

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 821**

51 Int. Cl.:

**A61B 17/435** (2006.01)

**A61M 1/00** (2006.01)

**A61M 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2009 PCT/US2009/052698**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2010 WO10017193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09791146 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2320813**

54 Título: **Catéter de transferencia embrionaria que elimina el aire transferido al tiempo que induce la implantación, y aparato**

30 Prioridad:

**06.08.2008 US 188021 P**  
**05.01.2009 US 348571**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.03.2020**

73 Titular/es:

**INCINTAS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**12 Moccasin Drive**  
**Atglen, PA 19310, US**

72 Inventor/es:

**PIZOLATO, JESSE ALBERT**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 748 821 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

Catéter de transferencia embrionaria que elimina el aire transferido al tiempo que induce la implantación, y aparato

## 5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a un catéter de administración para la introducción de uno o más medios en el útero de una paciente durante un procedimiento de transferencia embrionaria.

## 10 Antecedentes de la invención

La fecundación humana *in vitro* (FIV) y la transferencia embrionaria (TE) se realizaron por primera vez con éxito en 1978 y, desde entonces, se han practicado ampliamente para tratar a las parejas no fértiles a las que les han fallado otros métodos convencionales. Normalmente, el procedimiento de FIV/TE supone la estimulación hormonal de la mujer para reprimir en un principio su ovulación natural y, después, estimular el desarrollo de los folículos ováricos con medicamentos para la fertilidad. Los óvulos maduros se obtienen del ovario con una aguja y luego se clasifican por madurez y calidad. A continuación, los óvulos preferidos se mezclan con el esperma del hombre para fertilizarlos. Después de algún tiempo, los embriones maduran y se transfieren junto con un volumen de fluido al útero usando un catéter de administración. El catéter de administración está hecho de material plástico blando para evitar dañar el endometrio del útero. Un médico guía el catéter de administración a través del cuello uterino hasta el útero, donde se depositan los embriones cargados dentro del líquido, finalizando la TE.

Un método de carga del catéter se elemento de conexión como "el método de burbujas de transferencia", que ha sido aceptado universalmente por profesionales y ha estado vigente durante cuatro décadas. El catéter se carga con un conjunto de aire y líquido de transferencia alternados (por ejemplo, solución salina), PI o glicerina) en volúmenes aproximados a 3 microlitros. Los volúmenes de aire separan el líquido de transferencia para conservar los embriones contenidos dentro del fluido y, además, para facilitar la visualización de los componentes. Tras la expulsión de los fluidos, también se expulsan alrededor de 100 microlitros de aire con la cantidad del medio y el líquido de transferencia que contiene los embriones. En general, hay un total de aproximadamente 6 microlitros de fluido y 100 microlitros de aire depositados en el útero, en el sitio de expulsión. Estos volúmenes pueden variar enormemente según el protocolo específico del hospital y se han realizado investigaciones para estudiar los efectos que tienen los volúmenes variables de los medios en los índices de embarazo. Algunos estudios demuestran que un volumen transferido de menos de 50 microlitros es óptimo para una TE exitosa, por lo que otros estudios muestran que los volúmenes variables de transferencia de los medios tienen poco efecto en el resultado de los procedimientos de FIV.

Los estudios también han descubierto que el aire transferido dentro del útero a veces puede actuar como una barrera que evita el movimiento de los embriones desde el sitio de expulsión hasta la ubicación óptima para su implantación dentro del útero. Esta burbuja de aire crea un área de tensión superficial a la que los embriones pueden adherirse y permanecer posicionados, evitando la interacción del embrión con la superficie receptora del útero. Además, con el método de burbujas de transferencia, los embriones latentes pueden adherirse a las paredes internas del catéter, lo que requiere una mayor manipulación de los embriones y, por lo tanto, disminuye la probabilidad de que la TE sea exitosa.

Si bien las mejoras en las técnicas y la instrumentación utilizadas en este procedimiento han proporcionado aumentos significativos de los índices de embarazo y nacimientos, las cifras generales siguen siendo bastante bajas, alrededor del 25 %. Existen varios factores que afectan el éxito de la FIV, incluido el diseño del catéter de administración. En los procedimientos de TE se han incluido catéteres guiados por ultrasonidos para ayudar a visualizar la punta y facilitar la deposición optimizada del embrión en la ubicación principal dentro del útero.

