



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004048-00000-0000

Fecha: 2013-01-10 15:05:16

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MÉTODO PARA EVALUAR EL RIESGO DE NACIMIENTOS MÚLTIPLES EN TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL G01N 33/48

71. SOLICITANTE: UNIVFY Inc.

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América.

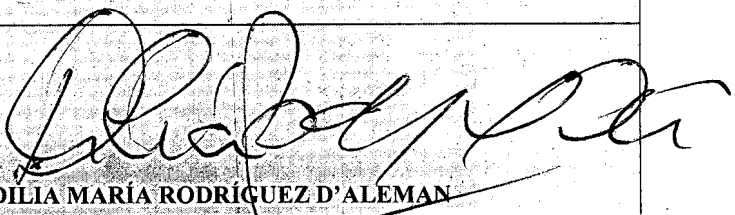
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 13-004048- -00000-0000 Fecha: 2013-01-10 15:05:16 Tra. 11 PATENTEIYII Act. 411 PRESENTACION Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Eve: 378 FASENACIONALI Folios: 43 adicación
--	--

DIRECCIÓN D
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2011/043921 Fecha 13 de Julio de 2011			
Publicación Internacional No. WO 2012/009483 A1 Fecha 19 de Enero de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
MÉTODO PARA EVALUAR EL RIESGO DE NACIMIENTOS MÚLTIPLES EN TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) G01N 33/48		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
UNIVFY Inc.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 685 Jay Street Los Altos, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: California 94025, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
YAO,		Mylene	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO
685 Jay Street,		Los Altos,	California 94022 ,
PAÍS RESIDENCIA Estados Unidos de América			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6		No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS Colombia			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/363.650
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2010/07/13

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-001200 13-002456	Fecha 08/01/2013 10/01/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción 2. ☒ Reivindicaciones 3. ☐ Dibujos y/o figuras 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.		9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

MÉTODO PARA EVALUAR EL RIESGO DE NACIMIENTOS MÚLTIPLES EN
TRATAMIENTOS DE INFERTILIDAD

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere en general a
tratamientos de infertilidad. Más específicamente, la
presente invención se refiere a un método para evaluar el
riesgo de nacimientos múltiples en un ser humano femenino que
se somete a tratamientos de infertilidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Entre los tratamientos para infertilidad clínica,
las tecnologías reproductivas asistidas (ART) tienen el
índice de nacimientos vivos más alto por tratamiento.
Voorhis, *The New England Journal of Medicine* 356:379-386
15 (2007). Las ART han contribuido a la concepción de 1% de
nacimientos vivos en los Estados Unidos por año y más de 1
millón de bebés alrededor del mundo desde su comienzo.
Bonduelle et al., *Human Reproduction* (Oxford, England)
20:413-419 (2005); Sunderam et al., *MMWR Surveill Summ* 58:1-
20 25 (2009). Existen, sin embargo, muchos retos médicos, socio-
económicos y éticos asociados con la implementación de ART
que permanecen sin resolver. Por ejemplo, la decisión de
parejas para seguir las ART o repetir el tratamiento de ART
después de un intento fallido es a menudo una decisión
25 difícil debido a los costos físicos, emocionales y
financieros del tratamiento. Además, los procedimientos de
las ART no proporcionan certeza con respecto al resultado de
un evento de nacimiento vivo, un evento de nacimiento

000002

múltiple, o las complicaciones maternas/fetales/neonatales asociadas que se vinculan con el evento de nacimiento vivo o nacimiento múltiple.

Con respecto a gestaciones múltiples, en los Estados Unidos en 2006, las ART contribuyeron desproporcionadamente al 18% de gestaciones múltiples con 17% de las gestaciones siendo mellizos y 38% de las gestaciones siendo trillizos o múltiples de orden superior; consecuentemente, 49% de los infantes de ART nacieron de gestaciones múltiples, comparado con 3% en la población Estadounidense general. Sunderam et al., *supra*. Además, en 2006 en los Estados Unidos, 41% de los infantes de ART nacieron de forma prematura comparado con el índice de prematuridad nacional de 13%; por lo tanto, las ART contribuyeron a 4% de todos los nacimientos de forma prematura en los Estados Unidos. Sunderam et al., *supra*; Osterman et al., *National Vital Stat Rep* 57:1-104 (2009). Muchos nacimientos de forma prematura en ART pueden ser directamente atribuibles a la alta incidencia de gestaciones múltiples en ART. Para ilustrar, en 2006, 65% de mellizos de ART y 13% de hijos únicos nacieron de forma prematura, comparado con 11% en la población Estadounidense general. De manera similar, 57% de mellizos de ART, y 9% de hijos únicos de ART nacieron con bajo peso al nacer, comparado con 6% en la población Estadounidense general. Sunderam et al. *supra*. Mientras estas estadísticas nacionales sobre estiman potencialmente las diferencias debido a que la población general podría haber comprometido nacimientos concebidos por

000003

estimulación de ovarios por ART y no por ART, las estadísticas nacionales indican que la población de ART está en alto riesgo de un nacimiento de forma prematura y gestaciones múltiples.

5 Muchos estudios han reportados riesgos incrementados de resultados neonatales y obstétricos adversos en nacimientos de mellizos que resultan de ART. Un estudio ejemplar a base de nacimientos de ART recuperado del registro Danés IVF/ICSI (fertilización *in vitro*/inyección de esperma
10 intracitoplásmico) y su Registro Nacional de Nacimientos Médicos entre 1995-2000 reportó resultados neonatales para 8602 nacimientos de los cuales 40% fueron mellizos y 60% fueron hijos únicos Pinborg et al., *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica* 83: 1071-1078 (2004). Comparado con
15 hijos únicos de ART, los mellizos de ART tienen un riesgo incrementado de 10 veces del suministro de prematuridad previo a las 37 semanas de gestación y un riesgo incrementado de 7.4 veces de suministro de prematuridad previo a las 32 semanas de gestación. En el Reino Unido, los mellizos de ART tienen un
20 riesgo incrementado de 11 veces del bajo peso al nacer (< 2500 g) y un riesgo incrementado de 5 veces de peso muy bajo al nacer (<1500 g). Sutcliffe et al., *Lancet* 370:351-359 (2007). Además, la incidencia de mortinatos, cesáreas y admisión de NICU también se incrementaron para gestaciones de
25 ART. Se han reportado hallazgos similares por muchos centros de ART. *Id.*

Con respecto a eventos de nacimientos múltiples, actualmente, no existen herramientas de predicción validadas

000004

para evaluar los riesgos de nacimientos múltiples en casos que tienen dos o más embriones transferidos. Los esfuerzos para minimizar los riesgos de gestaciones múltiples son desafiados por la carencia actual de un método óptimo para
5 seleccionar pacientes para transferencia electiva de embrión único (eSET), el cual es el procedimiento por el cual un embrión único es transferido al útero de un paciente abstinentemente para eliminar completamente el riesgo de tener mellizos dicigóticos, lo cual es la causa predominante de
10 gestaciones múltiples, y por lo tanto de nacimientos de forma prematura atribuidos a gestaciones múltiples en ART. Mientras la eSET se ha reportado por reducir los índices de gestación múltiple sin comprometer los índices de nacimientos vivos por algunos, otros han encontrado que la implementación de eSET
15 se compromete por ciclo o índices de nacimientos vivos cumulativos y falla para reducir los índices de gestación múltiple. Kalu et al., *BJOG* 115: 1143-1150 (2008); Khalaf et al, *BJOG* 115:385-390 (2008); Styer et al, *Fertility and Sterility* 89: 1702-1708 (2008).

