E}_{2\pm}$ 로 표기하기로 한다)를 포함한다.
- [0068] 프라이머리 전류는 배양 용기 내부의 균일한 평행 전류 밀도 분포를 생성하기 위한 것으로서, 전류 소스 플레인 에 포함된 9개의 전류 드라이빙 전극($\mathcal{E}_{1+} = \cup_{k=1}^9 P_k$)에서 전류 싱크 플레인에 포함된 9개의 전류 드라이빙 전극($\mathcal{E}_{1-} = \cup_{k=11}^{19} P_k$)으로 주입되는 전류일 수 있다.
- [0069] 또한, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 제1 이미징 플레인 및 제2 이미징 플레인의 이미지를 측정하기 위해 전류 소스 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극 1, 2 및 3($\mathcal{E}_{2+}^1 = P_1 \cup P_2 \cup P_3$)에서 전류 싱크 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극 17, 18 및 19($\mathcal{E}_{2-}^1 = P_{17} \cup P_{18} \cup P_{19}$)으로 제1 세컨더리 전류(이하, $\mathcal{E}_{2\pm}^1$ 로 표기하기로 한다)를 주입할 수 있다.
- [0070] 또한, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 제3 이미징 플레인의 이미지를 측정하기 위해, 전류 소스 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극 1, 4 및 7($\mathcal{E}_{2+}^2 = P_1 \cup P_4 \cup P_7$)에서 전류 싱크 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극 13, 16 및 19($\mathcal{E}_{2-}^2 = P_{13} \cup P_{16} \cup P_{19}$)으로 제2 세컨더리 전류(이하, $\mathcal{E}_{2\pm}^2$ 로 표기하기로 한다)를 주입할 수 있다.
- [0071] 이에 따라, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 배양 용기 내부에 프라이머리 전류 및 복수의 세컨더리 전류를 주입하고, 전압 센싱 전극에 전압을 인가한 후, 전류 드라이빙 전극을 통하여 전류를 측정하고, 전압 센싱 전극을 통하여 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 두 개 이상의 데이터 세트를 측정할 수 있다.

- [0072] 도 3a 내지 도 3c는 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 측정된 전류 인가에 따른 측정된 전압 분포에 대한 시뮬레이션 영상을 도시한 것이다.
- [0073] 도 3a를 참조하면, 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 전류 소스 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극에서 전류 싱크 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극으로 프라이머리 전류를 주입하고, 상기 주입된 전류에 의한 전압 분포에 대한 시뮬레이션 데이터로서, 배양 용기 내부의 균일한 평행 전류 밀도 분포가 생성되었음을 확인할 수 있다.
- [0074] 도 3b를 참조하면, 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 제1 세컨더리 전류의 주입을 통하여 제1 이미징 플레인 및 제2 이미징 플레인 상에 제1 세컨더리 전류에 대응하는 전압 분포가 형성되었음을 확인할 수 있다.
- [0075] 도 3c를 참조하면, 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 전류 소스 플레인에 부착된 전류 드라이빙 전극에서 전류 싱크 플레인에 부착된 전류 드라이빙 전극으로 제2 세컨더리 전류를 주입을 통하여, 제3 이미징 플레인 상에 제2 세컨더리 전류에 대응하는 전압 분포가 형성되었음을 확인할 수 있다.
- [0076] 도 4a 내지 도 4c는 균질(homogeneous) 배양액을 채운 배양 용기 내의 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류에 따른 전압분포를 도시한 것이고, 도 4d 내지 도 4f는 3개의 물체가 놓여진 배양 용기에 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류를 인가할 때, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치에 의해 측정된 전압의 차이를 도시한 것이다.
- [0077] 보다 상세하게는 도 4d 내지 도 4f는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 3개의 물체가 놓여진 배양 용기에 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류를 인가하여 측정된 전압의 차이($u-u_0$, u 는 상기 물체의 배치에 따라 측정된 전압을 의미하고, u_0 는 물체가 없는 경우의 기준 전압을 의미한다)를 도시한 것이다.
- [0078] 도 4a 및 도 4d는 도 2의 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통한 $\mathcal{E}_{1+} = \bigcup_{k=1}^9 P_k$ 및 $\mathcal{E}_{1-} = \bigcup_{k=11}^{19} P_k$ 의 프라이머리 전류 주입에 따른 전압 분포 및 전압 차이를, 도 4b 및 도 4e는 $\mathcal{E}_{2+}^1 = P_1 \cup P_2 \cup P_3$ 및 $\mathcal{E}_{2-}^1 = P_{17} \cup P_{18} \cup P_{19}$ 의 제1 세컨더리 전류 주입에 따른 전압 분포 및 전압 차이를, 도 4c 및 도 4f는 $\mathcal{E}_{2+}^2 = P_1 \cup P_4 \cup P_7$ 및 $\mathcal{E}_{2-}^2 = P_{13} \cup P_{16} \cup P_{19}$ 의 제2 세컨더리 전류 주입에 따른 전압 분포 및 전압 차이를 도시한 것이다.
- [0079] 도 4d 내지 도 4f는 3개의 물체가 놓여진 배양 용기에 프라이머리 전류, 제1 세컨더리 전류 및 제2 세컨더리 전류를 주입할 때, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치에 의해 측정된 전압의 차이를 나타낸 것으로, 물체가 배치됨에 따라 전압 분포가 균질 배양액이 있을 경우 보다 차이가 생겼음을 확인할 수 있다.
- [0080] 또한, 도 5a 내지 도 5c는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통해 이미징 플레인에 대하여 생성된 2차원 프로젝션 영상을 도시한 것이다.
- [0081] 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 측정된 데이터 세트를 기반으로 상기 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원하기 위해 측정된 데이터 세트를 이용하여 이미징 플레인 각각에 대한 도전을 및 유전을 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원할 수 있다.
- [0082] 도 5a를 참조하면, 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제1 이미징 플레인에 대한 2차원 프로젝션 영상을 도시한 것이고, 도 5b는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제3 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상을