Así mismo, el alto coste del procedimiento de FIV, combinado con esta baja probabilidad de éxito, obliga a las parejas a que haya que administrar varios embriones para aumentar la posibilidad de, al menos, una implantación exitosa. A menudo, se producen nacimientos múltiples no deseados que ponen en peligro la salud de la madre y/o los hijos, hecho que recientemente ha planteado preguntas sobre la ética médica de dicha práctica. Si se pudiera lograr un mayor índice de embarazos, se reduciría o, posiblemente, se eliminaría la necesidad de introducir varios embriones.

Con el alto coste de la FIV y un índice de embarazo opuestamente bajo, lo que se necesita es un método de TE que reduzca la cantidad de aire que normalmente se transfiere al útero junto con los embriones en el medio. El método convencional de carga del catéter, denominado "método de burbujas de transferencia", que introduce estos volúmenes de aire relativamente grandes, ha sido enseñado en todo el mundo y aceptado universalmente por los profesionales en el campo de la FIV. Incluso cuando los estudios demuestran las dificultades relacionadas con esta gran burbuja de aire transferida, este método es el único utilizado. Sin duda, un método mejorado de TE que elimina cualquier volumen de aire transferido mejorará la probabilidad de una implantación embrionaria con éxito y aumentará los índices de embarazo en general.

Los documentos US 6.527.752 B1 y US 2003/0209101 A1 divulgan catéteres de transferencia embrionaria que

comprenden una camisa externa y una camisa interna, desechable dentro de la camisa externa, en donde dicha camisa interna comprende un conducto interno para recibir, al menos, un embrión.

### Sumario de la invención

5 Según la invención, de acuerdo con la reivindicación 1, se proporciona un catéter de administración para la introducción de uno o más medios en el útero de una paciente durante un procedimiento de transferencia de embriones.

Los aspectos preferidos de la invención se proporcionan de acuerdo con las reivindicaciones dependientes.

10 El catéter de administración comprende una luz interna, dispuesta para disponerse de forma deslizante dentro de una camisa externa. La luz interna incluye un extremo proximal, un extremo distal y un canal a su través. La luz interna incluye al menos un marcador visual, situado en la superficie externa adyacente a su extremo distal, para permitir volúmenes precisos de medios fluidos en los que hay uno o más embriones que serán atraídos hacia el catéter de administración.

### Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 es una vista en alzado de una realización del catéter de administración de la presente invención con una jeringa mostrada conectada al extremo proximal de este, incluyendo a jeringa un cilindro y un émbolo dispuestos en su interior;  
 la figura 2 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 2-2 de la figura 1;  
 la figura 3 es una vista en sección transversal tomada a lo largo de la línea 3-3 de la figura 1;  
 25 la figura 4 es una vista en sección transversal de una porción de una realización del catéter de administración de la presente invención, en donde la luz interna se ilustra como reteniendo en su interior una primera porción, compuesta por un fluido de lavado, una segunda porción, compuesta por un aceite, y una tercera porción, compuesta por uno o más embriones dispuestos en el interior de un medio de cultivo fluido;  
 la figura 5 es una vista en alzado del catéter de administración de la presente invención, que muestra la luz interna dispuesta de forma deslizante dentro de la camisa externa;  
 30 la figura 6 es una vista de extremo delantera del catéter de administración de la presente invención; y,  
 la figura 7 es una ilustración de varios embriones implantados en la pared del útero después de que se haya realizado un procedimiento de transferencia de embriones.

### Descripción detallada de la realización preferida

35 Se resuelven los problemas asociados con grandes cantidades de aire transferidas durante los procedimientos de TE y se logra un avance técnico en un catéter de administración mejorado para su uso en la TE, para así mejorar el índice de fertilidad.

