

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 752**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61D 19/04 (2006.01)

A61D 19/02 (2006.01)

A61B 10/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.10.2020 PCT/ES2020/070666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.05.2021 WO21084153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.10.2020 E 20882982 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024 EP 4052752**

54 Título: **Dispositivo de recogida de fluido uterino in vivo**

30 Prioridad:

31.10.2019 ES 201930958

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.11.2024

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE MURCIA (100.0%)
Campus Universitario de Espinardo, Edificio de
Servicios Integrados (Facultad de Medicina) 3ª
planta
Espinardo 30100 Murcia, ES**

72 Inventor/es:

**LATORRE REVIRIEGO, RAFAEL y
CANHA GOUVEIA, ANALUCE**

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

ES 2 986 752 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).

DISPOSITIVO DE RECOGIDA DE FLUIDO UTERINO IN VIVO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a un dispositivo de recogida de fluido uterino que puede ser utilizado in vivo tanto en animales como en seres humanos sin que su utilización provoque la dilución de los componentes del fluido uterino o daños en el endometrio.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Los beneficios de la suplementación de los medios de cultivo embrionario con fluidos del tracto reproductor femenino han fomentado el desarrollo de estrategias de recogida de estos fluidos. En concreto, está demostrado que la composición de los medios de cultivo de fecundación in vitro (FIV) y cultivo embrionario influye en las tasas de implantación, embarazo y el peso de la descendencia en el momento de nacimiento.

15 Por este motivo, se ha intentado mimetizar lo más posible las condiciones en las que el embrión se encuentra en el tracto reproductor femenino. Para ello, una posible estrategia consiste en aproximar la composición de los medios químicamente definidos a la de los fluidos reproductivos del oviducto y del útero.

20 Esto conlleva un creciente interés en desarrollar métodos de recogida de estos fluidos en condiciones mínimamente invasivas, y sin provocar cambios en la composición cualitativa y cuantitativa de los fluidos recogidos.

25 En el caso de la especie humana, el canal del cuello del útero y la luz de la cavidad uterina son estructuras anatómicas de reducidas dimensiones, lo cual dificulta el acceso vía vaginal. El epitelio que reviste estas estructuras anatómicas es muy delicado y está extremadamente vascularizado. Todo ello dificulta la recogida de volúmenes suficientemente grandes de fluido para permitir su caracterización y posterior uso como suplemento de los medios de cultivo embrionario.

30 La estrategia de recogida de fluido uterino más recurrente en seres humanos es la de lavados uterinos. Esta técnica ha permitido la identificación de algunas proteínas que constituyen estos fluidos, pero, como no es posible extrapolar el factor de dilución al que se encuentran los constituyentes identificados, esta técnica no permite la caracterización cuantitativa de todos los constituyentes del fluido uterino. Por lo tanto, el uso de lavados uterinos impide una cuantificación exacta de los constituyentes de los fluidos extraídos.

35 Con el fin de evitar las limitaciones de los lavados uterinos, se han probado distintos métodos de obtención de fluidos reproductivos puros, sin factores de dilución, mayoritariamente obtenidos por aspiración. Los sistemas de aspiración más utilizados han sido mediante la introducción de diferentes tipos de cánulas de transferencia embrionaria.

40 También se ha descrito la utilización de catéteres de inseminación artificial ya que, a diferencia de los de transferencia embrionaria, éstos poseen dos orificios laterales, lo que permite aumentar el volumen de fluido recogido. En este caso y mediante espéculo vaginal, se visualiza el cérvix y posteriormente se introduce el catéter hasta que está bien posicionado; a continuación, se une a una jeringa para realizar vacío de forma gradual y aspirar el fluido.

45 Sin embargo, tanto las cánulas de transferencia embrionaria, como los catéteres de inseminación artificial utilizadas principalmente en seres humanos, emplean aspiración o una fuente automática de vacío. Obtienen un reducido volumen de muestra y provocan daño en el endometrio que podría derivar en sangrado, alterando la composición original de los fluidos recolectados.

50 Por otra parte, en las especies porcina y bovina se ha descrito una técnica ex vivo para obtener muestras purificadas de fluido oviductal y uterino (Patente ES2532658B2). Sin embargo, la recogida ex vivo hace inevitable la activación de las vías de señalización inherentes a los procesos celulares y biológicos postmortem, o de la cascada de coagulación en los órganos extirpados.

55 Además, otras patentes (WO 2019/064124A1 y US 3,838,681A) describen métodos alternativos de recogida de material uterino. WO 2019/064124A1 divulga un dispositivo de recogida de fluidos según el preámbulo de la reivindicación 1.

60 En definitiva, conforme al estado de la técnica se puede señalar que no existen dispositivos conocidos que permitan recoger un volumen razonable de fluido uterino **in vivo**, sin provocar daños endometriales y/o contaminación con sangre o con moco cervical.

Por tanto, sigue siendo necesario desarrollar dispositivos que permitan la recogida de estos fluidos en condiciones in vivo.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un dispositivo de recogida de fluido uterino in vivo, donde dicho dispositivo comprende:

- 10 - un tubo (7) cilíndrico hueco que comprende a su vez:
- una porción proximal (1), que contiene un extremo distal (1a) y un extremo proximal (1b), y en la que dicha porción proximal (1) está configurada para permitir la inserción y fijación de un mecanismo (9) de empuje del dispositivo dentro del útero;
- 15 una porción intermedia (2), que contiene un extremo distal (2a) y un extremo proximal (2b); y
- en el que el extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) se encuentra unida al extremo distal (1a) de la porción proximal (1);
- 20 - una parte distal (3) cilíndrica maciza, que contiene un extremo distal (3a) y un extremo proximal (3b), en el que el extremo proximal (3b) de la parte distal (3) se encuentra unido al extremo distal (2a) de la porción intermedia (2), de manera que dicho extremo proximal (3b) cierra el hueco del tubo (7) en dicho extremo distal (2a); el dispositivo está caracterizado por que
- 25 dicha porción intermedia (2) comprende, además, al menos una ranura (6) con una longitud de al menos 2 cm y un ancho menor o igual a 1 mm, que está configurada para permitir la entrada de fluido uterino por capilaridad, del exterior al interior de dicha porción intermedia (2), de forma que dicho fluido uterino es retenido en el interior del tubo (7).

