



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I768856 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：110115406 (22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl. : C12M3/00 (2006.01) C12M3/02 (2006.01)

(30)優先權：2020/04/29 美國 63/017,410

(71)申請人：財團法人醫藥工業技術發展中心(中華民國) MEDICAL AND PHARMACEUTICAL  
INDUSTRY TECHNOLOGY AND DEVELOPMENT CENTER (TW)

新北市五股區五權路9號7樓

(72)發明人：江秉倫 JIANG, PING-LUN (TW)；楊子聖 YANG, TZU-SHENG (TW)；蔡正鯤  
 TSAI, CHENG-KUN (TW)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

(56)參考文獻：

TW	202016287A	CN	110023483A
US	2019/0330579A1	WO	2019/074880A1

審查人員：許嘉展

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：9 共 38 頁

(54)名稱

細胞培養裝置

(57)摘要

本揭露提供一種細胞培養裝置，細胞培養裝置包含至少一腔室、第一入口通道、第一入口連接通道以及出口通道。第一入口連接通道具有第一長度，且將腔室的底部連接至第一入口通道，第一入口連接通道包含流體閥，流體閥用於將經加壓的培養基從第一入口通道選擇性地導向腔室。出口通道連接至腔室。流體閥具有第二長度以及第一液流寬度，第二長度以及第一液流寬度定義一長寬比，此長寬比使得經加壓的培養基沿著第一入口連接通道逐漸變細。流體閥包含第一凹槽，第一凹槽在流體閥內沿著第二長度延伸，以允許經加壓的培養基以實質上均勻的流速沿著第二長度流動。

A cell culture device is provided. The cell culture device includes at least one chamber, a first inlet channel, a first inlet connection channel, and an outlet channel. The first inlet connection channel has a first length and connects a bottom portion of the chamber to the first inlet channel. The first inlet connection channel includes a fluid valve for selectively porting a pressurized medium from the first inlet channel to the chamber. The outlet channel is connected to the chamber. The fluid valve has a second length and a first hydraulic width defining an aspect ratio adapted to taper the pressurized medium along the first inlet connection channel. The fluid valve includes a first recess extending along the second length within the fluid valve to permit the pressurized medium to flow along the second length at a substantially uniform flow velocity.

指定代表圖：

符號簡單說明：

10:細胞培養裝置

100U:細胞培養單元

102:腔室

102s:側表面

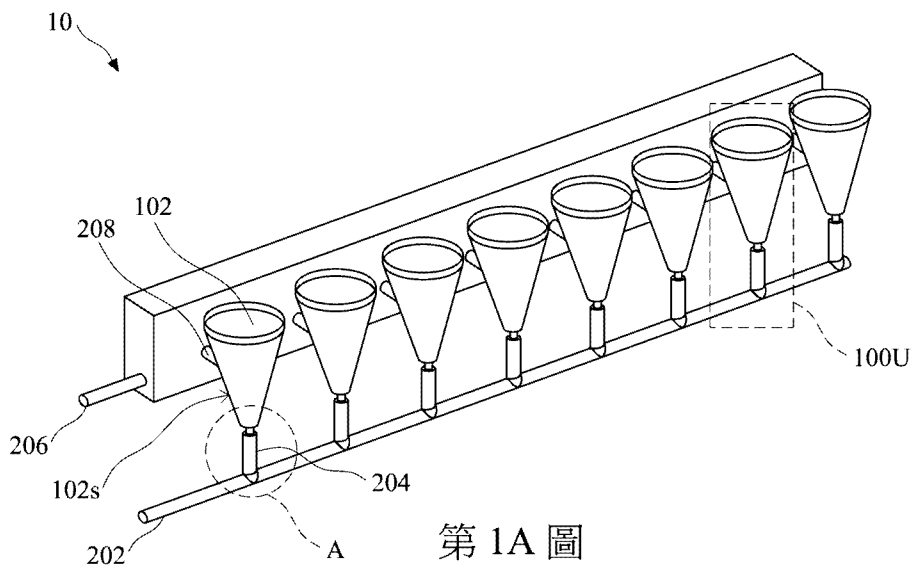
202:第一入口通道

204:第一入口連接通道

206:出口通道

208:出口連接通道

A:區域





I768856

**【發明摘要】****【中文發明名稱】** 細胞培養裝置**【英文發明名稱】** CELL CULTURE DEVICE**【中文】**

本揭露提供一種細胞培養裝置，細胞培養裝置包含至少一腔室、第一入口通道、第一入口連接通道以及出口通道。第一入口連接通道具有第一長度，且將腔室的底部連接至第一入口通道，第一入口連接通道包含流體閥，流體閥用於將經加壓的培養基從第一入口通道選擇性地導向腔室。出口通道連接至腔室。流體閥具有第二長度以及第一液流寬度，第二長度以及第一液流寬度定義一長寬比，此長寬比使得經加壓的培養基沿著第一入口連接通道逐漸變細。流體閥包含第一凹槽，第一凹槽在流體閥內沿著第二長度延伸，以允許經加壓的培養基以實質上均勻的流速沿著第二長度流動。

**【英文】**

A cell culture device is provided. The cell culture device includes at least one chamber, a first inlet channel, a first inlet connection channel, and an outlet channel. The first inlet connection channel has a first length and connects a bottom portion of the chamber to the first inlet channel. The first inlet connection channel includes a fluid valve for

selectively porting a pressurized medium from the first inlet channel to the chamber. The outlet channel is connected to the chamber. The fluid valve has a second length and a first hydraulic width defining an aspect ratio adapted to taper the pressurized medium along the first inlet connection channel. The fluid valve includes a first recess extending along the second length within the fluid valve to permit the pressurized medium to flow along the second length at a substantially uniform flow velocity.

【指定代表圖】 第1A圖

【代表圖之符號簡單說明】

10:細胞培養裝置

100U:細胞培養單元

102:腔室

102s:側表面

202:第一入口通道

204:第一入口連接通道

206:出口通道

208:出口連接通道

A:區域

【特徵化學式】

無。

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 細胞培養裝置

【英文發明名稱】 CELL CULTURE DEVICE

### 【技術領域】

【0001】 本揭露係有關於一種細胞培養裝置，且特別係有關於一種具有仿生微環境(biomimetic microenvironment)的細胞培養裝置。

### 【先前技術】

【0002】 細胞培養廣泛地應用於生物醫學研究、組織工程、藥物開發以及產業實踐中，二維(two-dimensional, 2-D)細胞培養技術使用於體外(*in vitro*)模型，以研究細胞對不同的生物物理或生化條件的反應。一般的二維細胞培養技術依賴貼附於平坦表面上(通常為玻璃或聚苯乙烯(polystyrene)製成的培養皿)以為細胞提供機械支撐。

【0003】 然而，二維細胞培養技術僅允許細胞在二維生長，二維細胞培養技術無法模擬細胞的真實體內(*in vivo*)微環境，無法準確地表現細胞如何生長或如何受到不同的生物物理或生化條件的影響、或它們在活體生物體中如何相互作用。

【0004】 另一方面，近年來，三維(three-dimensional, 3-D)細胞培養技術已密集地開發，目前正在開發三維細胞培養平台以更佳地模擬體內條件，此種三維細胞培養平台有時稱為細胞球體

(spheroid)或類器官(organoid)培養。此外，於真實的生化以及生理條件下，三維細胞培養技術可以提供針對細胞間相互作用的更清楚的觀察。

【0005】 雖然現存的三維細胞培養技術已足以滿足其原先預定的用途，然而，它們並未在所有方面皆令人滿意。開發出能夠更穩定地維持仿生微環境的細胞培養裝置仍然為產業界當前的目標之一。

【0006】 空間控制(spatial control)為微流體三維細胞培養技術運作的許多基本原理之一，可以對空間控制進行操縱以允許細胞模式化(patterning)以及調節細胞外的微環境，以產生出具有梯度形成與培養基灌流(perfusion)的分層(stratified)培養物或共培養物。

【0007】 在常規技術中，空間控制通常藉由膜、基質或支架加以實現，用以支持表面附著的細胞生長以及在多個隔室(compartment)中分離培養反應器。亦可以在不使用基質而是使用微腔室(microchamber)或微滴(droplet)的情況下，對細胞進行空間控制，懸浮細胞可以在微腔室或微滴中穩定並且聚集形成細胞球體。不管使用何種方法，通常可以理解的是，空間控制細胞的能力的重要性為以更真實地表現組織以及器官的組織的方式組合多種細胞類型提供了途徑。在空間上控制細胞的能力的重要性標誌著一種以更真實地表現組織以及器官組織的方式組合多種細胞類型的途徑。

**【發明內容】**

**【0008】** 根據本揭露一些實施例，提供一種著重於改善微流體環境的空間控制的細胞培養裝置。細胞培養裝置包含至少一腔室、第一入口通道、第一入口連接通道以及出口通道。第一入口連接通道具有第一長度，其將腔室的底部連接至第一入口通道，第一入口連接通道包含流體閥，流體閥用於將經加壓的培養基從第一入口通道選擇性地導向腔室。出口通道連接至腔室。流體閥具有第二長度以及第一液流寬度，第二長度以及第一液流寬度定義一長寬比，此長寬比使得經加壓的培養基沿著第一入口連接通道逐漸變細。流體閥包含第一凹槽，第一凹槽在流體閥內沿著第二長度延伸，以允許經加壓的培養基以實質上均勻的流速沿著第二長度流動。