40 A continuación, haciendo referencia en detalle a las diversas figuras de los dibujos, en donde los caracteres de referencia similares se refieren a partes similares, en las figuras 1 a 6 se muestra, con el número 6, una realización del catéter de administración que incluye una camisa externa 10, que tiene la forma de un tubo hueco y que se proporciona hacia su extremo proximal con un elemento de conexión 20, provisto de una serie de aletas 24 que se extienden axialmente para ayudar en su manejo. Como se muestra mejor en la figura 5, el extremo distal de la camisa  
 45 externa 10 se proporciona a intervalos de una distancia predeterminada, *p.ej.*, un centímetro, con escalas 28 de cualquier medida adecuada, por ejemplo, microlitros. Las escalas están marcadas como una pluralidad de anillos alrededor del extremo distal, y pueden estar ligeramente indentadas en la superficie externa de este. Como alternativa, las escalas 28 pueden ser de un color distintivo. Como se ve mejor en las figuras 5 y 6, la punta distal remota 32 de la camisa externa 10 está achaflanada para producir los mínimos traumatismos. La camisa externa 10 está formada por  
 50 cualquier material adecuado, y preferiblemente por un material plástico generalmente rígido, tal como TEFLON®.

La camisa externa 10 está adaptada para alojar en su interior una luz interna 36 que tiene un diámetro externo como para ajustarse de manera deslizante y sencilla dentro de la camisa externa 10, y un canal interno 34 que tiene un diámetro de un tamaño para alojar fácilmente un embrión. Como se muestra en las figuras 1 y 5, la luz interna 36 está  
 55 provista en su extremo proximal de un elemento de conexión 40, estando provisto el elemento de conexión 40, alrededor de su superficie externa, de una pluralidad de aletas 44 que se extienden axialmente para ayudar a manejarlo. La luz interna 36 está provista de un orificio interno 42 (figura 2) que está en comunicación abierta con el canal interno 34. Los elemento de conexions 20 y 40 están adaptados de modo que se enclavan en su posición cerrada, como se muestra en las figuras 1 y 5. Los elemento de conexions 20 y 40 se proporcionan para permitir que  
 60 un médico y/o embriólogo sostenga la camisa externa 10 con una mano, mientras usa la otra mano para deslizar la luz interna 36 a través de la camisa externa 10 durante un procedimiento de transferencia embrionaria.

A continuación, en cuanto a las figuras 1 y 5, el extremo distal de la luz interna 36 se proporciona a intervalos de una distancia predeterminada, por ejemplo, un centímetro, con escalas 38 de cualquier medida adecuada, por ejemplo,  
 65 microlitros. Las escalas 38 están marcadas como una pluralidad de anillos alrededor del extremo distal y pueden estar

ligeramente indentadas en su superficie externa. Como alternativa, las escalas 38 pueden ser de un color distintivo para permitir que el operario succione con precisión una cantidad exacta de un medio fluido para conseguir un protocolo coherente. Como se muestra mejor en las figuras 2-5, la punta distal remota 46 de la luz interna 36 está provista de un chaflán uniformemente redondeado para producir los mínimos traumatismos en los tejidos uterinos. La luz interna 36, de acuerdo con esta realización de la invención, es preferiblemente uniforme y flexible y está conformada con un polímero sintético biológicamente aceptable.

A continuación, haciendo referencia a las figuras 1-4, se muestra una jeringa estándar 52 que tiene un cilindro 56 y un émbolo 60 dispuesto en su interior. A continuación, haciendo referencia a la figura 1, la jeringa 52 se muestra con el émbolo 60 dispuesto completamente dentro de la longitud del cilindro 56. La jeringa 52 incluye un extremo distal 61, que está dimensionado para ajustarse de manera ceñida en el interior del orificio interno 42 de la luz interna 36.