20 Los especialistas de fertilidad discuten típicamente los riesgos de nacimientos múltiples con sus pacientes previo a iniciar IVF u otros tratamientos de fertilidad, y después nuevamente solo previo a la transferencia de embriones (ET), el cual es el acto de
25 transferir embriones nuevamente al útero. La discusión entre el especialista y el paciente con respecto al número de embriones a transferir se basa típicamente en una discusión de las probabilidades de nacimientos múltiples y embarazos

000005

como una función de la edad de la mujer, el número de
embriones transferidos, y la calidad del embrión. Cuando se
decide si se siguen embriones múltiples o eSET, el
especialista típicamente se adhiere a los lineamientos
5 establecidos por la Sociedad Americana para Medicina
Reproductiva (ASRM). La ASRM ha establecido lineamientos para
selección de pacientes para eSET que se basan ampliamente en
la edad de la mujer y el número total de embriones. *Fertility
and Sterility* 90:S163-164 (2008). Quizás tomando en cuenta
10 las limitaciones de estos lineamientos, la ASRM también
recomienda que cada centro de ART use sus propios datos para
guiar el número de embriones para transferencia.

Siguiendo los lineamientos establecidos por la ASRM
o el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), los
15 especialistas y sus pacientes están intentando actualmente
reducir la incidencia de nacimientos múltiples que resulta de
IVF transfiriendo pocos embriones, sino un solo embrión.
Existe una percepción general, sin embargo, que la eSET
reduce la probabilidad de nacimientos vivos, pero no se sabe
20 si existen subconjuntos específicos de pacientes que estén en
riesgo elevado de nacimientos múltiples. Por ejemplo, es
posible que ciertos pacientes puedan estar a muy bajo riesgo
de nacimientos múltiples, pero su probabilidad de tener un
nacimiento vivo puede estar significativamente comprometida
25 si fueron siguiendo un eSET en lugar de tener dos embriones
transferidos. Por el contrario, otros pacientes pueden estar
en un riesgo relativamente alto de nacimientos múltiples, de
manera que siguiendo la eSET pueden reducir dramáticamente

000006

sus riesgos de salud familiar. Actualmente, no existe forma para determinar si un paciente femenino particular podría beneficiarse más de la eSET que otro paciente.

La discusión anterior demuestra que los nacimientos múltiples son un problema socioeconómico y de salud significativo para pacientes quienes se están sometiendo a tratamiento de infertilidad y que el estado actual de la técnica no proporciona una forma efectiva para ser capaz de proporcionar nacimientos múltiples y/o asegurar el éxito de eSET.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención supera las desventajas en la técnica proporcionando un método que comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente, la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del óvulo, calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorios de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos.

000007

En una modalidad de la invención, el historial reproductivo del paciente puede ser seleccionado del grupo que consiste del historial de embarazo del paciente, el historial de infertilidad del paciente, diagnósticos clínicos que pertenecen a la infertilidad del paciente, pruebas de laboratorio, pruebas de diagnóstico o pronóstico, y combinaciones de los mismos. El historial reproductivo de la pareja masculina del paciente típicamente comprenderá análisis de esperma.

10 En otra modalidad de la invención, los agentes de control hormonal se seleccionan del grupo que consiste de hormonas del embarazo y sexo, agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, y gonadotropinas. Las hormonas
15 del embarazo y sexo pueden ser seleccionadas del grupo que consiste de estradiol, progesterona, y combinaciones de las mismas. La manipulación hormonal puede comprender tratamientos que controlan los niveles en suero de los esteroides sexuales y/o modulan la cantidad de esteroides
20 sexuales expuestos a tejidos reproductivos.

En una modalidad adicional de la invención, los parámetros de desarrollo del embrión se seleccionan del grupo que consiste de morfología, número de células, etapa de desarrollo, grado de desarrollo, marcadores moleculares de
25 desarrollo, y combinaciones de los mismos.

En otra modalidad de la invención, el tratamiento de infertilidad se selecciona del grupo que consiste de fertilización *in vitro* (IVF), inyección de esperma

000008

intracitoplásmico (ICSI), y combinaciones de los mismos.

En una modalidad adicional de la invención, los datos se pueden obtener a partir de una clínica única o de clínicas múltiples.

5 En otra modalidad de la invención, una predicción del evento de nacimiento múltiple activa, precede, o califica un evento de prueba de viabilidad de embrión.

En una modalidad adicional de la invención, el análisis de datos de predicción de nacimiento múltiple se
10 realiza por técnicas seleccionadas del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado y aprendizaje automático.

En otra modalidad de la invención, los datos pueden ser ingresados en una aplicación de software que alberga al
15 menos un algoritmo, en donde al menos un algoritmo puede ser seleccionado del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado, aprendizaje automático. La aplicación del software puede ser corrida en tiempo real o en lotes.

20 En una modalidad adicional de la invención, la aplicación del software se integra en una plataforma seleccionada del grupo que consiste de una computadora de escritorio, una computadora portátil, una red, un software a base de red como una aplicación de servicio, un servidor en
25 nube, un servidor co-localizado, un servidor local, un medio de almacenamiento, un dispositivo móvil, una aplicación de teléfono inteligente, un dispositivo portátil usado en instalaciones clínicas, un registro médico electrónico y un

000009

dispositivo médico. El dispositivo médico puede ser seleccionado del grupo que consiste de una máquina de ultrasonido, un microscopio, equipo de control de calidad, y equipo de diagnóstico.

