

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 773**

51 Int. Cl.:

A61F 5/56

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2010** **E 10774048 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.06.2014** **EP 2493436**

54 Título: **Implantes flexibles que tienen capacidades de variación del volumen interno para tratar apnea obstructiva del sueño**

30 Prioridad:

30.10.2009 US 609424

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.09.2014

73 Titular/es:

ETHICON, INC. (100.0%)
P.O. Box 151, Route 22
Somerville, NJ 08876, US

72 Inventor/es:

ROUSSEAU, ROBERT A.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 495 773 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).

Implantes flexibles que tienen capacidades de variación del volumen interno para tratar apnea obstructiva del sueño**Descripción**

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la Invención

10 La presente invención se refiere de manera general a tratar trastornos del sueño, y más específicamente se refiere a dispositivos para tratar pacientes que sufren de apnea obstructiva del sueño.

Descripción de la Técnica Relacionada

15 La apnea obstructiva del sueño (OSA) es causada por un bloqueo de las vías respiratorias, que habitualmente ocurre cuando el tejido blando en la garganta se colapsa y se cierra durante el sueño. El bloqueo puede tener lugar en una porción del lumen faríngeo y puede incluir obstrucciones formadas por el colapso de la lengua contra la pared posterior de la faringe, el colapso de las paredes faríngeas laterales, y el colapso combinado de la lengua con el pinzamiento del paladar blando, particularmente la porción posterior del paladar blando incluyendo la úvula. Durante cada caso de apnea, el cerebro despierta brevemente al doliente para iniciar la reanudación de la respiración. Este tipo de sueño, sin embargo, es extremadamente fragmentado y de pobre calidad.

25 De acuerdo con los Institutos Nacionales de Salud, la OSA afecta a más de doce millones de americanos. Cuando no se trata, la USA puede resultar en alta presión sanguínea, enfermedad cardiovascular, ganancia de peso, impotencia, dolores de cabeza, problemas de memoria, deterioro laboral, y/o accidentes de vehículo. A pesar de la seriedad de la OSA, una falta general de conciencia entre el público y los profesionales de la salud resulta en que la vasta mayoría de los dolientes de OSA permanecen sin diagnosticar y sin tratar.

30 Ha habido un número de esfuerzos dirigidos a tratar la OSA. Por ejemplo, dispositivos para estimular eléctricamente el paladar blando para tratar los ronquidos y la apnea obstructiva del sueño se describen en las Patentes U.S. Nº 5.284.161 y 5.792.067. El uso de estos dispositivos ha tenido resultados variados ya que requieren la adherencia del paciente a un régimen estricto de uso, someten al paciente a incomodidad durante el sueño, y resultan en el despertar repetido del paciente.

35 Otro tratamiento, referido comúnmente como presión de la vías aéreas positiva continua (CPAP), administra aire a las vías respiratorias del paciente a través de una máscara o almohada nasal especialmente diseñada. El flujo de aire crea presión positiva cuando el paciente inhala para mantener las vías respiratorias abiertas. La CPAP es considerada por muchos como un tratamiento no quirúrgico efectivo para el alivio de los ronquidos y la apnea obstructiva del sueño, sin embargo, los pacientes se quejan de la incomodidad causada por la máscara y las mangueras, incluyendo hinchazón, sequedad nasal, y ojos secos. Como resultado, el cumplimiento de los pacientes para la CPAP es sólo de alrededor del 40%.

45 También se han usado tratamientos quirúrgicos para tratar la OSA. Uno de tales tratamientos es referido cómo uvulopalatofaringoplastia, que implica la eliminación de alrededor de 2 cm del borde de salida del paladar blando para reducir la capacidad del paladar blando de agitarse entre la lengua y la pared faríngea. Otro procedimiento usa un laser quirúrgico para crear un tejido de cicatriz en la superficie del paladar blando, lo que reduce la flexibilidad del paladar blando para reducir los ronquidos y/o cerrar el paso de aire. Otro procedimiento, referido comúnmente como operación de refuerzo palatal cauterio-asistida (CAPSO), es un procedimiento basado en consulta realizado bajo anestesia local por el que se elimina una tira de la línea media de la mucosa del paladar blando, y se permite que la herida cure para reforzar el paladar.

50 Los procedimientos quirúrgicos como los mencionados anteriormente continúan teniendo problemas. Específicamente, el área del tejido que es tratado quirúrgicamente (es decir, la eliminación del tejido palatal o cicatrización del tejido palatal) es a menudo más grande que la necesaria para tratar la condición del paciente. Además, los procedimientos quirúrgicos mencionados anteriormente son a menudo dolorosos con periodos de curación extendidos incómodos. Por ejemplo, el tejido de la cicatriz en el paladar blando puede presentar una irritación continua al paciente. Además, los procedimientos anteriores no son reversibles en el caso de efectos secundarios adversos.