**【0009】** 為了讓本揭露之特徵、或優點能更明顯易懂，下文特舉出較佳實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

**【圖式簡單說明】**

**【0010】** 藉由參考所附圖式閱讀以下詳細的描述以及示例，可以更充分地理解本揭露，其中：

第1A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的示意圖；

第1B圖顯示根據本揭露一些實施例中的第1A圖的區域A的放大示意圖；

第2A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的示意圖；

第2B圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的側視示意圖；

第3A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的示意圖；

第3B圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的側視示意圖；

第4A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的部分的示意圖；

第4B圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的部分的示意圖；

第5A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的操作示意圖；

第5B圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的操作示意圖；

第6A圖至第6C圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果；

第7圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置中之細胞球體形成的示意圖；

第8A圖至第8D圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果；

第9A圖至第9D圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。

### 【實施方式】

【0011】 以下針對本揭露的細胞培養裝置的結構作詳細說明。以下的詳細描述中，為了解釋的目的，闡述許多具體細節以及實施例以便提供對本揭露的透徹理解。以下所述特定的元件及排列方式係為了清楚描述本揭露一些實施例。然而，可理解的是，示例性的實施例僅用以說明為目的，且發明的概念可以以各種形式體現而不限於那些示例性的實施例。此外，在不同實施例中可能使用相似及/或對應的符號以標示相似及/或對應的元件，以清楚地描述本揭露的內容。然而，這些類似及/或對應的標號的使用不代表所討論之不同實施例及/或結構之間具有任何關連性。

【0012】 示例性的實施例的敘述應配合圖式一併理解，本揭露之圖式亦被視為揭露說明之一部分。應理解的是，本揭露之圖式並未按照比例繪製，事實上，可能任意的放大或縮小元件的尺寸以便清楚表現出本揭露的特徵。此外，在實施例中，可能使用相對性用語，例如「較低」或「底部」或「較高」或「頂部」，以描述圖式的一個元件對於另一元件的相對關係。應可理解的是，如果將圖式的裝置翻轉使其上下顛倒，則所敘述在「較低」側的元件將會成為在「較高」側的元件。

【0013】 應理解的是，雖然在此可使用用語「第一」、「第

二」、「第三」等來敘述各種元件、組件或部分，這些元件、組件或部分不應被這些用語限定。這些用語僅是用來區別不同的元件、組件或部分。因此，以下討論的第一元件、組件或部分可在不偏離本揭露之教示的情況下被稱為第二元件、組件或部分。

**【0014】** 於文中，「約」以及「實質上(substantially)」等用語通常表示在一給定值或範圍的10%內，或5%內、或3%之內、或2%之內、或1%之內、或0.5%之內。在此給定的數量為大約的數量，亦即在沒有特定說明「約」以及「實質上」的情況下，仍可隱含「約」以及「實質上」之含義。再者，用語「範圍介於第一數值至第二數值之間」、「範圍自第一數值至第二數值之間」表示所述範圍包含第一數值、第二數值以及它們之間的其它數值。

**【0015】** 除非另外定義，在此使用的全部用語(包含技術及科學用語)具有與本揭露所屬技術領域的技術人員通常理解的相同涵義。能理解的是，這些用語例如在通常使用的字典中定義用語，應被解讀成具有與相關技術及本揭露的背景或上下文一致的意思，而不應以一理想化或過度正式的方式解讀，除非在本揭露實施例有特別定義。

**【0016】** 根據本揭露的一些實施例，提供一種可以培養三維球體細胞或類器官細胞的細胞培養裝置。細胞培養裝置使用持續流動的培養基以提供細胞球體或類器官細胞可以生長的仿生微環境。根據本揭露的一些實施例，可以調節培養基的流速或者可以提供一種類型以上的培養基，使得細胞可以穩定地生長，並且生長的細胞

球體或類器官細胞的功能與體內真實的生理狀態非常相似。

【0017】 第1A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置10的示意圖。應理解的是，根據本揭露的一些實施例，可添加額外特徵於以下所述之細胞培養裝置10。在另一些實施例中，以下所述細胞培養裝置10的部份特徵可以被取代或省略。

【0018】 如第1A圖所示，細胞培養裝置10包含至少一腔室102、第一入口通道202以及出口通道206。第一入口通道202以及出口通道206連接至腔室102。具體而言，根據一些實施例，第一入口通道202位於腔室102的下方，且位於低於出口通道206的位置。此外，細胞培養裝置10包含第一入口連接通道204，其連接腔室102的底部與第一入口通道202。第一入口連接通道204設置於腔室102與第一入口通道202之間。根據一些實施例，細胞培養裝置10可進一步包含出口連接通道208，其連接腔室102的側表面102s與出口通道206。關於腔室102、第一入口通道202、第一入口連接通道204、出口通道206以及出口連接通道208的詳細位置配置將於下文說明。

【0019】 此外，細胞培養裝置10可包含多個細胞培養單元100U，細胞培養單元100U可包含一個腔室102、一個第一入口連接通道204、一個出口連接通道208以及第一入口通道202以及出口通道206的一部分。然而，應理解的是，細胞培養單元100U的數量不限於圖式中所示者，根據一些實施例，細胞培養裝置10可具有1

至99個細胞培養單元100U，換言之，可以具有1至99個腔室102。細胞培養單元100U的數量可以根據需求進行調整。

【0020】第1B圖顯示根據本揭露一些實施例中的第1A圖的區域A的放大示意圖。如第1B圖所示，第一入口連接通道204將第一入口通道202連接至腔室102。根據一些實施例，第一入口連接通道204與第一入口通道202以及腔室102直接接觸。根據一些實施例，培養基(於圖式中以箭頭標示)從第一入口通道202通過第一入口連接通道204流至腔室102。亦即，根據一些實施例，培養基可以從細胞培養裝置10的底部朝向頂部的方向流動。

【0021】具體而言，如第1B圖所示，第一入口連接通道204包含流體閥204V，流體閥204V用於將經加壓的培養基(pressurized medium)從第一入口通道202選擇性地導向腔室102。根據一些實施例，第一入口連接通道204可進一步包含主體部分204M，主體部分204M連接至第一入口通道202。根據一些實施例，主體部分204M設置於流體閥204V的下方。根據一些實施例，主體部分204M設置於流體閥204V與第一入口通道202之間。

【0022】此外，第一入口連接通道204具有第一長度L1，流體閥204V具有第二長度L2以及第一液流寬度(hydraulic width) $\phi 1$ ，第二長度L2以及第一液流寬度 $\phi 1$ 定義一長寬比( $\phi 1$ )，此長寬比使得經加壓的培養基沿著第一入口連接通道204逐漸變細(taper)。根據一些實施例，第一長度L1大於第二長度L2。根據一些實施例，第一液流寬度 $\phi 1$ 的範圍介於0.4毫米(mm)至1.6mm之

間，例如，0.8 mm。然而，應理解的是，在不同的實施例中，可以根據細胞球體或類器官細胞欲生長的尺寸而調整第一液流寬度 $\phi 1$ 的值。如第1B圖所示，根據一些實施例，流體閥204V的頂表面204Vt(或腔室102的底部)可以作為細胞聚集區CA。根據一些實施例，流體閥204V的第二長度L2可大於0.2毫米(mm)，並且此範圍不影響流場(flow field)。應注意的是，若第二長度L2過短(例如，短於0.2 mm)，則形成裝置的製程難度將會增加。

【0023】此外，應理解的是，根據本揭露實施例，用語「液流寬度(hydraulic width)」與用語「液流直徑(hydraulic diameter)」實質上具有相同意義，可以相互替換使用。

【0024】特別地，流體閥204V包含第一凹槽204R<sub>1</sub>，第一凹槽204R<sub>1</sub>在流體閥204V內沿著第二長度L2的方向延伸。由於僅一部分的培養基可以通過第一凹槽204R<sub>1</sub>流至腔室102，而阻擋其它部分的培養基流至腔室102，因此培養基被加壓並且從主體部分204M至流體閥204V為逐漸變細的。藉由此種配置，第一凹槽204R<sub>1</sub>允許經加壓的培養基以實質上均勻的流速沿著第二長度L2流動。再者，如第1B圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置10進一步包含第二凹槽204R<sub>2</sub>，且第一凹槽204R<sub>1</sub>與第二凹槽204R<sub>2</sub>之間間隔第一液流寬度 $\phi 1$ 。此外，應理解的是，第二凹槽204R<sub>2</sub>可具有與第一凹槽204R<sub>1</sub>相同或相似的配置以及特徵，因此，以下對於第一凹槽204R<sub>1</sub>的描述亦適用於第二凹槽204R<sub>2</sub>。

【0025】 如第1B圖所示，第一入口通道202具有第二液流寬度 $\phi_2$ ，並且第一入口連接通道204的主體部分204M具有第三液流寬度 $\phi_3$ 。根據一些實施例，第二液流寬度 $\phi_2$ 以及第三液流寬度 $\phi_3$ 的比例可以大於3：1。根據一些實施例，主體部分204M以及第一入口通道202形成T形接頭(T-junction)構造。特別地，第一入口通道202利用單一鞘流(single sheath-flow)建立流體動量，以通過T形接頭輸送培養基，其中形成慣性力(inertial force)以將培養基向上推至流體閥204V。換言之，培養基的流動方向於主體部分204M中改變且穩定。

【0026】 承前述，流體閥204V包含沿著第二長度L2的方向延伸的第一凹槽204R<sub>1</sub>，此外，第一凹槽204R<sub>1</sub>具有第四液流寬度 $\phi_4$ 。根據一些實施例，第三液流寬度 $\phi_3$ 以及第四液流寬度 $\phi_4$ 的比例可以大於或等於10：1。根據一些實施例，第三液流寬度 $\phi_3$ 需不等於第四液流寬度 $\phi_4$ 。根據一些實施例，第三液流寬度 $\phi_3$ 需大於第四液流寬度 $\phi_4$ 。根據一些實施例，藉此可以使細胞穩定生長，同時亦可以使培養基維持接受恆定的刺激，以更穩定地控制培養基的輸送，從而減少對細胞完整性的拉扯，並且增加培養基中細胞之間的相互作用。流體閥204V亦可提供另一鞘流以建立流體動量以輸送培養基。此外，流體閥204V與主體部分204M之間的相互作用以及它們之間的體積交換偏壓(bias)，形成渦流(turbulence)於細胞群聚(aggregation)以及結塊(agglomeration)中。根據一些實施例，培