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1. Aspecto externo de un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

35 **FIG. 2.** Sección sagital de un dispositivo de acuerdo con la presente invención donde se puede observar el interior.

FIG. 3. Visión intraluminal de un dispositivo de acuerdo con la presente invención.

40 **FIG.4.** Aspecto externo de una realización de la vaina (8) abierta en ambos extremos, que puede ser utilizada con el dispositivo de la presente invención. Se marca con un círculo señalado como (B') la apertura distal, más estrecha, adoptando una forma acuminada que se adapta al extremo distal (3a) de la parte distal (3).

45 **FIG. 5.** En la figura 5A se muestra el aspecto externo de una guía metálica que puede ser utilizada como mecanismo (9) de empuje para el dispositivo de la presente invención. La figura 5B muestra un detalle aumentado del extremo (B') destinado a ser introducido en la porción proximal (1) del tubo (7) del dispositivo de la invención. La figura 5C muestra un detalle aún más aumentado de dicho extremo (C'), en el que se aprecia el medio de fijación (5) utilizado, mediante acople enroscado.

50 **FIG. 6.** La figura 6A muestra una sección sagital de un dispositivo de acuerdo con la invención, en el que se encuentra fijado un mecanismo (9) de empuje tal como el descrito en la figura 5. Las figuras 6B recoge un detalle aumentado de la parte marcada como (B') en la figura 6A, mostrando el detalle del medio de fijación (5) mediante acople enroscado del mecanismo de empuje. La figura 6C muestra el aspecto externo del dispositivo mostrado en la figura 6A.

55 **FIG. 7.** La figura 7A muestra el aspecto externo de un dispositivo de acuerdo con la invención, al que se encuentra fijado un mecanismo (9) de empuje tal como el descrito en la figura 5, e insertado en una vaina (8) tal como la descrita en la figura 4. La figura 7B muestra la sección sagital del dispositivo de la figura 7A.

60

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 La presente invención describe un dispositivo flexible de recogida de fluido uterino in vivo cuyo diseño permite captar el fluido uterino mediante capilaridad de forma efectiva y reproducible y extrapolable para distintas especies de mamíferos.

10 A efectos de la presente invención, la capilaridad se define como la propiedad de los líquidos para desplazarse por el interior de un tubo más o menos estrecho debido a la tensión superficial de dicho líquido con el interior de dicho tubo.

15 A efectos de la presente invención, el término "comprende" indica que incluye un grupo de características, pero no excluye la presencia de otras características, siempre y cuando la presencia de las otras características no haga la reivindicación impracticable. Además, los términos "consta de", "contiene", "incluye", "tiene", "abarca" y sinónimos de dichos términos, deben ser interpretados de la misma manera que el término "comprende".

20 Adicionalmente, a efectos de la presente invención, el término "comprende" puede ser reemplazado por cualquiera de los términos "consiste de", "consiste en", "consisten sustancialmente de" o "consisten sustancialmente en". Así, cuando el término "comprende" se refiere a un grupo de características técnicas A, B y C, debe interpretarse que puede incluir adicionalmente otras características técnicas además de las características técnicas A, B y C, siempre y cuando la presencia de las otras características no haga la reivindicación impracticable, pero también puede interpretarse como que solamente comprende dichas características A, B y C o, sustancialmente dichas características A, B y C y, por tanto, el término "comprende" referido a un grupo que comprende las características A, B y C debe interpretarse que incluye un grupo que consiste de las características A, B y C, o que consiste sustancialmente de las características A, B y C.

25 Así, la presente invención se refiere a un dispositivo de recogida de fluido uterino in vivo por capilaridad, donde dicho dispositivo comprende:

30 - un tubo (7) cilíndrico hueco que comprende a su vez:
 - una porción proximal (1), que contiene un extremo distal (1a) y un extremo proximal (1b), y en la que dicha porción proximal (1) está configurada para permitir la inserción y fijación de un mecanismo (9) de empuje del dispositivo dentro del útero;

35 - una porción intermedia (2), que contiene un extremo distal (2a) y un extremo proximal (2b); y
 en el que el extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) se encuentra unida al extremo distal (1a) de la porción proximal (1);

40 - una parte distal (3) cilíndrica maciza, que contiene un extremo distal (3a) y un extremo proximal (3b), en el que el extremo proximal (3b) de la parte distal (3) se encuentra unido al extremo distal (2a) de la porción intermedia (2), de manera que dicho extremo proximal (3b) cierra el hueco del tubo (7) en dicho extremo distal (2a); el dispositivo está caracterizado por que

45 dicha porción intermedia (2) comprende, además, al menos una ranura (6) con una longitud de al menos 2 cm y un ancho menor o igual a 1 mm, que está configurada para permitir la entrada de fluido uterino por capilaridad, del exterior al interior de dicha porción intermedia (2), de forma que dicho fluido uterino es retenido en el interior del tubo (7).

50 En una realización de la invención el dispositivo se caracteriza por estar hecho de un material flexible. Preferentemente, el dispositivo está hecho de un material biocompatible, más preferentemente plástico. El dispositivo, por tanto, es un catéter que puede ser elaborado con cualquier material biocompatible para poder estar en contacto con mucosas asegurando una recogida segura, sin efectos de toxicidad para la donante de fluido uterino.

55 Por otro lado, tanto el tubo (7) como la parte distal (3) tienen forma cilíndrica, necesaria para poder adaptarse a la luz esférica del canal del cérvix.

60 En una realización el tubo (7) comprende:
 - una porción proximal (1) de longitud variable. La finalidad de esta porción es adaptar una guía o cualquier mecanismo (9) que permita el empuje del catéter hacia el interior del útero.