60 Otro procedimiento quirúrgico para tratar la OSA usa varios cilindros PET trenzados que se implantan en el tejido para hacer los tejidos de la lengua o úvula más rígidos y menos propensos a la deflexión. El Sistema de Implante Palatal Pilar™ vendido por Restore Medical de St. Paul, MN consiste de elementos de forma cilíndrica de filamentos de poliéster trenzados que se implantan en el paladar blando para reducir la incidencia de obstrucciones de las vías respiratorias en pacientes que sufren de OSA leve a moderada. El uso del dispositivo Pilar puede

65

resultar en efectos secundarios adversos, incluyendo extrusión de los elementos con forma cilíndrica, infección, e incomodidad del paciente.

Otro sistema de implante, vendido bajo la Marca REPOSE™ por InfluENT de Concord, NH, usa un tornillo óseo de titanio que se inserta en el aspecto posterior de la mandíbula en el suelo de la boca. Un lazo de sutura se pasa a través de la base de la lengua y se une al tornillo óseo de la mandíbula. El procedimiento del Repose™ consigue una suspensión o hamaca de la base de la lengua haciendo que sea menos probable que la base de la lengua se prolapse durante el sueño. Debido a la alta actividad de la lengua durante la vigilia, sin embargo, el componente de este dispositivo puede actuar como un "cortador de queso" para la lengua, causando fallo del dispositivo y requiriendo la retirada posterior.

Otro esfuerzo para tratar la OSA implica crear una vía respiratoria auxiliar para derivar la porción obstruida de las vías respiratorias principales. En la US-A-2010024830, se forma una vía respiratoria auxiliar implantando un conducto alargado por debajo de la pared faríngea de la faringe. El conducto alargado tiene un extremo proximal en comunicación con una primera región de la faringe, un extremo distal en comunicación con un segunda región de la faringe, y una sección intermedia que se extiende por debajo de la pared faríngea para derivar una región de la orofaringe de la faringe.

También se han usado imanes para tratar la OSA. Por ejemplo, en la US-A-2010030011, un implante magnético incluye un anclaje óseo, un primer imán acoplado al anclaje óseo, un segundo imán acoplado al anclaje lingual, y un soporte para alinear el primer y segundo imanes de tal forma que la fuerza de repulsión se genera entre los imanes para empujar el segundo imán lejos del primer imán y hacia el anclaje óseo. El soporte mantiene al primer imán a una distancia fijada del anclaje óseo, alinea el primer imán con el segundo imán, y guía el movimiento del primer y segundo imanes. El implante magnético descrito en uno o más realizaciones de la solicitud '955 no tiene un tope duro para evitar el efecto "cortador de queso" observado cuando se usan implantes que tienen un tope duro.

La US-A-20040020498 describe un implante para el tratamiento de la apnea del sueño. El implante es incrustado en el paladar blando para alterar la respuesta dinámica del mismo sin perjudicar la función del paladar blando.

La US-A-20030149445 describe un miembro de expansión para expandir la pared faríngea para el tratamiento de la apnea del sueño.

A pesar de los avances anteriores, permanece la necesidad de un sistema adicional, dispositivos y métodos para tratar la OSA a través de enfoques mínimamente invasivos que proporcionen resultados eficaces a largo plazo, que alienten el cumplimiento del paciente y que minimicen la incomodidad del paciente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un implante para tratar la apnea obstructiva del sueño que comprende:

una primera cámara que contiene un fluido incompresible; caracterizado porque dicho implante comprende además:

una segunda cámara que contiene un fluido compresible, y
un diafragma compresible que separa las mencionadas primera y segunda cámaras, en donde el mencionado fluido incompresible dentro de la mencionada primera cámara está en comunicación con el mencionado fluido compresible dentro de la mencionada segunda cámara a través del mencionado diafragma flexible.

En una realización, la primera cámara tiene un primer volumen que permanece constante durante la flexión del implante y la segunda cámara tiene un segundo volumen que cambia durante la flexión del implante. En una realización, el diafragma flexible es extensible en la segunda cámara para reducir el segundo volumen de la segunda cámara y comprimir el fluido compresible dentro de la segunda cámara. La aplicación de una fuerza externa durante sobre la primera cámara extiende preferiblemente el diafragma flexible en la segunda cámara para comprimir el fluido compresible dentro de la segunda cámara.

El implante descrito en la presente está adaptado deseablemente para el implante dentro del tejido blando de un vía respiratoria orofaríngea para controlar el tejido y evitar que el tejido se colapse durante el sueño. El implante puede ser implantable dentro de una lengua, un paladar blando, o una pared faríngea. En una realización, se puede usar una pluralidad de implantes. en una realización, uno o más implantes pueden ser implantados en una primera localización de tejido blando como la lengua, y uno o más implantes pueden ser implantados en una segunda localización de tejido blando como el paladar blando o una pared faríngea.

