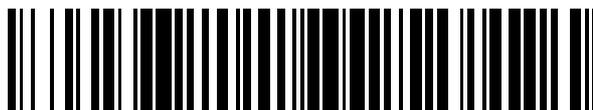


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 994**

51 Int. Cl.:

C12M 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12186550 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2712918**

54 Título: **Chip para múltiples órganos con una vida útil y homeostasis mejoradas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2015

73 Titular/es:

**TISSUSE GMBH (100.0%)
Markgrafenstrasse 18
15528 Spreenhagen , DE**

72 Inventor/es:

MARX, UWE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 529 994 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Chip para múltiples órganos con una vida útil y homeostasis mejoradas

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA:

5 Sistemas de cultivo de órganos u organoides tridimensionales (3D) miniaturizados son de creciente interés académico y económico. Estos sistemas de cultivo 3D están dirigidos para permitir la investigación de cómo funcionan y se comportan los órganos bajo determinados estímulos, así como para ensayar el efecto de compuestos químicos o composiciones sobre órganos particulares o grupos de los mismos y para estudiar el comportamiento farmacocinético de este tipo de compuestos o composiciones. En particular con respecto al ensayo de seguridad de los compuestos químicos, se requieren alternativas para sustituir experimentos con animales y para generar datos que puedan ser más fácilmente utilizados para predecir de manera eficiente y fiable seguridad en los seres humanos. La calidad de un sistema de cultivo 3D in vitro de este tipo dependerá de su capacidad de reflejar lo más fielmente posible la función fisiológica y el entorno del órgano u organoide respectivo. Este objetivo sólo puede lograrse si los órganos no se consideran como objetos autónomos separados, pero si la complejidad de la interacción entre los diferentes órganos en un organismo es imitada lo más estrechamente posible. Con el fin de permitir la generación de datos significativos, se requiere que el sistema de cultivo se mantenga estable durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, la mayoría de los sistemas de cultivo 3D conocidos hoy en día reflejan sólo un tipo de célula o modelan un solo tipo de órgano u organoide. Sistemas de cultivo 3D que tienen en cuenta múltiples órganos y que permiten un cultivo dinámico de estos múltiples órganos se han descrito sólo recientemente.

20 En el documento WO2009/146911 A2 se ha presentado un dispositivo de órgano-sobre-un-chip. Este dispositivo de órgano-sobre-un-chip está diseñado para ser autónomo y ser controlado por sensor. El dispositivo permite establecer o mantener los órganos u organoides así como nichos de células madre en un formato de chip miniaturizado. El dispositivo de órgano-sobre-un-chip puede comprender una multiplicidad de secciones de crecimiento de órganos que comprenden un órgano u organoide, un depósito de nutrición del medio y un depósito de residuos medio, funcionalmente conectados entre sí de tal manera que los órganos u organoides de la sección de crecimiento de los órganos pueden ser alimentados con medio desde el depósito de nutrición del medio y que los productos de degradación y el residuo se puede eliminar a través del depósito de residuos medio. Aunque este modelo permite el cultivo simultáneo de más de un órgano en un chip, este dispositivo no permite la interacción y el diálogo transversal entre los diferentes órganos en el chip. Además, este dispositivo no refleja todas las funciones necesarias para lograr la homeostasis del sistema de cultivo a lo largo de un período prolongado de tiempo.

30 En el documento WO 2012/016711 A1 se presenta un modelo de cultivo celular 3D que comprende una o más secciones de crecimiento de órganos, un sistema autónomo de circulación configurado para suministrar órganos u organoides cultivados en las secciones de crecimiento de los órganos con nutrientes y un colector de fluido extra-capilar o de residuos para recoger fluido intersticial y productos de degradación de las secciones de crecimiento de órganos. Este sistema permite el cultivo simultáneo de más de un órgano e imita un sistema vascular que suministra e interconecta los diferentes órganos. Por lo tanto, este sistema permite la interacción y la diafonía entre los órganos u organoides del sistema. Otro dispositivo de cultivo celular con una composición equiparable se describe en el documento US 2012/0214189 A1. Sin embargo, este dispositivo no refleja todas las funciones necesarias para lograr la homeostasis del sistema de cultivo durante un período prolongado de tiempo.

SUMARIO DE LA INVENCION:

40 La presente invención se refiere a un dispositivo de chip para múltiples órganos que imita las funciones básicas de un organismo necesario para la homeostasis de órganos y/u organismos. El dispositivo de chip para múltiples órganos de la presente invención está diseñado para reflejar un sistema autónomo de circulación que imita el sistema de la sangre de un organismo superior que suministra un cierto número de diferentes equivalentes de órganos. Los equivalentes de órganos se seleccionan y disponen de tal manera que las funciones básicas de suministro de alimentos, la eliminación de desechos y el suministro de oxígeno están representados y son completamente funcionales para mantener la homeostasis de los equivalentes de órganos a lo largo de un período prolongado de tiempo.

Se proporciona un dispositivo de chip para múltiples órganos, comprendiendo el dispositivo

- 50 - una capa base;
- una capa de órganos dispuestos en la capa base;
- una capa antra dispuesta sobre la capa de órganos; y
- una capa de accionador;

en donde

- la capa base está configurada para proporcionar un soporte sólido para las capas adicionales;
- la capa de órganos está configurada para comprender

5 una multiplicidad de equivalentes de órganos individuales, comprendiendo cada uno de los órganos equivalentes una o más secciones de crecimiento de órganos, estando configurada cada una de las secciones de crecimiento de órganos para comprender una cavidad de organoide para alojar al menos un organoide de un órgano y para comprender una micro-entrada y una micro-salida para la comunicación de fluido entre la cavidad de organoide de la sección de crecimiento de órganos y un sistema autónomo de circulación, en donde la capa de órganos comprende al menos un equivalente de órgano configurado para representar los órganos pulmón, intestino delgado, bazo, páncreas, hígado, riñón y médula ósea, respectivamente, y

un sistema de circulación autónomo, configurado para estar en comunicación directa de fluido con las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos a través de las micro-entradas y micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos.

15 - la capa antra está configurada para comprender una multiplicidad de cavidades y tubos dispuestos para estar en comunicación de fluido con equivalentes de órganos seleccionados o en secciones de crecimiento de órganos con el fin de permitir el intercambio de fluidos entre cavidades y secciones de crecimiento de órganos; y

20 - la capa de accionador está configurada para comprender una multiplicidad de accionadores dispuestos y configurados para regular una fuerza de presión aplicada en un equivalente de órgano seleccionado, el sistema de circulación autónomo y/o parte del mismo.

Detalles y formas de realización adicionales preferidos de la invención se definen en la memoria descriptiva que figura a continuación y en las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

25 En lo que sigue se describe con mayor detalle la presente invención. A menos que se especifique lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por una persona experta en la técnica pertinente. Si se especifica una primera capa u objeto que se encuentra en la parte superior de una segunda capa u objeto, la primera capa u objeto puede estar situado directamente en la parte superior de la segunda capa, o puede estar presente otra capa u objeto entre la primera y la segunda capa u objeto.

30 El dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención se compone de un cierto número de capas con diferentes funcionalidades. El chip para múltiples órganos comprende una capa base, una capa de órganos, opcionalmente una capa de soporte de órganos, una capa antra y una capa de accionador.

35 La capa base está configurada para proporcionar un soporte sólido para las capas adicionales de tal manera que el dispositivo de chip para múltiples órganos puede ser manejado y manipulado fácilmente. Preferiblemente, dicha capa base está hecha de un material transparente. Esto tiene la ventaja de que la capa de órganos es ópticamente accesible desde el lado inferior y, por lo tanto, permite la observación de organoides en la sección de crecimiento de los órganos durante el cultivo por microscopía, por ejemplo, por microscopía de 2 fotones. Puesto que la capa base está hecha de material transparente, la capa de órganos es accesible desde el lado inferior y permite la representación en imágenes de la relación de fluorescencia para la medición de pH intersticial local, microscopía de 40 extinción de fosforescencia de pO₂ intersticial y la espectroscopia infrarroja para detectar el estrés fisiológico.

Materiales preferidos para la capa de base comprenden vidrio y polímeros sintéticos ópticamente transparentes tales como, p. ej., poliestireno (PS), policarbonato (PC), polisiloxano y/o polidimetilsiloxano (PDMS).

45 Con el fin de supervisar el estado del dispositivo y para permitir un cultivo controlado de los organoides, la capa base puede comprender uno o más sensores configurados y dispuestos para medir señales emitidas desde y/o para transmitir señales a uno o más de los equivalentes de órganos, secciones de crecimiento de órganos y/o al sistema de circulación autónomo. Se utilizan sensores que exhiben una alta sensibilidad con el fin de permitir una medición exacta, incluso en pequeños volúmenes de muestra. Preferiblemente, la capa base comprende sensores para los parámetros principales de la homeostasis del organismo humano tales como la viabilidad del organoide o célula, temperatura, pH, equilibrio de fluidos, presión, volumen de flujo, presión de oxígeno o consumo de oxígeno, consumo de nutrientes, adsorción de fluidos, secreción de jugo intestinal, síntesis de albúmina, síntesis de la bilis, excreción de urea, equilibrio iónico, osmolalidad y acoplamiento eléctrico. Sensores que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a sensores de pH, sensores de pO₂, sensores de captura de analito, sensores de conductividad,

sensores de resonancia de plasmón, sensores de temperatura, sensores de CO₂, sensores de NO, sensores de quimiotaxis, sensores de citoquinas, sensores iónicos, sensores de presión, sensores potenciométricos, sensores amperométricos, sensores de flujo continuo, sensores de relleno, sensores de impedancia, sensores de campos electromagnéticos, sensores de ondas acústicas de superficie y sensores metabólicos. Preferiblemente, la capa base comprende al menos el siguiente conjunto de sensores:

- 2 sensores de pO₂ configurados y ubicados para medir la pO₂ en el fluido del sistema de circulación autónomo de la capa de órganos, preferiblemente un sensor de pO₂ está situado debajo del canal de transporte arteriolar en la proximidad de su origen desde el equivalente de pulmón, y un sensor de pO₂ está situado debajo del canal de transporte venular en las proximidades de su origen desde el equivalente de pulmón;
- 4 sensores de la resistencia eléctrica trans-epitelial/endotelial (TEER) para identificar fugas en el sistema de circulación autónomo (si la resistencia entre dos de los sensores de TEER es 0, la fuga es probable), preferiblemente dos sensores de TEER están situados en el sistema de circulación autónomo, p. ej., un sensor de TEER está situado en las proximidades del origen del canal de transporte arteriolar desde el equivalente de pulmón, y un sensor de TEER está situado en el extremo del canal de transporte arteriolar más distante desde el origen del canal de transporte arteriolar desde el equivalente de pulmón, dos sensores TEER están configurados y situados en el equivalente hígado, opcionalmente pueden estar presentes dos sensores TEER adicionales configurados y situados en la piel o equivalente intestinal todos juntos para controlar la funcionalidad de las barreras celulares tales como barreras epiteliales o endoteliales entre los órganos y el torrente sanguíneo;
- sensores eléctricos, que se acoplan a ganglios neuronales biológicos, configurados y ubicados para estar en contacto con estos ganglios en los equivalentes de órganos.

El dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención comprende una capa de órganos situada en la parte superior de la capa base. La capa de órganos está configurada para que comprenda una multiplicidad de equivalentes de órganos individuales, comprendiendo cada uno de los equivalentes de órganos una o más secciones de crecimiento de órganos. Cada una de las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos está configurada para comprender una cavidad de organoide para alojar un organoide de un tipo de órgano específico. Cada una de las secciones de crecimiento de órganos está configurada para que comprenda una micro-entrada y una micro-salida para la comunicación de fluido entre la cavidad de organoide de la sección de crecimiento de órganos y el sistema autónomo de circulación de la capa de órganos. La capa de órganos comprende al menos un equivalente de órganos configurado para representar a los órganos: pulmón, intestino delgado, bazo, páncreas, hígado, riñón y médula ósea, respectivamente. La capa de órganos puede comprender equivalentes de órganos adicionales tales como, por ejemplo, equivalentes de órganos de la piel, testículos, cerebro y/o tejido adiposo. Además, la capa de órganos comprende un sistema de circulación autónomo configurado para estar en comunicación directa de fluido con las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos a través de las micro-entradas y micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos de los equivalentes de órganos.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "equivalente de órganos" se refiere a todas las secciones de crecimiento de órganos que comprenden organoides o un tipo de órgano particular. Todos los órganos y sistemas de un organismo, p. ej. de un organismo humano, están constituidos por múltiples unidades estructurales, idénticas, funcionalmente autónomas, las unidades de organoides. Estas unidades de organoides son de dimensiones muy pequeñas, desde varias capas de células hasta unos pocos milímetros. Lóbulos del hígado, nefronas de riñones, dermis y epidermis de la piel, mucosa intestinal, islotes de Langerhans del páncreas, materia gris y blanca de la corteza cerebral y cerebelo y nichos de células madre promotoras de quiescencia adultas son una pequeña selección de ejemplos de este tipo de estructuras organoides humanas, todos con una funcionalidad prominente y geometría de conglomerado altamente variable. Debido a la distinguida funcionalidad, un alto grado de autosuficiencia y multiplicidad de tales micro-organoides dentro del órgano respectivo, su patrón de reactividad a cualesquiera sustancias parece ser representativa de todo el órgano. La naturaleza creó estructuras biológicas muy pequeñas pero sofisticadas para realizar las más importantes funciones de los órganos y sistemas. La multiplicación de estas estructuras organoides dentro de un órgano dado es una herramienta de gestión de riesgos de la naturaleza para evitar la pérdida total de funcionalidad durante daños de órganos parciales. Por otro lado, este concepto ha permitido el ajuste fácil del tamaño de los órganos y la forma a las necesidades de una especie dada - por ejemplo el hígado en ratones y en el hombre - todavía usando un plan maestro establecido para construir la unidad funcional única organoide. Una oportunidad única y excepcional para el ensayo de sustancias predictivo para la exposición humana reside en el establecimiento de equivalentes de micro-organoides humanos in vitro. En la presente invención, "organoides" significa, agregados de células funcionales artificiales, generados de novo, de diferentes tipos de células in vitro que demuestran al menos un órgano o función del tejido, preferiblemente muestra la mayoría de o esencialmente todas las funciones de órganos o tejidos. Así, en el dispositivo de chip para múltiples órganos de la presente invención un equivalente de órgano está representado por una o más secciones de crecimiento de órganos, comprendiendo cada una de las secciones de crecimiento de órganos una cavidad de

organoide para alojar un organoide del respectivo tipo de órgano. Así, el tamaño de un equivalente de órganos se puede ajustar fácilmente mediante la elección del número apropiado de secciones de crecimiento de órganos u organoides del respectivo tipo de órgano.

5 El experto es muy consciente de la estructura de un organoide de un órgano dado y sabe cómo producir dicho organoide. En lo que sigue se proporcionan algunos ejemplos de organoides de órganos específicos: organoides del pulmón en forma de alvéolos, organoides del páncreas en forma de islotes de Langerhans, organoides del bazo en forma de pulpas blanca y roja, organoides del intestino delgado en forma de vellosidades, organoides del hígado en forma de lóbulos, organoides del riñón en forma de nefronas, unidades de la médula ósea, organoides de la médula ósea en forma de hueso y cartílago, unidades de la piel en forma de apéndices, organoides de tejido adiposo en forma de racimos, organoides de los testículos en forma de folículos y organoides del cerebro en forma de la corteza cerebelar.

El organoide del hígado puede ser un lóbulo del hígado de forma hexagonal con un volumen de 1,2 a 2,2 mm³.

El organoide de pulmón puede ser un alveolo pulmonar de forma esférica y con una superficie de 0,15 a 0,25 mm².

15 El organoide del páncreas puede ser un islote de Langerhans rodeado por tejido exocrino, todo organizado en forma esférica y con un volumen de 0,2 a 0,5 mm³.

El organoide del bazo puede ser tejido de pulpa blanco y rojo de forma esférica con un volumen de 0,3 a 0,6 mm³.

El organoide del intestino delgado puede ser una de las vellosidades de forma de pilar con una superficie de 0,2 a 0,4 mm².

20 El organoide del riñón puede ser una nefrona del riñón con una capsula esférica y un túbulo cilíndrico y una superficie de filtración de 6 a 7,5 mm².

El organoide de la médula ósea puede ser una unidad de forma macroporosa formada de médula ósea, hueso y cartílago con un volumen de 0,006 a 0,008 mm³.

El organoide de la piel puede ser un segmento de forma hexagonal que contiene apéndices, que tiene una superficie de 1,2 a 2 mm².

25 El organoide de tejido adiposo puede ser un racimo adiposo de forma esférica con un volumen de 0,0004 a 0,0006 mm³.

El organoide de los testículos puede ser un folículo de los testículos de forma esférica con un volumen de 0,006 a 0,008 mm³.

30 El organoide del cerebro puede ser una columna de la corteza cerebral de forma cilíndrica y una superficie de 0,02 a 0,03 mm².

La capa de órganos puede diseñarse de manera que:

- una sección de crecimiento de órganos del equivalente del hígado está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides del hígado, en donde cada uno de los organoides del hígado es un lóbulo del hígado, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides del hígado;

35 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 2000 a 4000 organoides del pulmón, en donde cada uno de los organoides de pulmón es un alveolo pulmonar, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 3000 organoides de pulmón;

40 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de páncreas está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de páncreas, en donde cada uno de los organoides de páncreas es un islote de Langerhans, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de páncreas;

ES 2 529 994 T3

- una sección de crecimiento de órganos del equivalente del bazo está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides del bazo, en donde cada uno de los organoides del bazo es una pulpa blanca y roja, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides del bazo;

5 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente del intestino delgado está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 40 a 80 organoides del intestino delgado, en donde cada uno de los organoides del intestino delgado es una vellosidad, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 60 organoides del intestino delgado;

10 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente del riñón está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 30 organoides del riñón, en donde cada uno de los organoides del riñón es una nefrona, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 20 organoides del riñón; y

- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de la médula ósea está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 1000 a 2000 organoides de la médula ósea, en donde cada uno de los organoides de la médula ósea es una unidad formada por médula ósea, hueso y cartílago, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 1400 organoides de la médula ósea.

15 Además, la capa de órganos puede diseñarse de manera que:

- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de la piel está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 20 organoides de la piel, en donde cada uno de los organoides de la piel es un apéndice de la piel, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de la piel;

20 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente del tejido adiposo está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 200.000 a 300.000 organoides del tejido adiposo, en donde cada uno de los organoides del tejido adiposo es un racimo adiposo, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 240.000 organoides del tejido adiposo;

25 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de los testículos está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 20 organoides de los testículos, en donde cada uno de los organoides de los testículos es un folículo de los testículos, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de los testículos;

30 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente del cerebro está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 100 a 300 organoides del cerebro, en donde cada uno de los organoides del cerebro es una columna de la corteza cerebral, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 200 organoides del cerebro.

35 Cada uno de los equivalentes de órganos puede estar configurado para alojar un cierto número de organoides que es proporcional al número de organoides presentes en promedio en el órgano respectivo de un organismo mamífero, preferiblemente de un ser humano. Con el fin de representar un organismo, es ventajoso seleccionar el tamaño de todos los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención para reflejar la proporcionalidad relativa en el tamaño del órgano bajo condiciones fisiológicas en el organismo. Preferiblemente, todos los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos se reducen en tamaño por el mismo factor de proporcionalidad predeterminado. Este factor de proporcionalidad puede variar dependiendo del tamaño previsto del dispositivo de chip para múltiples órganos, un factor de proporcionalidad preferido es 0,00001 (1/100.000). Si se ha de representar un organismo humano, el dispositivo de chip para múltiples órganos está configurado preferiblemente para comprender:

1 organoide de hígado,

300 organoides de pulmón,

1 organoide del páncreas,

45 1 organoide del bazo,

6 organoides del intestino delgado,

2 organoides de riñón,

140 organoides de médula ósea, y opcionalmente

1 o 2 organoides de la piel,

24000 organoides adiposos,

5 1 o 2 organoides de los testículos,

20 organoides del cerebro,

o un múltiplo de los mismos.