A continuación, haciendo referencia a las figuras 2-4, para cargar la luz interna 36 para realizar el procedimiento de transferencia embrionaria, el extremo distal 61 de la jeringa 52 se inserta en el orificio interno 42 de la luz interna 36 con el émbolo 60 dispuesto completamente dentro de la longitud del cilindro 56 de la jeringa 52. Una cantidad predeterminada de un primer medio fluido, por ejemplo, de 6 a 9 microlitros de un líquido de lavado 64, se succiona hacia el canal interno 34 de la luz interna 36 y hacia el cilindro 56 de la jeringa 52 extrayendo el émbolo 60 a lo largo de una parte de la longitud del cilindro 56. A continuación, se expulsa de la jeringa 52 y del canal interno 34 una cantidad sobrante del fluido de lavado 64 presionando el émbolo 60. Mediante el uso de las escalas 38 marcadas en el extremo distal de la luz interna 36, se puede obtener un volumen exacto de fluido de lavado 64 dentro del canal interno 34. El catéter de administración de TE 6 se sujeta verticalmente para permitir que el aire escape fuera de la punta distante remota 46 de la luz interna 36. A menudo, se golpean los lados del catéter de administración de TE 6 con los dedos índices para aflojar liberar burbuja de aire de los lados internos del cilindro 56.

A continuación, haciendo referencia a la figura 3, en el canal interno 34 de la luz interna 36, adyacente al primer medio de fluido, puede introducirse una cantidad predeterminada de un segundo medio fluido, por ejemplo, de aproximadamente 3 microlitros de un aceite de separación 68, extrayendo lentamente el émbolo 60 del cilindro 56 de la jeringa 52, como lo indica la flecha de la figura 3. Con el fin de separar el fluido de lavado 64 del medio de cultivo que contiene uno o más embriones 72, se puede utilizar cualquier aceite de separación 68. Un producto particular que podría utilizarse como aceite de separación de acuerdo con la presente invención es un aceite mejorado para el cultivo de tejidos, fabricado por Conception Technologies de San Diego, California, con los números de catálogo OTC-100 (100 ml) y OTC-500 (500 ml). Mediante el uso de las escalas 38 marcadas en el extremo distal de la luz interna 36, se puede conseguir un volumen preciso del aceite de separación 68 dentro del canal interno 34. Del mismo modo, el aire no deseado y cualquier volumen innecesario de aceite de separación 68 se puede expulsar a través de la punta distal remota 46 presionando el émbolo 60 de la jeringa 52 y/o golpeando con el dedo índice para liberar las burbujas de aire.

Por último, como se muestra mejor en la figura 4, las escalas 38 ubicadas en el extremo distal de la luz interna 36 permiten que un operario extraiga una cantidad predeterminada de un tercer medio fluido, por ejemplo, aproximadamente 3-6 microlitros de un medio de cultivo fluido que contiene uno o más embriones 72, hacia el canal interno 34 de la luz interna 36. Como se muestra en la figura 4, el tercer medio fluido en el que se encuentran los embriones 72 se muestra como adyacente al aceite de separación 68. El medio de cultivo fluido en el que se encuentran los embriones 72 incluye una porción a base de agua y, a veces, una porción a base de aceite. Cuando se usa una porción a base de aceite, se hace para evitar la evaporación de la porción a base de agua y para prevenir la deshidratación de los embriones 72. Un producto que es adecuado para utilizar como porción a base de aceite del medio de cultivo fluido es el aceite mejorado para cultivo de tejidos fabricado por Conception Technologies de San Diego, California, con los números de catálogo OTC-100 (100 ml) y OTC-500 (500 ml), como se menciona en relación con el aceite de separación descrito anteriormente.

Como se muestra mejor en la figura 4, los tres medios fluidos, por ejemplo, el líquido de lavado 64, el aceite de separación 68 y la pluralidad de embriones 72 dispuestos en el interior de un medio de cultivo fluido se muestran dispuestos dentro del canal interno 34 de la luz interna 36. El aceite de separación 68 se utiliza como sustituto del volumen de aire que, según las técnicas existentes, se utiliza para separar el fluido de lavado 64 de los embriones 72. Al reemplazar el volumen de aire con el aceite de separación 68, se eliminan los inconvenientes asociados con el uso de aire en los procedimientos de transferencia de embriones. Por ejemplo, el uso de un aceite de separación 68 facilitará el movimiento de los embriones 72 desde el sitio de expulsión hasta la ubicación óptima para su implantación dentro del útero y facilitará la interacción entre el embrión 72 y la superficie receptora del útero. Los embriones 72 fluirán más fácilmente dentro de un entorno líquido que en un entorno gaseoso (aire).