5 En otra modalidad de la invención, los datos ingresados en el algoritmo son datos que se refieren a uno o más embriones del paciente humano femenino, los cuales pueden ser seleccionados del grupo que consiste de información obtenida del medio de cultivo de uno o más embriones,
10 información de viabilidad obtenida de imagen digital no invasiva de uno o más embriones, información obtenida de un fragmento de célula o célula de embrión de biopsia, análisis de expresión de gen de uno o más embriones, análisis genómicos de uno o más embriones, análisis de sitio de
15 metilación de uno o más embriones, análisis proteómicos de uno o más embriones, y combinaciones de los mismos. Los fragmentos celulares pueden ser seleccionados del grupo que consiste de un cuerpo polar, un blastómero, una célula degradada, un embrión con grado pobre, y una célula de
20 trofoectoderma.

 En una modalidad adicional de la invención, la información obtenida del medio de cultivo se selecciona del grupo que consiste de metabolitos, proteínas secretadas, péptidos secretados, lípidos, carbohidratos, radicales de
25 oxígeno, composición de gas, ADN libre de célula, ARN libre de célula en el medio de cultivo, y combinaciones de los mismos.

 En otra modalidad de la invención, la información

000010

de viabilidad obtenida de la imagen digital no invasiva de uno o más embriones se selecciona del grupo que consiste de velocidad de división celular, mediciones morfológicas de estructuras sub-celulares, mediciones morfológicas de células de embrión relativas entre sí, posición de células de embrión relativas entre sí, dirección de división celular relativa a la posición de células en división, dirección de división de células de embrión relativas a la posición de la población celular, densidad de estructuras sub-celulares, distribución espacial de estructuras sub-celulares dentro de una célula, distribución espacial de estructuras sub-celulares relativas a la población celular, y combinaciones de los mismos.

En una modalidad adicional de la invención, los análisis genómicos se seleccionan del grupo que consiste de análisis cromosomal de secuenciamiento de genoma completo, secuenciamiento parcial de genoma, análisis de transcriptoma, análisis de variación de número de copias, y análisis de polimorfismo de nucleótido simple (SNP). Los análisis genómicos se pueden llevar a cabo con un ensayo seleccionado del grupo que consiste de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparativa (CGH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR en tiempo real semi-cuantitativo, PCR múltiple, arreglos de nucleótidos u oligonucleótidos, arreglos de anticuerpo e inmunoprecipitación de cromatina.

En otra modalidad de la invención, los análisis de sitio de metilación se seleccionan del grupo que consiste de metilación de ADN global, metilación de ADN gen-específico, y

000011

combinaciones de los mismos.

En una modalidad adicional de la invención, un análisis obtenido de la predicción de nacimiento múltiple se aplica a una plataforma o dispositivo de diagnóstico o pronóstico para predecir la viabilidad del embrión en el paciente humano femenino. La plataforma o dispositivo de diagnóstico o pronóstico típicamente mide una o más características fisiológicas, genéticas o de desarrollo de los embriones, los cuales pueden ser seleccionados del grupo que consiste en análisis de metabolitos de los embriones en medio de cultivo, defectos genéticos de los embriones, variantes genéticas de los embriones, defectos cromosomales de los embriones, variantes estructurales cromosomales de los embriones, perfil transcriptómico de los embriones, velocidad de división celular del embrión, parámetros morfológicos, mediciones de desarrollo, y combinaciones de los mismos. Los parámetros morfológicos pueden ser determinados por imágenes microscópicas, imágenes videoscópicas, o combinaciones de los mismos.

Aspectos y modalidades adicionales de la invención se proporcionarán sin limitación, en la descripción detallada de la invención que se expone abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Expuesta abajo está una descripción de que se cree actualmente son modalidades preferidas de la invención reivindicada. Algunas alternativas o modificaciones en función, propósito o estructura están propuestas para ser cubiertas por las reivindicaciones de esta solicitud. Como se

000012

usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo dicte claramente de otro modo. Los términos "comprende" y/o "que comprende", como se usan en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, especifican la presencia de caracteres declarados, enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, pero no evitan la presencia o adición de una o más de otras características, enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

Dentro del contexto de la presente invención, el término "paciente" se refiere a un ser humano femenino que se somete a tratamientos de infertilidad.

El término "tratamientos de infertilidad" se refiere al uso de medicaciones orales o inyectables para inducir ovulación o para estimular los ovarios para producir más de un óvulo maduro (es decir, un óvulo que puede ser fertilizado para resultar en un embrión). Dentro del contexto de la presente invención, el término "tratamientos de infertilidad" significa incluir concepción natural que es auxiliada por inseminación artificial, IVF, y/o ICSI. El término "tratamientos de infertilidad" también significa incluir el mejoramiento del ciclo natural, inducido o estimulado, monitoreando el ciclo, con o sin intervención médica o medicaciones; en este respecto, el objetivo de los tratamientos de infertilidad es mejorar la viabilidad de los embriones que son concebidos *in vivo* (por ejemplo, después de

000013

la inseminación artificial o por ciclo natural) o que son transferidos al útero, después de IVF, ICSI, descongelamiento-criopreservación del embrión, o cualquier otra tecnología reproductiva asistida.

5 Los términos "tecnologías reproductivas asistidas", "tecnología reproductiva asistida" y "ART" se refieren a tratamientos que involucran manipulación *in vitro* (fuera del cuerpo) de gametos (óvulos y espermatozoides en cualquier etapa de madurez). Tipos predominantes de ART incluyen sin limitación,

10 (i) fertilización *in vitro* (IVF), la cual implica recuperación quirúrgica de los óvulos del cuerpo y fertilización *in vitro* seguida por cultivo *in vitro* de los embriones y transferencia de los embriones nuevamente en el cuerpo; (ii) inyección de espermatozoides intracitoplásmico (ICSI),

15 el cual es el mismo como IVF excepto que el espermatozoides es individualmente micro inyectado en cada óvulo para desviar el proceso natural de fertilización; (iii) transferencia intrafalopiana de gametos (GIFT), en donde los óvulos recuperados y espermatozoides procesados son colocados en tubos de

20 falopio en un procedimiento quirúrgico (laparoscopia) y ocurre fertilización y concepción subsecuente dentro del cuerpo; (iv) uso de embriones criopreservados de procedimientos de IVF o ICSI; (v) uso de óvulos de un donador femenino; (vi) uso de espermatozoides de un donador masculino; (vii)

25 colocación de embriones en el útero de una madre subrogada; y (viii) uso de óvulos o espermatozoides (no embriones) criopreservados.

El término "evento de nacimiento múltiple" se

000014

refiere al nacimiento de dos o más fetos o bebés de un embarazo único que ha alcanzado al menos 20 semanas de gestación, con respecto de la viabilidad de los fetos individuales al nacimiento o el bebé después del nacimiento.