En una realización preferida particular, el dispositivo de chip para múltiples órganos está preferiblemente configurado para comprender:

10 10 organoides de hígado,

3000 organoides de pulmón,

10 organoides de páncreas,

10 organoides de bazo,

60 organoides del intestino delgado,

15 20 organoides de riñón,

1400 organoides de médula ósea, y opcionalmente

15 organoides de la piel,

240.000 organoides adiposos,

15 organoides de los testículos,

20 200 organoides del cerebro,

o un múltiplo de los mismos.

Preferiblemente, una sección de crecimiento de órganos comprende, además, uno o más nichos de células madre. Con el fin de proporcionar un sistema que pueda ser hecho funcionar bajo condiciones homeostáticas durante un período de tiempo prolongado, es ventajoso proporcionar una fuente de células que puede facilitar la regeneración de las células dentro de un organoide. Cada uno de los órganos tiene un cierto tiempo de regeneración, durante el cual las células del órgano son reemplazadas por células nuevas. Esta regeneración celular de un órgano asegura que las células de un órgano sean vitales y completamente funcionales. Dicha regeneración puede ser imitada por la introducción de un nicho de células madre para uno, algunos o todos los equivalentes del dispositivo de chip para múltiples órganos. Dichos nichos de células madre pueden ser parte de una, alguna o todas las secciones de crecimiento de un equivalente de órganos.

La estructura y el modo de fabricar secciones de crecimiento de órganos de este tipo, incluyendo cavidades de órganos y nichos de células madre, ya se han descrito en los documentos WO 2012/016711 A1 y WO 2009/146911 A2, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

La capa de órganos puede estar hecha de un material adecuado. Materiales preferidos comprenden SiO₂, vidrio y polímeros sintéticos. Polímeros sintéticos preferidos comprenden poliestireno (PS), policarbonato (PC), poliamida (PA), poliimida (PI), polieterecetona (PEEK), poli(sulfuro de fenileno) (PPSE), resina epoxídica (EP), poliéster insaturado (UP) 5, resina fenólica (PF), polisiloxano, p. ej., polidimetilsiloxano (PDMS), resina de melamina (MF), éster de cianato (CA), politetrafluoroetileno (PTFE) y mezclas de los mismos. Polímeros sintéticos particularmente

preferidos son ópticamente transparentes e incluyen, p. ej., poliestireno (PS), policarbonato (PC) y polisiloxano, p. ej., polidimetilsiloxano (PDMS). Un material particularmente preferido comprende PDMS.

La capa de órganos comprende un sistema de circulación autónomo. El sistema de circulación autónomo está diseñado para imitar el sistema vascular de un organismo y, por lo tanto, suministra todos los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención con nutrientes, O₂ y permite la interacción y la diafonía entre los equivalentes de órganos. La presencia de dicho sistema de circulación de autónomo es vital para la homeostasis de todo el dispositivo de chip para múltiples órganos. El término "autónomo" se refiere al hecho de que un fluido puede circular en el sistema de circulación y que preferentemente no existe conexión de fluido para proporcionar continuamente fluido, p. ej. medio, sangre o un equivalente de sangre, desde un depósito externo al sistema de circulación. En este contexto, "externo" significa que el depósito no es una parte enteriza del sistema de circulación ni del dispositivo de chip para múltiples órganos, p. ej., no está conectado a través de un tubo con el sistema de circulación. Si sustancias, p. ej. nutrientes y/o fluidos, tienen que ser reemplazados durante el curso de la incubación, se prefiere que dichos nutrientes o fluidos se suministren de forma discontinua a través de un orificio de inyección, que se encuentra preferiblemente situado en un canal de transporte arteriolar o venular del sistema de circulación o que está situado en la capa antra.

El sistema de circulación autónomo está configurado para estar en comunicación directa de fluido con las secciones de crecimiento de órganos equivalentes de la capa de órganos a través de las micro-entradas y salidas de dichas secciones de crecimiento de órganos. La estructura y el modo de fabricación de un sistema de circulación autónomo de este tipo ya han sido descritos en el documento WO 2012/016711 A1, cuya descripción se incorpora aquí como referencia. La superficie interior del sistema de circulación autónomo puede estar alineada con células endoteliales y, opcionalmente, células musculares lisas.

El sistema de circulación autónomo comprende:

un canal de transporte arteriolar, que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón con las micro-entradas de las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos con el fin de permitir el transporte de fluido con una pO₂ alta a dichas secciones de crecimiento de órganos; y

un canal de transporte venular, que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos con las micro-entradas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón con el fin de permitir el transporte de fluido con una pO₂ baja desde las secciones de crecimiento de órganos al equivalente de pulmón.

El sistema de circulación autónomo puede ser llenado con un fluido capaz de transportar nutrientes y O₂ a los equivalentes de órganos. Preferiblemente, dicho fluido es sangre o un equivalente de sangre.

El fluido en el sistema de circulación autónomo se hace circular de una manera dirigida por la acción concertada de accionadores de la capa del accionador del dispositivo de chip para múltiples órganos. Al hacerlo así, es posible imitar no sólo una presión adecuada dentro del sistema de circulación que corresponde a la presión en la vasculatura de un organismo, sino también permite imitar el latido del corazón. Por lo tanto, el sistema de circulación autónomo del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención es adecuado para proporcionar fuerzas de cizalla y un micro-entorno que corresponda a la situación encontrada en condiciones fisiológicas.

El sistema de circulación autónomo puede estar configurado de manera que las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos de equivalentes de intestino delgado, bazo y páncreas están conectadas de manera que estén en comunicación directa de fluido entre sí y con micro-entradas adicionales de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de hígado, así como para permitir la comunicación de fluido entre el bazo, el páncreas, el intestino delgado y el hígado equivalente de tal manera que la comunicación de fluido desde el bazo, el páncreas y el intestino delgado hacia el canal de transporte venular del sistema de circulación autónomo puede producirse únicamente a través del paso a través del equivalente de hígado. Esta arquitectura permite imitar las funciones básicas del sistema digestivo de un organismo superior tal como, p. ej., un ser humano. La ventaja de una arquitectura de este tipo es que el dispositivo de chip para múltiples órganos puede ser cultivado durante un tiempo prolongado mediante el suministro del equivalente del intestino delgado con nutrientes desde un depósito situado en la capa antra. Los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención serán entonces suministrados con nutrientes que han pasado un sistema digestivo. Por lo tanto, los nutrientes se proporcionan en una forma y manera que es más comparable a la condición fisiológica en un organismo. Ya no hay necesidad alguna de un depósito medio externo que sea constantemente alimentado en el sistema de circulación para abastecer a los equivalentes de órganos.

El sistema de circulación autónomo y los equivalentes de órganos se configuran preferiblemente de manera que el canal de transporte arteriolar procedente del equivalente de los pulmones exhibe en la dirección del flujo bifurcaciones en las que los canales arteriolares se ramifican, suministrando a los equivalentes de órganos. El fluido que pasa a través de un equivalente de órgano dado se canaliza de nuevo en el canal de transporte venular a través de canales venulares que se ramifican desde el canal de transporte venular en respectivas bifurcaciones. Preferiblemente, el sistema de circulación autónomo y los equivalentes de órganos están configurados de manera que el canal de transporte arteriolar procedente de los equivalentes de pulmón exhibe en la dirección de flujo:

- 5 - una primera bifurcación en la que se ramifica un primer canal arteriolar suministrando el equivalente de intestino delgado, bazo y páncreas;
- 10 - una segunda bifurcación en la que se ramifica un segundo canal arteriolar suministrando el equivalente del hígado;
- una tercera bifurcación en la que se ramifica un tercer canal arteriolar suministrando el equivalente del riñón;
- 15 - una cuarta bifurcación en la que se ramifica un cuarto canal arteriolar suministrando el equivalente del riñón;
- una quinta bifurcación opcional en la que se ramifica un quinto canal arteriolar suministrando la médula ósea;
- una sexta bifurcación opcional en la que se ramifica un sexto canal arteriolar suministrando un equivalente de la piel;
- 20 - una séptima bifurcación opcional en la que se ramifica un séptimo canal arteriolar suministrando un equivalente de tejido adiposo;
- una octava bifurcación opcional en la que se ramifica un octavo canal arteriolar suministrando un equivalente de los testículos; y
- 25 - una novena bifurcación opcional en la que se ramifica un noveno canal arteriolar suministrando un equivalente de cerebro.

El sistema de circulación autónomo está configurado de manera que el diámetro del canal de transporte arteriolar en la dirección de flujo se reduce constantemente de tal manera que la suma de áreas en sección transversal de todos los canales de transporte arteriolares, incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón permanece constante y en donde en el canal de transporte venular dicha reducción en diámetro se revierte constantemente en la dirección de flujo de modo que la suma de áreas en sección transversal de todos los canales de transporte venulares, incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón permanece constante.

La capa de órganos puede estar configurada de tal manera que las cavidades de organoides de las secciones de crecimiento de órganos están abiertas en el lado opuesto a la capa basal. Esto permite aplicar los organoides o células precursoras a las respectivas cavidades de organoides antes de que el dispositivo de chip para múltiples órganos esté totalmente montado. En este caso, el dispositivo de chip para múltiples órganos comprende, además, una capa de soporte de órganos de otro modo opcional. La capa de soporte de órganos está dispuesta entre la capa de órganos y la capa antra. La capa de soporte de órganos está configurada para sellar y/o estabilizar la capa de órganos de manera que para equivalentes de órganos seleccionados se mantiene la comunicación con la capa antra. La capa de soporte de órganos puede proporcionarse como una capa de un espesor de 50 a 500 μm , preferiblemente de un espesor de 100 a 300 μm , más preferiblemente de un espesor de 200 μm . La capa de soporte de órganos puede estar hecha de un material que comprende o consiste en un polímero sintético tal como, p. ej., poliestireno (PS), policarbonato (PC), polisiloxano y/o polidimetilsiloxano (PDMS). Preferiblemente, el material comprende o consiste en policarbonato. Específicamente, en las zonas en donde la capa de soporte de órganos cubre un equivalente de órgano que tiene la función excretora y/o produce una cantidad considerable de líquido intersticial tal como el riñón, el hígado, el bazo y el intestino delgado, la capa de soporte de órganos está configurada para permitir la comunicación de fluido entre la capa de órganos y la capa antra. Esta comunicación de fluido se puede lograr, p. ej., proporcionando poros dentro de la capa de soporte de órganos, preferiblemente proporcionando poros con un diámetro medio de 5 a 7 μm . Alternativamente o además del espesor de la capa de soporte de órganos en una zona que permite la comunicación de fluido entre la capa de órganos y la capa de soporte de órganos puede reducirse a un espesor medio de 5 a 15 μm , preferiblemente a 10 μm .