養基從第一入口通道202通過第一入口連接通道204流至腔室102，以允許渦流形成於培養基中。

【0027】 根據一些實施例，第一凹槽204R<sub>1</sub>的第四液流寬度 $\phi_4$ 的範圍可介於0.05mm至0.15mm之間。根據一些實施例，第四液流寬度 $\phi_4$ 指的是第一凹槽204R<sub>1</sub>的平均寬度。應注意的是，應適當地控制第四液流寬度 $\phi_4$ 的範圍，以使其不影響培養基的流場分佈，若第四液流寬度 $\phi_4$ 過寬，則與第四液流寬度 $\phi_4$ 被設定在前述的範圍內的情況相比，為了達到適當的培養基濃度則需要相應地增加培養基的排放量。

【0028】 此外，根據一些實施例，第一凹槽204R<sub>1</sub>具有剖面形狀，並且剖面形狀可為彎月形(meniscus)、弧形、圓形、多邊形、彎曲形或扇形。

【0029】 再者，主體部分204M具有第三長度L3。根據一些實施例，主體部分204M的第三長度L3大於第三液流寬度 $\phi_3$ 。應注意的是，若第三長度L3小於第三液流寬度 $\phi_3$ ，則流場可能不均勻並且可能於主體部分204M造成亂流。

【0030】 如第1B圖所示，腔室102連接至流體閥204V。根據一些實施例，腔室102可具有漸縮輪廓(tapered profile)、沉頭輪廓(countersunk profile)或橢圓形輪廓。具體而言，在腔室102的側表面102s與流體閥204V的側表面204s之間可以存在夾角 $\theta$ 。根據一些實施例，夾角 $\theta$ 可為腔室102的斜度，夾角 $\theta$ 的範圍可為3度至30度之間。

【0031】 具體而言，根據一些實施例，由於腔室102的輪廓，可以短暫地於腔室102的底部產生渦流。根據一些實施例，可以藉由調節夾角 $\theta$ 以增強與補充渦流。腔室102中的渦流可以保持並且富集通過流體閥204V輸送的培養基，以進行細胞聚集以及堆積以形成細胞球體。

【0032】 接著，請參照第2A圖，第2A圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置20的示意圖。應理解的是，應理解的是，後文中與前文相同或相似的組件或元件將以相同或相似之標號表示，其材料與功能皆與前文所述相同或相似，故此部份於後文中將不再贅述。

【0033】 如第2A圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置20進一步包含第二入口通道210，並且第二入口通道210連接至腔室102的側表面102s。根據一些實施例，第二入口通道210可位於第一入口通道202上方。根據一些實施例，第一入口通道202以及第二入口通道210實質上可為彼此平行的。根據一些實施例，第一入口通道202以及第二入口通道210可用於提供相同種類或不同種類的培養基。

【0034】 請參照第2B圖，第2B圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置20的側視示意圖。如第2B圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置20進一步包含第二入口連接通道212以及出口連接通道208，第二入口連接通道212連接至第二入口通道210，且出口連接通道208連接至出口通道206。具體而言，根據一些實施

例，第二入口連接通道212可連接於第二入口通道210與腔室102之間，而出口連接通道208可連接於出口通道206與腔室102之間。

【0035】 根據一些實施例，第一入口連接通道204可位於低於第二入口連接通道212的位置，而出口連接通道208可位於高於第二入口通道210的位置，亦即，培養基可從腔室102的底部朝向頂部的方向流動。根據一些實施例，第二入口通道210可位於低於出口通道206的位置。根據一些實施例，第一入口通道202可設置於腔室102的正下方。亦即，根據一些實施例，培養基可從腔室102的底部朝向頂部的方向流動。於此種配置中，細胞可以在具有穩定流速的環境中生長，並且生長的細胞球體或類器官細胞的功能類似於體內的真實生理狀態。

【0036】 再者，如第2B圖所示，根據一些實施例，第二入口通道210以及出口通道206可設置於腔室102的相對兩側。承前述，腔室102可具有漸縮輪廓。根據一些實施例，腔室102的頂部的寬度 $W_1$ 可大於腔室102的底部的寬度 $W_2$ 。此外，根據一些實施例，腔室102可進一步包含塗層(未繪示)，塗層可位於腔室102的側表面上(例如，內側表面)，且塗層可為疏水性(hydrophobic)或帶正電的。

【0037】 此外，根據一些實施例，出口通道206可以被配置於腔體(cavity)206c中。根據一些實施例，出口通道206可位於腔體206c的底部。

【0038】 接著，請參照第3A圖以及第3B圖，第3A圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置20的示意圖，第3B圖顯示

根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置20的側視示意圖。如第3A圖以及第3B圖所示，根據一些實施例，腔室102、第一入口通道202、第二入口通道210以及出口通道206被配置於基座BS中。根據一些實施例，基座BS可包含接合部(例如，於基座BS的側表面上的第一入口通道202、第二入口通道210以及出口通道206的突出部分)，並且接合部可以連接至另一個基座(例如，連接至基座BS的另一側表面上的第一入口通道202、第二入口通道210以及出口通道206的凹陷部分)。

【0039】 根據一些實施例，基座BS的材料可包含聚苯乙烯(polystyrene, PS)、聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA)、樹脂、其它合適的材料或前述之組合。根據一些實施例，可藉由三維印刷製程或其它合適的製程形成具有上述元件(第一入口通道202、第二入口通道210以及出口通道206等)的基座BS。

【0040】 請參照第4A圖，第4A圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置30的部分的示意圖。應理解的是，為了清楚說明，第4A圖僅繪示出腔室102、第一入口通道202以及第一入口連接通道204。根據一些實施例，腔室102可具有沉頭輪廓(countersunk profile)。具體而言，腔室102的底部可具有平坦區域，且側表面102s可為傾斜的(tilted)，並且，腔室102的頂部的寬度 $W_1$ 可大於腔室102的底部的寬度 $W_2$ 。

【0041】請參照第4B圖，第4B圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置40的部分的示意圖。應該理解的是，為了清楚說明，第4B圖僅繪示出腔室102、第一入口通道202以及第一入口連接通道204。根據一些實施例，腔室102可具有橢圓形輪廓。具體而言，側表面102s可為彎曲的，並且，腔室102的頂部的寬度 $W_1$ 可以大於或等於腔室102的底部的寬度 $W_2$ 。

【0042】請參照第5A圖，第5A圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的操作示意圖。如第5A圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置進一步包含至少一培養基供應器302，且培養基供應器302連接至第一入口通道202。根據一些實施例，培養基供應器302可以約1微升/小時至約200毫升/小時的流速提供培養基。應注意的是，應適當地控制培養基的流速，以建立一致的仿生微環境。此外，根據一些實施例，培養基供應器302的泵壓力(pump pressure)的範圍可介於約50pa至約12000pa之間。

【0043】此外，根據一些實施例，細胞培養裝置進一步包含廢液收集器304，且廢液收集器304連接至出口通道206。廢液收集器304可以將來自細胞群聚(aggregation)以及結塊(agglomeration)的殘餘物輸出細胞培養裝置。

【0044】具體而言，如第5A圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置的操作過程可包含以下階段：培養基供應器302提供培養基至第一入口通道202；部分的培養基流至第一入口連接通道204的主體部分204M，而部分的培養基流至其它細胞培養單元100U；

流至主體部分204M的部分的培養基流至第一入口連接通道204的流體閥204V中，接著流至腔室102；培養基從腔室102流至出口通道206，接著流至廢液收集器304。

【0045】請參照第5B圖，第5B圖顯示根據本揭露另一些實施例中的細胞培養裝置的操作示意圖。如第5B圖所示，根據一些實施例，細胞培養裝置包含多於一個的培養基供應器302。具體而言，根據一些實施例，一培養基供應器302連接至第一入口通道202，而另一培養基供應器302連接至第二入口通道210。然而，根據另一些實施例，第一入口通道202以及第二入口通道210可以連接至相同的培養基供應器302。根據一些實施例，連接至第一入口通道202以及第二入口通道210的培養基供應器302可提供相同種類或不同種類的培養基。此外，根據一些實施例，連接至第一入口通道202以及第二入口通道210的培養基供應器302可同時或不同時地提供相同種類或不同種類的培養基至腔室102。例如，根據一些實施例，連接至第一入口通道202以及第二入口通道210的培養基供應器302可交替地(alternately)提供培養基。

【0046】具體而言，根據一些實施例，細胞培養裝置的操作過程可包含以下階段：培養基供應器302提供培養基至第一入口通道202；部分的培養基流至第一入口連接通道204的主體部分204M，而部分的培養基流至其它細胞培養單元100U；流至主體部分204M的部分的培養基流至第一入口連接通道204的流體閥204V中，接著流至腔室102；接著，培養基從腔室102流至出口通道206，

接著流至廢液收集器304。此外，細胞培養裝置的操作過程亦可進一步包含以下階段：另一培養基供應器302提供培養基至第二入口通道210；培養基從第二入口通道210通過第二入口連接通道212，接著流至腔室102；以及培養基從腔室102流至出口通道206，接著流至廢液收集器304。於此實施例中，由不同培養基供應器302提供的培養基可於腔室102中混合，使細胞得以於一種以上的培養基中生長。