- Preferentemente, la porción proximal (1) tiene una longitud comprendida entre 1 y 3 cm.
- 5 Preferentemente, el diámetro exterior de esta porción proximal (1) está comprendido entre 2 y 7mm.
- También preferentemente, el diámetro interior de esta porción proximal (1) está comprendido entre 0.5 y 5mm.
- 10 – una porción intermedia (2) de longitud variable. Esta porción permite que el dispositivo se adapte a las dimensiones del útero y, además, permite también el contacto del catéter con la mayor superficie endometrial posible.
- Preferentemente, la porción intermedia (2) tiene una longitud comprendida entre 2 y 12 cm.
- 15 Preferentemente, esta porción intermedia (2) posee una curvatura (4) progresiva, con la finalidad de que el catéter se adapte a la curvatura que presenta la cavidad uterina desde el cuerpo del útero hacia las trompas uterinas o hacia los cuernos uterinos. Más preferentemente dicha curvatura (4) es de entre 10 y 30 grados. De manera preferente, el diámetro exterior de esta porción intermedia (2) está comprendido entre 2 y 7mm y su diámetro interior está comprendido entre 0.5 y 5mm.
- 20 – Por último, y a continuación de la porción intermedia (2), el dispositivo cuenta con una parte distal (3), compacta (es decir, maciza) y cerrada.
- Preferentemente la parte distal (3) presenta una longitud comprendida entre 0.2 y 5 cm.
- 25 También preferentemente, el diámetro externo de esta parte distal (3) es inferior al resto del dispositivo, para favorecer la entrada en el cuello uterino actuando como una guía.
- Preferentemente, la parte distal (3) tiene un diámetro comprendido entre 0.5 mm y 4 mm.
- 30 Además, esta parte distal (3) es preferentemente flexible, para adaptarse a los orificios vaginal y uterino del cérvix asegurando su paso por el cuello uterino (cérvix), sin provocar ninguna lesión iatrogénica.
- Así, el tamaño del dispositivo de la invención es variable, incluyendo tamaños más pequeños para, por ejemplo, seres humanos y tamaños mayores para, por ejemplo, yeguas y vacas.
- 35 En una realización preferente del dispositivo de acuerdo con la presente invención, la porción proximal (1) y la porción intermedia (2) tienen un diámetro externo comprendido entre 2 mm y 7 mm.
- 40 Preferentemente la porción proximal (1) y la porción intermedia (2) tienen un diámetro interno comprendido entre 0,5 mm y 5 mm.
- En una realización preferente del dispositivo de acuerdo con la presente invención, la porción intermedia (2) tiene una longitud comprendida entre 2 cm a 12 cm y una curvatura progresiva (4) de entre 10 a 30 grados.
- 45 Preferentemente, la parte distal (3) tiene un diámetro menor que el diámetro externo de la porción proximal (1) y el de la porción intermedia (2), para facilitar el paso del dispositivo por el canal cervical.
- En una realización preferente del dispositivo de la presente invención, el extremo distal (3a) de la parte distal (3) tiene forma roma. Preferentemente, el extremo distal (3a) de la parte distal (3) tiene forma semiesférica.
- 50 De esta manera el dispositivo de la invención cuenta con un diseño anatómico de forma que su longitud y diámetro se adaptan a la anatomía del aparato reproductor femenino de cualquier mamífero, del cuello uterino o cérvix y lumen uterino de la especie en estudio, y cuenta con las propiedades físicas necesarias para evitar daño endometrial y para maximizar la recogida de fluido.
- 55 Para que el dispositivo pueda llegar a la cavidad uterina libre de secreciones vaginales y cervicales está cubierto por una vaina. En este sentido, pueden ser usadas vainas de polipropileno o cualquier material biocompatible, variables en tamaño de acuerdo con cada especie.
- 60 Así, en una realización, el dispositivo de acuerdo con la presente invención comprende, además, una vaina (8) hueca y abierta en al menos un extremo, que envuelve concéntricamente el tubo (7) y la parte distal (3), de manera

que el dispositivo puede desplazarse libremente a lo largo del eje longitudinal de la vaina (8). Si la vaina se encuentra abierta solamente en un extremo, debe estar configurada para que la parte distal (3) pueda atravesarla.

5 En una realización de la invención la vaina (8) se encuentra abierta en sus dos extremos comprendiendo una apertura distal y otra apertura proximal, en donde la apertura distal se estrecha de forma progresiva adoptando una forma acuminada que se adapta al extremo distal (3a) de la parte distal (3), tal como muestra la **figura 7**.

10 En una realización de la invención, el mecanismo (9) de empuje, se encuentra fijado al extremo proximal (1a) de la porción proximal (1), y está configurado para desplazar todo el dispositivo de la invención a lo largo de la vaina (8) hasta alcanzar la apertura distal de la misma. En esta realización de la invención se empuja la vaina (8) con el dispositivo de la invención a lo largo de la vagina y cérvix. Una vez en la cavidad uterina se fija la posición de la vaina y el dispositivo a lo largo del interior de la vaina para poner el dispositivo en contacto con la mucosa uterina y permitir la recogida del fluido uterino por capilaridad. En una realización de la invención, para retirar el dispositivo se realiza la misma secuencia de maniobras, pero en sentido inverso, aplicando tracción en vez de fuerza de empuje. Así, en una realización de la invención se recoge el dispositivo en el interior de la vaina (8), tirando del sistema de empuje, y a continuación se extrae la vaina (8) con el dispositivo en su interior.

20 El dispositivo cuenta, además, con un diseño que le permite una recogida en varios lugares dado que el fluido uterino no está localizado en un lugar concreto, sino que está distribuido de manera uniforme por la superficie del endometrio. Por tanto, en la medida que los lugares de acceso al interior del dispositivo cubran mayor superficie, más opciones existirán de captar por capilaridad fluido. Para ello el dispositivo comprende un sistema de ranuras (6), en número variable, dispuestas en espiral, o en cualquier otra forma, distribuidas en la parte intermedia (2) del tubo (7), permitiendo la entrada de fluido por capilaridad de distintos puntos del endometrio, maximizando la eficiencia de la recogida.

25 Así, las ranuras (6) tienen preferentemente una longitud de, al menos 2 cm, y un ancho igual o menor a 1 mm.

En una realización preferente de la invención, el dispositivo comprende al menos 3 ranuras.