El dispositivo de chip para múltiples órganos comprende una capa antra dispuesta en la parte superior de la capa de órganos. La capa antra está configurada para que comprenda una multiplicidad de cavidades y tubos dispuestos para estar en comunicación de fluido con equivalentes de órganos seleccionados o secciones de crecimiento de órganos con el fin de permitir el intercambio de fluidos entre las cavidades de las secciones de la capa antra y de crecimiento de órganos de la capa de órganos. Un cierto número de órganos tienen funciones excretoras y/o producen cantidades considerables de fluido intersticial que tienen que ser disipado si se prevé el cultivo o la incubación a lo largo de un período prolongado de tiempo. Especialmente, dado que el fluido del sistema de circulación autónomo se hace circular constantemente sin cambio ni reemplazo, es vital disipar los productos de degradación del sistema. En particular orina formada en el equivalente de riñón y heces procedentes del equivalente de intestino delgado tienen que ser eliminados del sistema con el fin de permitir el funcionamiento del dispositivo de chip para múltiples órganos durante un período prolongado de tiempo en condiciones homeostáticas. Además, dado que el medio no se alimenta constantemente al sistema, se requiere un depósito para suministrar nutrientes al equivalente de intestino delgado. Preferiblemente, este depósito de nutrientes no está dispuesto dentro de la capa de órganos en sí, sino dentro de la capa antra. Esto permite volver a llenar el depósito de nutrientes de forma discontinua durante el funcionamiento del dispositivo de chip para múltiples órganos sin interactuar directamente con la capa de órganos.

La capa antra puede estar configurada para comprender:

una cavidad que se encuentra en la parte superior del equivalente de intestino delgado y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado y un depósito de nutrición de tal manera que el equivalente de intestino delgado puede ser suministrado con los nutrientes desde el depósito de nutrición;

una cavidad que está situada en la parte superior del intestino delgado y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado y un depósito de heces de manera que el material excretado desde el equivalente de intestino delgado puede ser transportado al depósito de heces;

una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de hígado y está en comunicación de fluido con el equivalente de hígado y la cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado de manera que el material excretado desde el equivalente de hígado puede ser transportado a la cavidad que está situada en la parte superior del intestino delgado; y

una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de riñón y está en comunicación de fluido con el equivalente de riñón y un depósito de orina de tal manera que el depósito de orina recibe el material excretado desde el equivalente de riñón.

El depósito de nutrición, el depósito de las heces y el depósito de orina son parte integral de la capa antra.

La capa antra puede comprender, además, un orificio que permite la introducción de compuestos químicos tales como, p. ej., los compuestos de ensayo, al fluido del sistema de circulación autónomo y tomar muestras del fluido del sistema de circulación autónomo.

El dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención comprende una capa de accionador. La capa de accionador está configurada para que comprenda una multiplicidad de accionadores dispuestos y configurados para regular una fuerza de presión aplicada sobre un equivalente de órgano seleccionado, el sistema de circulación autónomo y/o parte del mismo. Con el fin de hacer funcionar un organismo en condiciones homeostáticas, es necesario asegurar un movimiento controlado y la aplicación de fuerza dentro del sistema. Obviamente, la sangre en la vasculatura tiene que ser movida con el fin de garantizar un funcionamiento correcto. Sin embargo, también es necesario el movimiento peristáltico intestinal, así como la compresión y descompresión del pulmón con el fin de permitir el flujo de aire. En el dispositivo de chip para múltiples órganos de la presente invención dicho movimiento o la introducción de la fuerza se facilita a través de los accionadores de la capa de accionador. La configuración y disposición de elementos de accionador en la capa de accionador depende de la arquitectura general del dispositivo de chip para múltiples órganos, en particular de la disposición de equivalentes de órganos dentro de la capa de órganos. Los accionadores pueden ser realizados como accionadores basados en la presión de aire que están configurados para aplicar fuerza por presión sobre un equivalente de órgano o al sistema de circulación autónomo o una parte del mismo. Estos accionadores pueden ser controlados por un dispositivo externo que puede ser programable.

Preferiblemente, la capa de accionador comprende:

uno o más accionadores que actúan sobre el sistema de circulación autónomo para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de imitar el latido del corazón;

uno o más accionadores que actúan sobre la capa antra para permitir el movimiento dirigido con el fin de imitar el movimiento peristáltico intestinal;

uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de pulmón para permitir el flujo de aire con el fin de imitar la respiración;

5 uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de la médula ósea para permitir la compresión regulada con el fin de imitar la compresión del hueso;

uno o más accionadores que actúan sobre el canal de transporte arteriolar del sistema de circulación autónomo con el fin de imitar la constricción arteriolar;

10 uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de hígado para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la bilis desde el equivalente de hígado; y

uno o más accionadores que actúan sobre la capa antra para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la orina desde el equivalente de riñón.

15 En una forma de realización preferida del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención, la capa de órganos comprende o consiste en polidimetilsiloxano (PDMS), el soporte de órganos comprende o consiste en policarbonato, la capa antra comprende o consiste en PDMS y/o la capa de accionador comprende o consiste en policarbonato.

20 La presente invención se dirige al dispositivo de chip para múltiples órganos arriba definido y en las reivindicaciones sin organoides, células ni fluidos. La presente invención también se dirige al dispositivo de chip para múltiples órganos arriba definido, en donde el dispositivo de chip para múltiples órganos comprende los organoides, células y fluidos respectivos.

25 El chip para múltiples órganos de la presente invención se caracteriza por su potencial en el funcionamiento prolongado en condiciones homeostáticas y su cercanía a un organismo fisiológico. El chip para múltiples órganos se puede aplicar en diferentes configuraciones dependiendo del contenido y la arquitectura de los equivalentes de órganos presentes en el dispositivo. Además de las aplicaciones en ensayos de seguridad sistémica, modelos inmunológicos, infecciosos y oncológicos, se presentan los siguientes usos preferidas del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención:

Tabla 1: Usos preferidos del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención

Sistemas de órganos	Uso del dispositivo de chip para múltiples órganos para el modelado de (no limitado)
Circulatorio:	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema de vasos sanguíneos capaz de replicar el micro-entorno estructural y hemodinámico de la vasculatura <i>in vivo</i>; hematopoyesis, médula ósea - Sistema linfático que representa aspectos de los sistemas circulatorio e inmunológico - Modelos de arritmia, inotropismo, cronotropía y propiedades distintas de los cardiomiocitos en los nodos AV y SV. - Sistemas integrados que incluyen vasculatura coronaria y gradientes de oxígeno a través del tejido cardiaco - Microsistemas que pueden modelar patologías de enfermedades tales como el síndrome QT largo, cardiomiopatía
Endocrino:	<ul style="list-style-type: none"> - Imitar ejes de órganos hipotalámico-pituitario-endocrino (p. ej., adrenal, tiroides, paratiroides, gonadal, adipocitos) - Islotes pancreáticos y/o sus componentes (células beta, células alfa) - Enfermedades que implican la liberación desregulada de hormonas o endocrinopatías - Patogénesis individual e interconectada, tratamiento y complicaciones de diabetes tipo 1 y tipo 2
Gastrointestinal:	<ul style="list-style-type: none"> - Glándulas salivales - Intestinos, incluida la interacción con los microbios - Enfermedades de la esteatosis hepática, toxicidad hepática, enfermedad inflamatoria del intestino, dismotilidad esofágica e intestinal, pancreatitis
Inmunológico:	<ul style="list-style-type: none"> - Sistema inmunológico innato y adaptativo, el sistema inmunológico del lactante y del adulto, respuesta inmune específica del sexo, bazo - Patologías de enfermedad tales como la inflamación, la activación del

	complemento, activación de células dendríticas, autoinmunidad, alergia, hipersensibilidad, enfermedad infecciosa
Integumentario:	<ul style="list-style-type: none"> - Piel y epitelio de la mucosa escamosa relacionado que imitan las funciones de una barrera, un órgano inmune (p. ej., reacción alérgica), un órgano de regulación termostática, un órgano sensorial (p. ej., tacto, temperatura, dolor, picor) y un órgano secretor (p. ej., sebo, péptidos antimicrobianos), mucosa oral cornificada y no cornificada - Tejidos que contienen los tejidos epidérmicos y dérmicos con melanocitos integrados, células inmunes, terminaciones nerviosas y otros tipos de células relevantes - Tejidos que contienen la vasculatura, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y otras estructuras sub-órganos relevantes - Ensayo de la cicatrización de heridas, irritación, reacción alérgica, eficacia vacuna/ adyuvante - Modelos de enfermedades de la piel (p. ej., psoriasis, fibrosis)
Músculo-esquelético:	<ul style="list-style-type: none"> - Articulaciones, homeostasis ósea, columna vertebral, muscular y neuromuscular, desarrollo y regeneración de los dientes - Hueso intra-membranoso, hueso vascularizado, músculo (que representa la carga de trabajo dinámica, tipos de músculo (cardíaco frente a esquelético), inervaciones neuromusculares), hueso endocondrial, cartílago y tejidos conjuntivos tales como tendones y ligamentos - Enfermedades de las distrofias musculares o enfermedades, trastornos neuromusculares, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis
Nervioso:	<ul style="list-style-type: none"> - Micro-entorno neurona-glia, las conexiones sinápticas, barrera hemato-encefálica o unidad neurovascular, arquitectura cortical, ojos y tejidos oculares - Habilitación de evaluación de la activación del circuito aberrante para el modelado de las convulsiones, evaluación de los efectos hipóxicos sobre la inflamación en el tejido cerebral - Enfermedades de neurodegeneración, trastornos del desarrollo neurológico, convulsiones, aprendizaje y memoria, adicción
Reproductivo:	<ul style="list-style-type: none"> - Equivalente de vaginal-ectocervical, placenta (permeabilidad, transporte y metabolismo de fármacos); espermatogénesis; esteroidogénesis; tejido mamario/glándula mamaria y regulación hormonal compleja - Enfermedades de la infertilidad
Respiratorio:	<ul style="list-style-type: none"> - Imitar la reactividad de las vías aéreas, intercambio de gases en un sistema sin fugas, microsistema de pulmón con fenotipo traqueal, bronquial y mucociliar - Enfermedades de la hipertensión pulmonar, fibrosis quística, broncoespasmo, asma - Habilitación de la evaluación de la exposición a patógenos respiratorios, inhalación de humo o inhalación de sustancias tóxicas

A continuación, la invención se explica con mayor detalle por medio de un ejemplo.