De conformidad con la presente invención, se pueden agregar ingredientes al aceite de separación 68 y/o al fluido de lavado 64, incluyendo progesterona y/o estrógenos para estimular la fase luteínica que determina el tiempo de ovulación dentro del ciclo menstrual y establece el momento pico de receptividad dentro del útero. Al incluir tales hormonas dentro del aceite de separación 68 y del fluido de lavado 64 para su administración en el útero, las concentraciones de tales hormonas, necesarias para la estimulación y el soporte luteínicos, son sustancialmente menores que las requeridas cuando tales hormonas son administradas por medio de un supositorio vaginal,

intramuscular u otro medio sistémico.

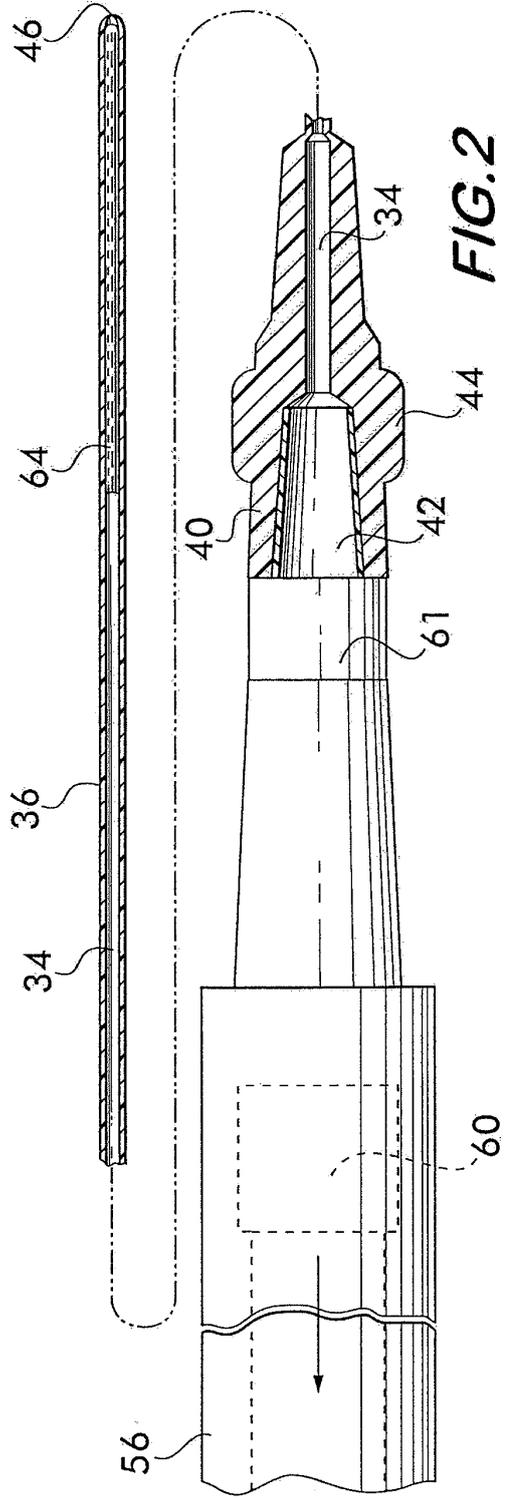
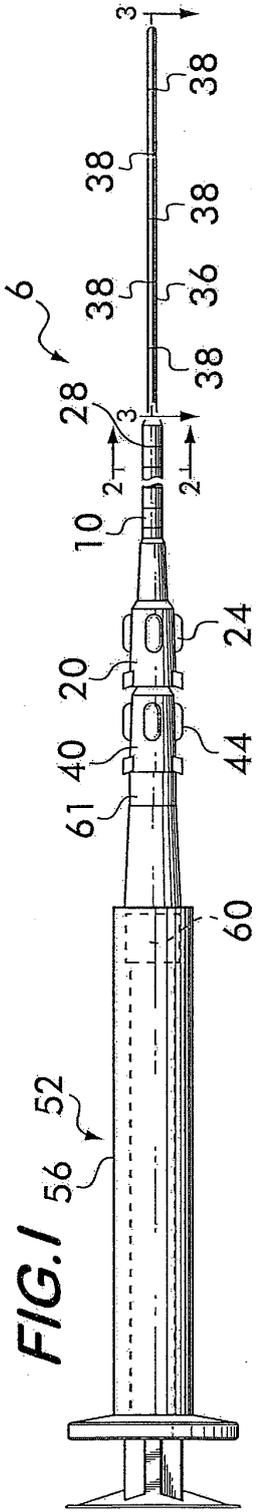
5 Debe entenderse que las hormonas necesarias para la estimulación de la fase luteínica pueden agregarse al aceite de separación 68 y/o al fluido de lavado 64 y administrarse directamente en el útero durante un procedimiento de TE utilizando el catéter de administración 6 descrito en el presente documento. Como alternativa, las hormonas pueden introducirse directamente en el útero utilizando cualquier otro dispositivo de administración adecuado y pueden administrarse en el útero en cualquier momento, ya sea antes o durante el procedimiento de TE.