En una realización, un implante para tratar la apnea obstructiva del sueño está preferiblemente hecho de materiales poliméricos o elastoméricos biocompatibles duraderos. en una realización, el fluido incompresible dentro

de la primera cámara puede ser líquido, agua, solución salina o un gel fluido. El fluido comprimible dentro de la segunda cámara puede ser un gas como nitrógeno o aire.

5 En una realización, el implante preferiblemente tiene un eje longitudinal que se puede alinear con un eje anterior-posterior, transversal, vertical u horizontal de un paciente. En una realización, el eje longitudinal del implante puede estar en ángulo en relación a uno de los ejes anterior-posterior, transversal, vertical u horizontal del paciente. El número de implantes utilizados y la colocación particular, ángulo, y/o orientación del implante(s) depende preferiblemente de las necesidades de soporte del tejido particular de un paciente.

10 En una realización, el implante está adaptado para flexionarse entre una configuración sustancialmente recta y una configuración curvada. Los fluidos incompresible y compresible cooperan deseablemente para proporcionar menos resistencia a la flexión durante una etapa de flexión inicial y más resistencia durante una etapa de flexión posterior.

15 En una realización, el implante está adaptado para flexionarse entre una forma preformada como curvilínea, a una condición enderezada.

20 En una realización, un implante para tratar la apnea obstructiva del sueño incluye una cámara central que contiene un fluido incompresible, una primera cámara exterior localizada adyacente a un primer extremo de la cámara central y que contiene un primer fluido compresible, y un primer diafragma flexible que separa el primer extremo de la cámara central y la primera cámara exterior. El implante deseablemente incluye una segunda cámara exterior localizada adyacente a un segundo extremo de la cámara central y que contiene un segundo fluido compresible, y un segundo diafragma flexible que separa el segundo extremo de la cámara central y la segunda cámara exterior.

25 En una realización, el fluido incompresible dentro de la cámara central está preferiblemente en comunicación con el primer fluido compresible a través del primer diafragma flexible y está en comunicación con el segundo fluido compresible a través del segundo diafragma flexible. La primera cámara preferiblemente tiene un primer volumen que permanece constante cuando se aplica una fuerza externa al implante y la primera y segunda cámaras exteriores tienen volúmenes respectivos que son variables cuando se aplica la fuerza externa al implante.

30 En una realización, el primer diafragma flexible es deseablemente extensible en la primera cámara exterior para reducir el volumen de la primera cámara exterior y comprimir el primer fluido compresible dentro de la primera cámara exterior, y el segundo diafragma flexible es extensible en la segunda cámara exterior para reducir el volumen de la segunda cámara exterior y comprimir el segundo fluido compresible dentro de la segunda cámara exterior. La deformación del diafragma dentro de la cámara exterior acomoda la variación del volumen sin aumentar la geometría externa del dispositivo.

35 En una realización, el primer diafragma flexible es deseablemente extensible en la primera cámara exterior para reducir el volumen de la primera cámara exterior y comprimir el primer fluido compresible dentro de la primera cámara exterior, y el segundo diafragma flexible es extensible en la segunda cámara exterior para reducir el volumen de la segunda cámara exterior y comprimir el segundo fluido compresible dentro de la segunda cámara exterior. La deformación del diafragma dentro de la cámara exterior acomoda la variación del volumen sin aumentar la geometría externa del dispositivo.

40 En una realización, un implante para tratar la apnea obstructiva del sueño incluye una primera cámara flexible que contiene un fluido incompresible, la primera cámara definiendo un primer volumen que permanece constante durante la flexión del implante, y una segunda cámara que contiene un fluido compresible, la segunda cámara definiendo un segundo volumen que cambia durante la flexión del implante. El implante preferiblemente incluye un diafragma flexible que separa la primera y segunda cámaras, por lo que el fluido incompresible dentro de la primera cámara está en comunicación con el fluido compresible dentro de la segunda cámara a través del diafragma flexible. En una realización, el fluido compresible dentro de la segunda cámara proporciona menos resistencia a la flexión durante una porción significativa de la flexión y más resistencia a la flexión durante una etapa de flexión posterior. Adicionalmente, la compresión del fluido compresible en la segunda cámara acomoda el doblado del dispositivo sin alargar el dispositivo total. En una realización, la fuerza requerida para flexionar el implante permanece relativamente baja y constante durante la flexión inicial del implante y la fuerza de resistencia a la flexión aumenta significativamente y más rápidamente durante la flexión adicional del implante.

45 En una realización, a medida que el diafragma flexible se extiende en la segunda cámara (por ejemplo durante la flexión del implante), el nivel de presión del fluido compresible mantiene la rigidez del implante durante una porción significativa de la flexión. A medida que el nivel de presión del fluido compresible se reduce (por ejemplo, durante el enderezamiento del implante), se reduce la rigidez del implante.