30 En una realización preferente de la invención las ranuras (6) se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2).

35 En una realización más preferente de la invención las ranuras (6) se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) de manera helicoidal, o con distribución helicoidal.

40 Las **figuras 1 y 2** muestran el aspecto y sección sagital de una realización preferente del dispositivo de la invención en el que el dispositivo cuenta con invención las ranuras (6) se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) de manera helicoidal, o con distribución helicoidal. La **figura 3** muestra la visión intraluminal de esta realización del dispositivo de la invención.

45 Las ranuras aumentan la superficie de contacto con el endometrio en los tres planos del espacio, incrementando la recogida de fluido. Además, las ranuras confieren al catéter un alto grado de flexibilidad para poder manipularlo dentro de la vaina y una vez que se encuentra en cavidad uterina. A esto hay que sumar que las ranuras ejercen un efecto de arrastre por capilaridad sobre el endometrio, sin desgarrarlo, que favorece la entrada de fluido al interior del dispositivo.

En una realización preferente de la invención el ancho de las ranuras (6) está comprendido entre 100 μm y 700 μm .

50 En una realización de la invención el interior de la porción proximal (1) comprende medios de fijación (5) del mecanismo (9) de empuje a dicha porción proximal (1).

55 En una realización de la invención el mecanismo de empuje consiste en una varilla de cualquier material, preferiblemente plástico, que se encuentra fijada al dispositivo de la invención para permitir el avance del mismo por el interior de la vaina (8). En una realización de la invención el mecanismo (9) de empuje se encuentra fijado al interior de la porción proximal (1) del dispositivo de la invención, y el medio de fijación (5) es un acople enroscado, acople rápido o incluso encontrarse unido al interior de dicha porción proximal (1).

60 La realización del mecanismo (9) de empuje que mostrado en la **figura 5** es una varilla metálica que se fija al interior de la porción proximal (1) del tubo (7) de una realización preferente del dispositivo de la invención, mediante acople enroscado. La **figura 6** muestra una realización preferente del dispositivo de la invención, fijado a la varilla metálica (9) mostrada en la figura 5. La **figura 7** muestra el conjunto de una realización preferente del dispositivo

de la invención, fijado a la varilla metálica (9) mostrada en la figura 5, y envuelto por una realización de vaina (8) que se muestra en la figura 4.

5 La liberación del fluido uterino recogido en el dispositivo de la invención, una vez que es extraído, puede ser realizada de varias maneras, por ejemplo, sometiéndolo a centrifugación.

10 A diferencia de otros catéteres, este es completamente atraumático cuando contacta con la mucosa endometrial. Además, el dispositivo de la invención recoge el fluido mediante capilaridad, por lo que no es necesario recurrir a la fuerza de aspiración como ocurre con los catéteres intrauterinos comerciales de transferencia de embriones o de biopsia endometrial o moco cervical.

15 Además, el dispositivo de recogida de fluido uterino in vivo de la invención permite recoger fluido puro sin factores de dilución inherentes a las tradicionales recogidas por lavados uterinos. Por otro lado, el diseño con sistema de recogida multipunto, gracias a las ranuras (6), permite recoger un volumen suficiente para la realización de los controles de calidad, necesarios para el almacenamiento en las condiciones sanitarias exigidas para su uso como suplemento de los medios de cultivo embrionario o para trabajos de investigación de precisión que requieran la caracterización cuantitativa absoluta.

20 Finalmente, la utilización del dispositivo de la invención permite la recogida de fluido uterino que no presenta residuos celulares, moco cervical, o restos de sangre, dado que la utilización del dispositivo de la invención no produce hemorragias en contacto con el endometrio.

EJEMPLOS

25 Ejemplo comparativo 1: Evaluación de dispositivos del estado de la técnica

30 Se han evaluado diversos dispositivos ya existentes en el mercado con potencial para la recogida de fluido uterino. Estos dispositivos se han probado en primer lugar en úteros ovinos ex vivo procedentes de matadero. Además, se realizó una fase experimental in vivo utilizando técnicas endoscópicas para evaluar, con visión directa, el paso de los dispositivos por canal cervical y cavidad uterina. En la especie humana se han probado in vivo distintos catéteres en donantes de ovocitos de clínicas de fertilidad y en condiciones ex vivo con úteros de mujeres sometidas a histerectomías. En concreto, estos son los dispositivos estudiados y los resultados obtenidos:

35 **A. HydraFlock® (Medical wire):** Diseñado para una mayor capacidad de absorción en comparación con los hisopos estándar. Las fibras HydraFlock® tienen una microestructura que permite una rápida absorción y máxima liberación de muestras biológicas. No es traumático para la mucosa, absorbe algún fluido, pero sus principales limitaciones es que no permite la posterior liberación del fluido recogido, permanece entre sus fibras y la centrifugación no es efectiva.

40 **B. Catéteres de transferencia de embriones de distintas casas comerciales:**

Se han realizado ensayos con los siguientes dispositivos:
 - Embryo Transfer Catheter Set de Labotect Labor-Technik-Göttingen GMBH:
 - ET catéter de Kitazato®
 - Emtrac Delphin (Gynetics®)
 45 - Wallace® Classic (Coopersurgical®)

La aspiración con estos catéteres de transferencia embrionaria se realizó acoplado jeringuillas de distinto calibre (1ml, 2ml, 5ml y 10ml) y el sistema de aspiración automático Aspirator 3.

50 En todos los casos se logra recoger fluido uterino tanto ex vivo como in vivo, pero solo ocasionalmente y en cantidades muy reducidas (0,7 µl). El punto de aspiración es muy reducido y por tanto con una eficacia limitada, pudiendo causar hemorragias en la zona de aspiración.

55 **C. Dispositivos de inseminación:** Se han realizado ensayos con catéteres de inseminación (Standard Model 120400S de CDD laboratoires) artificial que poseen dos orificios laterales.

La aspiración con estos catéteres de transferencia embrionaria se realiza también acoplado jeringuillas de distinto calibre (1ml, 2ml, 5ml y 10ml).