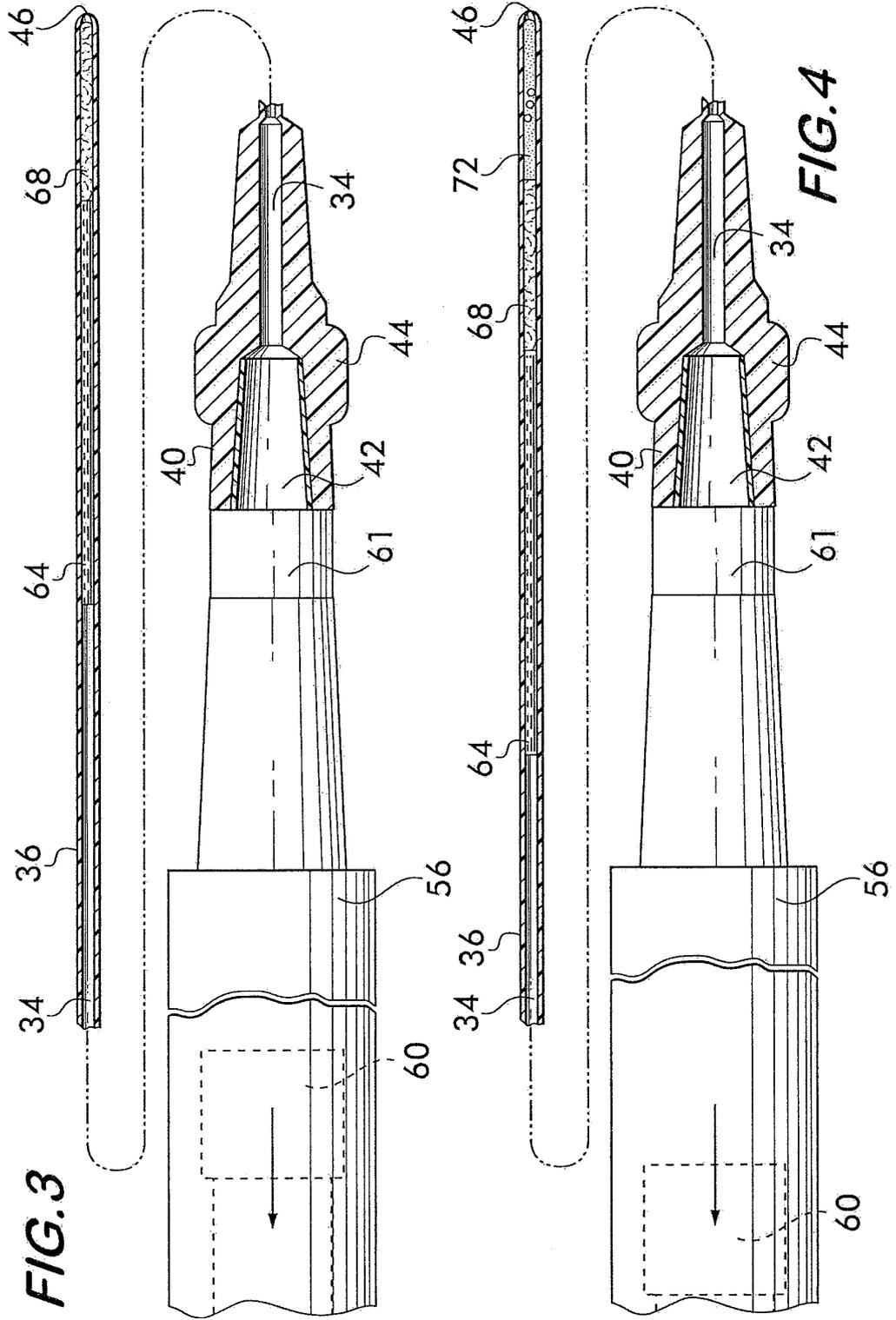
10 A continuación, haciendo referencia a la figura 5, una vez que los volúmenes predeterminados de medios fluidos se han extraído con precisión dentro del canal interno 34 de la luz interna 36, es posible la administración de los embriones 72 en el útero 76. Los extremos distales de la camisa externa 10 y la luz interna 36 se juntan. El médico y/o el embriólogo dirige el extremo del catéter de administración de TE 6 por vía transvaginal hasta la ubicación deseada dentro del útero, ya sea por medios convencionales o por técnicas mejoradas guiadas por ultrasonidos. Las escalas 28 proporcionadas en el extremo distal de la camisa externa 10 permiten al médico y/o al embriólogo determinar la distancia a la que se ha insertado el catéter 6 en el útero. El catéter de administración de TE 6 debe avanzar 15 suavemente a través del canal cervical para sortear las obstrucciones o la vía tortuosa, de modo que el catéter de administración 6 pueda pasar al útero.