50 En una realización, un implante para tratar la apnea obstructiva del sueño puede no tener una válvula y puede simplemente transferir fluido de un compartimento en una región distensible del dispositivo cuando se comprime. En esta realización particular, el dispositivo de implante proporciona soporte inmediatamente después de la colocación, sin embargo, la región distensible del compartimento controla la resistencia al movimiento del fluido, lo que proporciona una respuesta elástica extendida y controlable del dispositivo sin dependencia de la deformación dentro de un material en estado sólido sometido a doblado.

55 En una realización, el implante puede tener una superficie adaptada a promover el crecimiento del tejido. La superficie promotora del crecimiento del tejido es seleccionada deseablemente de un grupo de superficies exteriores

incluyendo una superficie con textura, una superficie porosa, una superficie trenzada, una superficie de malla, una superficie de lana, y un recubrimiento como hidroxiapatita para la inducción del crecimiento del hueso o tejido.

5 Aunque la presente invención no está limitada por ninguna teoría en particular de funcionamiento, se cree que el implante proporciona un número de beneficios sobre los dispositivos del estado de la técnica. Primero, el implante puede ser retirado de un paciente si no se obtienen resultados eficaces. Segundo, el implante proporciona preferiblemente el soporte mínimo necesario al tejido blando de las vías aéreas orofaríngeas cuando el paciente está dormido. Como el implante está hecho para proporcionar cargas similares bajo deflexión significativa, minimiza la posibilidad de afectar al habla o la deglución. Además, el implante de la presente invención controla preferiblemente la forma del tejido blando sin requerir un punto de anclaje duro para minimizar la posibilidad de que el implante sea arrancado o tire a través del tejido.

15 En el caso de tragado forzoso durante el sueño, el implante puede deformarse temporalmente para permitir el tragado. Después de que la actividad muscular relacionada con el tragado disminuye, el implante preferiblemente recupera la forma preferida para proporcionar soporte y re-formado de la lengua relajada.

En una realización, un implante está fabricado de materiales de película flexibles para minimizar la percepción del paciente del dispositivo implantado.

20 Estas y otras realizaciones preferidas de la presente invención serán descritas con más detalle a continuación.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

25 La FIG. 1 muestra una vista en sección transversal de una cabeza humana que incluye una cavidad nasal y una faringe.

La FIG. 2 muestra una vista en sección transversal de la cavidad nasal y la faringe de un humano durante la respiración normal.

30 La FIG. 3 muestra un implante para tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con una realización de la presente invención.

35 La FIG. 4A muestra un implante para tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La FIG. 4B muestra el implante de la FIG. 4A después de ser flexionado, de acuerdo con una realización de la presente invención.

40 La FIG. 5A muestra el implante de las FIGS. 4A y 4B implantado en la lengua, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La FIG. 5B muestra el implante de la FIG. 5A durante la flexión del implante.

45 La FIG. 6 muestra un gráfico que traza la fuerza resistiva como una función de la flexión para el implante mostrado en la FIG. 4A y para un implante convencional.

La FIG. 7A muestra el implante de la FIG. 4A implantado en un paladar blando, de acuerdo con una realización de la presente invención.

50 La FIG. 7B muestra el implante de la FIG. 7A durante la flexión del implante.

La FIG. 8 muestra un sistema para tratar apnea obstructiva del sueño que incluye un par de implantes flexibles que están implantados en una lengua en una dirección transversal de acuerdo con una realización de la presente invención.

La FIG. 9 muestra un sistema tratar apnea obstructiva del sueño que incluye un implante flexible que está implantado en un paladar blando en una dirección transversal, de acuerdo con una realización de la presente invención.

60 La FIG. 10 muestra sistema tratar apnea obstructiva del sueño que incluye implantes que están implantados en una pared faríngea posterior en una dirección transversal, de acuerdo con una realización de la presente invención.

65 La FIG. 11 muestra sistema tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La FIG. 12 muestra sistema tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con otra realización de la presente invención.

5 La FIG. 13A muestra una vista en planta superior de un implante para tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con una realización de la presente invención.

La FIG. 13B muestra una vista en sección transversal del implante mostrado en la FIG. 13A.

10 La FIG. 14 muestra una vista en sección transversal de un implante para tratar apnea obstructiva del sueño, de acuerdo con otra realización de la presente invención.

La FIG. 15 muestra una vista en sección transversal de un implante para tratar apnea obstructiva del sueño de acuerdo con una realización de la presente invención.

15 DESCRIPCION DETALLADA

La FIG. 1 muestra una sección transversal de una cabeza humana con estructuras anatómicas que incluyen la cavidad nasal N, el hueso B del paladar duro HP, el paladar blando SO incluyendo la úvula UV en el extremo posterior del mismo, la boca M, la lengua T, la tráquea TR, la epiglotis EP, el esófago ES, y la pared faríngea posterior PPW.