**【0047】** 接著，請參照第6A圖至第6C圖，第6A圖至第6C圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置10的流體動力學模擬(hydrodynamic simulation)結果。第6A圖為使用2400微升/小時的培養基流速以及50pa的泵壓力所獲得的流體動力學模擬結果。第6B圖為使用24000微升/小時的培養基流速以及4800pa的泵壓力所獲得的流體動力學模擬結果。第6C圖為使用36000微升/小時的培養基流速以及10132pa的泵壓力所獲得的流體動力學模擬結果。

**【0048】** 根據第6A圖至第6C圖的結果，可知細胞培養裝置10可以提供實質上具有均勻流速的流場，並且可以建立一致的仿生微環境。

**【0049】** 接著，請參照第7圖，第7圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置中之細胞球體形成的示意圖。如第7圖所示，根據一些實施例，在細胞培養裝置中培養的細胞會在腔室的底部聚集以形成細胞球體(圖式中以圓圈標示處)。

【0050】 接著，請參照8A圖至第8D圖，第8A圖至第8D圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第8A圖顯示第一液流寬度 $\phi 1$ 為0.4mm的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第8B圖顯示第一液流寬度 $\phi 1$ 為0.8mm的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第8C圖顯示第一液流寬度 $\phi 1$ 為1.2mm的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第8D圖顯示第一液流寬度 $\phi 1$ 為1.6mm的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。

【0051】 根據第8A圖至第8D圖的結果，可知雖然於具有不同的第一液流寬度 $\phi 1$ 的細胞培養裝置中的流場為不同的，然而腔室中央區域的流速仍維持於低速範圍中，例如維持於1微升/分鐘至600微升/分鐘的範圍中。

【0052】 接著，請參照第9A圖至第9D圖，第9A圖至第9D圖顯示根據本揭露一些實施例中的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第9A圖顯示腔室的側表面與流體閥的側表面之夾角 $\theta$ 為3度的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第9B圖顯示腔室的側表面與流體閥的側表面之夾角 $\theta$ 為16度的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第9C圖顯示腔室的側表面與流體閥的側表面之夾角 $\theta$ 為22度的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。第9D圖顯示腔室的側表面與流體閥的側表面之夾角 $\theta$ 為28度的細胞培養裝置的流體動力學模擬結果。

【0053】 根據第9A圖至第9D圖的結果，可知中央的細胞聚集區的流場主要是藉由調節腔室中的流體流量進行控制。

【0054】 綜上所述，根據本揭露的一些實施例，所提供的細胞培養裝置可以培養三維球體細胞或類器官細胞，細胞培養裝置使用持續流動的培養基以提供細胞球體或類器官細胞可以生長的仿生微環境。根據本揭露的一些實施例，可以調節培養基的流速或者可以提供一種類型以上的培養基，使得細胞可以穩定地生長，並且生長的細胞球體或類器官細胞的功能與體內真實的生理狀態相當相似。因此，本揭露實施例提供的細胞培養裝置所形成的細胞球體或類器官細胞有利於細胞療法以及藥理學篩選試驗(pharmacologic screening test)等應用。

【0055】 雖然本揭露的實施例及其優點已揭露如上，然而，應理解的是，任何本發明所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離後附之申請專利範圍所界定之本揭露的精神以及範圍內，當可作更動、替代與潤飾。例如，本發明所屬技術領域中具有通常知識者能夠輕易地理解，本文描述的許多特徵、功能、過程以及材料可以在維持本揭露的範圍內的情況下進行改變。此外，本揭露之保護範圍並未侷限於說明書內所述特定實施例中的製程、機器、製造、物質組成、裝置、方法及步驟，任何本發明所屬技術領域中具有通常知識者可從本揭露揭示內容中理解現行或未來所發展出的製程、機器、製造、物質組成、裝置、方法及步驟，只要可以在此處所述實施例中實施大抵相同功能或獲得大抵相同結果皆可根據本揭露使用。因此，本揭露之保護範圍包含上述製程、機器、製造、物質組成、裝置、方法及步驟。

【符號說明】

【0056】

10、20、30、40:細胞培養裝置

100U:細胞培養單元

102:腔室

102s:側表面

202:第一入口通道

204:第一入口連接通道

204M:主體部分

204R<sub>1</sub>:第一凹槽

204R<sub>2</sub>:第二凹槽

204s:側表面

204V:流體閥

204Vt:頂表面

206:出口通道

206c:腔體

208:出口連接通道

210:第二入口通道

212:第二入口連接通道

302:培養基供應器

304:廢液收集器

A:區域

BS:基座

CA:細胞聚集區

$L_1$ :第一長度

$L_2$ :第二長度

$L_3$ :第三長度

$W_1$ 、 $W_2$ :寬度

$\phi 1$ :第一液流寬度

$\phi 2$ :第二液流寬度

$\phi 3$ :第三液流寬度

$\phi 4$ :第四液流寬度

$\theta$ :夾角

**【發明申請專利範圍】**

**【請求項1】** 一種細胞培養裝置，包括：

至少一腔室；

一第一入口通道；

一第一入口連接通道，具有一第一長度，其將該至少一腔室的底部連接至該第一入口通道，且該第一入口連接通道包括一流體閥，該流體閥用於將經加壓的一培養基從該第一入口通道選擇性地導向該至少一腔室；以及

一出口通道，連接至該至少一腔室；

其中該流體閥具有一第二長度以及一第一液流寬度，該第二長度以及該第一液流寬度定義一長寬比，該長寬比使得經加壓的該培養基沿著該第一入口連接通道逐漸變細；

且其中該流體閥包括一第一凹槽，該第一凹槽在該流體閥內沿著該第二長度延伸，以允許經加壓的該培養基以實質上均勻的流速沿著該第二長度流動。

**【請求項2】** 如請求項1所述之細胞培養裝置，更包括一第二入口通道，該第二入口通道連接至該至少一腔室的一側表面。

**【請求項3】** 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該第一入口通道位於低於該出口通道的位置。

**【請求項4】** 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該第一入口通道設置於該至少一腔室的正下方。

**【請求項5】** 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔

室的一頂部的寬度大於該至少一腔室的一底部的寬度。

【請求項6】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔室具有一漸縮輪廓、一沉頭輪廓或一橢圓形輪廓。

【請求項7】 如請求項1所述之細胞培養裝置，更包括至少一培養基供應器，該至少一培養基供應器連接至該第一入口通道。

【請求項8】 如請求項2所述之細胞培養裝置，其中該第二入口通道為於低於該出口通道的位置。

【請求項9】 如請求項2所述之細胞培養裝置，其中該第二入口通道以及該出口通道設置於該至少一腔室的相對兩側。

【請求項10】 如請求項2所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔室的該側表面為彎曲的。

【請求項11】 如請求項2所述之細胞培養裝置，更包括一第二入口連接通道以及一出口連接通道，該第二入口連接通道連接至該第二入口通道，且該出口連接通道連接至該出口通道，其中該第一入口連接通道位於低於該第二入口連接通道的位置，且該出口連接通道位於高於該第二入口通道的位置。

【請求項12】 如請求項2所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔室更包括一塗層，該塗層位於該側表面上，且該塗層為疏水性或帶正電的。

【請求項13】 如請求項2所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔室、該第一入口通道、該第二入口通道以及該出口通道被配置於一基座中，且該基座包括一接合部，該接合部連接至另一基座。

【請求項14】 如請求項2所述之細胞培養裝置，更包括至少一培養基供應器，該至少一培養基供應器連接至該第一入口通道以及該第二入口通道。

【請求項15】 如請求項14所述之細胞培養裝置，其中該第一入口通道以及該第二入口通道各自連接至該至少一培養基供應器，且連接至該第一入口通道以及該第二入口通道的該至少一培養基供應器提供相同種類或不同種類的培養基。

【請求項16】 如請求項15所述之細胞培養裝置，其中連接至該第一入口通道以及該第二入口通道的該至少一培養基供應器同時或不同時地提供相同種類或不同種類的培養基至該至少一腔室。

【請求項17】 如請求項14所述之細胞培養裝置，其中該至少一培養基供應器提供一培養基，該培養基從該第一入口通道通過該第一入口連接通道流至該至少一腔室，以允許渦流形成於該培養基中。

【請求項18】 如請求項14所述之細胞培養裝置，其中該至少一培養基供應器以1微升/小時至200毫升/小時的流速提供一培養基。

【請求項19】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該第一凹槽具有一剖面形狀，且該剖面形狀為一彎月形、一弧形、一圓形、一多邊形、一彎曲形或一扇形。