로 도시한 것이며, 도 5c는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제2 이미징 프레임의 2차원 프로젝션 영상을 도시한 것이다.

[0083] 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 상기 도 5a 내지 도 5c의 2차원 프로젝션 영상은 영상 재구성 알고리즘을 기반으로 복원할 수 있다.

[0084] 이하에서는 본 발명의 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 2차원 프로젝션 영상을 획득하고, 3차원 영상을 복원하기 위한 영상 재구성 알고리즘에 대해 설명하기로 한다.

[0085] 하기의 영상 재구성 알고리즘은 도 2와 같은 육면체 형상의 배양 용기를 가정한 것이다. 비교적 낮은 주파수에 서 진폭이 1인 두 쌍의 선형 독립 전류 ($\mathcal{E}_{j\pm}$)를 도 2와 같은 배양 용기 Ω 상에 주입하는 경우에 도출되는 포텐셜(potential) u^j 는 하기의 수학적 식 1을 만족한다.

[0086] [수학적 식 1]

$$\begin{cases} \nabla \cdot (\gamma \nabla u^j) = 0 & \text{in } \Omega \\ \int_{\mathcal{E}_{j\pm}} \gamma \frac{\partial u^j}{\partial \mathbf{n}} = \pm I, \quad \int_{\mathcal{E}_{k\pm}} \gamma \frac{\partial u^j}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{for } k \neq j, \quad k = 1, 2 \\ \mathbf{n} \times \nabla u^j = 0 & \text{on } \mathcal{E}_{1\pm} \cup \mathcal{E}_{2\pm} \\ \gamma \frac{\partial u^j}{\partial \mathbf{n}} = 0 & \text{on } \partial\Omega \setminus (\mathcal{E}_{1\pm} \cup \mathcal{E}_{2\pm}), \end{cases}$$

[0087]

[0088] 여기서, γ 는 도전을 및 유전율을 모두 포함하는 복소 도전을 또는 어드미티비티 분포(admittivity distribution)를 의미하고, $\mathbf{n}$ 은 Ω 의 경계인 $\partial\Omega$ 에서 외부 방향(outward)의 단위 법선 벡터(unit normal vector) 를 의미한다.

[0089] 상기 수학적 식 1로부터 하기의 수학적 식 2가 계산된다

[0090] [수학적 식 2]

$$\nabla \cdot (\gamma \nabla u^j) = \nabla \gamma \cdot \nabla u^j + \gamma \nabla^2 u^j = 0 \implies -\nabla(\log \gamma) \cdot \nabla u^j = \nabla^2 u^j.$$

[0091]

[0092] 여기서, 전압 데이터는 오직 이미징 플레인인 센싱 면에서만 사용할 수 있기 때문에, 센싱 면의 z축에 대한 $\partial_z \gamma \approx 0$ 및 $\partial_z^2 u^j \approx 0$ 로 간주할 수 있고, 수학적 식 2는 행렬 벡터 포맷으로 하기의 수학적 식 3과 같이 작성될 수 있다.

[0093] [수학적 식 3]

$$-J \begin{bmatrix} \partial_x \log \gamma^* \\ \partial_y \log \gamma^* \end{bmatrix} = \mathbf{b} \quad \text{with } J = \begin{bmatrix} \partial_x u^1 & \partial_y u^1 \\ \partial_x u^2 & \partial_y u^2 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} \nabla_{xy}^2 u^1 \\ \nabla_{xy}^2 u^2 \end{bmatrix}$$

[0094]

[0095] 여기서, γ^* 는 배양 용기의 어드미티비티 분포의 프로젝션 값(projected value)을 의미하고, $\nabla_{xy}^2 = \partial_x^2 + \partial_y^2$ 이다.

[0096] 상기 수학적 식 3에서 행렬 J 에 대한 역행렬 연산 및 xy 평면에 대한 다이버전스 $\nabla_{xy} \cdot$ 를 수식에 적용하면 하기의 수학적 식 4가 도출된다.