20 En un cuerpo humano, un espacio lleno de aire entre la cavidad nasal N y la laringe LX es referido como las vías aéreas superiores. La parte más crítica de las vías aéreas superiores asociada con los trastornos del sueño es la faringe PX. En referencia a la FIG. 2, la faringe tiene tres niveles anatómicos diferentes. La nasofaringe NP es la porción superior de la faringe localizada en la parte posterior de la cavidad nasal N. La orofaringe OP es la porción intermedia de la faringe que contiene el paladar blando SP, la epiglotis EP, y la curva en la parte posterior de la lengua T. La hipofaringe HP es la porción inferior de la faringe localizada por debajo del tejido blando de la orofaringe OP. La orofaringe OP es la sección de la faringe que es más probable que se colapse debido a la alta prevalencia de estructura de tejido blando, lo que deja menos espacio para el flujo de aire. La hipofaringe HP reside por debajo de la apertura de la laringe y detrás de la laringe y se extiende al esófago.

30 Como es bien conocido por los expertos en la técnica, el paladar blando y la lengua son ambas estructuras flexibles. El paladar blando SP proporciona una barrera entra la cavidad nasal N y la boca M. En muchas situaciones, el paladar blando SP es más largo de lo necesario y se extiende una distancia significativa entre la parte posterior de la lengua T y la pared faríngea posterior PPW. El extremo posterior de la línea media del paladar blando es referido como la úvula, que es el tejido blando que se extiende hacia abajo desde el paladar blando sobre la parte posterior de la lengua.

40 Aunque los músculos se relajan a lo largo del cuerpo durante el sueño, la mayoría de los músculos del sistema respiratorio permanecen activos. Durante la inhalación, el diafragma se contrae y provoca presión negativa para extraer el aire A en la cavidad nasal N y la boca M. El aire entonces fluye pasando la faringe PX, a través de la tráquea TR y en los pulmones. La presión negativa provoca que el tejido de las vías respiratorias superiores se deforme ligeramente, lo que estrecha el paso de la vía respiratoria. En pacientes con apnea, el paladar blando SP, la lengua T, y/o la epiglotis EP se colapsan contra la pared faríngea posterior PPW para bloquear el flujo en la tráquea. Como las vías respiratorias se estrechan, el flujo de aire a través de la faringe se vuelve turbulento, lo que provoca que el paladar blando SP vibre, generando un sonido conocido comúnmente como ronquido.

50 Durante el sueño, los humanos experimentan típicamente breves obstrucciones del flujo de aire y/o pequeñas disminuciones en la cantidad del flujo de aire en la tráquea y los pulmones. Una obstrucción del flujo de aire de más de diez segundos es referida como apnea. Una disminución en el flujo de aire de más del cincuenta por ciento es referida como hipopnea. La severidad de los trastornos del sueño es medida por el número de apneas e hipopneas que tiene lugar durante cada hora de sueño.

55 Si las apneas o la hipopneas tienen lugar más de cinco veces por hora, la mayoría del personal médico diagnostica que el individuo tiene un problema de resistencia de las vías respiratorias superiores. Muchos de estos pacientes a menudo muestran síntomas relacionados con trastornos del sueño que incluyen adormecimiento durante el día, depresión, y dificultad en la concentración.

60 Los individuos que tienen diez o más episodios de apnea o hipopnea durante cada hora de sueño son diagnosticados con el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Como las vías respiratorias están obstruidas, el individuo hace repetidos intentos para forzar la inhalación. Muchos de estos episodios son silenciosos y están caracterizados por movimientos del abdomen y la pared pectoral ya que el individuo se esfuerza para llevar aire a los pulmones. Típicamente, los episodios de apnea pueden durar un minuto o más. Durante este tiempo, los niveles de oxígeno en la sangre disminuirán. Finalmente, la obstrucción puede superarse por el individuo generando un ronquido alto o por el paciente despertándose con una sensación de ahogo.

En referencia a la FIG. 2, cuando un individuo está despierto la parte posterior de la lengua T y el paladar blando SP mantienen su forma y tono debido a sus músculos internos respectivos. Como resultado, las vías respiratorias A a través de la faringe permanecen abiertas y sin obstruir. Durante el sueño, sin embargo, el tono muscular disminuye y la superficie posterior de la lengua y el paladar blando se vuelven más flexibles y distensibles.

En referencia a la FIG. 3, sin el tono muscular normal para mantener su forma y para mantenerlas en su lugar ya sea por separado o en grupo, la superficie posterior de la lengua T, la epiglotis EP, y el paladar blando SP tienden a colapsarse fácilmente para bloquear las vías respiratorias A. Durante el sueño, el extremo posterior de la lengua T puede bloquear las vías respiratorias A entre los pasos nasales N y el extremo superior de la tráquea TR. El paladar blando SP puede también relajarse y tener la úvula UV deslizada entre la parte posterior de la lengua T y la pared faríngea posterior PPW. Adicionalmente, la musculatura relajada dentro de los tejidos blandos de las paredes posterior y lateral de la faringe PX puede permitir que el tejido blando se colapse hacia adentro debido a las bajas presiones respiratorias durante la respiración.