【請求項20】 如請求項1所述之細胞培養裝置，更包括一廢液收集器，該廢液收集器連接至該出口通道。

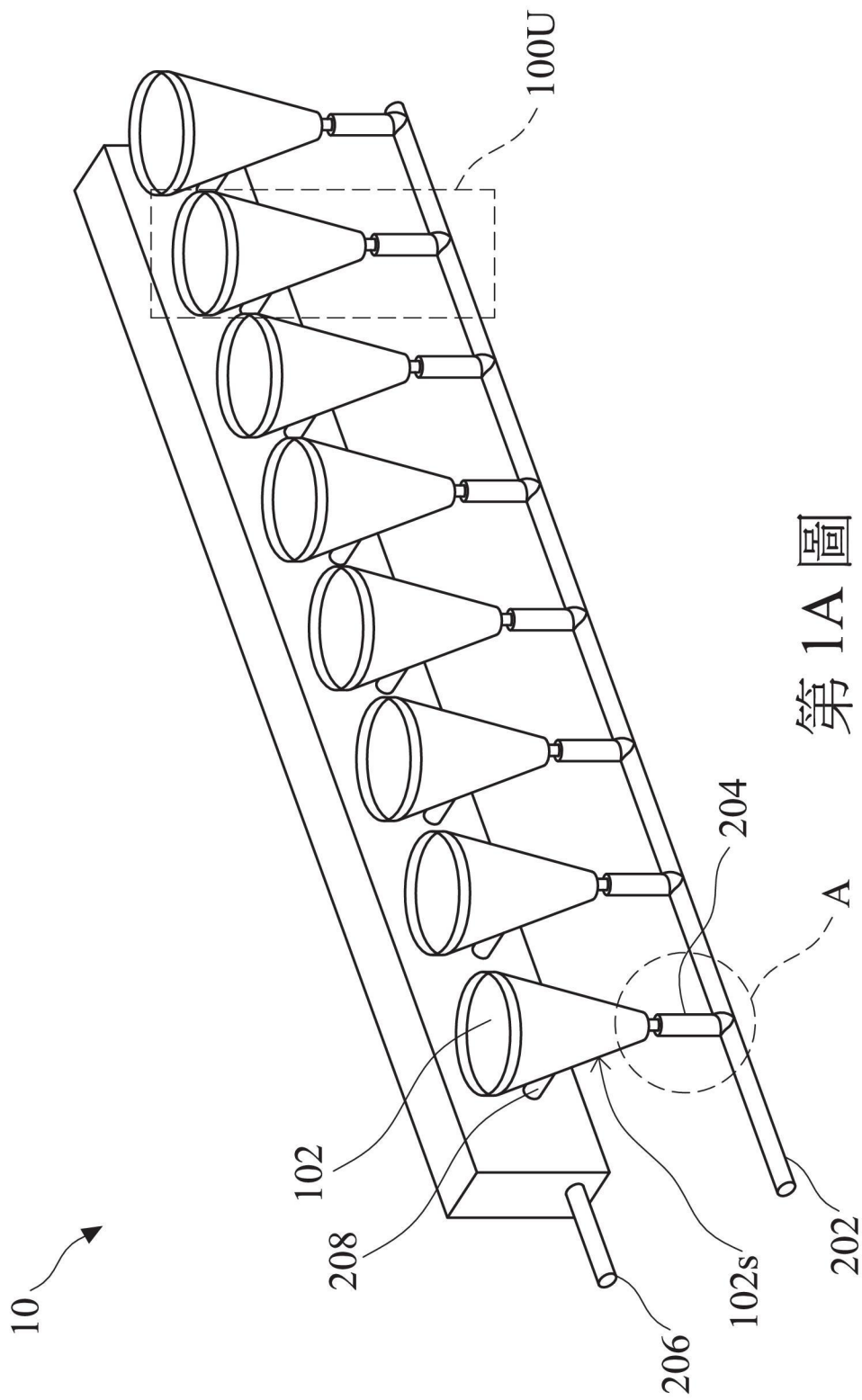
【請求項21】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該至少一腔室包括一細胞聚集區，且該細胞聚集區位於該流體閥的一頂表面。

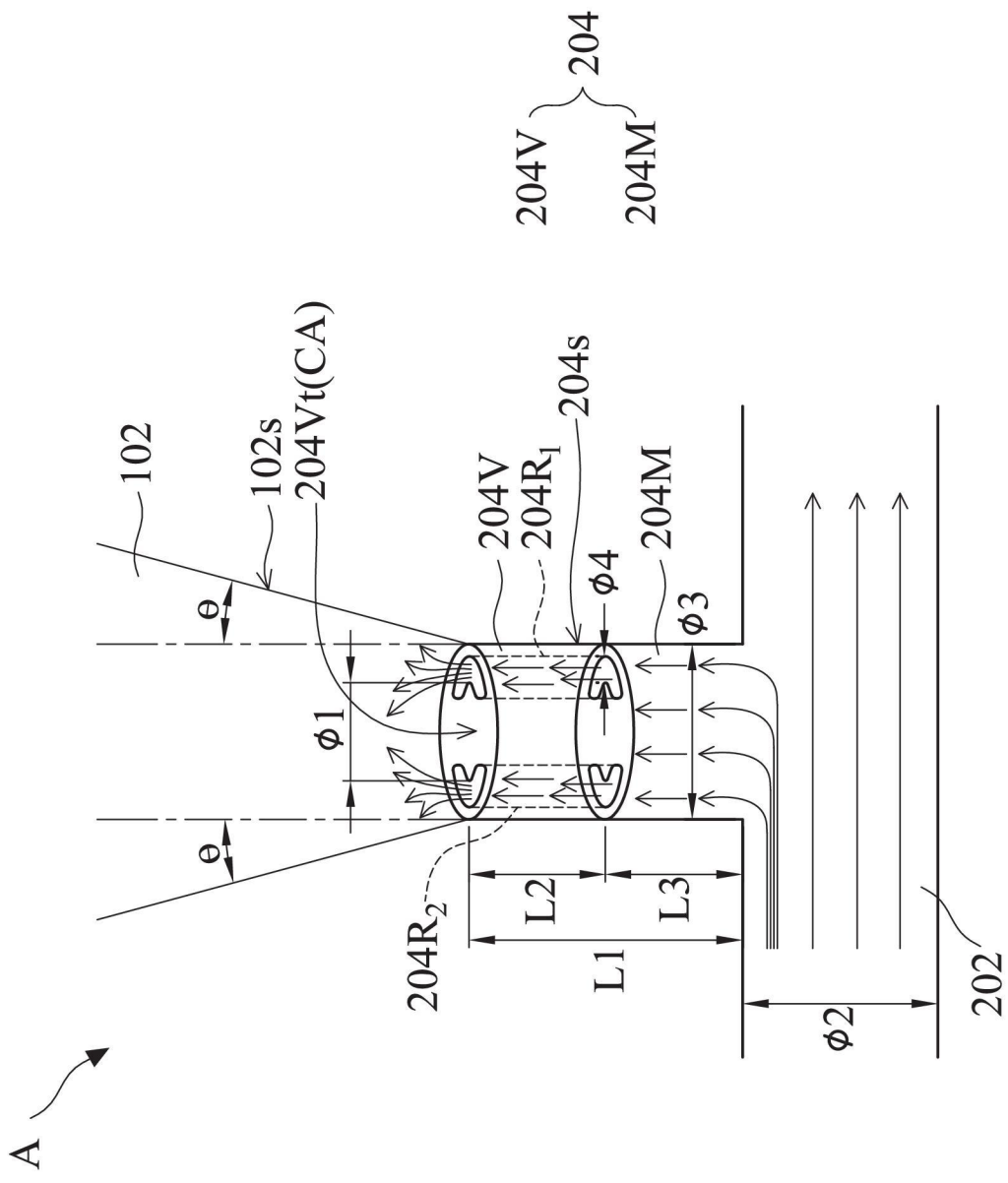
【請求項22】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該第一入口連接通道更包括一主體部分，該主體部分連接至該第一入口通道，其中該第一入口通道具有一第二液流寬度，該主體部分具有一第三液流寬度，且該第二液流寬度以及該第三液流寬度的比例大於3：1。

【請求項23】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該第一入口連接通道更包括一主體部分，該主體部分連接至該第一入口通道，其中該主體部分具有一第三液流寬度，該第一凹槽具有一第四液流寬度，且該第三液流寬度以及該第四液流寬度的比例大於或等於10：1。

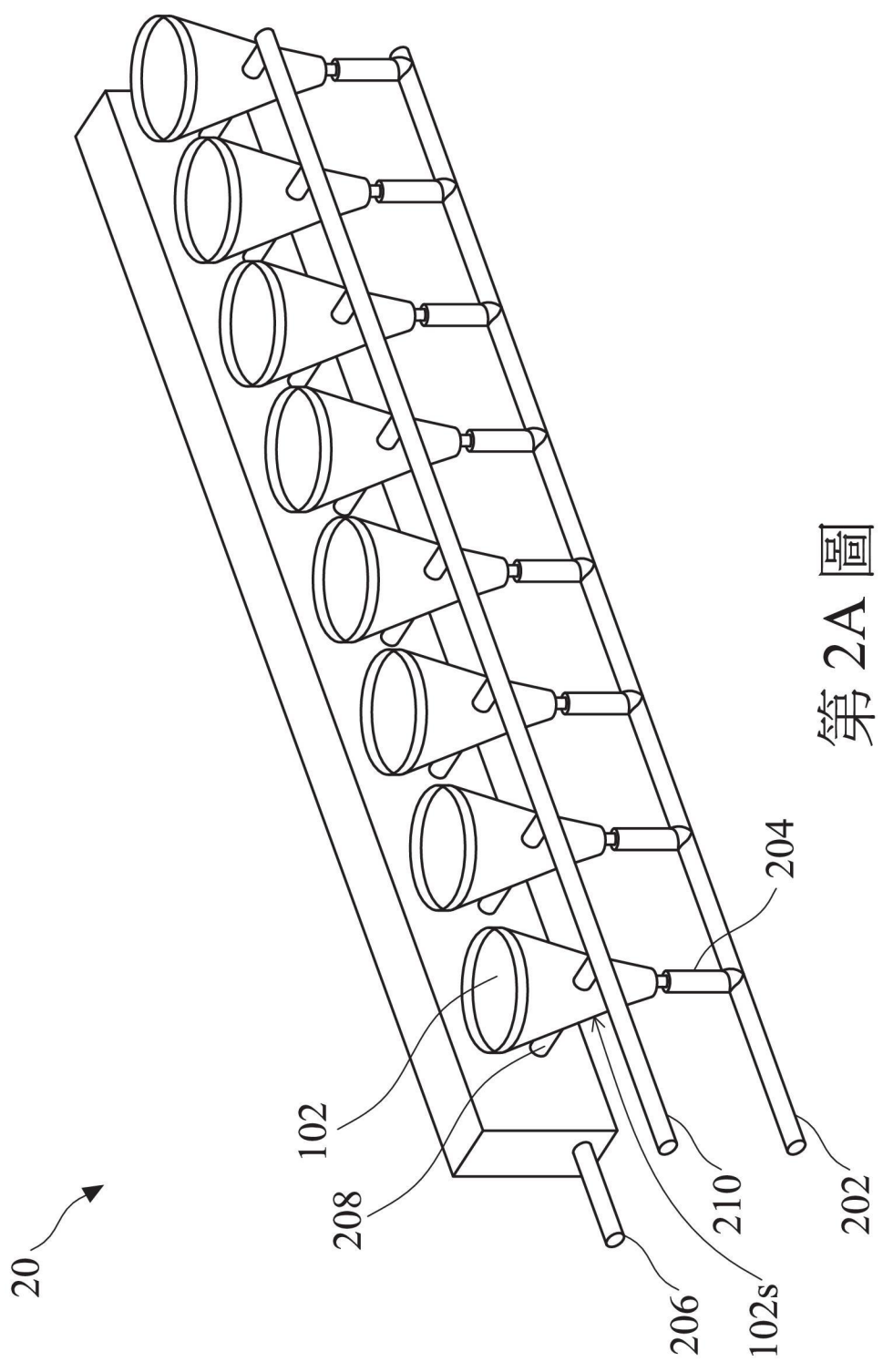
【請求項24】 如請求項1所述之細胞培養裝置，其中該流體閥更包括一第二凹槽，其中該第一凹槽以及該第二凹槽之間間隔該第一液流寬度。