[0097] [수학식 4]

$$-\nabla_{xy}^2 \log \gamma^* = \nabla_{xy} \cdot (J^{-1} \mathbf{b}).$$

[0098]

[0099] 상기 수학식 4를 참조하면, 배양 용기의 도전을 분포는 영상 재구성 알고리즘을 기반으로 측정된 데이터 세트로부터 측정할 수 있다.

[0100] 도 6a 내지 도 6c는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치를 통하여 2차원 프로젝션 영상에 백-프로젝션 스키마를 적용하여 3차원 영상으로 복원한 이미지를 도시한 것이다.

[0101] 상기 백-프로젝션 스키마는 기존에 사용되고 있는 기법이므로, 이에 대한 상세한 설명은 생략하기로 한다.

[0102] 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치는 측정된 데이터 세트를 이용하여 이미징 플레인 각각에 대한 도전을 및 유전을 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원하고, 복원된 2차원 프로젝션 영상에 백-프로젝션 스키마를 적용하여 3차원 영상으로 복원할 수 있다.

[0103] 도 6a를 참조하면, 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제1 이미징 플레인 또는 제2 이미징 플레인에 대한 2차원 영상 이미지를 도시한 것이고, 도 6b는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제3 이미징 플레인의 2차원 영상 이미지를 도시한 것이며, 도 6c는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인의 영상들을 모두 반영한 3차원 영상 이미지를 도시한 것이다.

[0104] 도 6a는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제1 이미징 플레인 또는 제2 이미징 플레인에 대한 2차원 영상 이미지를 도시한 것으로, 배양 용기의 제1 이미징 플레인 또는 제2 이미징 플레인에서 확인할 수 있는 3개의 물체에 대한 높이(z축)에 대한 3차원 영상 이미지를 확인할 수 있다.

[0105] 또한, 도 6b는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제3 이미징 플레인에 대한 2차원 영상 이미지를 도시한 것으로, 배양 용기의 제3 이미징 플레인에서 확인할 수 있는 3개의 물체에 대한 단면(x, y축)에 대한 3차원 영상 이미지를 확인할 수 있다.

[0106] 도 6c는 3개의 물체가 임의로 배치된 배양 용기의 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인에 대한 3차원 영상 이미지를 도시한 것으로, 배양 용기의 제1 이미징 플레인, 제2 이미징 플레인 및 제3 이미징 플레인에서 확인할 수 있는 3개 물체에 대한 3차원 형태(x, y 및 z축)에 대한 3차원 영상 이미지를 확인할 수 있다.

[0107] 도 7은 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 구성을 설명하기 위해 도시한 블록도이다.

[0108] 도 7을 참조하면, 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치(700)는 배양 용기 내부에 부착된 패널부(710)에 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 상기 패널부(710) 일부분에서 전압 및 전류를 측정하며, 측정된 전류 및 전압을 기반으로 도전을 및 유전을 분포를 영상으로 복원한다.

[0109] 이를 위해, 본 발명의 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치(700)는 패널부(710), 제어 회로부(720) 및 영상 복원부(730)를 포함한다.

[0110] 패널부(710)는 배양 용기 내부에 부착되어 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 배열전극을 포함한다.

[0111] 실시예에 따라, 패널부(710)는 배열전극, 전류를 주입하고 전압을 인가하는 전자회로 및 전류 및 전압을 측정하는 측정회로를 포함할 수 있다.

[0112] 예를 들면, 패널부(710)는 64×64 배열전극을 갖는 능동형 센서 패널(Active Sensor Panel, ASP) 형태의 반도체 칩(ASIC)일 수 있다.