60 Con estos dispositivos se logra recoger fluido uterino tanto ex vivo como in vivo, pero solo ocasionalmente y en cantidades muy reducidas, dado que en los dos experimentos realizados no se ha recogido ningún volumen de

fluido. El punto de aspiración es muy reducido y por tanto con una eficacia limitada, pudiendo causar hemorragias en la zona de aspiración.

5 **D. Pipelle de Cornier. Cureta de aspiración de mucosa endometrial (Laboratoire CCD):** Este dispositivo es de polipropileno flexible y transparente de 3.10 mm de diámetro externo, 2.6 mm de diámetro interno y 23.5 cm de largo, con un orificio lateral de 2.1 mm de diámetro en el extremo distal y cuatro marcas 4, 7, 8 y 10 cm desde el extremo distal. Tiene un émbolo interno para provocar la aspiración de endometrio.

10 Permite recolectar líquido uterino (se recogieron como valor medio 12,8±22,5 µl de líquido uterino, n=15), aunque al estar diseñado para arrancar endometrio provocó hemorragias (se recogieron como valor medio 0,31±0,15 g/dL de hemoglobina).

15 **E. Mucat® (Laboratorio CCD):** Dispositivo indicado para aspiración exocervical directa o endocervical y prueba de Hühner. Es menos agresivo para el endometrio que Pipelle de Cornier porque tiene una abertura suave en la punta distal. La aspiración, como con Pipelle de Cornier, también se realiza con el émbolo integrado, sin jeringa. Permite recolectar fluido, (se recogieron como valor medio 21,4±19.1 µl, n=32) aunque provoca cantidad considerable de sangre (se recogió como valor medio 0,12 g/dl de hemoglobina), además arrastra tejido y moco.

20 **Ejemplo 2: Dispositivo de la invención para recogida de fluido uterino en humanos**

25 El dispositivo fue fabricado en material biocompatible MED610 transparente (Stratasys Headquarters). La porción proximal (1) del dispositivo fabricado fue una longitud 1 cm, un diámetro exterior de 2,5 mm y un diámetro interior de 1,5 mm. La porción intermedia (2) del dispositivo fabricado tiene una longitud de 4 cm, un diámetro exterior de 2,5 mm y un diámetro interior de 1,5 mm. La porción intermedia (2) del dispositivo fabricado contó con un ángulo de curvatura (4) de 30° y está recorrida por 4 ranuras (6) extendiéndose desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) con un ancho de ranura de 500 µm, por donde penetra el fluido uterino y queda atrapado por capilaridad. El interior de la porción proximal (1) fabricada incluía un sistema de rosca permitiendo acoplar una guía (p.ej. metálica) para el empuje del dispositivo hacia el interior del útero. La parte distal (3) del dispositivo fabricado tiene 1 cm de longitud y un diámetro de 1,5 mm.

35 **Procedimiento de recogida de fluido uterino.**

El dispositivo fue esterilizado de acuerdo con la máxima temperatura que soporta, o sea, por gas plasma a temperaturas inferiores a 45-50°C. Para la recogida de fluido uterino en humanos se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- a. Posicionar al paciente en la posición de litotomía. Insertar el espéculo vaginal para exponer el cuello uterino. Se verifica el estado del cérvix y el endometrio, y se decide la longitud y el ángulo de curvatura del dispositivo, y la guía, antes de usar.
- 40 b. Enroscar la guía metálica (mecanismo (9) de empuje) en el dispositivo y colocarla en el interior de la vaina (8). En este caso se ha utilizado una vaina (8) introductoria de superficie lisa para reducir al máximo la fricción (**Radifocus® Introducer II** Temuro interventional systems) diseñada para abordaje vascular y se ha utilizado una guía metálica fabricada por la Unidad Técnica de la Universidad de Murcia que comprende un embolo metálico que actúa como mecanismo (9) de empuje (ver figura 6).
- 45 c. Lavar la vulva y la vagina con solución salina esterilizada.
- d. Insertar el dispositivo, cubierto por la vaina, en el cuello uterino.
- e. Revisar que el dispositivo llega al útero con control ecográfico. Se presiona el émbolo metálico de la guía metálica para empujar el dispositivo hasta el fondo del útero.
- 50 f. Realizar movimientos ligeros durante 5 a 10 min para estimular la entrada del fluido por capilaridad a través de las ranuras.
- g. Introducir nuevamente el dispositivo dentro de la vaina, traccionado del sistema de empuje.
- h. Se retira el dispositivo, se saca el espéculo vaginal y se mantiene al paciente en reposo.
- 55 i. El dispositivo se transfiere a un tubo de 10ml.
- j. Se centrifuga a 1200g durante 5min.
- k. Se retira el dispositivo. El fluido se alícuota y almacena a -80°C.

DONANTES	FLUIDO (µl)
1	10
2	34

Tabla 1

Ejemplo 3: Dispositivo de la invención para recogida de fluido uterino en especie bovina.

5 El dispositivo fue fabricado en material biocompatible MED610 transparente. La porción proximal (1) cuenta con una longitud de 2 cm, un diámetro exterior de 5 mm y un diámetro interior de 3 mm. La porción intermedia (2) cuenta con 8 cm de longitud, un diámetro exterior 5 mm y un diámetro interior de 3 mm. Esta porción intermedia (2) fue diseñada con 10° de ángulo de curvatura (4) y 4 ranuras (6), que se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de dicha porción intermedia (2) y tienen un ancho de 500 µm de ancho, por donde penetra el fluido uterino y queda atrapado por capilaridad El interior de la porción proximal (1) conforma un sistema de rosca que permite acoplar una guía (9), p.ej. metálica, para el empuje del dispositivo hacia el interior del útero. Por su parte la parte distal (3) del dispositivo tiene 3 cm de longitud y un diámetro de 3 mm.

Procedimiento de recogida de fluido uterino.