En referencia a la FIG. 4A, en una realización de la presente invención, un implante 20 para tratar la apnea obstructiva del sueño incluye un primer extremo 22, un segundo extremo 24 y un eje longitudinal A₁ que se extiende a lo largo de la longitud del implante entre el primer y segundo extremos 22, 24. El implante 20 está deseablemente hecho de uno o más materiales biocompatibles, no reabsorbibles que son duraderos y seguros para su uso en humanos. El implante 20 puede estar hecho de una amplia variedad de materiales biocompatibles incluyendo silicona, materiales elastoméricos y/o poliuretano. En una realización, el implante 20 es preferiblemente flexible y puede estar al menos parcialmente relleno con uno o más fluidos. Cuando no está sometido a fuerzas externas, el implante 20 normalmente mantiene y/o asume la forma sustancialmente recta o sin flexionar mostrada en la FIG. 4A.

En una realización, el implante 20 preferiblemente incluye una cámara central 26 y un par de cámaras exteriores 28A, 28B. En una realización, el implante 20 incluye preferiblemente un primer diafragma flexible 30 que separa la cámara central 26 de la primera cámara exterior 28A, y un segundo diafragma flexible 32 que separa la cámara central 26 de la segunda cámara exterior 28B. En una realización, la cámara central 26 está rellena deseablemente con un fluido incompresible 34 como líquido, agua, solución salina, gel fluido, etc. Las cámaras exteriores 28A, 28B están rellenas deseablemente con un vacío o un fluido compresible de baja presión 36^a, 36B, como aire, gas, nitrógeno o una combinación de los mismos.

En referencia a la FIG. 4B, en una realización, cuando se somete a fuerzas externas, el implante 20 puede flexionarse en relación al eje longitudinal A₁-A₁. En una realización, a medida que el implante 20 se flexiona, la cámara central 26 del implante 20 que contiene el fluido incompresible 34 es deseablemente alargado y/o distorsionado. A medida que la cámara central 26 se alarga y/o distorsiona, el fluido incompresible 26 dentro de la cámara central 26 fuerza al primer y al segundo diafragmas flexibles 30, 32 a extenderse en la primera y segunda cámaras exteriores 28A, 28B respectivas. A medida que los diafragmas flexibles 30, 32 se extienden hacia afuera en las cámaras exteriores 28A, 28B, el fluido compresible 36A, 36B localizado dentro de las cámaras exteriores 28A, 28B respectivas se comprime. La compresión del fluido 36A, 36B dentro de las cámaras exteriores 28A, 28B aumenta la presión dentro de las cámaras exteriores, lo que reduce mínimamente la flexibilidad del implante 20.

El implante relleno de fluido flexible mostrado y descrito anteriormente en las FIGS. 4A y 4B puede ser implantado en el tejido blando de una vía respiratoria superior, como la lengua, el paladar blando, y/o la pared faríngea. Se pueden utilizar más de uno de los implantes fluidos flexibles para tratar síntomas asociados con la apnea obstructiva del sueño. El uno o más implantes pueden estar alineados con un eje anterior-posterior, vertical, transversal u horizontal de un paciente. El uno o más implantes pueden también ser posicionados para extenderse a cualquier ángulo en relación con los ejes anterior-posterior, vertical, transversal u horizontal de un paciente.

En referencia a la FIG. 5A, en una realización, un implante flexible 20 como se describe en la presente es implantable dentro de la base de la lengua T. En una realización, el implante flexible 20 se extiende deseablemente a lo largo de un eje anterior-posterior A-P de la lengua. T. Aunque sólo se muestra un implante en la FIG. 5A, en una realización, se pueden implantar dos o más implantes dentro de la lengua.

En referencia a la FIG. 5B, durante el sueño, los músculos de las vías aéreas superiores pueden relajarse. Como resultado, la base de la lengua T puede relajarse y moverse hacia la pared faríngea posterior PPW opuesta. Como la parte posterior de la lengua T se mueve hacia la pared faríngea posterior, las vías aéreas superiores A pueden estar cerradas como para provocar episodios de apnea obstructiva del sueño.