- [0113] 실시예에 따라, 패널부(710)는 제어 회로부(720) 및 영상 복원부(730)에 전기적으로 연결될 수 있다.
- [0114] 제어 회로부(720)는 배양 용기 내부의 데이터 세트를 측정하기 위해 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하고 배열전극 일부에서 전류 및 전압을 측정하는 회로를 제어한다.
- [0115] 상기 데이터 세트는 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위해 측정되는 데이터일 수 있다. 예를 들면, 상기 데이터 세트는 배양 용기 내부의 배열전극의 일부를 선택하여 주입된 적어도 두 개의 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입하고, 전압을 인가한 후, 전류 및 전압을 측정하여 획득될 수 있다.
- [0116] 실시예에 따라, 제어 회로부(720)는 배열전극의 일부를 선택하여 전자회로 및 측정회로를 제어함으로써, 배양 용기 내부의 전류 및 전압 데이터를 선택적으로 획득할 수 있고, 배양 용기 내부의 세포 및 조직의 상태에 따른 제어를 할 수 있다.
- [0117] 영상 복원부(730)는 측정된 데이터 세트를 기반으로 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전율 및 유전율 분포를 영상으로 복원하며, 영상을 기반으로 배양 용기 내부의 환경을 제어한다. 이에 대해서는 도 1의 환경 제어 모듈(153)과 동일한 기능을 갖는 바, 이에 대한 상세한 설명은 생략하기로 한다.
- [0118] 실시예에 따라, 영상 복원부(730)는 측정된 데이터 세트를 이용하여 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원하고, 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여 상기 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포에 대한 3차원 영상으로 복원할 수 있다. 이에 대해서는 도 1의 영상 복원 모듈(152)과 동일한 기능을 갖는 바 이에 대한 상세한 설명은 생략하기로 한다.
- [0119] 도 8은 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치가 구현된 예시를 도시한 것이다.
- [0120] 도 8를 참조하면, 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 장치의 패널부(710)는 배양 용기 내부의 벽면에 부착될 수 있다.
- [0121] 예를 들면, 패널부(710)는 64×64 배열전극을 갖는 능동형 센서 패널(Active Sensor Panel, ASP) 형태의 반도체 칩(ASIC)일 수 있다.
- [0122] 또한, 패널부(710)는 배열전극, 전류를 주입하고 전압을 인가하는 전자회로 및 전류 및 전압을 측정하는 측정회로를 포함할 수 있다.
- [0123] 도 9는 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법을 설명하기 위한 흐름도이다.
- [0124] 도 9를 참조하면, 본 발명의 제1 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법은 단계 910에서 배양 용기 내부의 전류 플레인에 부착된 다수의 전류 드라이빙 전극에 선형 독립 전류를 주입하거나 전압을 인가한다.
- [0125] 단계 910은 이미징 플레인에 평행하고, 균일한 전류 밀도 분포를 배양 용기 내부에 생성하기 위한 프라이머리 전류(primary current)를 인가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0126] 프라이머리 전류는 배양 용기 내부의 균일한 평행 전류 밀도 분포를 생성하기 위한 것으로서, 상기 프라이머리 전류는 전류 소스 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극에서 전류 싱크 플레인에 포함된 전류 드라이빙 전극으로 주입될 수 있다.
- [0127] 또한, 단계 910은 전류 드라이빙 전극을 이용하여 이미징 플레인의 2차원 프로젝션 영상을 형성하기 위한 복수의 세컨더리 전류(secondary current)를 추가로 인가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0128] 예를 들면, 세컨더리 전류는 이미징 플레인에 대한 이미지를 형성하기 위한 것으로서, 상기 세컨더리 전류는 전류 소스 플레인에 위치한 임의의 전류 드라이빙 전극에서 전류 싱크 플레인에 위치한 임의의 전류 드라이빙 전극으로 주입될 수 있다.
- [0129] 예를 들면, 배양 용기가 육면체인 경우, 세컨더리 전류는 육면체의 배양 용기 내부에 상기 이미징 플레인에 걸

치는 대각선 방향으로 주입되어 임피던스 변화의 검출을 최대화할 수 있다.

- [0130] 또한, 단계 910을 통하여 주입되는 전류 및 인가되는 전압은 수 십 Hz에서 수 MHz 범위의 주파수를 가질 수 있다.
- [0131] 이후, 단계 920에서 전류 드라이빙 전극 및 전압 센싱 전극을 통하여 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정한다.
- [0132] 단계 920은 전류 드라이빙 전극을 통하여 전류를 측정하고, 전압 센싱 전극을 통하여 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정하는 단계일 수 있다.
- [0133] 실시예에 따라, 단계 920은 적어도 두 개의 선형 독립 전류 주입에 의해 적어도 두 개의 데이터 세트를 획득할 수 있으며, 상기 두 개의 선형 독립 전류는 프라이머리 전류 및 세컨더리 전류일 수 있다.
- [0134] 또한, 실시예에 따라, 단계 920은 두 개 이상의 선형 독립 전류 주입에 의해 두 개 이상의 데이터 세트를 획득할 수 있다.
- [0135] 이후, 단계 930에서 측정된 데이터 세트를 기반으로 배양 용기 내부의 도전을 및 유전을 분포를 측정하고, 측정된 도전율 및 유전율 분포를 영상으로 복원한다.
- [0136] 단계 930은 측정된 데이터 세트를 이용하여 이미징 플레인 각각에 대한 도전율 및 유전율 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0137] 단계 930은 영상 재구성 알고리즘을 적용하여 2차원 프로젝션 영상을 획득할 수 있다. 상기 영상 재구성 알고리즘은 2차원 프로젝션 영상의 공간 해상도를 향상시키기 위한 알고리즘일 수 있다.
- [0138] 또한, 단계 930은 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포에 대한 3차원 영상을 복원하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0139] 상기 백-프로젝션 스키마는 2차원 데이터를 기반으로 대상물의 공간적인 위치 파악이 가능한 단층 영상을 생성하기 위해 사용되는 재구성 기법을 의미할 수 있다.
- [0140] 또한, 단계 930은 복원된 3차원 영상을 기반으로 배양 용기 내부의 환경을 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0141] 도 10는 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법을 설명하기 위한 흐름도이다.
- [0142] 도 10을 참조하면, 본 발명의 제2 실시예에 따른 세포 및 조직 배양을 위한 실시간 모니터링 및 피드백 제어 방법은 단계 1010에서 배양 용기 내부에 부착된 배열전극에 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위한 데이터 세트를 측정한다.
- [0143] 단계 1010은 배양 용기 내부의 영상 복원을 위해 데이터 세트를 측정하는 단계일 수 있다.
- [0144] 상기 데이터 세트는 전류 및 전압을 측정하여 영상 복원을 위해 측정되는 데이터일 수 있다. 예를 들면, 상기 데이터 세트는 배양 용기 내부의 배열전극의 일부를 선택하여 주입된 적어도 두 개의 선형 독립 전류(linearly independent current)를 주입하거나 전압을 인가한 후, 전류 및 전압을 측정하여 획득될 수 있다.
- [0145] 또한, 단계 1010은 배양 용기 내부의 데이터 세트를 측정하기 위한 배열전극의 일부를 선택하여 전류를 주입하거나 전압을 인가하고, 배열전극 일부에 전류 및 전압을 측정하는 회로를 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0146] 실시예에 따라, 회로를 제어하는 단계는 배열전극의 일부를 선택하여 전자회로 및 측정회로를 제어함으로써, 배양 용기 내부의 전류 및 전압 데이터를 선택적으로 획득할 수 있고, 배양 용기 내부의 세포 및 조직의 상태에 따른 제어를 할 수 있다.
- [0147] 이후, 단계 1020에서 측정된 데이터 세트를 기반으로 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포를 측정하고, 측정된 도전율 및 유전율 분포를 영상으로 복원하여 영상을 기반으로 배양 용기 내부의 환경을 제어한다.
- [0148] 실시예에 따라, 단계 1020은 측정된 데이터 세트를 이용하여 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포에 대한 2차원 프로젝션 영상을 복원하고, 복원된 2차원 프로젝션 영상을 기반으로 백-프로젝션 스키마(back-projection scheme)를 이용하여 상기 배양 용기 내부의 도전율 및 유전율 분포에 대한 3차원 영상으로 복원하는 단계를 포