5 Por el contrario, el término "evento de gestación múltiple" se refiere a la viabilidad concurrente de dos o más embriones que han implantado en el útero y desarrollado en cualquier etapa del embarazo en el cual uno o más embriones pueden llegar a ser no viables o continuar siendo viables. Dentro
10 del contexto de la presente invención, un evento de nacimiento múltiple significa abarcar e incluir un evento de gestación múltiple. Un evento de nacimiento múltiple típicamente ocurrirá como un resultado directo de un tratamiento de infertilidad (en el cual por definición puede
15 incluir una o más tecnologías reproductivas asistidas). Se entiende que el término "evento de nacimiento múltiple" difiere de los términos "nacimiento vivo", "índice de nacimiento vivo" o "evento de nacimiento vivo", todos los cuales se refieren a un tratamiento exitoso que resulta en el
20 nacimiento de un bebé vivo. Por ejemplo, una discusión acerca de "nacimiento vivo" en el contexto de tratamiento de infertilidad típicamente se enfoca en si un tratamiento es exitoso, y si o no produce nacimientos múltiples o gestaciones múltiples y sus complicaciones asociadas.

25 El término "MBP" o "herramienta de pronóstico de MBP" son usados intercambiabilmente para referirse a la prueba de predicción de nacimiento múltiple de la presente invención.

000015

El término "registro posterior de razón de probabilidades" o prueba "PLORA" usa estadísticas Bayesianas, probabilidad de registro, u otras mediciones para calcular probabilidades posteriores. Además, otras mediciones de probabilidades posteriores tales como probabilidad de registro, probabilidad de registro relativo y/o mejoramiento en probabilidad de registro también pueden ser usadas.

El término "área bajo la curva" o "AUC" mide la discriminación con base en los índices positivos falso y verdadero en una serie de umbrales arbitrariamente definidos. El término "curva operadora receptora" o "ROC" mide como también una prueba equilibra la capacidad para predecir un resultado cuando podría ocurrir con la oportunidad de que una predicción podría ciertamente ocurrir. En pronósticos, el AUC/ROC mide la discriminación- la capacidad de un modelo de producción para discriminar pacientes quienes tienen escaso pronóstico contra aquellos que tienen buenos pronósticos. Dentro del contexto de la presente invención, el AUC se refiere al área bajo la curva de la ROC. En el mejor de los casos, cuando 100% de los resultados pueden ser predichos (es decir, el índice positivo verdadero es 100% y el índice positivo falso es 0%), el $AUC = 1$. El, $AUC=0.5$ indica que la predicción no es mejor que lanzar una moneda, mientras $AUC < 0.5$ indica que la predicción es peor que tirar una moneda.

En tratamientos IVF, en general se cree que el número de embriones transferidos nuevamente en un paciente determina ampliamente el número de gestaciones o neonatos. La herramienta de pronóstico de predicción de nacimiento

000016

múltiple (MBP) de la presente invención permite una determinación de sí o no un cierto número de embrión(es) implantados resultarán en un embarazo clínico viable que finalmente conducirá a un evento de nacimiento vivo. Por ejemplo, la herramienta de pronóstico MBP puede ser usada al día de la transferencia del embrión para informar a pacientes de su riesgo personalizado de nacimientos múltiples en tratamientos IVF donde dos o más embriones son transferidos al útero. Para correr la herramienta de pronóstico MBP, el uso de datos específicos del paciente permite la evaluación personalizada de un evento de gestación múltiple, un evento de nacimiento múltiple, y/o la viabilidad de un cierto número de embrión(es).

Una ventaja de la herramienta de pronóstico MBP de la presente invención es que permite la identificación de pacientes quienes están en alto riesgo de gestaciones múltiples, y/o por quienes la eSET puede ser altamente recomendada. Proporcionando el riesgo específico del paciente para un evento de nacimiento múltiple, el paciente puede ser más probable de evaluar la eSET. Los pacientes quienes usan eSET tendrán la oportunidad reducida de experimentar las complicaciones neonatales asociadas que acompañan un evento de nacimiento múltiple, tal como por ejemplo, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, preeclampsia, y aborto. Mientras las transferencias de embrión único pueden resultar en un evento de nacimiento múltiple (típicamente hermanamiento monocigótico, el cual está también asociado con complicaciones obstétricas y neonatales), la prevalencia del

000017

hermanamiento monocigótico resultante de la transferencia de un embrión único es significativamente inferior que la prevalencia de un evento de nacimiento múltiple resultante de la transferencia de embriones múltiples.

5 Usando la herramienta de pronóstico MBP en la manera descrita en la presente, el paciente y el especialista pueden ser capaces de mejorar la identificación de embriones que son muy viables, de manera que la transferencia de solamente uno o dos embriones podrían no comprometer la
10 probabilidad de evento de nacimiento vivo de un tratamiento IVF único. Alternativamente o adicionalmente, la herramienta de pronóstico MBP de la presente invención puede ser usada para identificar pacientes quienes están en riesgo relativamente alto de tener un evento de nacimiento múltiple
15 si más de un embrión se transfiere al útero (o si más de un óvulo se ovuló en el tratamiento usando concepción natural o inseminación artificial). Tales pacientes podrían beneficiarse más de tener pruebas de viabilidad de embrión realizadas con el propósito de seleccionar el(los)
20 embrión(es) más viables para transferencia.

Los datos que pueden ser usados para correr la herramienta de diagnóstico MBP de la presente invención incluyen sin limitación, la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del
25 paciente, la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número

000018

de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del óvulo, calidad del esperma, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos.

La manipulación hormonal típicamente incluirá tratamientos que controlan o modulan la cantidad de esteroides sexuales expuestos a tejidos reproductivos. La respuesta del paciente a la manipulación hormonal puede incluir sin limitación, espesor endometrial (como se mide por ultrasonido) y/o niveles de estradiol pico en suero. Los agentes de control hormonal contemplados bajo la presente invención incluyen sin limitación, hormonas del embarazo y sexo, tales como estradiol y progesterona; agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, y gonadotropinas. Parámetros de desarrollo del embrión contemplados bajo la presente invención incluyen sin limitación, morfología, número de células, etapa de desarrollo, grado de desarrollo, marcadores moleculares de desarrollo, y combinaciones de los mismos.

Los datos pueden ser recolectados directamente de los pacientes, gráficos de papel en las clínicas, registros médicos electrónicos, registros de salud personal electrónicos, o una combinación de cualquiera de los anteriores. Los datos usados para correr la herramienta de pronóstico MBP típicamente serán preparados por el proveedor

000019

del cuidado de la salud, paciente o consumidor, o por tanto el proveedor del cuidado de la salud y paciente adjuntamente. En una modalidad preferida, el reporte tendrá lenguaje amistoso al usuario proporcionando una descripción de la prueba, su interpretación y limitaciones, y presentación gráfica para facilitar comunicaciones entre el especialista y los pacientes.