【發明圖式】

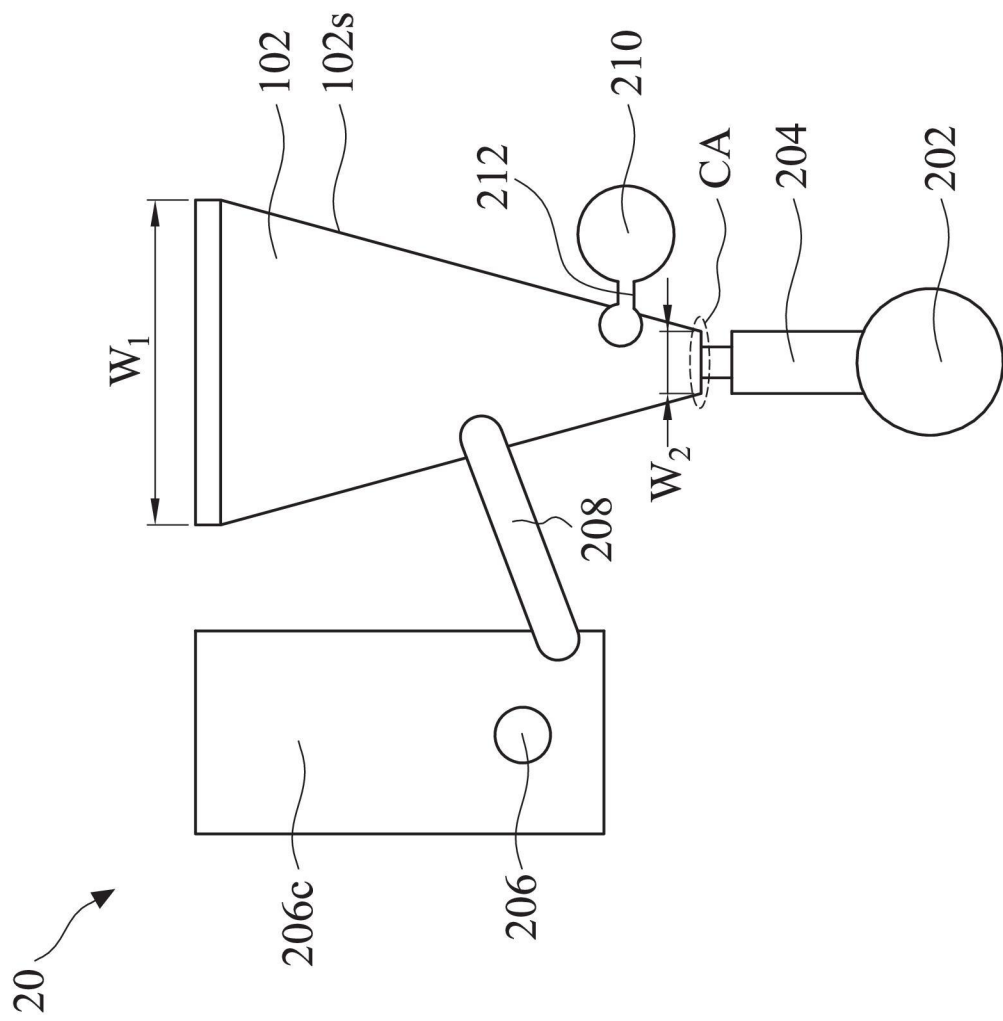




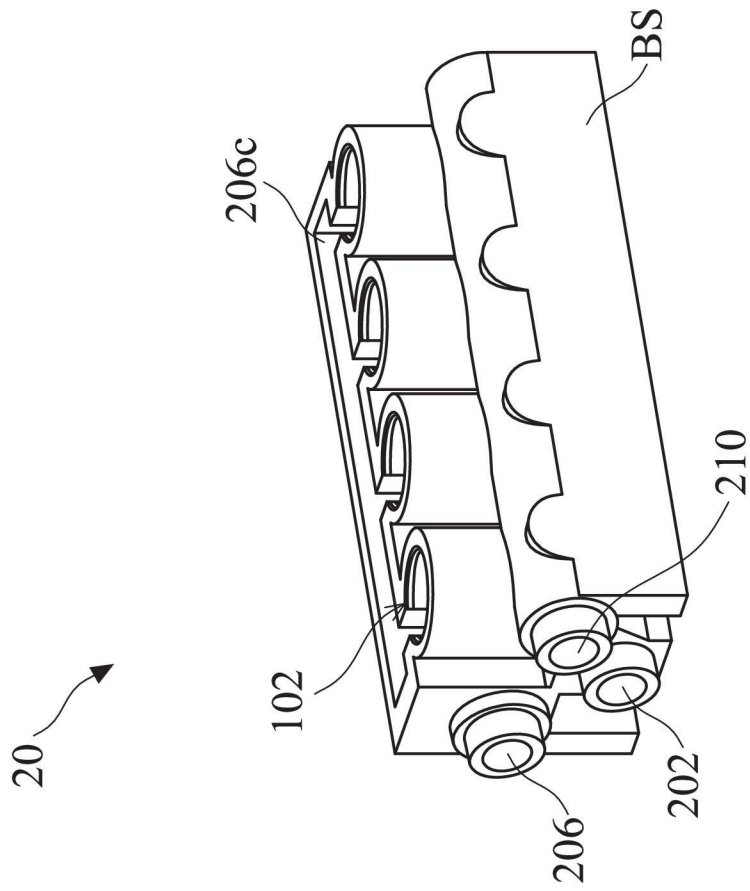
第 1B 圖



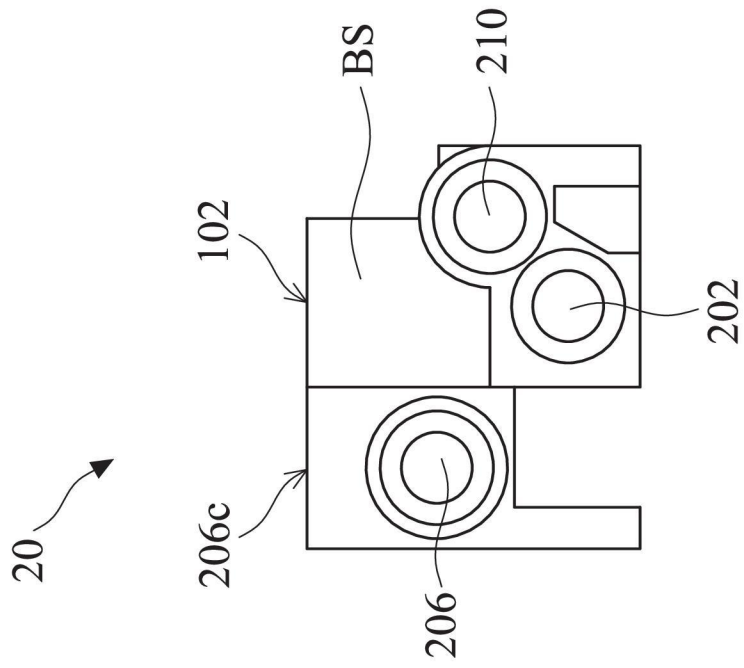
第 2A 圖



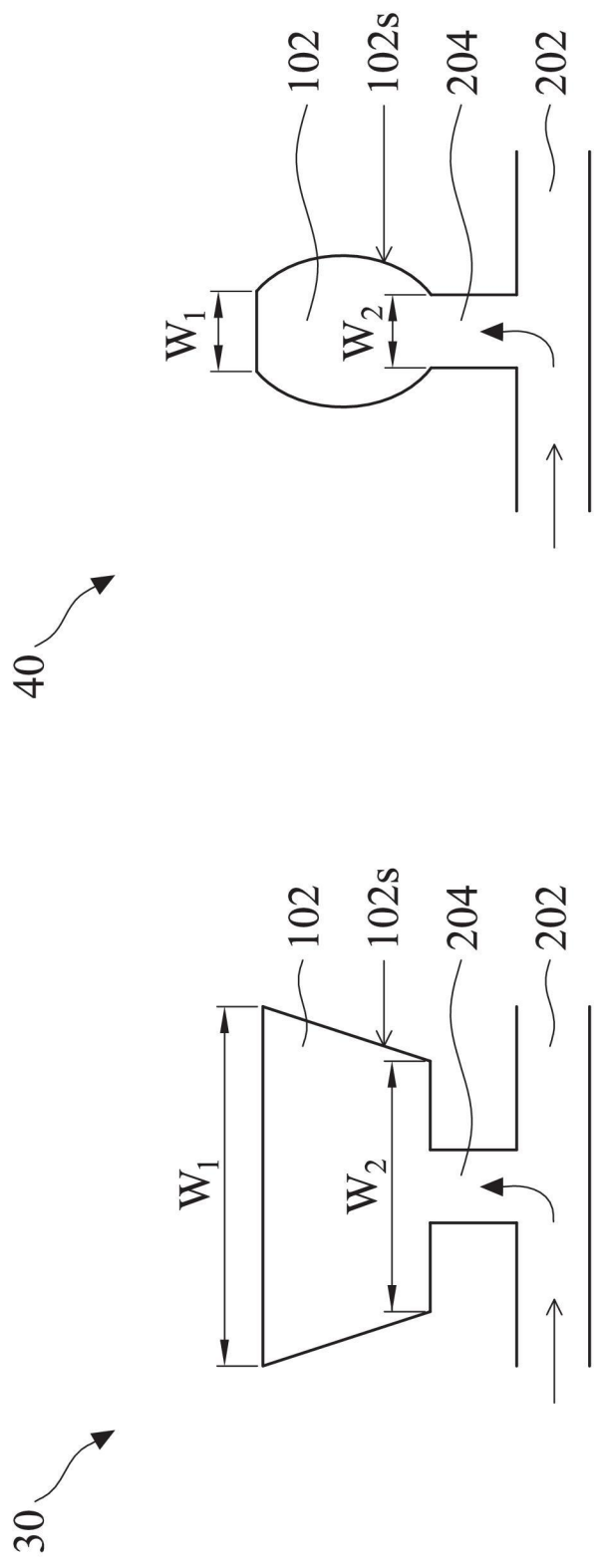
第 2B 圖



第3A圖

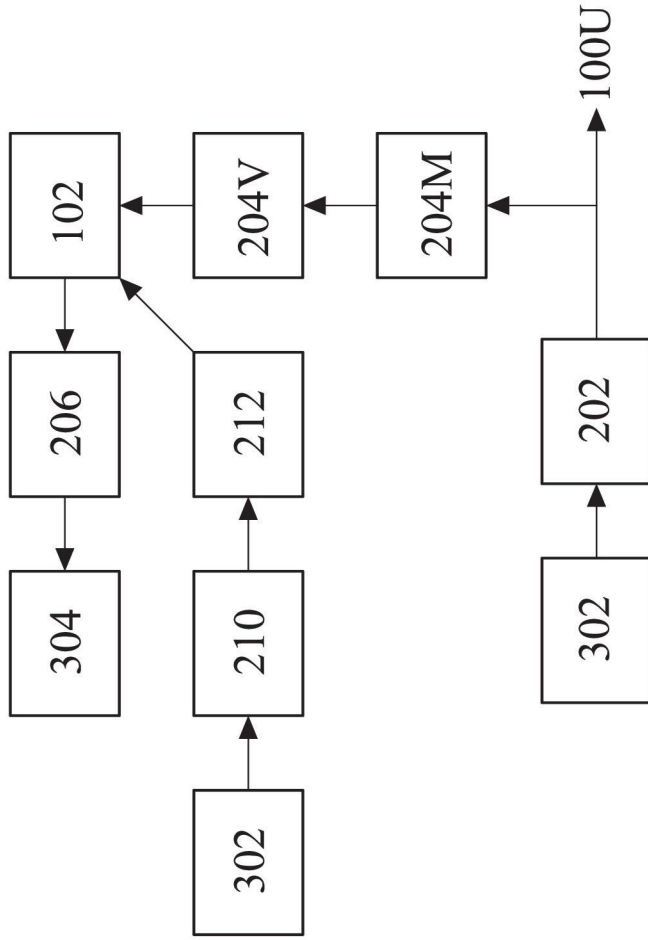


第3B圖

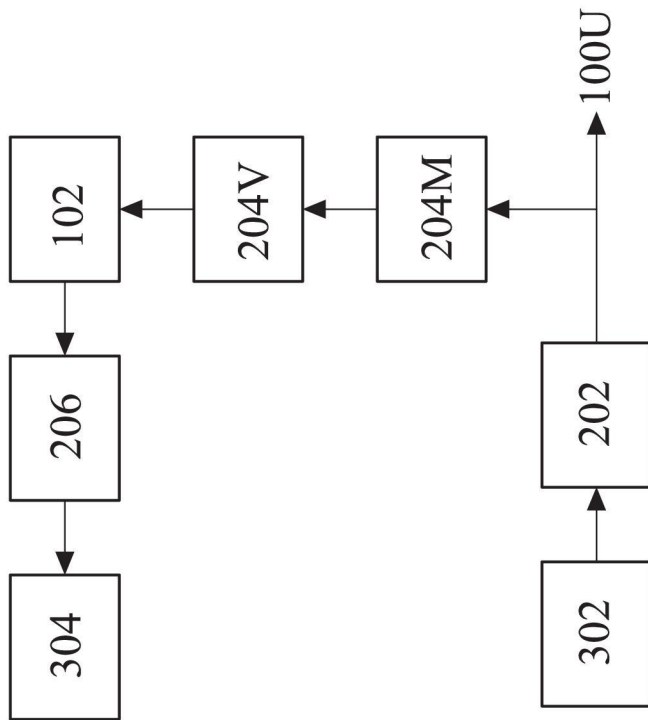