함할 수 있다.

[0149] 실시예에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 관독 가능 매체에 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터 관독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 실시예를 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 관독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0150]

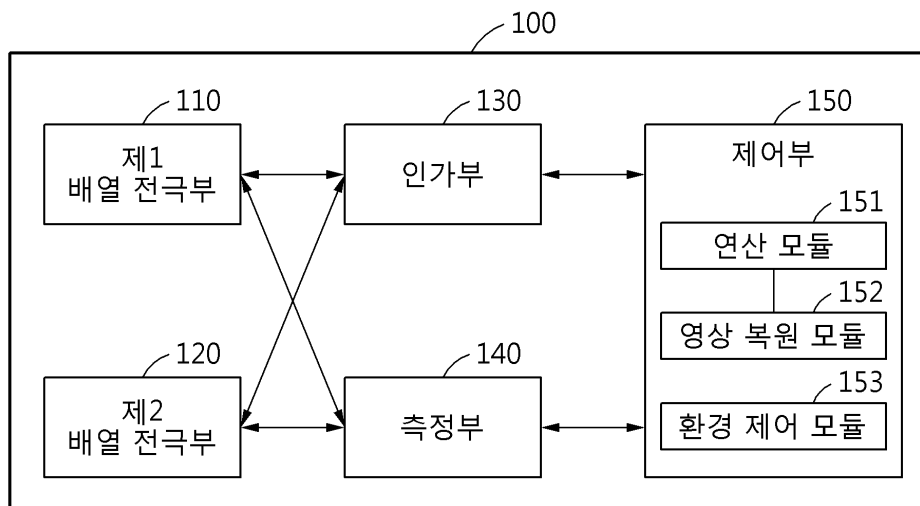
[0151] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

[0152]

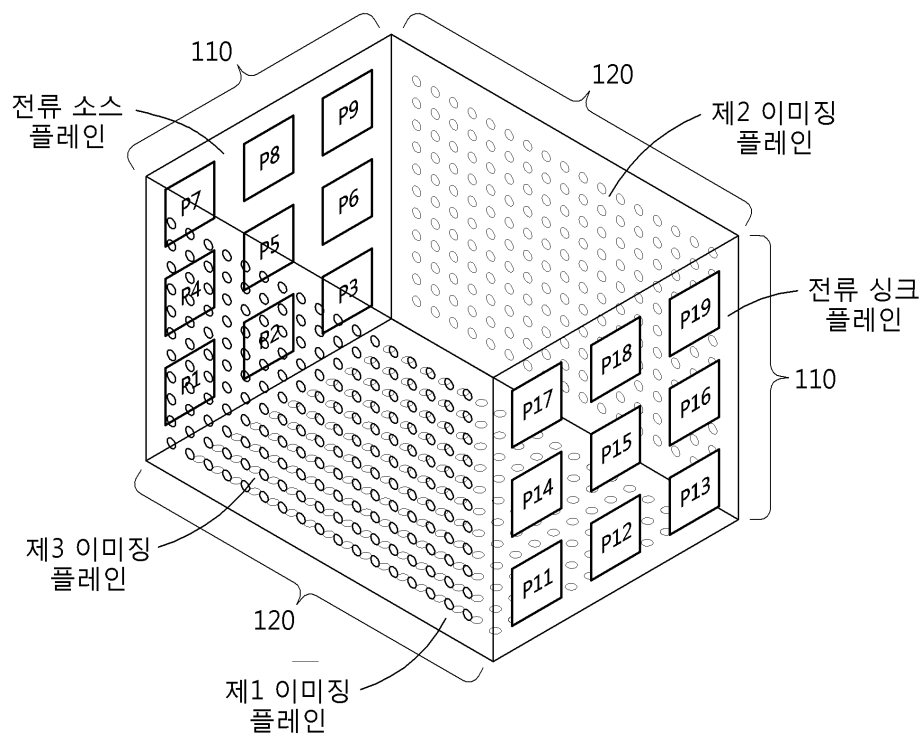
[0153] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