En una modalidad de la invención, el análisis de datos de predicción de nacimiento múltiple se realiza por técnicas seleccionadas del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado y aprendizaje automático. En otra modalidad de la invención, los datos de predicción de nacimiento múltiple se ingresan en una aplicación de software que alberga al menos un algoritmo que incluye sin limitación, regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado, aprendizaje automático. Los datos ingresados en el algoritmo pueden ser datos que se refieren a uno o más embriones del paciente humano femenino, que incluyen sin limitación, información obtenida del medio de cultivo de uno o más embriones vivos, información de viabilidad obtenida de imagen digital no invasiva de uno o más embriones, información obtenida de un fragmento de célula o célula de embrión de biopsia, análisis de expresión de gen de uno o más embriones, análisis genómicos de uno o más embriones, análisis de sitio de metilación de uno o más embriones, análisis proteómicos de uno o más embriones, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de fragmentos celulares incluyen sin limitación, cuerpos

000020

polares, blastómeros, células degradadas, embriones con grado pobre, y células trofoectodérmicas.

Ejemplos de información obtenida del medio de cultivo del embrión incluyen sin limitación, información que se refiere a metabolitos, tales como amonio y glucosa; proteínas secretadas; péptidos secretados; lípidos; carbohidratos; radicales de oxígeno; composición de gas; ADN libre de célula; y ARN libre de células. La utilidad de la información y sus niveles cuantitativos (o semicuantitativos) pueden diferir de conformidad con el riesgo del paciente de un evento de nacimiento múltiple). Ejemplos de expresión del gen incluyen sin limitación, niveles de expresión de *Oct4*, *Sall4*, y *Nanog*. Ejemplos de análisis genómicos incluyen sin limitación, análisis cromosomal de secuenciamiento de genoma completos, secuenciamiento parcial de genoma, análisis de transcriptoma, y análisis de variación del número de copias, análisis de polimorfismo de nucleótido simple (SNP). Ejemplos de ensayos para llevar a cabo los análisis genómicos anteriores incluyen sin limitación, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparativa (CGH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR en tiempo real semicuantitativa, PCR múltiple, arreglos de nucleótido u oligonucleótido (es decir, "fragmentos de gen"), arreglos de anticuerpo e inmunoprecipitación de cromatina. Se entiende que los análisis genómicos y ensayos expuestos en la presente pueden ser aplicados a tanto ADN genómico como ARN genómico. Ejemplos de análisis de sitio de metilación incluyen sin limitación, metilación de ADN global y metilación de ADN gen-

000021

específico.

Un ejemplo de un análisis no invasivo de un embrión es la imagen digital del embrión, la cual puede medir una o más de las siguientes características del embrión: velocidad
5 de división celular del embrión, mediciones morfológicas de estructuras sub-celulares, mediciones morfológicas de células de embrión relativas entre sí, posición de células de embrión relativas entre sí, dirección de división celular relativa a la posición de células en división, dirección de división de
10 células de embrión relativas a la posición de la población celular, densidad de estructuras sub-celulares, distribución espacial de estructuras sub-celulares dentro de una célula, y distribución espacial de estructuras sub-celulares relativas a la población celular.

15 En otra modalidad de la invención, los datos obtenidos para correr la herramienta de pronóstico MBP pueden ser ingresados en una aplicación de software albergando el algoritmo MBP, el cual puede ser ordenado para correr en tiempo real o en lotes. Contrario a otros sistemas de soporte
20 de decisión clínica de fertilidad (CDSSs), con transferencia de embrión (ET), existe una ventana muy estrecha entre el tiempo cuando todos los datos clínicos están disponibles para tomar decisiones y el tiempo en que la ET debe ocurrir; por consiguiente, la aplicación del software debe ser fácilmente
25 disponible al paciente y su especialista. En una modalidad de la invención, la aplicación del software se integra en una plataforma que puede incluir sin limitación, una computadora de escritorio, una computadora portátil, una red, un software

000022

a base de red como una aplicación de servicio, un servidor en nube, un servidor co-localizado, un medio de almacenamiento (por ejemplo, CD, tarjeta de memoria o unidad de almacenamiento miniatura), un dispositivo móvil, una
5 aplicación de teléfono inteligente, un dispositivo portátil usado en una instalación clínica, un registro médico electrónico, o un dispositivo médico. Ejemplos de dispositivos médicos que pueden ser usados para albergar herramientas de diagnóstico MBP de la presente invención
10 incluyen sin limitación, una máquina de ultrasonido; un dispositivo usado por laboratorios de embriología clínica para apoyar en el cultivo *in vitro*, tal como un microscopio; equipo de control de calidad; y equipo de diagnósticos, tal como un dispositivo que es usado para analizar o reportar la
15 viabilidad del embrión.

Usando la herramienta de pronóstico MBP de la presente invención, los especialistas pueden aconsejar a pacientes IVF con respecto a la opción de eSET y los riesgos de un evento de nacimiento múltiple con base en un modelo
20 predictivo que se desarrolla y valida analizando casos y pacientes diversos, para proporcionar una evaluación de la probabilidad personalizada de un evento de nacimiento múltiple. Usando una predicción personalizada de probabilidades de nacimientos múltiples, el paciente y
25 especialista pueden tomar una decisión informada con respecto a si o no seguir la selección del embrión con base en las pruebas de viabilidad del embrión. Por ejemplo, si el riesgo de un evento de nacimiento múltiple es muy alto, las pruebas

000023

de viabilidad del embrión pueden ser benéficas al paciente para determinar el número de embriones viales que deben ser transferidos al paciente para evitar un evento de nacimiento múltiple. Por el contrario, si el riesgo de un evento de nacimiento múltiple es bajo, entonces la relación costo-beneficio de tener pruebas de viabilidad del embrión puede ser limitada, puesto que el paciente es relativamente menos probable de experimentar un evento de nacimiento múltiple con respecto de la viabilidad del número de embriones transferidos al paciente. Debido a que las pruebas de viabilidad del embrión son típicamente un proceso costoso, tener una manera a base de evidencia para recomendar las pruebas de viabilidad del embrión a pacientes es una parte importante de las etapas del asesoramiento y toma de decisiones.