15 Para el uso del dispositivo primero se esteriliza de acuerdo con la máxima temperatura que soporta, o sea, por gas plasma a temperaturas inferiores a 45-50°C. Los pasos a seguir para el empleo del dispositivo en la especie bovina son los siguientes:

- A. La vaca se coloca en un potro de sujeción y se procede a la palpación rectal para localizar el ovario con cuerpo lúteo.
- 20 B. Se realiza una anestesia epidural baja (xilocaína al 2%).
- C. La región perineal y vulva son lavadas con jabón desinfectante y agua y se seca la región.
- D. Enroscar la guía metálica (mecanismo (9) de empuje) en el dispositivo y colocarla en el interior de la vaina (8). En este caso se ha utilizado como vaina (8) una sonda diseñada para inseminación de yeguas (Pipeta de IA profunda equina REF. 17209/1175 MINITUBE), con la punta redonda lisa para una introducción suave y flexible para facilitar el manejo. Y se ha utilizado una guía metálica fabricada por la Unidad Técnica de la Universidad de Murcia que comprende un embolo metálico que actúa como mecanismo (9) de empuje (ver figura 6).
- 25 E. Antes de introducir el dispositivo, en la vagina se le coloca lubricante estéril que permite pasar más fácilmente a través del cérvix.
- 30 F. Con la mano izquierda, se sujeta el cérvix a través de la pared del recto.
- G. Se inserta el dispositivo en el canal cervical con la mano derecha.
- H. Se revisa que el dispositivo llegue al útero con control ecográfico.
- I. Se presiona el embolo metálico para empujar el dispositivo hasta la cavidad uterina.
- J. Se aguarda 5 a 10 min, moviendo ligeramente para estimular la entrada del fluido por capilaridad a través de las ranuras.
- 35 K. Se vuelve a proteger el dispositivo dentro de la vaina.
- L. El dispositivo se extrae suavemente y se retira la mano del recto.
- M. El dispositivo es transferido a un tubo de 10ml.
- N. Se centrifuga a 1200 g durante 5min.
- 40 O. Se retira el catéter. El fluido se alícuota y almacena a -80°C.,

Vacas	Fase del ciclo	Fluido recogido (µl)
Vaca 1	Periovulatoria	300
Vaca 2	Periovulatoria	20
Vaca 3	Periovulatoria	30
Vaca 1	Luteal	18
Vaca 2	Luteal	11
Vaca 3	Luteal	6

Tabla 2

45 El fluido uterino recogido no contiene factores de dilución inherentes a las tradicionales recogidas por lavados uterinos. Además, el volumen recogido es suficiente para la realización de los controles de calidad, que requieren al menos de 2-5 µl de fluido, necesarios para el almacenamiento en las condiciones sanitarias exigidas para su uso como suplemento de los medios de cultivo embrionario o para trabajos de investigación de precisión que requieren una caracterización cuantitativa absoluta.

50

El fluido recogido tanto en las donantes humanas como en las vacas en el estudio no presenta residuos celulares o moco cervical. El color del fluido recogido es amarillo translúcido, lo que demuestra la ausencia de hemorragia por contacto con el endometrio, por este método de recogida.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo de recogida de fluido uterino in vivo, donde dicho dispositivo comprende:
- 5 - un tubo (7) cilíndrico hueco que comprende a su vez:
- una porción proximal (1), que contiene un extremo distal (1a) y un extremo proximal (1b), y en la que dicha porción proximal (1) está configurada para permitir la inserción y fijación de un mecanismo (9) de empuje del dispositivo dentro del útero;
- 10 una porción intermedia (2), que contiene un extremo distal (2a) y un extremo proximal (2b);
- y en el que el extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) se encuentra unida al extremo distal (1a) de la porción proximal (1);
- 15 - una parte distal (3) cilíndrica maciza, que contiene un extremo distal (3a) y un extremo proximal (3b), en el que el extremo proximal (3b) de la parte distal (3) se encuentra unido al extremo distal (2a) de la porción intermedia (2), de manera que dicho extremo proximal (3b) cierra el hueco del tubo (7) en dicho extremo distal (2a); el dispositivo está caracterizado por que
- 20 dicha porción intermedia (2) comprende, además, al menos una ranura (6) con una longitud de al menos 2 cm y un ancho menor o igual a 1 mm, que está configurada para permitir la entrada de fluido uterino por capilaridad, del exterior al interior de dicha porción intermedia (2), de forma que dicho fluido uterino es retenido en el interior del tubo (7).
- 25 2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el ancho de las ranuras (6) está comprendido entre 100 µm y 700 µm.
- 30 3. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que las ranuras (6) se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2).
- 35 4. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las ranuras (6) se extienden desde el extremo distal (2a) al extremo proximal (2b) de la porción intermedia (2) de manera o en distribución helicoidal.
- 40 5. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la porción intermedia (2) comprende al menos tres ranuras (6).
- 45 6. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el interior de la porción proximal (1) comprende un medio de fijación (5) del mecanismo (9) de empuje a dicha porción proximal (1).
7. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el medio de fijación (5) es un acople enroscado.
8. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la porción proximal (1) y la porción intermedia (2) tienen un diámetro externo comprendido entre 2 mm y 7 mm.
9. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la porción proximal (1) y la porción intermedia (2) tienen un diámetro interno comprendido entre 0,5 mm y 5 mm.
- 50 10. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la porción proximal (1) tiene una longitud de entre 1 cm y 3 cm.
11. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la porción intermedia (2) tiene una longitud de 2 cm a 12 cm de longitud y una curvatura progresiva (4) de entre 10 a 30 grados.
- 55 12. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la parte distal (3) tiene un diámetro menor que el diámetro externo de la porción proximal (1) y de la porción intermedia (2), para facilitar el paso del dispositivo por el canal cervical.
- 60 13. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el extremo distal (3a) de la parte distal (3) tiene forma roma.

14. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el extremo distal (3a) de la parte distal (3) tiene forma semiesférica.
- 5 15. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la parte distal (3) tiene un diámetro comprendido entre 0.5 mm y 4 mm.
16. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que la parte distal (3) tiene una longitud de 0,2 cm a 5 cm.
- 10 17. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 caracterizado por estar hecho de un material flexible.
18. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 caracterizado por estar hecho de un material biocompatible.
- 15 19. Dispositivo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende además una vaina (8) hueca y abierta en al menos un extremo, que envuelve concéntricamente el tubo (7) y la parte distal (3), de manera que el dispositivo puede desplazarse libremente a lo largo del eje longitudinal de la vaina (8).