도면

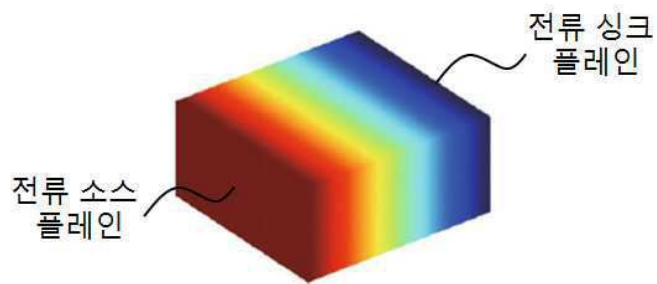
도면1



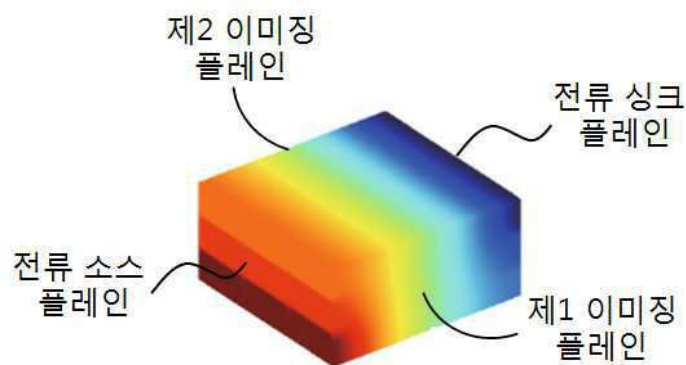
도면2



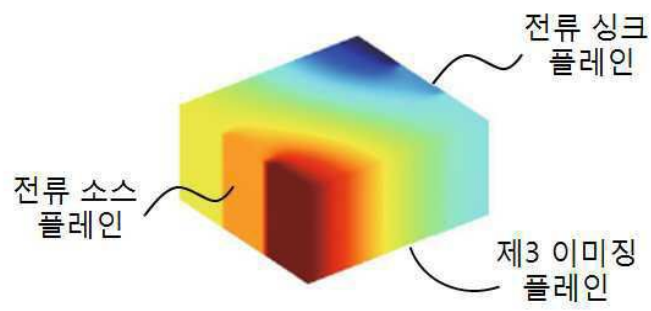
도면3a



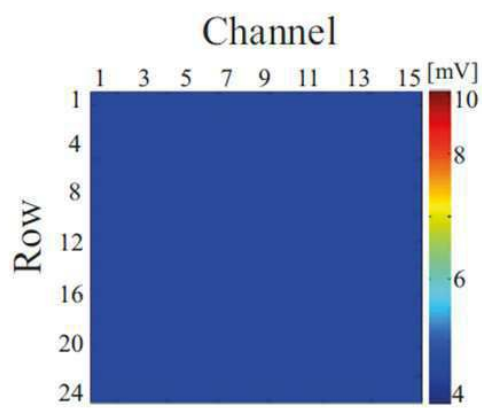
도면3b



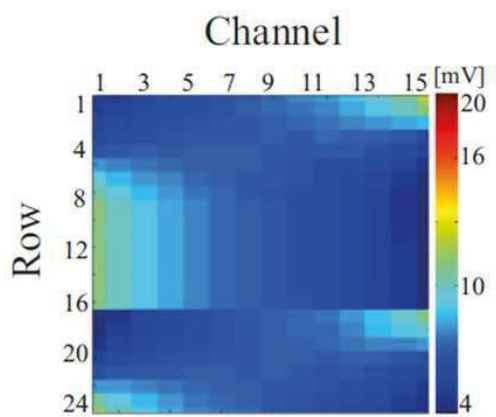
도면3c



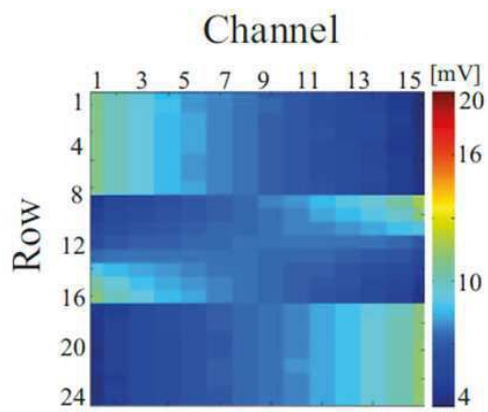
도면4a