FIGURAS:

- 5 Figura 1 muestra una vista general esquemática de una realización del dispositivo de chip para múltiples órganos de la invención con toda su estructura de capas.
- Figura 2: muestra una vista esquemática de arriba hacia abajo de la capa de accionador de la realización de la Figura 1.
- Figura 3: muestra una vista esquemática de arriba hacia abajo de la capa antra de la realización de la Figura 1.
- 10 Figura 4: muestra una vista esquemática de arriba hacia abajo de la capa de soporte de órganos de la realización de la Figura 1.
- Figura 5: muestra una vista esquemática de arriba hacia abajo de la capa de órganos de la realización de la Figura 1.

Figura 6: muestra una vista esquemática de arriba hacia abajo de la capa base de la realización de la Figura 1.

EJEMPLO:

5 Tal como se representa en la Figura 1, el dispositivo de chip para múltiples órganos 1 comprende una capa base 3, una capa de órganos 6, una capa de soporte de órganos 5, una capa antra 4 y una capa de accionador 2.

10 Tal como se muestra en la Figura 6, la capa base 3 está configurada para proporcionar un soporte sólido para las capas adicionales. La capa base 3 está hecha de vidrio o un polímero sintético transparente tal como, p. ej., poliestireno (PS), policarbonato (PC), polisiloxano y/o polidimetilsiloxano (PDMS). La capa base 3 también comprende un cierto número de sensores 32 y 33 que están diseñados y dispuestos para vigilar y controlar el sistema. Algunos de estos sensores 32 están configurados para aplicar estímulos eléctricos a equivalentes de órganos de la capa de órganos, otros sensores 33 están configurados para medir los parámetros del sistema con el fin de garantizar un funcionamiento correcto. La capa base 3 comprende puertos desde los que los datos adquiridos por los sensores pueden ser extraídos y utilizados para otros fines tal como, por ejemplo, la regulación del sistema.

15 La capa de órganos 6 se muestra en la Figura 5. La capa de órganos 6 está situada en la parte superior de la capa base 3, está hecha de PDMS y está configurada para que comprenda una multiplicidad de equivalentes de órganos individuales, comprendiendo cada uno de los órganos equivalentes una o más secciones de crecimiento de órganos, estando configurada cada una de las secciones de crecimiento de órganos para que comprenda una cavidad de organoide para alojar al menos un organoide de un órgano dado. La capa de órganos 6 comprende un equivalente de pulmón 22, un equivalente de intestino delgado 21, un equivalente de bazo 23, un equivalente de páncreas 24, un equivalente de hígado 25, un equivalente de riñón 26, un equivalente de médula ósea 27, un equivalente de tejido adiposo 28, un equivalente de cerebro 29, un equivalente de los testículos 30 y un equivalente de la piel 31. Cada una de las secciones crecimiento de los órganos comprende una micro-entrada y una micro-salida para la comunicación de fluido entre la cavidad de organoide de la sección de crecimiento de órganos y un sistema de circulación 34 autónomo. El sistema de circulación 34 autónomo está configurado para estar en comunicación directa de fluido con las secciones de crecimiento de órganos de la capa 6 de órganos a través de las micro-entradas y micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos. El sistema de circulación 34 autónomo comprende un canal de transporte arteriolar que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón 22 con las micro-entradas de todas las otras secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos 6 con el fin de permitir el transporte de fluido con una alta pO_2 a dichas secciones de crecimiento de órganos; y un canal de transporte venular que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos con las micro-entradas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón 22 con el fin de permitir el transporte de fluido con una baja pO_2 desde las secciones de crecimiento de órganos al equivalente de pulmón 22. El sistema de circulación 34 autónomo está configurado de manera que las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos de los equivalentes de intestino delgado, bazo y páncreas 21, 23, 24 están conectados para estar en comunicación directa de fluido entre sí y con micro-entradas adicionales de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de hígado 25 a fin de permitir la comunicación de fluido entre los equivalentes de bazo, páncreas, intestino delgado e hígado 23, 24, 21, 25 de manera que la comunicación de fluido desde los equivalentes de bazo, páncreas e intestino delgado 23, 24, 21 hacia el canal de transporte venular del sistema de circulación 34 autónomo puede producirse únicamente a través del paso por el equivalente de hígado 25. Los equivalentes de órganos y el sistema de circulación 34 autónomo están configurados de manera que el canal de transporte arteriolar que procede del equivalente de pulmón 22 exhibe, en la dirección del flujo:

- una primera bifurcación en la que se ramifica un primer canal arteriolar suministrando a los equivalentes de intestino delgado, bazo y páncreas 21, 23, y 24;
- 45 - una segunda bifurcación en la que se ramifica un segundo canal arteriolar suministrando al equivalente de hígado 25;
- una tercera bifurcación en la que se ramifica un tercer canal arteriolar suministrando al equivalente de riñón 26;
- una cuarta bifurcación en la que se ramifica un cuarto canal arteriolar suministrando al equivalente de médula ósea 27;
- 50 - una quinta bifurcación opcional en la que se ramifica un quinto canal arteriolar suministrando al equivalente de la piel 31;

- una sexta bifurcación en la que se ramifica un sexto canal arteriolar suministrando al equivalente de tejido adiposo 28;

- una séptima bifurcación en la que se ramifica un séptimo canal arteriolar suministrando al equivalente de los testículos 30; y

5 - una octava bifurcación en la que se ramifica un octavo canal arteriolar suministrando al equivalente de cerebro 29.

El diámetro del canal de transporte arteriolar en la dirección de flujo (desde el equivalente de pulmón 22 hacia los otros equivalentes de órganos) se reduce constantemente de manera que la suma de las áreas en sección transversal de todos los canales de transporte arteriolar incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón 22 permanece constante, y en donde en el canal de transporte venular dicha reducción de diámetro revierte constantemente en la dirección de flujo (desde los otros equivalentes de órganos hacia el equivalente de pulmón 22) de manera que la suma de las áreas en sección transversal de todos los canales de transporte venulares, incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón se mantiene constante.

15 Los equivalentes de órganos están configurados en cada caso para alojar un cierto número de organoides que es proporcional al número de organoides presentes por término medio en el órgano respectivo de un organismo de mamífero, preferiblemente de un ser humano, en donde todos los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos son de tamaño reducido por el mismo factor de proporcionalidad predeterminado, p. ej. por un factor de 0,00001 (1/100.000).

La capa de órganos 6 está diseñada de manera que:

20 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de hígado 25 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de hígado, en donde cada uno de los organoides de hígado es un lóbulo de hígado, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de hígado;

25 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón 22 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 2000 a 4000 organoides de pulmón, en donde cada uno de los organoides de pulmón es un alveolo de pulmón, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 3000 organoides de pulmón;

30 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de páncreas 24 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de páncreas, en donde cada uno de los organoides de páncreas es un islote de Langerhans, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de páncreas;

- la sección de crecimiento de órganos del equivalente de bazo 23 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de bazo, en donde cada uno de los organoides de bazo es una pulpa blanca y roja, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de bazo;

35 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de intestino delgado 21 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 40 a 80 organoides de intestino delgado, en donde cada uno de los organoides de intestino delgado es una vellosidad, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 60 organoides de intestino delgado;

40 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de riñón 26 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 30 organoides de riñón, en donde cada uno de los organoides de riñón es una nefrona, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 20 organoides de riñón;

- la sección de crecimiento de órganos del equivalente de médula ósea 27 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 1000 a 2000 organoides de médula ósea, en donde cada uno de los organoides de médula ósea es una unidad formada de médula ósea, hueso y cartílago, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 1400 organoides de médula ósea;

45 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de la piel 31 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 15 organoides de la piel, en donde cada uno de los organoides de la piel es un apéndice de la piel, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de la piel;

- la sección de crecimiento de órganos del equivalente del tejido adiposo 28 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 200.000 a 300.000 organoides de tejido adiposo, en donde cada uno de los organoides de tejido adiposo es un racimo adiposo, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 240.000 organoides de tejido adiposo;

5 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente de los testículos 30 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 20 organoides de los testículos, en donde cada uno de los organoides de los testículos es un folículo de los testículos, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de los testículos; y

10 - la sección de crecimiento de órganos del equivalente del cerebro 29 está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 150 a 250 organoides del cerebro, en donde cada uno de los organoides del cerebro es una columna de la corteza del cerebro, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 200 organoides del cerebro.

En la siguiente Tabla 2 se dan los parámetros para una capa de órganos 6 hecha de una capa de PDMS con una altura de 3 mm.

15 Tabla 2:

Organoide	Longitud x anchura x altura (mm)	Volumen (mm ³)	Reducción en el área en sección transversal del sistema de circulación en la bifurcación (%)	Área en sección transversal del canal (mm ²)	Área en sección transversal de la rama (mm ²)
alveolo (pulmón)	15x9x2	270	100	3,14	
islotos de Langerhans (páncreas)	1x1x1	1	17,61	2,59	0,55
pulpa blanca y roja (bazo)	1x1x1	1			
vellosidad (intestino)	9x2x1,5	27			
lóbulo (hígado)	10x1,5x1,5	22,5	9,47	2,29	0,30
nefrona (riñón)	12x2x2	48	18,13	1,72	0,57
unidad (hueso-médula ósea (médula ósea: 5 mm + hueso+cartílago: 1,5 mm = 6,5 mm))	6,5x2x1	19,5	4,06	1,59	0,13
apéndices (piel)	2x9x4	72	5,79	1,41	0,18
racimo (tejido adiposo)	4x17x1,5	102	5,53	1,24	0,17
folículo (testículos)	1x1x1,5	1,5	1,87	1,18	0,06
corteza cerebelar (cerebro)	5x2x1,5	15	11,46	0,82	0,36
sistema de circulación en derivación:			24,91	0,78	

20 La capa de soporte de órganos 5 está dispuesta entre la capa de órganos 6 y la capa antra 4, véase la Figura 4. La capa de soporte de órganos 5 está configurada para sellar y/o estabilizar la capa de órganos 6 de tal manera que para los equivalentes de órganos seleccionados se mantenga la comunicación de fluido con la capa antra 4. La capa de soporte de órganos 5 se proporciona como una capa con un espesor de 200 µm. La capa de soporte de órganos 5 está hecha de un material que comprende o consiste en policarbonato (PC). En zonas en las que la capa de soporte de órganos 5 cubre uno de los equivalentes de órganos 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, la capa de soporte de órganos 5 está configurada para permitir la comunicación de fluido entre la capa de órganos 6 y la capa antra 4. En particular en las zonas en las que la capa de soporte de órganos 5 cubre un equivalente de órganos que tiene la función excretora y/o produce una considerable cantidad de fluido intersticial tal como el riñón 26, el hígado 25, el bazo 23 y el intestino delgado 21, esta comunicación de fluido se puede lograr, p. ej., proporcionando poros

dentro de la capa de soporte de órganos 5, preferiblemente proporcionando poros con un diámetro medio de 5 a 7 μm . Alternativamente, o además, en una zona que permite la comunicación de fluido entre la capa de órganos 6 y la capa antra 4, el espesor de la capa de soporte de órganos 5 se puede reducir a un espesor medio de 5 a 15 μm , preferiblemente a 10 μm .