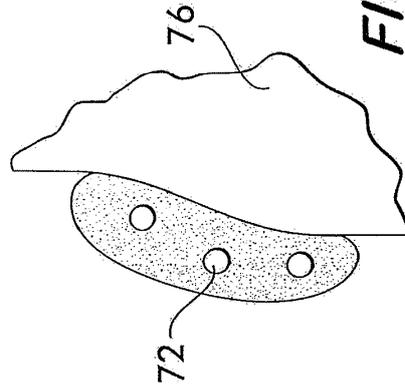
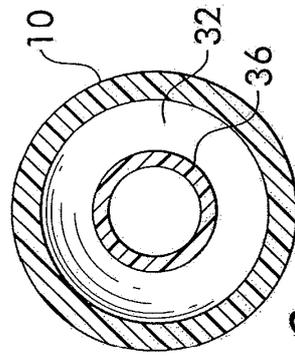
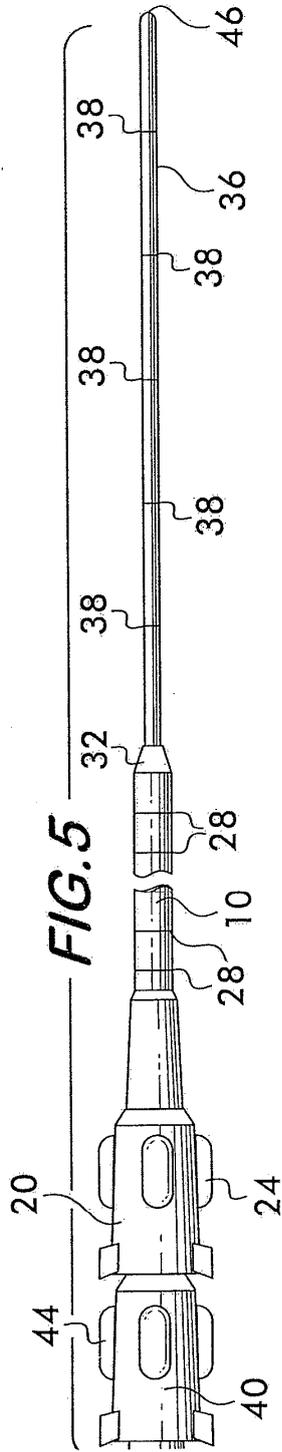
20 Después, el médico y/o el embriólogo expulsan los embriones 72 a través del extremo distal de la luz interna 36 presionando el émbolo 60 de la jeringa 52. De esta manera, todo el contenido se expulsa por el canal interno 34. Así, el fluido de lavado 64 lava la pared del canal interno 34 y separa cualquier embrión adherente 72 que pueda haberse unido a la pared del canal interno 34 por medio de tensión superficial. Una vez que se completa la transferencia embrionaria, el médico extrae la punta distal del catéter de administración de TE del cuello uterino. Este método 25 ejemplar de TE es superior a otros métodos elemento de conexióncidos porque los embriones administrados son mucho más propensos a fluir dentro de un entorno líquido que de un entorno gaseoso (aire).