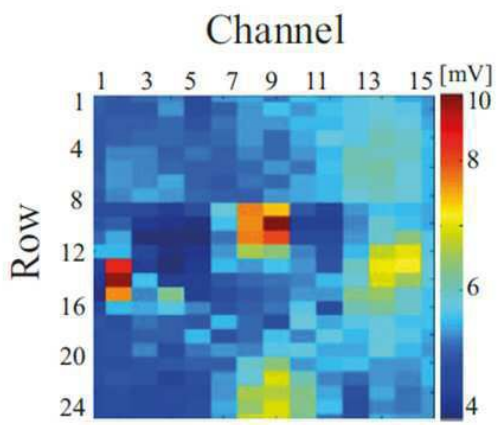
도면4b



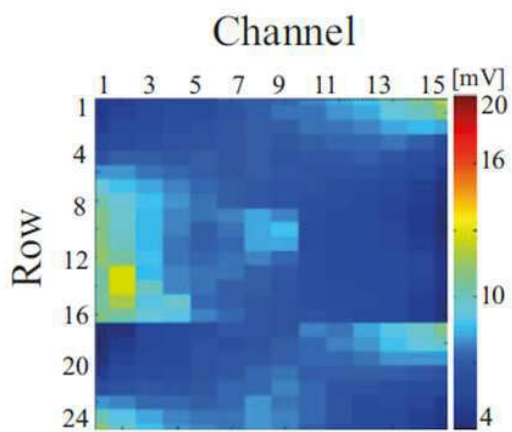
도면4c



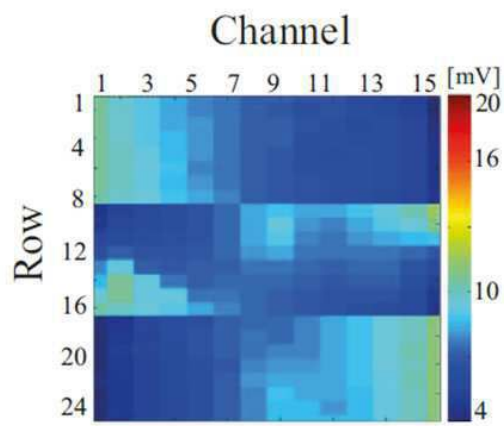
도면4d



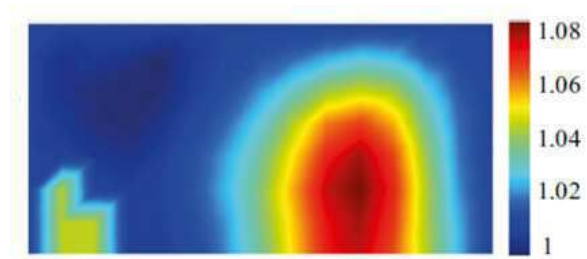
도면4e



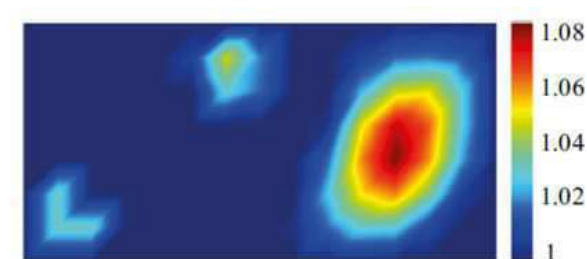
도면4f



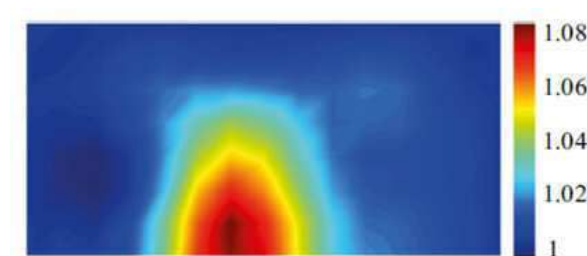
도면5a