La herramienta de pronóstico MBP de la presente invención puede hacer cualquiera de lo siguiente: (i) identificar pacientes IVF quienes están en alto riesgo de nacimientos múltiples si dos o más embriones son transferidos; (ii) identificar pacientes IVF cuyos riesgos de nacimiento múltiple no son alterados transfiriendo dos embriones contra eSET; (iii) identificar pacientes IVF cuya probabilidad de resultado de nacimiento vivo podría ser severamente comprometida por eSET; (iv) identificar pacientes IVF cuya probabilidad de resultado de nacimiento vivo podría no ser afectada por eSET; (v) identificar pacientes IVF quienes pertenecen a cualquiera dos de los grupos listados anteriormente; y (vi) soporte de asesoramiento altamente

000024

personalizado previo al inicio de IVF y justo previo a ET.

En una modalidad de la presente invención, la herramienta de pronóstico de MBP de la presente invención se aplica a una plataforma o dispositivo de diagnóstico o pronóstico para predecir la viabilidad del embrión en el paciente humano femenino. Las plataformas de diagnóstico o pronóstico que pueden ser usadas con la herramienta de pronóstico de MBP de la presente invención típicamente medirán uno o más parámetros que incluyen, pero no se limitan a, características fisiológicas, genéticas y de desarrollo de los embriones. Las características fisiológicas, genéticas y/o de desarrollo de los embriones típicamente incluirán parámetros tales como, análisis de metabolito de los embriones en medio de cultivo, defectos genéticos de los embriones, variantes genéticas de los embriones, defectos cromosomales de los embriones, variantes estructurales cromosomales de los embriones, perfil transcriptómico de los embriones, velocidad de división celular del embrión, parámetros morfológicos, y mediciones de desarrollo. Los parámetros morfológicos son típicamente estudiados usando imágenes microscópicas y/o imágenes videoscópicas.

Los predictores de riesgo de nacimiento múltiple para un paciente específico en un tratamiento de infertilidad específico, y la importancia relativa de los predictores puede ser diferente entre algunas clínicas. Las diferencias inter-clínicas incluyen sin limitaciones, diferencias en protocolos de tratamiento; protocolos de laboratorio de embriología; procedimientos para cultivos de oocitos y

000025

embriones (es decir, IVF contra ICSI), transferencia de criterio de selección de embrión o criopreservación; ambiente físico; calibración de equipo; y métodos de transferencia de embrión. Diferencias inter-clínicas en predictores MBP y su importancia relativa indican que factores clínicos que son pronósticos en una clínica pueden no tener el mismo valor de pronóstico en una diferente clínica.

En una modalidad de la invención, la herramienta de pronóstico MBP se desarrolló y validó para una clínica única. Como una herramienta de pronóstico específica de la clínica, la MBP se usa para solamente tal clínica específica. En otra modalidad de la invención, la herramienta de pronóstico MBP es validada y aplicada a clínicas múltiples. Como una herramienta de pronóstico multi-clínicas, la MBP es preferiblemente usada con clínicas que comparten similitudes entre protocolos de manera que las mismas variables clínicas son pronósticos para cada clínica y la importancia relativa de estos factores de pronóstico son suficientemente similares para cada clínica que tiene sentido para ellos usar la misma MBP. Dentro del contexto de la presente invención, los datos usados para preparar las herramientas de pronóstico clínico únicas o múltiples pueden ser los datos brutos mismos o, si es más apropiado, las relaciones matemáticas entre los datos y/o la influencia de los datos en probabilidades de nacimiento múltiple.

Puesto que la herramienta de pronóstico de MBP de la presente invención puede ser dependiente de protocolos clínicos, estilo de práctica clínica, y criterio para

000026

seleccionar pacientes para eSET o pruebas de viabilidad de embrión, todos los cuales pueden influenciar el valor pronóstico relativo de variables clínicas, la MBP puede cambiar como un resultado de cambios en protocolos de la clínica o su población de pacientes. En este sentido, la herramienta de pronóstico MBP puede necesitar ser cambiada periódicamente para tomar en consideración cambios recientes en protocolos de la clínica, estilo de práctica, y criterio de selección de eSET y paciente. En una modalidad preferida de la invención, la herramienta de pronóstico MBP es sometida a revisión anual.

Se entiende que mientras la invención ha sido descrita en conjunto con las modalidades expuestas arriba, la descripción anterior así como también los ejemplos que siguen están propuestos para ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Además, se entiende que las modalidades y ejemplos expuestos en la presente no son exhaustivos y que las modificaciones y variaciones de la invención serán aparentes para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan por referencia en sus totalidades.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son expuestos para proporcionar a aquellos de habilidad en la técnica con una descripción completa de cómo hacer y usar los aspectos y modalidades de la invención como se expone en la presente. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en

000027

peso, la temperatura son grados centígrados, y la presión está en o cerca de la atmosférica. Todos los componentes se obtuvieron comercialmente a menos que se indique de otro modo.

EJEMPLO 1

5 GENERACIÓN DE MBP Y MODELOS DE CONTROL DE EDAD

Metodología para Preparar la MBP y Modelos de Control de Edad

Se usaron los métodos de árbol de regresión y árbol reforzado para identificar factores de pronóstico no redundantes, significativos que influyen el riesgo de nacimientos múltiples en la población ART. Los factores de pronóstico identificados por los métodos de árbol de regresión y árbol reforzado se usaron para generar los modelos de control de edad y MBP descritos en la presente.

Los modelos de MBP se establecieron de una serie de 250 a 500 tratamientos IVF con resultados de nacimientos vivos que resultan de una transferencia de al menos dos embriones en pacientes humanos femeninos.

Para validación externa, los modelos de MBP son establecidos de una serie de 100-250 tratamientos IVF con resultados de nacimientos vivos que resultan de una transferencia al menos dos embriones en pacientes humanos femeninos.

Se generó un modelo MBP, es decir, MBP-1 de conformidad con los procedimientos anteriores. El modelo de control usa la edad como el único factor de pronóstico para predecir la probabilidad de tener nacimientos múltiples. La justificación para usar la edad cronológica del paciente es

000028

que de conformidad con los lineamientos del ASMR, la edad es el principal factor usado para evaluar el riesgo de nacimientos múltiples y seleccionar pacientes para transferencia de embrión único (eSET).

5 La MBP-1 es comparada con el modelo de control de edad en las siguientes comparaciones estadísticas. Los resultados demostrarán que la edad del paciente (es decir, el factor principal propuesto por los lineamientos de SASRM y CDC para selección de eSET) no es un predictor significativo
10 del riesgo de nacimientos múltiples en IVF.

EJEMPLO 2

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE MBP Y MODELOS DE CONTROL DE EDAD

15 LA PRUEBA PLORA

Se usó la prueba PLORA para calcular las probabilidades posteriores de predecir nacimientos múltiples por MBP-1 contra control de edad como sigue:

20 PLORA para MBP-1 = 3.0 (escala log) y 20 (escala lineal).

Conclusión estadística: MBP-1 proporciona un ajuste mejorado para resultados de nacimiento múltiple a una relación de 20:1 comparado con el modelo de control de edad.