第4B圖

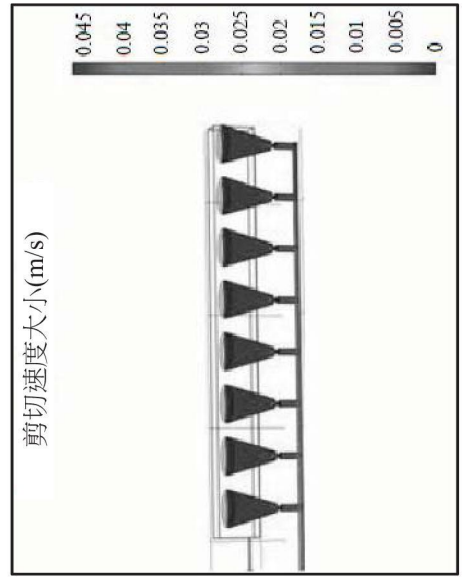
第4A圖



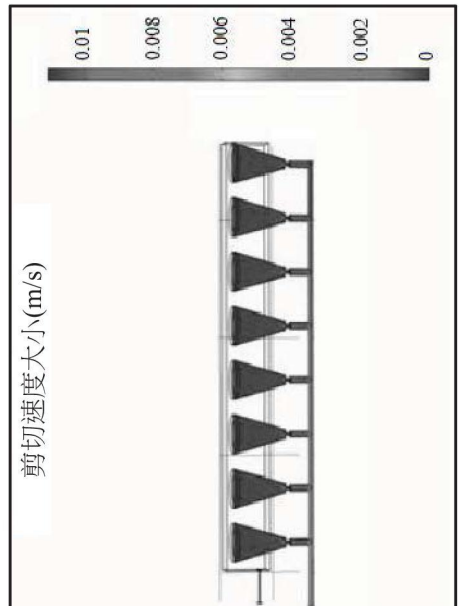
第 5B 圖



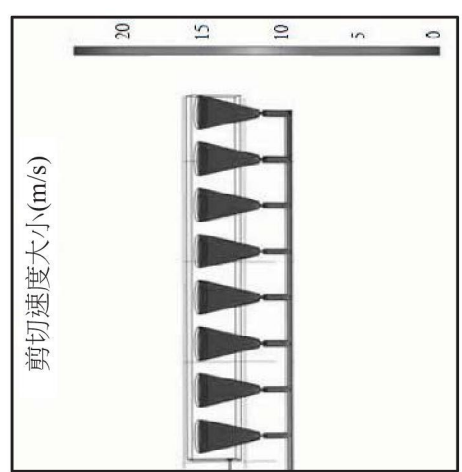
第 5A 圖



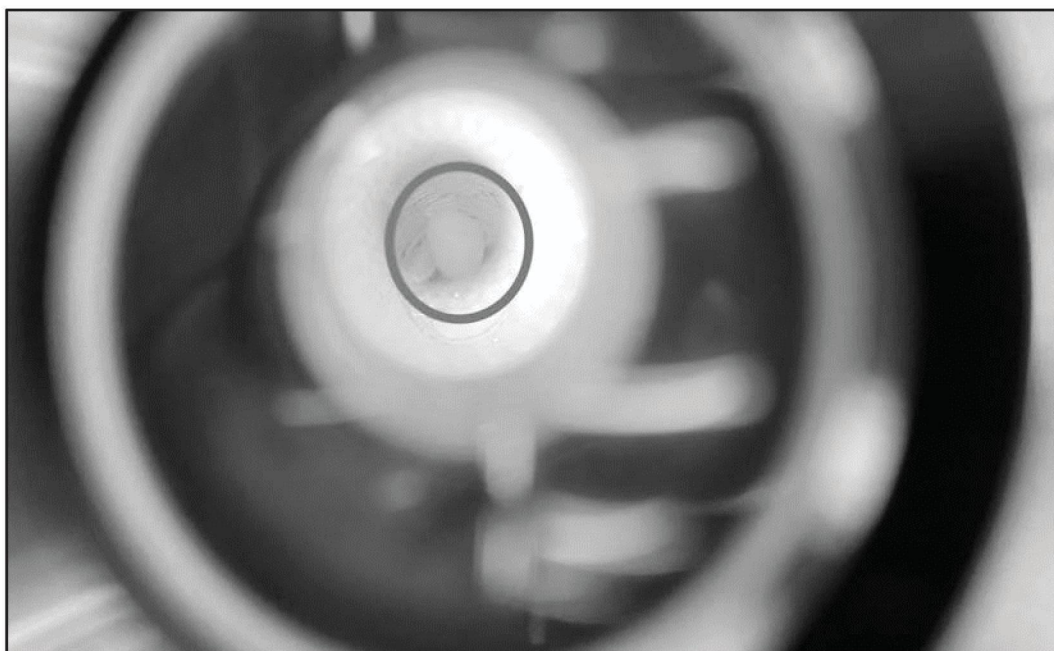
第6C圖



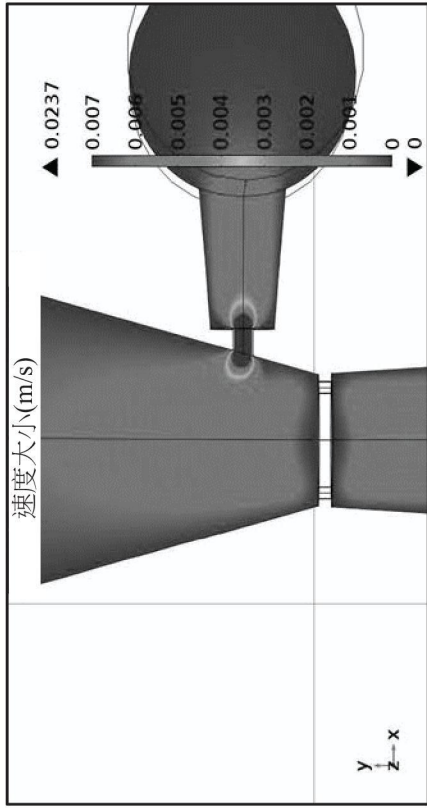
第6B圖



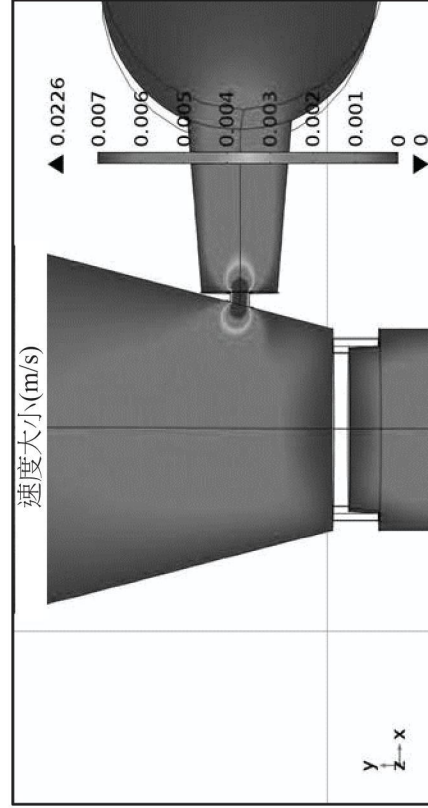
第6A圖