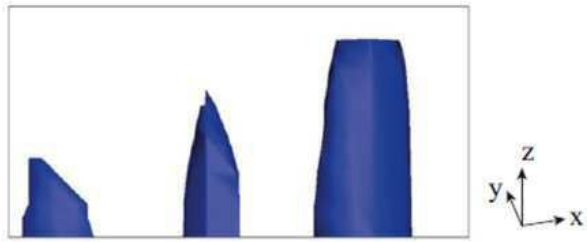
도면5b



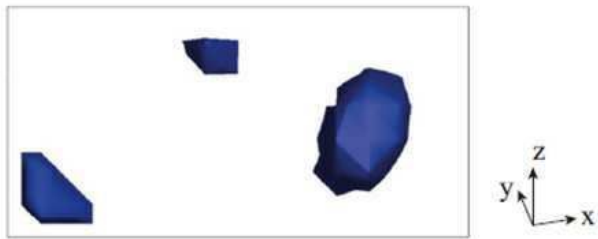
도면5c



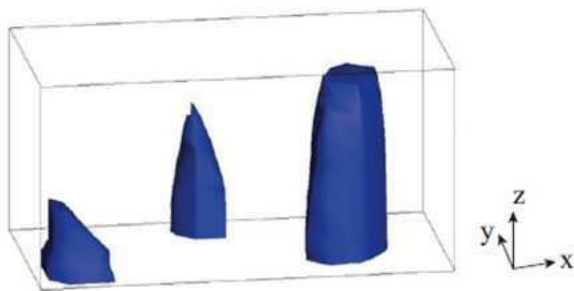
도면6a



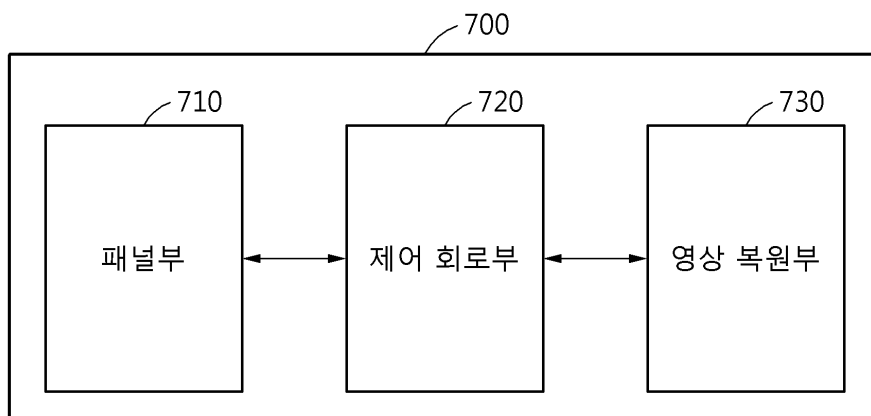
도면6b



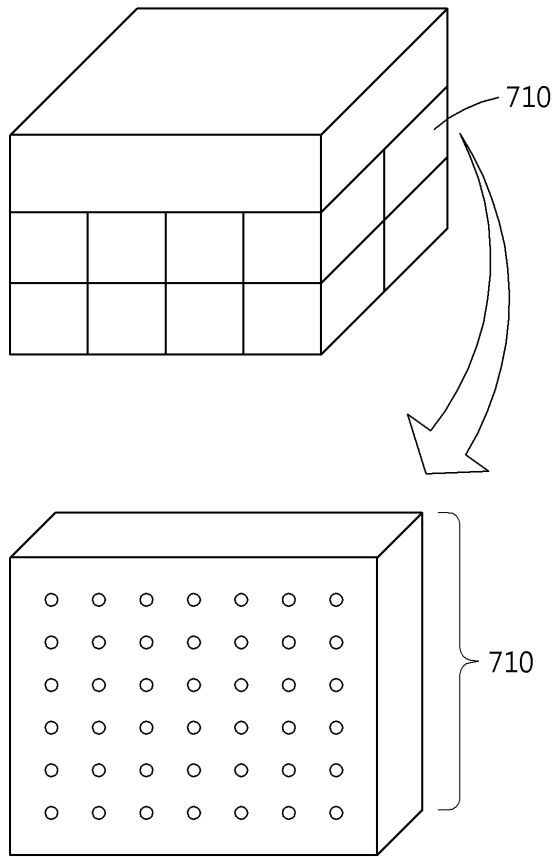
도면6c



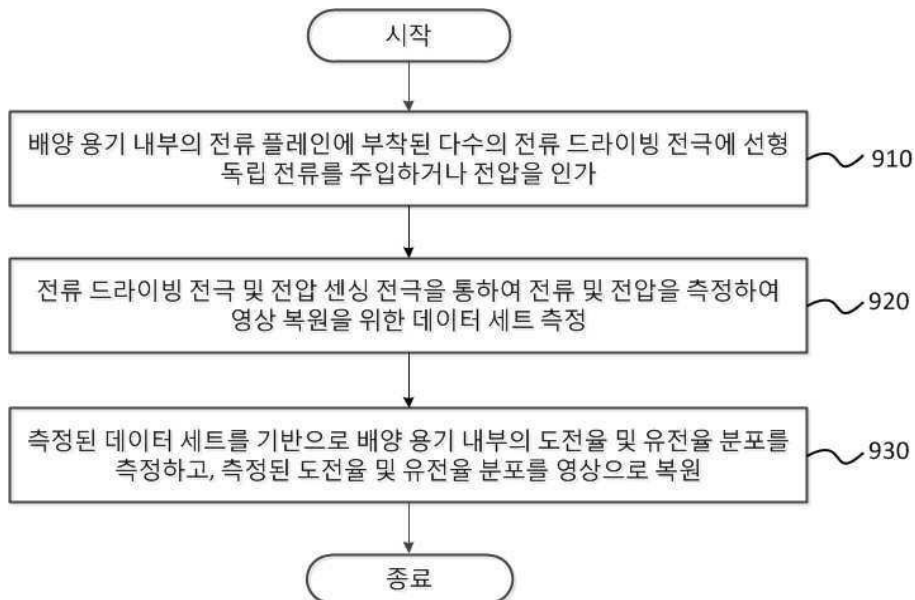
도면7



도면8



도면9



도면10