FIGURA 1

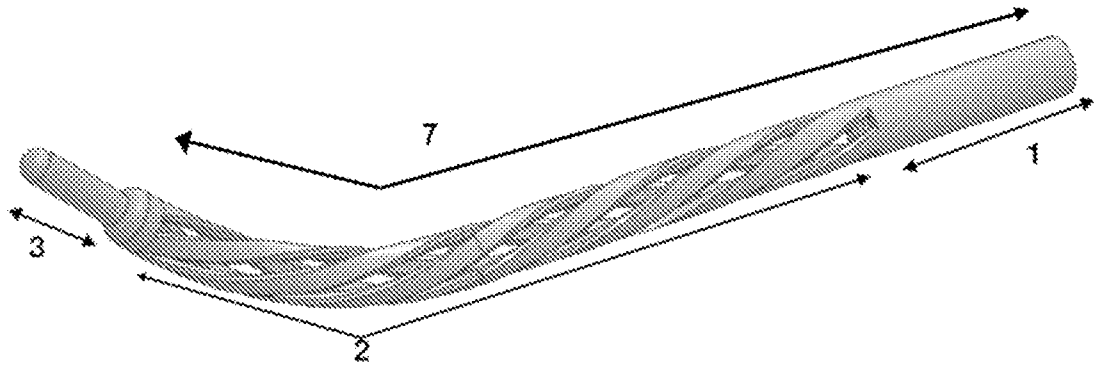


FIGURA 2

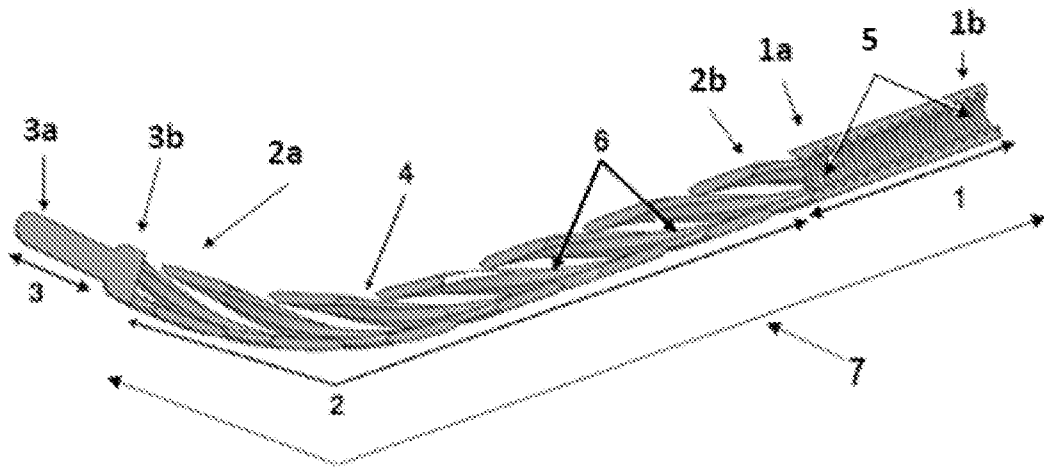


FIGURA 3

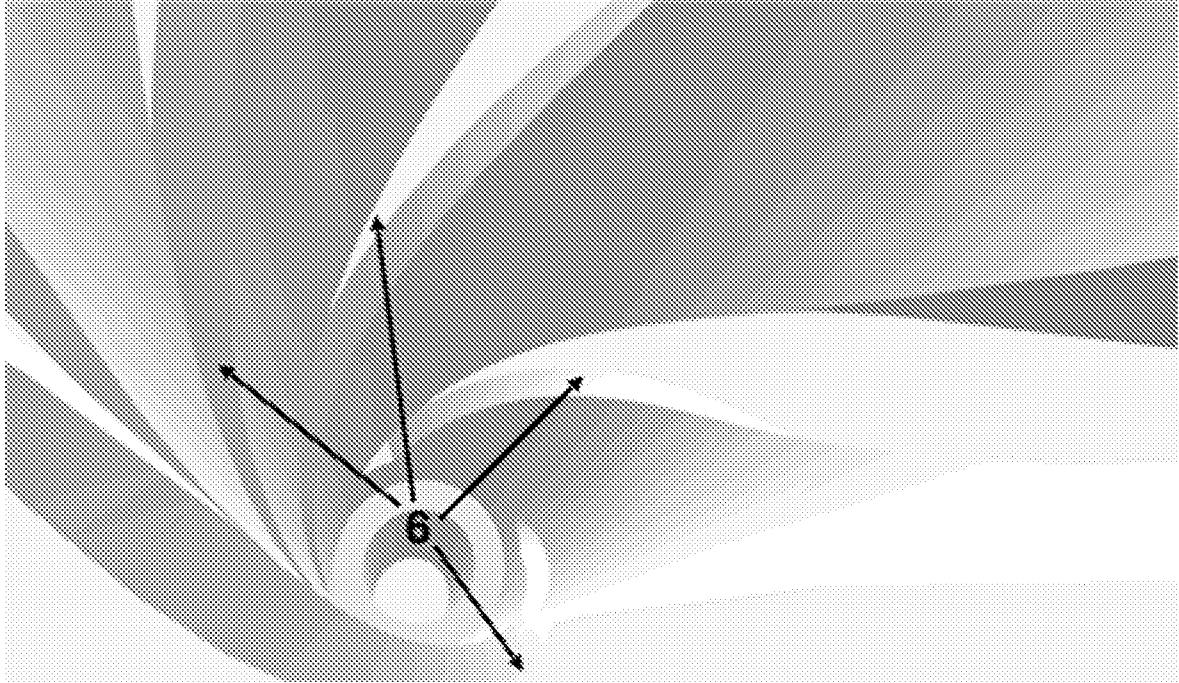


FIGURA 4

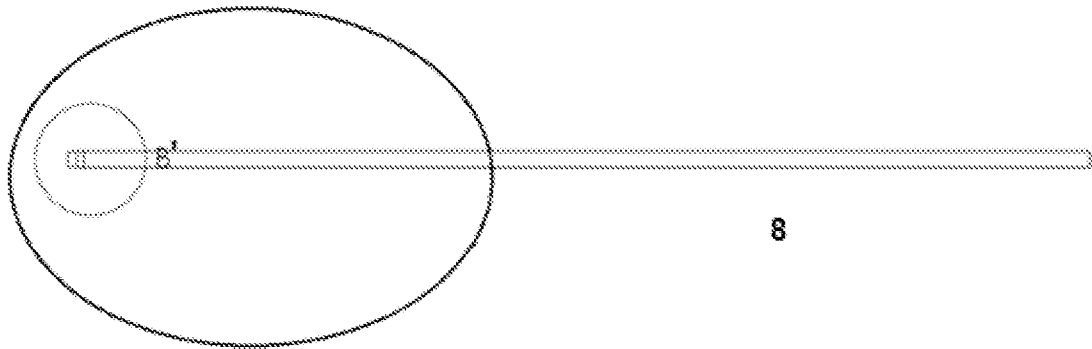
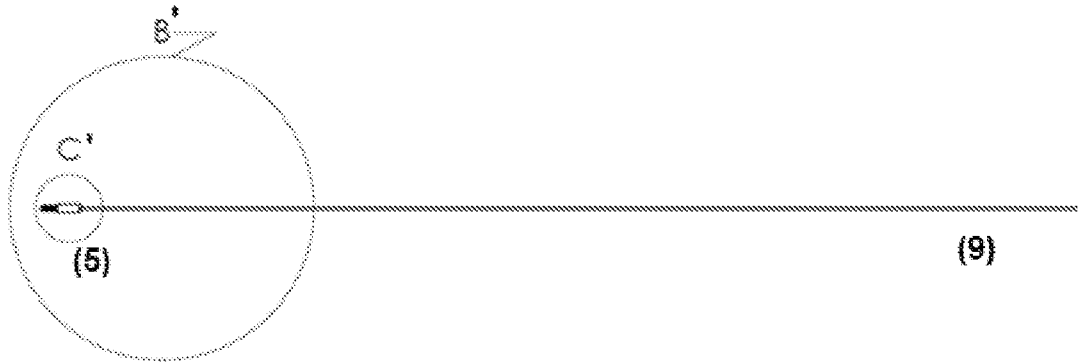
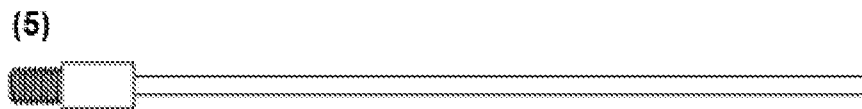


FIGURA 5

A



B



C

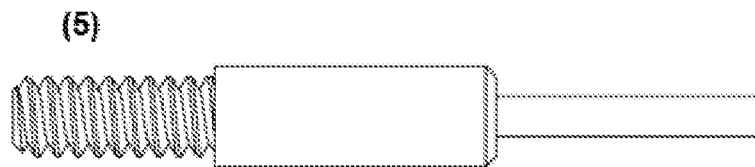
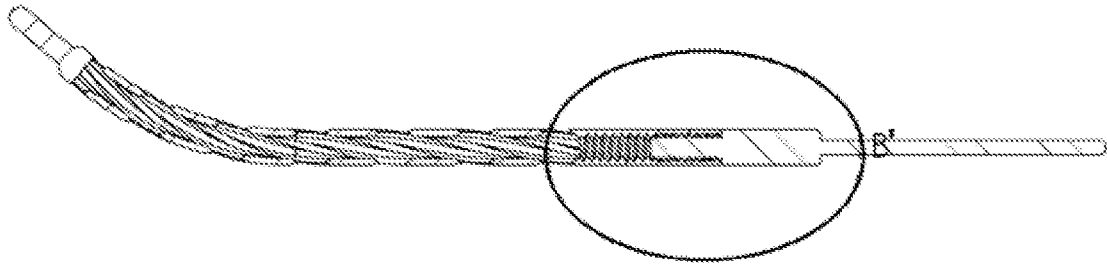


FIGURA 6