En una realización, como la lengua T se relaja durante el sueño, la porción posterior de la lengua puede relajarse y moverse hacia la pared faríngea posterior PPW opuesta, lo que puede al menos cerrar parcialmente las vías respiratorias A. En respuesta a las fuerzas aplicadas sobre el implante 20 por la lengua T relajada, el implante 20 puede flexionarse y doblarse como se muestra en la FIG. 5B. La flexión del implante 20 preferiblemente provoca que la cámara central 26 se alargue, lo que a su vez, fuerza al primer y el segundo diafragmas flexibles 30, 32 a extenderse en las cámaras exteriores 28A, 28B respectivas. Como el primer y el segundo diafragmas flexibles 32, 34 se extienden en las cámaras exteriores 28A, 28B, el fluido compresible 36A, 36B dentro de las cámaras exteriores

28A, 28B se comprime, lo que aumenta la presión del fluido 36A, 36B ligeramente lo que provoca una reducción mínima en la flexibilidad del implante 20. El implante proporcionará ahora suficiente resistencia para relajación adicional de la lengua hacia la pared faríngea posterior PPW para evitar un episodio de apnea obstructiva del sueño. En la condición de vigilia, el movimiento muscular normal de la lengua es afectado sólo ligeramente por el implante ya que las fuerzas requeridas para deformar el implante son similares en todo a la deflexión típica.

Las FIGS. 5A y 5B muestran una realización de la presente invención en donde el implante 20 es implantado dentro de la lengua y se extiende generalmente a lo largo de un eje anterior-posterior de un paciente. En otras realizaciones, sin embargo, el implante puede ser implantado en una dirección que es transversal al eje anterior-posterior. En una realización, el implante 20 relleno de fluido flexible puede tener un eje longitudinal que se extiende lateralmente y sustancialmente perpendicular al eje anterior-posterior de un paciente. El implante puede también ser implantado de tal forma que se extienda a lo largo de un eje vertical de un paciente, un eje horizontal de un paciente, o cualquier ángulo seleccionado entre el vertical y el horizontal.

La FIG. 6 muestra un gráfico que recoge las fuerzas resistivas esperadas como una función de la flexión para un implante convencional (trazado como una línea rayada) frente al implante descrito en la presente solicitud (trazado como una línea sólida). Como se muestra en el gráfico de la FIG. 6, a medida que un implante convencional se flexiona, el implante resiste la flexión a lo largo de una trayectoria lineal de tal forma que la fuerza resistiva aumenta a medida que la flexión aumenta. A un grado particular de flexión, pasado el límite elástico y dentro del límite plástico del material, la fuerza resistiva ofrecida por un implante convencional alcanza su máximo con una deformación permanente.

Por el contrario, como se muestra en la FIG. 6, la fuerza de flexión del implante descrito en la presente solicitud es relativamente constante para flexionarse durante etapas tempranas de la flexión o deformación y se vuelve más difícil de flexionar durante las etapas tardías de la flexión. Como resultado, el implante de la presente invención proporcionará poca resistencia para una flexión sostenida den implante, y no tendrán lugar niveles significativamente mayores de resistencia hasta que tenga lugar una flexión significativa del implante.

Como se muestra en el gráfico en la FIG. 6, durante una porción significativa de la doblez del implante 20, el implante es relativamente fácil de doblar, todavía proporciona soporte adecuado para los tejidos blandos de la lengua para evitar el colapso. Durante flexión y doblez más pronunciada, sin embargo, el implante 20 se vuelve más resistente a la flexión adicional.

Aunque la presente invención no está limitada por ninguna teoría particular de funcionamiento se cree que usar implantes que tienen una o más cámaras compresibles permite una respuesta elástica más plana en una curva de deformación a la tensión para proporcionar efectivamente una fuerza de flexión relativamente constante a través de un desplazamiento mayor. Esto mantiene una fuerza constante en los tejidos colindantes de tal forma que los movimientos de vigilia de los tejidos blandos no experimentan un aumento en la fuerza aplicada, lo que hace que el implante se note menos cuando se está despierto. En una realización, las cámaras compresibles acomodan deseablemente deformación del fluido sin aumentar la geometría de la parte en el eje asociada con los compartimentos del fluido compresible.