25 Interpretación: MBP-1 proporciona una capacidad mejorada para predecir resultados de nacimiento múltiple en IVF por 20 veces comparado con el modelo de control de edad.

 PLORA para control de edad se ajusta a 0 (escala log) y 1 (escala lineal).

000029

EJEMPLO 3**COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE MBP Y MODELOS DE CONTROL DE EDAD****LA PRUEBA AUC/ROC**

Se usó la prueba AUC/ROC para predecir la capacidad
5 mejorada para discriminar pacientes quienes están en riesgos
diferentes de tener nacimientos múltiples en tratamientos
IVF-ET recientes que usan al menos dos embriones, comparado
con usar solo la edad como sigue:

AUC de MBP-1 = 0.70; AUC de control de edad = 0.6.

10 MBP-1 proporciona 16.7% de capacidad mejorada para
discriminar pacientes quienes están en diferentes riesgos de
tener nacimientos múltiples en tratamientos IVF-ET reciente
que usan al menos dos embriones, comparado con usar solo la
edad.

15 EJEMPLO 4**COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE MBP Y MODELOS DE CONTROL DE EDAD****RANGO DINÁMICO DE PREDICCIÓN Y RECLASIFICACIÓN**

Además de los análisis estadísticos, la
aplicabilidad de una herramienta de pronóstico también
20 depende del rango dinámico de probabilidades predichas y el
porcentaje de la población del paciente que podría ser
"reclasificado" por tener una probabilidad significativamente
diferente, aún más exacta de tener nacimientos múltiples,
comparada con el modelo de control de edad.

25 En lugar de decir una de las tres probabilidades de
nacimientos múltiples que varían de ~20% a ~40% con base en
la edad del paciente, un paciente podría ser informado por el
modelo MBP-1 por tener una probabilidad específica de

000030

nacimientos múltiples entre el rango dinámico de ~10% a más de 60%. Usando el modelo MBP-1 del Ejemplo 1, ~58% de los pacientes por debajo de 42 años de edad podrían ser reclasificados por tener una probabilidad diferente de nacimientos múltiples que la predicha por solamente la edad.

EJEMPLO 5

ANÁLISIS DE VIABILIDAD CONCURRENTES DE EMBRIONES

Un paciente humano femenino que se somete a tratamiento de infertilidad tiene 7 embriones y debe decidir transferir uno o más embriones. Ella se somete a prueba de viabilidad del embrión en una o más plataformas de diagnóstico que usan analíticas biológicas, tales como biopsia de embrión, para realizar análisis de expresión de gen de célula única, por ejemplo, una célula de biopsia de tal embrión. La recepción de tal reporte de biopsia de embrión proporciona al paciente y a su proveedor del cuidado de la salud con la probabilidad de embarazo o un nacimiento vivo si el paciente fuera a tener un embrión transferido para cada uno de los embriones por 1-7.

Aplicando el método de MBP de la presente invención, el paciente también recibe un reporte de la probabilidad de un evento de nacimiento múltiple si alguno de los dos embriones son transferidos, de este modo informando al paciente y a su proveedor del cuidado de la salud cuales de los dos embriones pueden proporcionar probabilidades óptimas de nacimiento vivo mientras se minimiza la probabilidad de un evento de nacimiento múltiple.

000031

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

Habiendo descrito el presente invento, se considera como novedad, y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

000032

REIVINDICACIONES

1. Un método caracterizado porque comprende analizar datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de infertilidad, en donde los datos se seleccionan del grupo que consiste de la edad del paciente, la etnicidad del paciente, el historial reproductivo y médico del paciente, la edad de la pareja masculina del paciente, la etnicidad de la pareja masculina del paciente, el historial médico y reproductivo de la pareja masculina del paciente, la respuesta del paciente a agentes de control hormonal, número de oocitos obtenidos del paciente, número de embriones obtenidos del paciente, calidad del oocito, calidad del óvulo, calidad del espermatozoides, calidad de fertilización, calidad del embrión, parámetros de desarrollo del embrión, protocolos de laboratorio de embriología, protocolos de tratamiento de infertilidad, y combinaciones de los mismos.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el historial reproductivo del paciente se selecciona del grupo que consiste del historial de embarazo del paciente, el historial de infertilidad del paciente, diagnósticos clínicos que pertenecen a la infertilidad del paciente, pruebas de laboratorio, pruebas de diagnóstico o pronóstico, y combinaciones de los mismos.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el historial reproductivo de la pareja masculina del paciente comprende análisis de espermatozoides.

000033

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los agentes de control hormonal se seleccionan del grupo que consiste de hormonas del embarazo y sexo, agonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, antagonistas de la hormona de liberación de gonadotropina, y gonadotropinas.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque las hormonas del embarazo y sexo se seleccionan del grupo que consiste de estradiol, progesterona, y combinaciones de los mismos.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la manipulación hormonal comprende tratamientos que controlan los niveles en suero de los esteroides sexuales.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la manipulación hormonal comprende tratamientos que modulan la cantidad de esteroides sexuales expuestos a tejidos reproductivos.

8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los parámetros de desarrollo del embrión se seleccionan del grupo que consiste de morfología, número de células, etapa de desarrollo, grado de desarrollo, marcadores moleculares de desarrollo, y combinaciones de los mismos.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento de infertilidad se selecciona del grupo que consiste de fertilización *in vitro* (IVF), inyección de esperma intracitoplásmico (ICSI), y

000034

combinaciones de los mismos.

10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los datos se obtienen de una clínica única.

5 11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los datos se obtienen de clínicas múltiples.

12. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque una predicción del evento de nacimiento múltiple activa, precede, o califica un evento de prueba de viabilidad de un embrión.

13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el análisis de datos de predicción de nacimiento múltiple se realiza por técnicas seleccionadas del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado y aprendizaje automático.

14. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los datos se ingresan en una aplicación de software que alberga al menos un algoritmo.

15. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque al menos un algoritmo se selecciona del grupo que consiste de regresión logística, análisis de árbol de regresión, análisis de árbol reforzado, aprendizaje automático.

16. El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque los datos ingresados en el algoritmo son datos que se refieren a uno o más embriones del paciente

000035

humano femenino.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque los datos ingresados en el algoritmo se seleccionan del grupo que consiste de información obtenida del medio de cultivo de uno o más embriones, información de viabilidad obtenida de imagen digital no invasiva de uno o más embriones, información obtenida de un fragmento de célula o célula de embrión de biopsia, análisis de expresión de gen de uno o más embriones, análisis genómicos de uno o más embriones, análisis de sitio de metilación de uno o más embriones, análisis proteómicos de uno o más embriones, y combinaciones de los mismos.

18. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la información obtenida del medio de cultivo se selecciona del grupo que consiste de metabolitos, proteínas secretadas, péptidos secretados, lípidos, carbohidratos, radicales de oxígeno, composición de gas, ADN libre de célula, ARN libre de célula en el medio de cultivo, y combinaciones de los mismos.

19. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque la información de viabilidad obtenida de la imagen digital no invasiva de uno o más embriones se selecciona del grupo que consiste de velocidad de división celular, mediciones morfológicas de estructuras sub-celulares, mediciones morfológicas de células de embrión relativas entre sí, posición de células de embrión relativas entre sí, dirección de división celular relativa a la posición de células en división, dirección de división de

000036

células de embrión relativas a la posición de la población celular, densidad de estructuras sub-celulares, distribución espacial de estructuras sub-celulares dentro de una célula, distribución espacial de estructuras sub-celulares relativas a la población celular, y combinaciones de los mismos.

20. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el fragmento celular se selecciona del grupo que consiste de un cuerpo polar, un blastómero, una célula degradada, un embrión con grado pobre, y una célula de trofoectoderma.

21. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque los análisis genómicos se seleccionan del grupo que consiste de análisis cromosomal de secuenciamiento de genoma completo, secuenciamiento parcial de genoma, análisis de transcriptoma, análisis de variación de número de copias, y análisis de polimorfismo de nucleótido simple (SNP).

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque los análisis genómicos se llevan a cabo con un ensayo seleccionado del grupo que consiste de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparativa (CGH), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR en tiempo real semi-cuantitativo, PCR múltiple, arreglos de nucleótido u oligonucleótido, arreglos de anticuerpo e inmunoprecipitación de cromatina.

23. El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque los análisis de sitio de metilación se seleccionan del grupo que consiste de metilación de ADN

000037

global, metilación de ADN gen-específico, y combinaciones de los mismos.

24. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la aplicación del software se corre
5 en tiempo real.

25. El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque la aplicación del software se corre en lotes.

26. El método de conformidad con la reivindicación
10 14, caracterizado porque la aplicación del software se integra en una plataforma seleccionada del grupo que consiste de una computadora de escritorio, una computadora portátil, una red, un software a base de red como una aplicación de servicio, un servidor en nube, un servidor co-localizado, un
15 servidor local, un medio de almacenamiento, un dispositivo móvil, una aplicación de teléfono inteligente, un dispositivo portátil usado en instalaciones clínicas, un registro médico electrónico y un dispositivo médico.

27. El método de conformidad con la reivindicación
20 26, caracterizado porque el dispositivo médico se selecciona del grupo que consiste de una máquina de ultrasonido, un microscopio, equipo de control de calidad, y equipo de diagnóstico.

28. El método de conformidad con la reivindicación
25 1, caracterizado porque el análisis de datos de predicción de nacimiento múltiple se aplica a una plataforma o dispositivo de diagnóstico o pronóstico para predecir la viabilidad del embrión en el paciente humano femenino.

000038

29. El método de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la plataforma o dispositivo de diagnóstico o pronóstico mide una o más características fisiológicas, genéticas o de desarrollo de los embriones.

5 30. El método de conformidad con la reivindicación 29, caracterizado porque una o más características fisiológicas, genéticas o de desarrollo de los embriones se seleccionan del grupo que consiste de análisis de metabolito de los embriones en medio de cultivo, defectos genéticos de
10 los embriones, variantes genéticas de los embriones, defectos cromosomales de los embriones, variantes estructurales cromosomales de los embriones, perfil transcriptómico de los embriones, velocidad de división celular del embrión, parámetros morfológicos, mediciones de desarrollo, y
15 combinaciones de los mismos.

31. El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado porque los parámetros morfológicos se determinan por imágenes microscópicas, imágenes videoscópicas, o combinaciones de los mismos.

20

000039

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una herramienta
5 de pronóstico de nacimiento múltiple que se usa para analizar
datos para predecir un evento de nacimiento múltiple en un
paciente humano femenino que se somete a un tratamiento de
infertilidad. La herramienta de pronóstico MBP también puede
ser usada para mejorar la exactitud de las pruebas de
10 diagnóstico o pronóstico que predicen la viabilidad del
embrión. La herramienta de pronóstico de MBP de la presente
invención puede ser específica de la clínica o puede ser
modificada para ser usada en un enfoque multi-clínicas.

15

000040

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 January 2012 (19.01.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/009483 A1

- (51) International Patent Classification:
G01N 33/48 (2006.01) *G06F 19/00* (2011.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2011/043921
- (22) International Filing Date:
13 July 2011 (13.07.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/363,650 13 July 2010 (13.07.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): UNIV-FY Inc. [—/US]; 685 Jay Street, Los Altos, California 94022 (US).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): YAO, Mylene [CA/US]; 685 Jay Street, Los Altos, California 94022 (US).
- (74) Agent: CANAAN, Karen; CanaanLaw, P.C., PO Box 1860, Los Gatos, California 95031-1860 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))



WO 2012/009483 A1

000041

(54) Title: METHOD OF ASSESSING RISK OF MULTIPLE BIRTHS IN INFERTILITY TREATMENTS

(57) Abstract: Provided is a multiple birth prognostic tool that is used to analyze data in order to predict a multiple birth event in a female human patient undergoing an infertility treatment. The MBP prognostic tool may also be used to enhance the accuracy of diagnostic or prognostic tests that predict embryo viability. The MBP prognostic tool of the present invention may be clinic specific or it may be modified to be used in a multi-clinic approach.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 001200

Bogotá D.C., Enero 08 de 2013 - 09:03:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	545471485	04/01/2013	38.747.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-004048- -00000-0000

Fecha: 2013-01-10 15:05:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

000042

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 8 de 2013 - 09:04:11

3611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 002456
		Bogotá D.C., Enero 10 de 2013 - 09:23:23

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	1199	08/01/2013		500.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1219	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1220	08/01/2013		206.000.00
RECIBO DE CA	999999999	1247	08/01/2013		20.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
21 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	630.000.00
			\$630.000.00

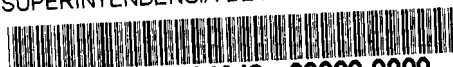
SON: **SEISCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-004048-00000-0000
Fecha: 2013-01-10 15:05:16
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 43

000043



No. 13-004048- -00000-0000

Fecha: 2013-01-10 15:05:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTII

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