5 La capa antra 4 se representa en la Figura 3 y está configurada para que comprenda una multiplicidad de cavidades y tubos dispuestos para estar en comunicación de fluido con equivalentes de órganos seleccionados o en secciones crecimiento de órganos de la capa de órganos 6 con el fin de permitir el intercambio de fluidos entre cavidades y secciones de crecimiento de órganos. La capa antra 4 comprende o consiste en PDMS. La capa antra 4 está configurado para que comprenda:

10 una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado 21 y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado 21 y un depósito de nutrición 18 de tal manera que el equivalente de intestino delgado 21 puede ser suministrado con nutrientes desde el depósito de nutrición 18;

15 una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado 21 y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado 21 y un depósito de heces 19, de manera que el material excretado desde el equivalente de intestino delgado 21 puede ser transportado al depósito de heces 19;

una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de hígado 25 y está en comunicación de fluido con el equivalente de hígado 25 y la cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado 21 de tal manera que el material excretado desde el equivalente de hígado 25 puede ser transportado a la cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado 21; y

20 una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de riñón 26 y está en comunicación de fluido con el equivalente de riñón 26 y un depósito de orina 20 de tal manera que el depósito 20 recibe material excretado desde el equivalente de riñón 26. El depósito de nutrición 18, el depósito de heces 19 y el depósito de orina 20 son partes integrales de la capa antra 4 y se configuran preferiblemente para que sean accesibles desde el exterior.

25 La capa de accionador 2 está configurada para que comprenda una multiplicidad de accionadores dispuestos y configurados para regular una fuerza de presión aplicable a equivalentes de órganos seleccionados, el sistema de circulación autónomo y/o parte del mismo, véase la Figura 2. La capa de accionador está hecha de policarbonato.

La capa de accionador 2 comprende:

3 accionadores 10 basados en presión que actúan sobre el sistema de circulación 34 autónomo para permitir el movimiento de fluido dirigido el fin de imitar el latido del corazón;

30 3 accionadores 11 basados en movimientos peristálticos actúan sobre la capa antra 4 de tal modo que permitan el movimiento dirigido con el fin de imitar el movimiento peristáltico del intestino;

un accionador 12 que actúa sobre el equivalente de pulmón 22 para permitir el flujo de aire con el fin de imitar la respiración de aire;

35 un accionador 17 que actúa sobre el equivalente de médula ósea 27 para permitir la compresión regulada con el fin de imitar la compresión del hueso;

8 accionadores 14 que actúan sobre el canal de transporte arteriolar del sistema de circulación 34 autónomo con el fin de imitar la constricción arteriolar;

1 accionador 13 que actúa sobre el equivalente de hígado 25 para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la bilis desde el equivalente de hígado 25;

40 1 accionador 13 que actúa sobre el equivalente de riñón 26 para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la orina desde el equivalente de riñón 26 al depósito de riñón 20; y

1 accionador 13 que actúa sobre el equivalente de bazo 23.

45 Además, la capa de accionador comprende un orificio 16 para acceder al depósito de nutrición 18, un orificio 16 para acceder al depósito de heces, un orificio 16 para acceder al depósito de orina 20 y un orificio 16 para acceder al canal de transporte venular del sistema de circulación 34 autónomo.

LISTA DE NÚMEROS DE REFERENCIA:

	1	dispositivo de chip para múltiples órganos
	2	capa del accionador
	3	capa base
5	4	capa antra
	5	capa de soporte de órganos
	6	capa de órganos
	10	accionador basado en presión (corazón)
	11	accionador basado en movimientos peristálticos
10	12	accionador de flujo de aire
	13	accionadores
	14	accionador de constricción arteriolar
	16	orificio
	17	accionador de compresión de hueso
15	18	depósito de nutrición
	19	depósito de heces
	20	depósito de orina
	21	equivalente de intestino delgado
	22	equivalente de pulmón
20	23	equivalente de bazo
	24	equivalente de páncreas
	25	equivalente de hígado
	26	equivalente de riñón
	27	equivalente de médula ósea
25	28	equivalente de tejido adiposo
	29	equivalente de cerebro
	30	equivalente los testículos
	31	equivalente de la piel
	32	sensor eléctrico
30	33	sensor

34 sistema de circulación autónomo

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de chip para múltiples órganos, que comprende
- una capa base;
 - una capa de órganos dispuestos en la capa base;
- 5 - una capa antra dispuesta sobre la capa de órganos; y
- una capa de accionador;
- en donde
- la capa base está configurada para proporcionar un soporte sólido para las capas adicionales;
 - la capa de órganos está configurada para comprender
- 10 una multiplicidad de equivalentes de órganos individuales, comprendiendo cada uno de los órganos equivalentes una o más secciones de crecimiento de órganos, estando configurada cada una de las secciones de crecimiento de órganos para comprender una cavidad de organoide para alojar al menos un organoide de un órgano y para comprender una micro-entrada y una micro-salida para la comunicación de fluido entre la cavidad de organoide de la sección de crecimiento de órganos y un
- 15 sistema de circulación autónomo, en donde la capa de órganos comprende al menos un equivalente de órgano configurado para representar los órganos pulmón, intestino delgado, bazo, páncreas, hígado, riñón y médula ósea, respectivamente, y
- un sistema de circulación autónomo, configurado para estar en comunicación directa de fluido con las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos a través de las micro-entradas y micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos;
- 20 - la capa antra está configurada para comprender una multiplicidad de cavidades y tubos dispuestos para estar en comunicación de fluido con equivalentes de órganos seleccionados o en secciones de crecimiento de órganos con el fin de permitir el intercambio de fluidos entre cavidades y secciones de crecimiento de órganos; y
- la capa de accionador está configurada para comprender una multiplicidad de accionadores dispuestos y configurados para regular una fuerza de presión aplicada en un equivalente de órgano seleccionado, el sistema de circulación autónomo y/o parte del mismo.
- 25 2. Dispositivo de chip para múltiples órganos de la reivindicación 1, en donde la capa base está hecha de un material transparente, preferiblemente la capa base está hecha de un material que comprende o consiste en vidrio o un polímero sintético transparente.
- 30 3. Dispositivo de chip para múltiples órganos de la reivindicación 1 ó 2, en donde la capa base comprende uno o más sensores configurados para medir señales emitidas desde y/o para transmitir señales a uno o más de los equivalentes de órganos, secciones de crecimiento de órganos y/o al sistema de circulación autónomo.
- 35 4. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde el sistema de circulación autónomo comprende
- un canal de transporte arteriolar, que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón con las micro-entradas de todas las secciones de crecimiento de órganos de la capa de órganos con el fin de permitir el transporte de fluido con una pO₂ alta a secciones de crecimiento de órganos; y
- 40 un canal de transporte venular, que conecta directamente las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos con las micro-entradas de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón con el fin de permitir el transporte de fluido con una pO₂ baja desde las secciones de crecimiento de órganos al equivalente de pulmón.
- 45 5. Dispositivo de chip para múltiples órganos de la reivindicación 4, en donde el sistema de circulación autónomo está configurado de manera que las micro-salidas de las secciones de crecimiento de órganos de equivalentes de intestino delgado, bazo y páncreas están conectadas para estar en comunicación directa de fluido una con otra y con micro-entradas adicionales de las secciones de crecimiento de órganos del equivalente de hígado con el fin de que permitan la comunicación de fluido entre equivalentes de bazo, páncreas, intestino delgado e hígado, de manera que la comunicación de fluido desde el bazo, páncreas e intestino delgado hacia el canal de transporte venular del sistema de circulación autónomo puede producirse solamente mediante el paso a través del equivalente de hígado.
- 50

6. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de órganos comprende, además, equivalentes de órganos, preferiblemente la capa de órganos comprende equivalentes de órganos de la piel, testículos, cerebro y/o tejido adiposo.
- 5 7. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, que comprende, además, una capa de soporte de órganos dispuesta entre la capa de órganos y la capa antra, en donde la capa de soporte de órganos está configurada para sellar y/o estabilizar la capa de órganos de manera que para equivalentes de órganos seleccionados se mantiene la comunicación con la capa antra.
8. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa antra puede estar configurada para comprender:
- 10 una cavidad que se encuentra en la parte superior del equivalente de intestino delgado y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado y un depósito de nutrición de tal manera que el equivalente de intestino delgado puede ser suministrado con los nutrientes desde el depósito de nutrición;
- 15 una cavidad que está situada en la parte superior del intestino delgado y está en comunicación de fluido con el equivalente de intestino delgado y un depósito de heces de manera que el material excretado desde el equivalente de intestino delgado puede ser transportado al depósito de heces;
- una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de hígado y está en comunicación de fluido con el equivalente de hígado y la cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de intestino delgado de manera que el material excretado desde el equivalente de hígado puede ser transportado a la cavidad que está situada en la parte superior del intestino delgado; y
- 20 una cavidad que está situada en la parte superior del equivalente de riñón y está en comunicación de fluido con el equivalente de riñón y un depósito de orina de tal manera que el depósito de orina recibe el material excretado desde el equivalente de riñón.
9. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de accionador comprende:
- 25 uno o más accionadores que actúan sobre el sistema de circulación autónomo para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de imitar el latido del corazón;
- uno o más accionadores que actúan sobre la capa antra para permitir el movimiento dirigido con el fin de imitar el movimiento peristáltico intestinal;
- 30 uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de pulmón para permitir el flujo de aire con el fin de imitar la respiración;
- uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de la médula ósea para permitir la compresión regulada con el fin de imitar la compresión del hueso;
- uno o más accionadores que actúan sobre el canal de transporte arteriolar del sistema de circulación autónomo con el fin de imitar la constricción arteriolar;
- 35 uno o más accionadores que actúan sobre el equivalente de hígado para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la bilis desde el equivalente de hígado; y
- uno o más accionadores que actúan sobre la capa antra para permitir el movimiento de fluido dirigido con el fin de disipar la orina desde el equivalente de riñón.
- 40 10. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de órganos está diseñada de manera que:
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de hígado está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de hígado, en donde cada uno de los organoides de hígado es un lóbulo de hígado, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de hígado;

- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de pulmón está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 2000 a 4000 organoides de pulmón, en donde cada uno de los organoides de pulmón es un alveolo de pulmón, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 3000 organoides de pulmón;
- 5 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de páncreas está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de páncreas, en donde cada uno de los organoides de páncreas es un islote de Langerhans, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de páncreas;
- 10 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de bazo está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 5 a 15 organoides de bazo, en donde cada uno de los organoides de bazo es una pulpa blanca y roja, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 10 organoides de bazo;
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de intestino delgado está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 40 a 80 organoides de intestino delgado, en donde cada uno de los organoides de intestino delgado es una vellosidad, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 60 organoides de intestino delgado;
- 15 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de riñón está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 30 organoides de riñón, en donde cada uno de los organoides de riñón es una nefrona, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 20 organoides de riñón;
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de médula ósea está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 1000 a 2000 organoides de médula ósea, en donde cada uno de los organoides de médula ósea es una unidad formada de médula ósea, hueso y cartílago, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 1400 organoides de médula ósea.
- 20
- 11. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa de órganos está diseñada de manera que:
- 25 - una sección de crecimiento de órganos del equivalente de la piel configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 15 organoides de la piel, en donde cada uno de los organoides de la piel es un apéndice de la piel, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de la piel;
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente del tejido adiposo está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 200.000 a 300.000 organoides de tejido adiposo, en donde cada uno de los organoides de tejido adiposo es un racimo adiposo, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 240.000 organoides de tejido adiposo;
- 30
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente de los testículos está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 10 a 20 organoides de los testículos, en donde cada uno de los organoides de los testículos es un folículo de los testículos, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 15 organoides de los testículos; y
- 35
- una sección de crecimiento de órganos del equivalente del cerebro está configurada para proporcionar una cavidad de organoide para alojar 150 a 250 organoides del cerebro, en donde cada uno de los organoides del cerebro es una columna de la corteza del cerebro, preferiblemente la cavidad de organoide está configurada para alojar 200 organoides del cerebro.
- 40
- 12. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde los equivalentes de órganos y el sistema de circulación autónomo están configurados de manera que el canal de transporte arteriolar procedente de los equivalentes de pulmón exhibe en la dirección de flujo:
 - una primera bifurcación en la que se ramifica un primer canal arteriolar suministrando el equivalente de intestino delgado, bazo y páncreas;
 - 45 - una segunda bifurcación en la que se ramifica un segundo canal arteriolar suministrando el equivalente del hígado;

- una tercera bifurcación en la que se ramifica un tercer canal arteriolar suministrando el equivalente del riñón;

- una cuarta bifurcación en la que se ramifica un cuarto canal arteriolar suministrando el equivalente de médula ósea;

5 - una quinta bifurcación opcional en la que se ramifica un quinto canal arteriolar suministrando un equivalente de la piel;

- una sexta bifurcación opcional en la que se ramifica un sexto canal arteriolar suministrando un equivalente de tejido adiposo;

10 - una séptima bifurcación opcional en la que se ramifica un séptimo canal arteriolar suministrando un equivalente de los testículos; y

- una octava bifurcación opcional en la que se ramifica un octavo canal arteriolar suministrando un equivalente de cerebro.

15 13. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones 4 a 13, en donde el diámetro del canal de transporte arteriolar en la dirección de flujo se reduce constantemente de tal manera que la suma de áreas en sección transversal de todos los canales de transporte arteriolares, incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón permanece constante, y en donde en el canal de transporte venular dicha reducción en diámetro se revierte constantemente en la dirección de flujo de modo que la suma de áreas en sección transversal de todos los canales de transporte venulares, incluyendo todas las bifurcaciones a una distancia dada desde el equivalente de pulmón permanece constante.

20 14. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde la capa base comprende o consiste en vidrio, la capa de órganos comprende o consiste en polidimetilsiloxano (PDMS), la capa de soporte de órganos comprende o consiste en policarbonato, la capa antra comprende o consiste en PDMS y/o la capa de accionador comprende o consiste en policarbonato.

25 15. Dispositivo de chip para múltiples órganos de una de las reivindicaciones precedentes, en donde cada uno de los equivalentes de órganos está configurado para alojar un cierto número de organoides que es proporcional al número de organoides presentes en promedio en el órgano respectivo de un organismo mamífero, preferiblemente de un ser humano, en donde todos los equivalentes de órganos del dispositivo de chip para múltiples órganos se reducen en tamaño por el mismo factor de proporcionalidad predeterminado, p. ej. en un factor de 0,00001 (1/100.000).