A



B

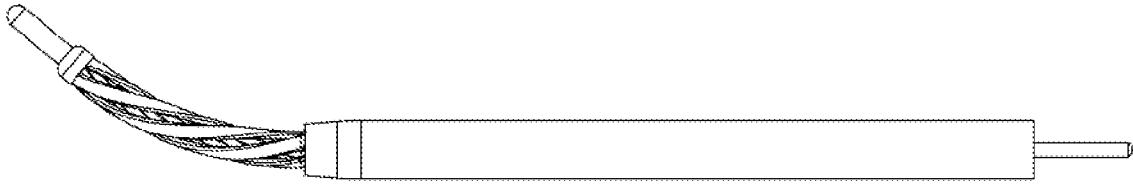


C

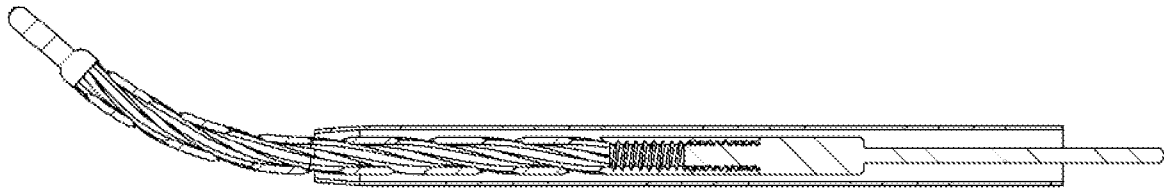


FIGURA 7

A



B



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

5 La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al recopilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

Documentos citados en la descripción

- 10
- * EG 2532358 B2 [0010]
 - * WO 201004124 A1 [0011]
 - * US 3535831 A [0011]