**REIVINDICACIONES**

1. Un catéter de administración para la introducción de uno o más medios en el útero de una paciente durante un procedimiento de transferencia de embriones, comprendiendo dicho catéter de administración:
  - 5 una camisa externa (10) que tiene un extremo proximal y un extremo distal; y una luz interna (36) dispuesta de manera deslizante dentro de dicha camisa externa (10), teniendo dicha luz interna (36) un extremo proximal, un extremo distal y un canal interno (34) en su interior para recibir al menos un embrión y otros medios, incluyendo dicha luz interna (36), al menos, un marcador visual (38), situado en la superficie externa de este, adyacente a su extremo distal, que indica un volumen predeterminado para permitir la aspiración de un volumen preciso de dicho uno o más medios hacia
    - 10 dicha luz interna (36), en donde dicho al menos un marcador visual (38) comprende una pluralidad de marcadores visuales (38), indicando cada marcador visual (38) un volumen de los medios que deben aspirarse hacia dentro de dicha luz interna (36).
  2. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicha luz interna (36) está comprendida por un material
    - 15 plástico flexible, en donde, opcionalmente, dicha luz interna (36) está comprendida por un material transparente o en donde, opcionalmente, dicho material flexible es un material de cloruro de polivinilo.
  3. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dichos medios comprenden una primera porción, formada por fluido de lavado, y una segunda porción, formada por un embrión dispuesto dentro de un medio de cultivo
    - 20 fluido, estando separadas dichas primera y segunda porciones por un fluido de separación dispuesto entre dichas primera y segunda porciones.
  4. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicho fluido de separación es un aceite.
  - 25 5. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dichas primera y tercera porciones están separadas por dicha segunda porción.
  6. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicha camisa externa (10) está comprendida por un material rígido.
    - 30 7. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicha camisa externa (10) incluye una pluralidad de marcadores visuales (28) para delimitar la profundidad a la que se ha colocado el catéter de administración dentro del cuello uterino.
  - 35 8. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicha camisa externa (10) es opaca.
  9. El catéter de administración de la reivindicación 7, en donde dichos marcadores visuales (28) están separados a lo largo de dicha camisa externa a intervalos de 5 cm.
  - 40 10. El catéter de administración de la reivindicación 3, en donde el aceite de separación incluye progesterona o en donde el aceite de separación incluye estrógeno.
  11. El catéter de administración de la reivindicación 3, en donde el fluido de lavado incluye una concentración de progesterona o en donde el fluido de lavado incluye una concentración de estrógeno.
    - 45 12. El catéter de administración de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un elemento de conexión (40), dispuesto en el extremo proximal de la luz interna (36), para permitir la aspiración y expulsión de medios fluidos en su interior.
  - 50 13. El catéter de administración de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un elemento de conexión (20), dispuesto en el extremo proximal de dicha camisa externa (10), para permitir que el usuario sujete la camisa externa (10) con una mano mientras utiliza el elemento de conexión (40) de dicha luz interna (36) para deslizar la luz interna (36) a través de dicha camisa externa (10).
  - 55 14. El catéter de administración de la reivindicación 13, en donde el elemento de conexión (20) de dicha camisa externa (10) está dispuesto para albergar el elemento de conexión (40) de dicha luz interna (36).
  15. El catéter de administración de la reivindicación 1, en donde dicha camisa externa (10) tiene una longitud más corta que dicha luz interna (36), por lo que el extremo distal de dicha luz interna (36) puede proyectarse más allá del
    - 60 extremo distal de dicha camisa externa (10) durante un procedimiento de transferencia de embriones.







**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 6527752 B1 [0008]
- US 20030209101 A1 [0008]