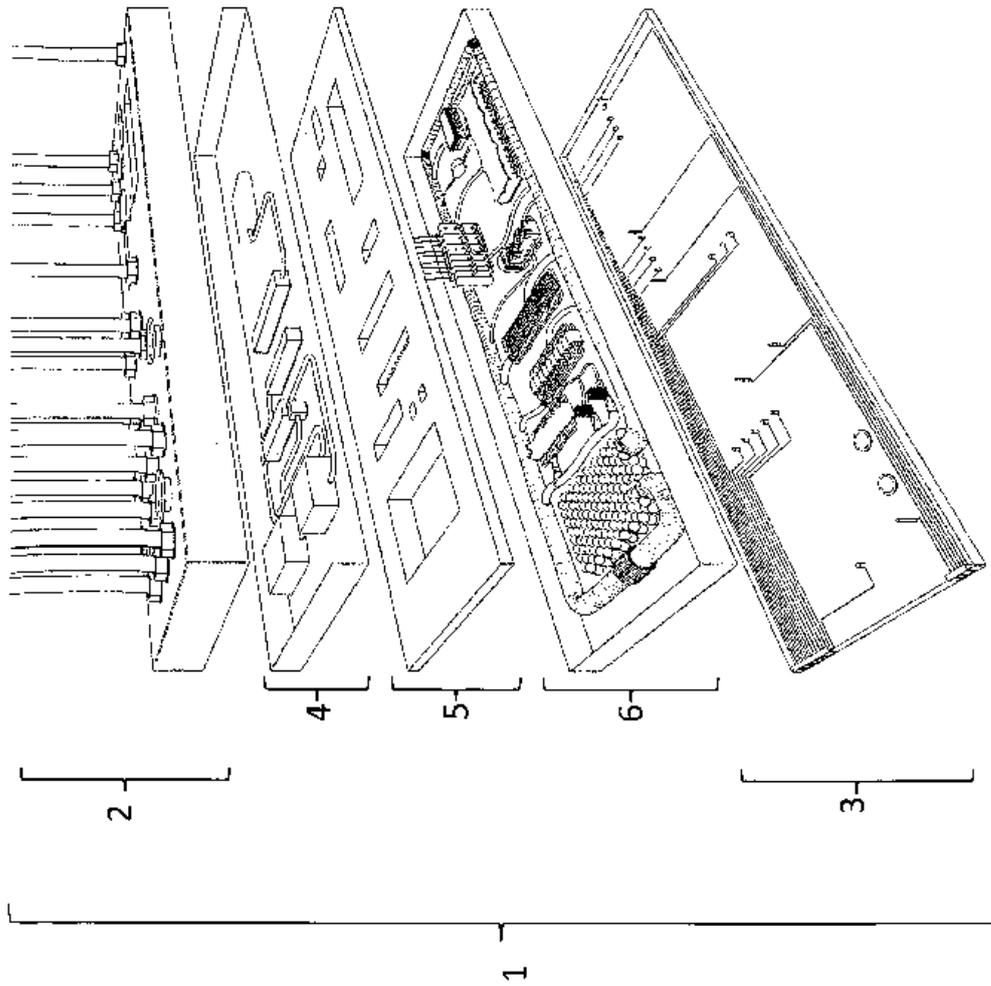


Figura 1

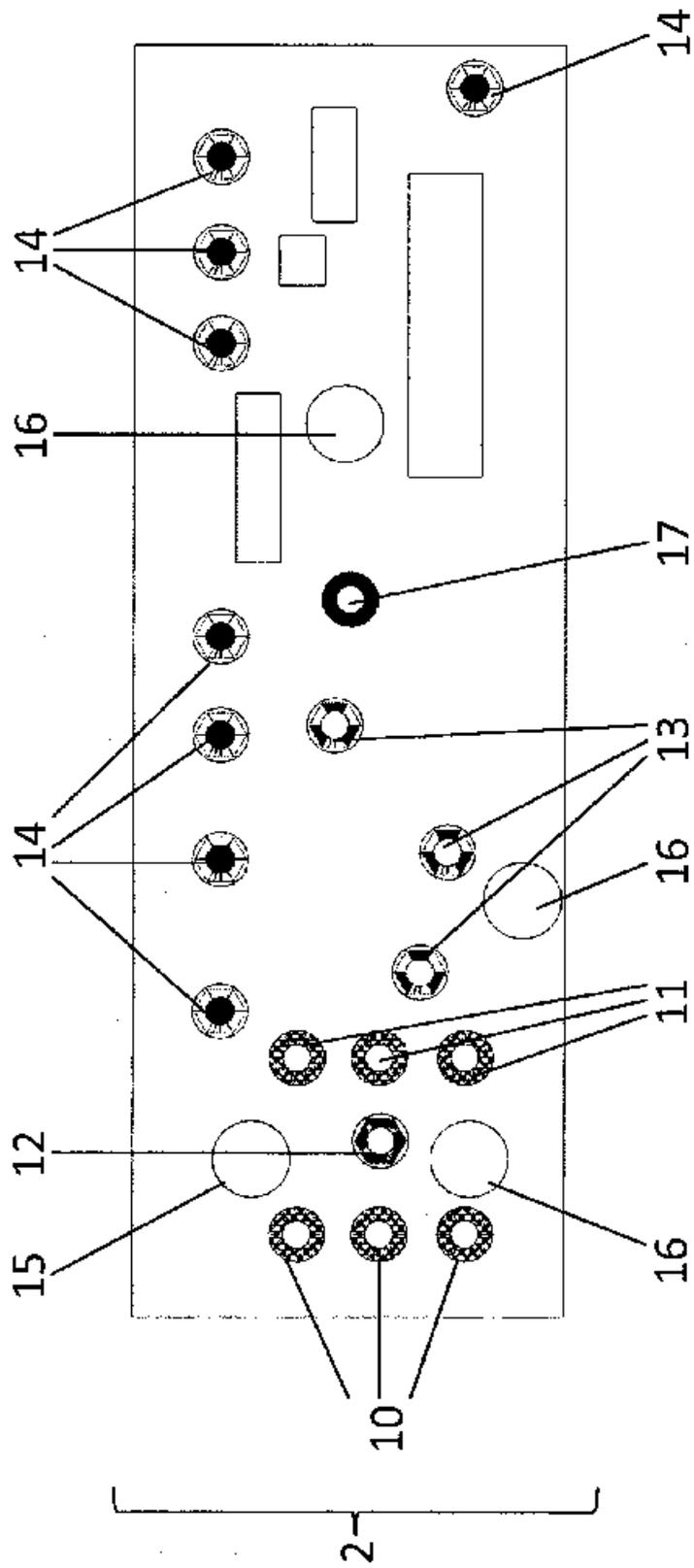


Figura 2

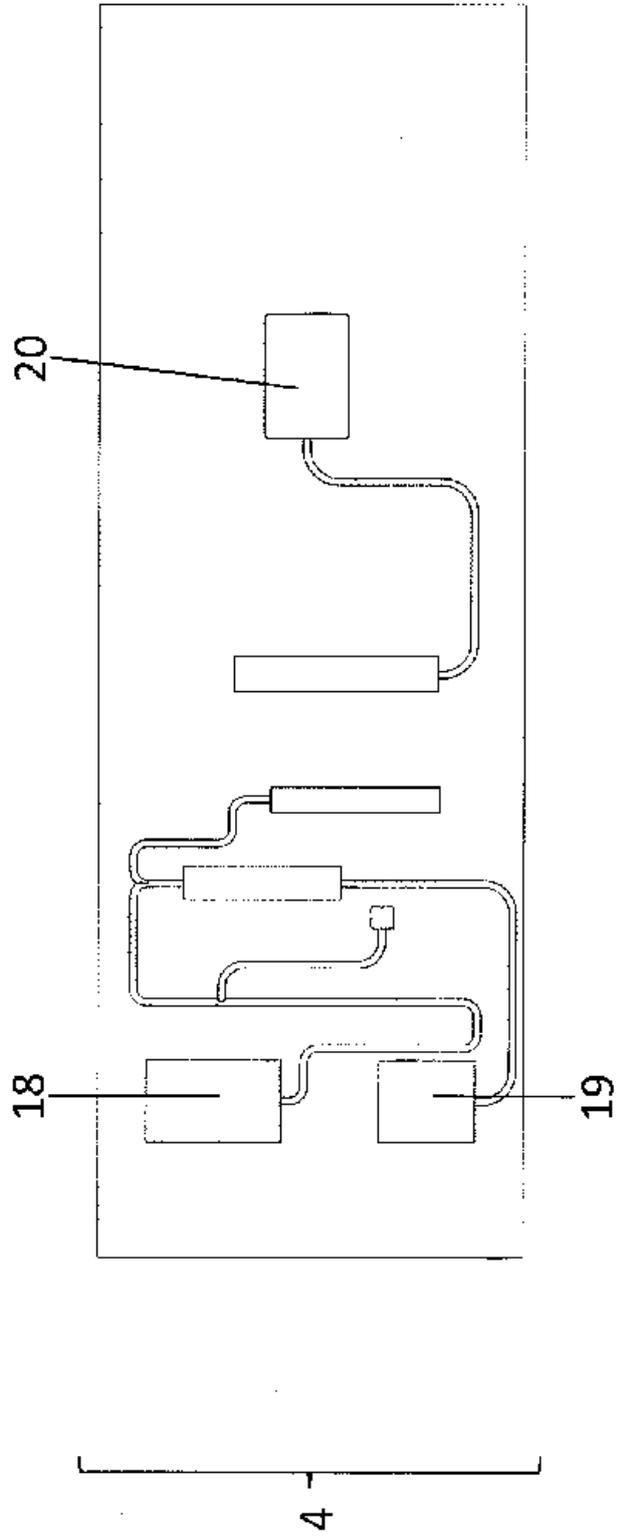


Figura 3

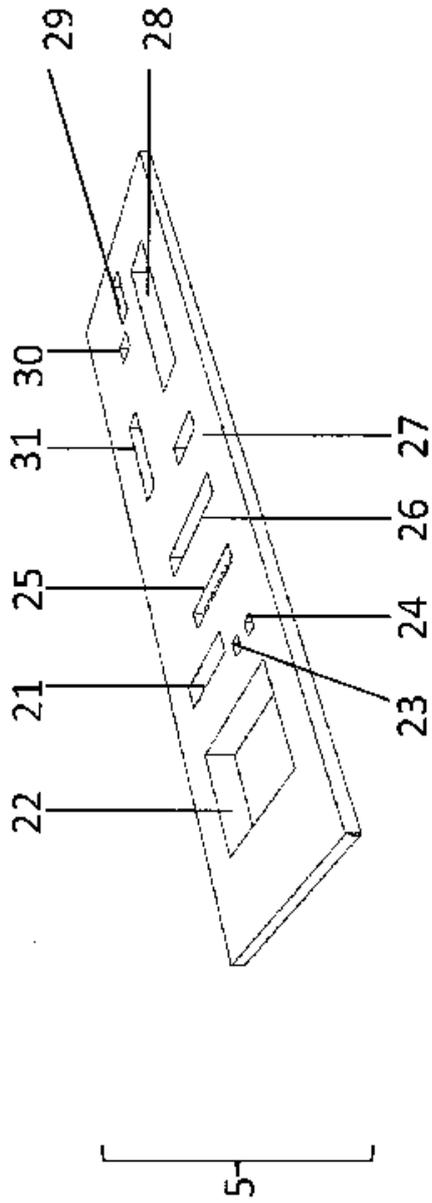


Figura 4

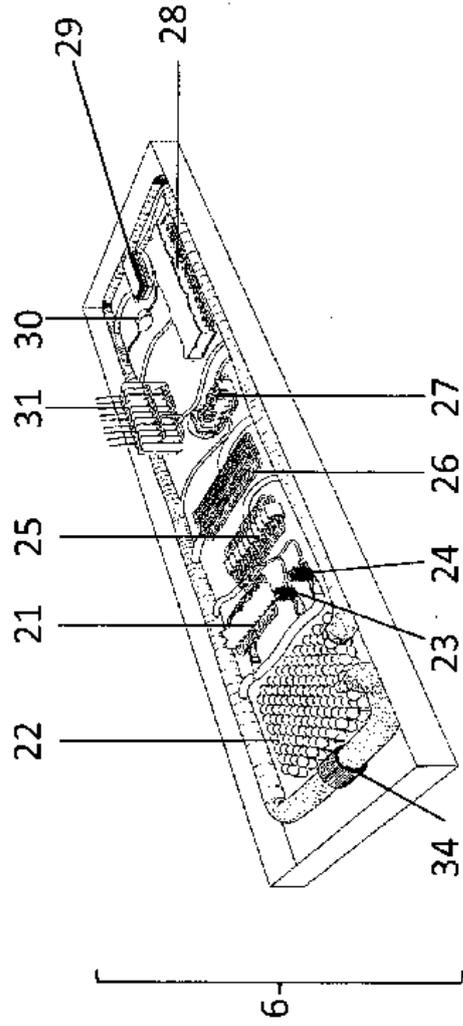


Figura 5

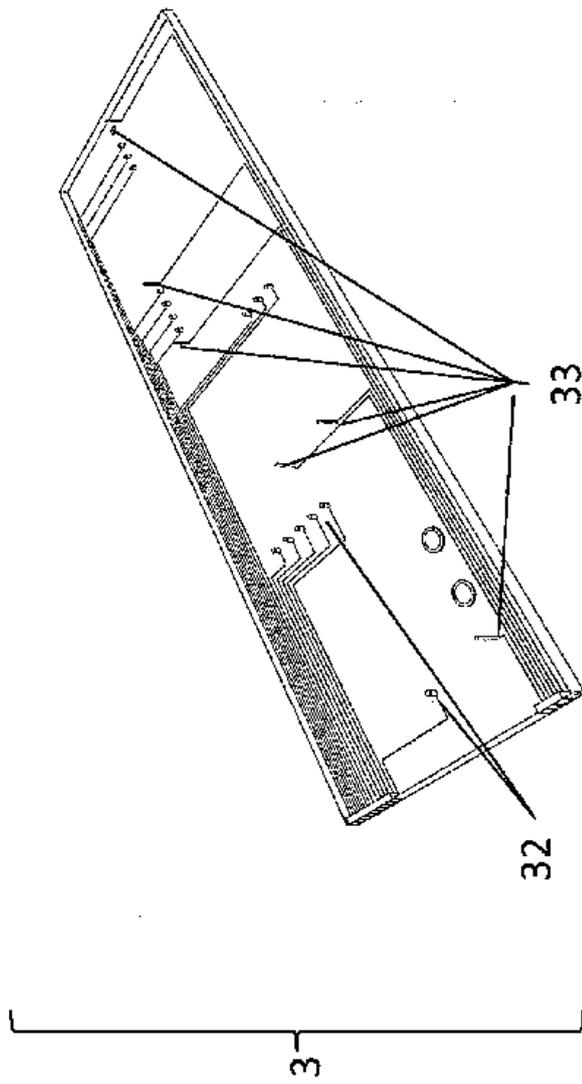


Figura 6