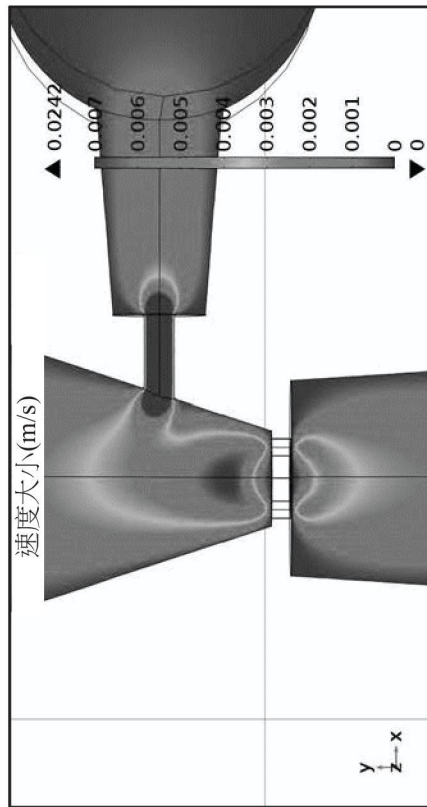
第7圖



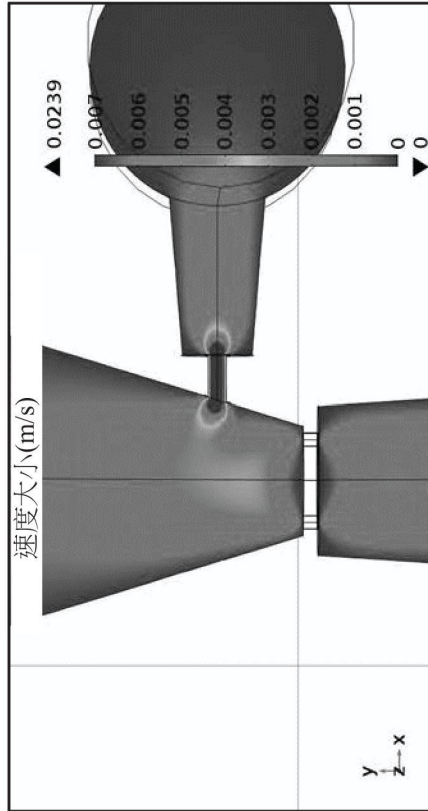
第8C圖



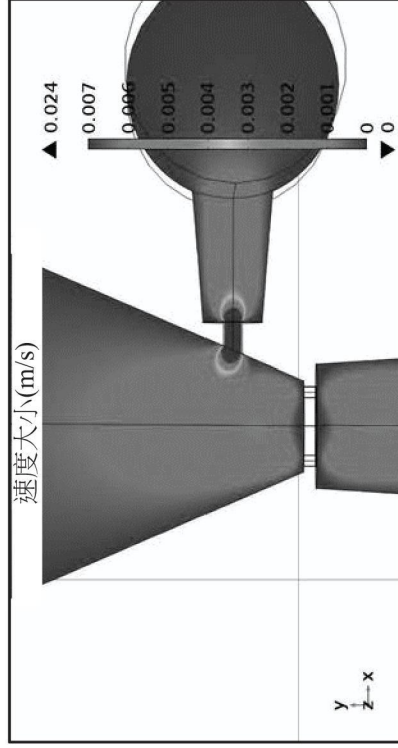
第8D圖



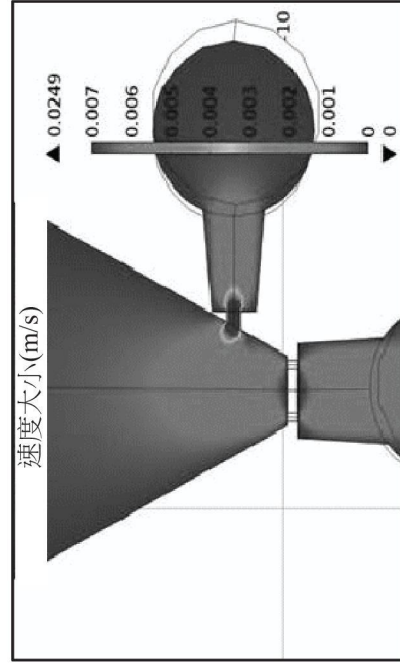
第8A圖



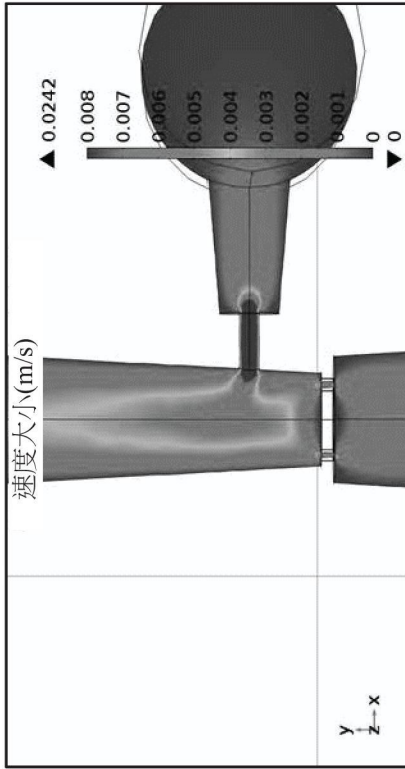
第8B圖



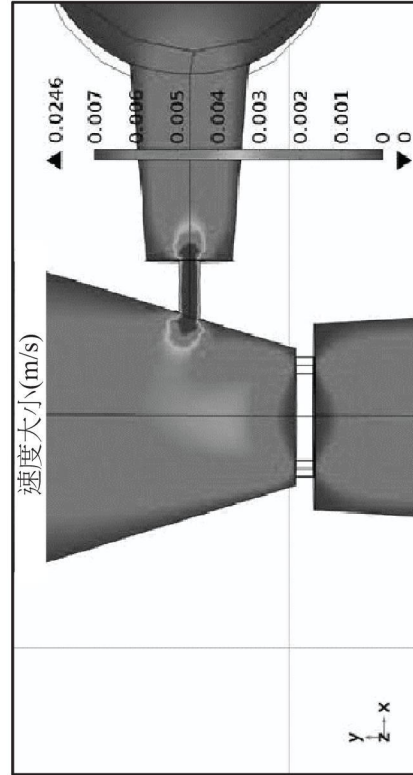
第9C圖



第9D圖



第9A圖



第9B圖