



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3728561 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C12M 3/06 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)
C12N 5/071 (2010.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2022.08.15

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.05.18

(86) European Application Nr. 18826368.5

(86) European Filing Date 2018.12.21

(87) The European Application's Publication Date 2020.10.28

(30) Priority 2017.12.22, EP, 17210375
2017.12.22, US, 201762609664 P

(84) Designated Contracting States: AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR

(73) Proprietor TissUse GmbH, Oudenarder Str. 16, 13347 Berlin, Tyskland

(72) Inventor MARX, Uwe, Markgrafenstraße 18/4, 15528 Spreehagen, Tyskland
RAMME, Anja, An der Fließwiese 5, 14052 Berlin, Tyskland

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **NOVEL MULTI-ORGAN-CHIPS ESTABLISHING DIFFERENTIATION OF IPSC-DERIVED CELLS INTO ORGAN EQUIVALENTS**

(56) References Cited:
WO-A1-2014/052835
WO-A2-2017/136462
ILKA MASCHMEYER ET AL: "A four-organ-chip for interconnected long-term co-culture of human intestine, liver, skin and kidney equivalents", LAB ON A CHIP, vol. 15, no. 12, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 2688-2699, XP055459923, ISSN: 1473-0197, DOI: 10.1039/C5LC00392J
FRANK SONNTAG ET AL: "Design and prototyping of a chip-based multi-micro-organoid culture system for substance testing, predictive to human (substance) exposure", JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, vol. 148, no. 1, 1 July 2010 (2010-07-01), pages 70-75, XP055185845, ISSN: 0168-1656, DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.02.001
JONATHAN SHEMESH ET AL: "Flow-induced stress on adherent cells in microfluidic devices", LAB ON A CHIP, vol. 15, no. 21, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 4114-4127, XP055485067, ISSN: 1473-0197, DOI: 10.1039/C5LC00633C
KYTTALA AIJA ET AL: "Genetic Variability Overrides the Impact of Parental Cell Type and Determines iPSC Differentiation Potential", STEM CELL REPORTS, vol. 6, no. 2, February 2016

(2016-02), pages 200-212, XP002779239,

R. BOOTH ET AL: "A multiple-channel, multiple-assay platform for characterization of full-range shear stress effects on vascular endothelial cells", LAB ON A CHIP, vol. 14, no. 11, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1880-1890, XP055485066, ISSN: 1473-0197, DOI: 10.1039/C3LC51304A

YUKI IMURA ET AL: "Micro Total Bioassay System for Ingested Substances: Assessment of Intestinal Absorption, Hepatic Metabolism, and Bioactivity", ANALYTICAL CHEMISTRY, vol. 82, no. 24, 15 December 2010 (2010-12-15), pages 9983-9988, XP055163485, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/ac100806x

YOSUKE K. KUROKAWA ET AL: "Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Endothelial Cells for Three-Dimensional Microphysiological Systems", TISSUE ENGINEERING. PART C, METHODS DEC 2008, vol. 23, no. 8, 1 August 2017 (2017-08-01) , pages 474-484, XP055485163, US ISSN: 1937-3384, DOI: 10.1089/ten.tec.2017.0133

GIOVANNI G GIOBBE ET AL: "Functional differentiation of human pluripotent stem cells on a chip", NATURE METHODS, vol. 12, no. 7, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 637-640, XP055328192, ISSN: 1548-7091, DOI: 10.1038/nmeth.3411

JACKSON G. DESTEFANO ET AL: "Effect of shear stress on iPSC-derived human brain microvascular endothelial cells (dhBMECs)", FLUIDS AND BARRIERS OF THE CNS, vol. 14, no. 1, 4 August 2017 (2017-08-04) , XP055485049, DOI: 10.1186/s12987-017-0068-z

MATERNE EVA-MARIA ET AL: "A multi-organ chip co-culture of neurospheres and liver equivalents for long-term substance testing", JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 205, 9 February 2015 (2015-02-09), pages 36-46, XP029240260, ISSN: 0168-1656, DOI: 10.1016/J.JBIOTEC.2015.02.002

AMOGH SIVARAPATNA ET AL: "Arterial specification of endothelial cells derived from human induced pluripotent stem cells in a biomimetic flow bioreactor", BIOMATERIALS., vol. 53, 1 June 2015 (2015-06-01), pages 621-633, XP055270220, GB ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.121

MASCHMEYER ILKA ET AL: "Chip-based human liver-intestine and liver-skin co-cultures - A first step toward systemic repeated dose substance tes", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 95, 6 April 2015 (2015-04-06), pages 77-87, XP029282584, ISSN: 0939-6411, DOI: 10.1016/J.EJPB.2015.03.002

OBI S ET AL: "Shear stress induces arterial differentiation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells", MICRO-NANOMECHATRONICS AND HUMAN SCIENCE, 2009. MHS 2009. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 9 November 2009 (2009-11-09), pages 650-655, XP031579353, ISBN: 978-1-4244-5094-7

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Mikrofluidanordning som omfatter:
(a) cellekulturavdelinger, der
5 (i) industert pluripotent stamcelle (iPSC)-deriverte hepatocyt-forløperceller;
(ii) iPSC-deriverte intestinale forløperceller;
(iii) iPSC-deriverte renale tubulære forløperceller; og
(iv) iPSC-deriverte nevronale forløperceller,
er separat deponert;
10 der de iPSC-deriverte forløpercellene ifølge (i), (ii), (iii) og (iv) er oppnådd fra en enkelt donor av iPSC som er oppnådd fra en enkelt type somatisk celle; og
(b) ytterligere omfatter en reservoaravdeling, som tjener til å tilsette næringsløsning til systemet.
- 15 2. Mikrofluidanordning som omfatter:
(a) cellekulturavdelinger, der
(i) industert pluripotent stamcelle (iPSC)-deriverte hepatocyt-organoider;
(ii) iPSC-deriverte intestinale organoider; og
(iii) iPSC-deriverte renale tubulære organoider;
20 er separat deponert;
der de iPSC-deriverte organoidene ifølge (i), (ii) og (iii) er oppnådd fra en enkelt donor av iPSC som er oppnådd fra en enkelt type somatisk celle; og
(b) ytterligere omfatter en reservoaravdeling, som tjener til å tilsette næringsløsning til systemet.
- 25 3. Mikrofluidanordning ifølge et av kravene 1–2, der mikrofluidanordningen omfatter et første kretsløp og et andre kretsløp, og der cellekulturavdelingene som inneholder de iPSC-deriverte forløpercellene ifølge (i), (ii), (iii) og (iv), eller de iPSC-deriverte organoidene ifølge (i), (ii) og (iii), danner en del av det første kretsløpet, og der det andre
30 kretsløpet omfatter en filtreringsenhet og en reabsorpsjonsenhet, der begge kretsløpet er forbundet med hverandre via filtreringsenheten og reabsorpsjonsenheten.
4. Mikrofluidanordning ifølge krav 3, der filtreringsenheten omfatter en filtreringsbarriere som selektivt gjør det mulig for molekyler å passere fra det første
35 kretsløpet til det andre kretsløpet basert på størrelse og ladning av molekylene.

5. Bruk av mikrofluidanordning ifølge et av kravene 1–4 til analytisk testing, diagnostikk, forskning, målvalidering, toksisitetsstudier, vevsrekonstruksjon, vevsdyrking, legemiddelscreening og/eller farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse.
- 5 6. Framgangsmåte for å detektere en analytt i et mikrofysiologisk system som gjør bruk av mikrofluidanordning ifølge et av kravene 1–4.