En referencia a la FIG. 7A, en una realización, un implante flexible 20 como se describe en la presente puede ser implantado dentro de un paladar blando SP de un paciente. En la realización particular mostrada en la FIG. 7A, un único implante 20 relleno de fluido flexible es implantado dentro del tejido del paladar blando SP posterior al paladar duro HP de un paciente. Cuando el paciente está despierto, el paladar blando SP mantiene su perfil y forma como se muestra en la FIG. 7A. Durante el sueño, sin embargo, el paladar blando SP puede relajarse lo que provoca que el extremo posterior del paladar blando SP se mueva más cerca a la pared faríngea posterior PPW opuesta, como se muestra en la FIG. 7B. Si el extremo posterior del paladar blando SP se mueve lo suficientemente cerca de la pared faríngea posterior PPW opuesta, las vías aéreas superiores A pueden ser al menos parcialmente bloqueadas o cerrada para provocar un episodio de apnea obstructiva del sueño. Aunque la presente invención no está limitada por ninguna teoría particular de operación, se cree que implantar un implante descrito en la presente dentro del paladar blando SP evitará el cerrado de las vías respiratorias A ya que el implante resistirá movimiento adicional del extremo posterior del paladar blando SP hacia la pared faríngea PPW opuesta. Como se muestra en la FIG. 7B, a medida que el paladar blando se relaja, el implante flexible 20 se flexiona y se dobla en relación al eje longitudinal del mismos. A medida que el implante 20 se flexiona y dobla, el fluido incompresible dentro de la cámara central fuerza al primer y al segundo diafragmas flexibles a extenderse en las cámaras exteriores para comprimir el fluido compresible dentro de las cámaras exteriores, lo que aumenta el nivel de presión del fluido dentro de las cámaras exteriores para mantener la fuerza de flexión del implante 20 sin un aumento en las dimensiones exteriores del implante. La flexibilidad reducida del implante 20, a su vez, resiste movimiento adicional del paladar blando SP hacia la pared faríngea posterior PPW opuesta. En el momento de que las contracciones musculares que aplican carga al implante se completan, el fluido incompresible vuelve al compartimento de su geometría original proporcionando soporte a la lengua en una condición relajada.

En referencia a la FIG. 8, en una realización, dos implantes flexibles 120A, 120B se implantan en la base de la lengua T. Cada uno de los implantes flexibles 120A, 120B tiene deseablemente un eje longitudinal que se extiende

en una dirección lateral en relación al eje anterior-posterior del paciente. Aunque la realización mostrada en la FIG.8 no está limitada por ninguna teoría particular de funcionamiento, se cree que implantar uno o más implantes flexibles que se extienden lateralmente puede soportar los lados de la lengua T. Esta configuración de implante puede ser útil para tratar episodios de OSA que resultan de uno o más lados de la lengua que se colapsan hacia una o más paredes faríngeas laterales de un paciente.

En referencia a la FIG. 9, en una realización, un sistema para tratar apnea obstructiva del sueño incluye un implante 220 relleno de fluido que es implantable dentro del paladar blando SP de un paciente. El implante 220 relleno de fluido flexible implantado se extiende deseablemente en una dirección lateral que es sustancialmente perpendicular al eje anterior-posterior del paciente. El implante 220 que se extiende lateralmente evita deseablemente que el uno o más extremos laterales del paladar blando se colapsen contra una pared faríngea lateral opuesta. Aunque sólo se muestra un implante 220 en la FIG. 9, otras realizaciones pueden incluir dos o más implantes flexibles que se extienden transversalmente implantables en el paladar blando SP.

En referencia a la FIG. 10, en una realización, un sistema para tratar la apnea obstructiva del sueño incluye un conjunto de implantes flexibles 320A, 320B, 320C que son implantados en una pared faríngea posterior PPW del paciente. Los implantes 320A-320C respectivos tienen ejes longitudinales que se extienden preferiblemente en direcciones transversales en relación al eje anterior-posterior del paciente. En una realización, los implantes flexibles 320A-320C evitan que la pared faríngea posterior se colapse hacia adentro hacia la base de la lengua y/o el paladar blando SP. Los implantes flexibles 320A-320C rellenos de fluido pueden también ser implantados dentro de una o más de las paredes faríngeas laterales. Aunque en la FIG. 10 se muestran tres implantes, en otras realizaciones se pueden usar menos o más implantes. En ciertas realizaciones, solo uno o dos de los implantes mostrados en la FIG. 10 pueden ser implantados en la pared faríngea.

En referencia a la FIG. 11, en una realización, un sistema para tratar apnea obstructiva del sueño incluye un implante 420 flexible relleno de fluido que tiene una cámara central 426 rellena con un fluido incompresible y cámaras exteriores 428A-428D que están rellenas con fluidos compresibles. El implante 420 flexible relleno de fluido tiene una configuración con forma de X. La cámara central 426 está rellena con fluido incompresible como agua, solución salina, o gel fluido. Un primer diafragma flexible 430A separa la cámara central 426 de una primera cámara exterior 428A; un segundo diafragma flexible 430B separa la cámara central 426 de una segunda cámara exterior 428B; un tercer diafragma flexible 430C separa la cámara central 426 de una tercera cámara exterior 428C; y un cuarto diafragma flexible 430D separa la cámara central 426 de una cuarta cámara exterior 428D. Como se ha descrito anteriormente, a medida que el implante 420 se flexiona o dobla debido a fuerzas externas (por ejemplo una lengua en relajación), el fluido incompresible 434 dentro de la cámara central 426 fuerza a los cuatro diafragmas flexibles 430A-430D a moverse hacia afuera en las cámaras exteriores 428A-428D que contienen el fluido compresible. En respuesta, el fluido compresible 436 dentro de las cámaras exteriores 428A-428D se comprime, aumentando ligeramente la presión dentro de las cámaras exteriores reduciendo sólo ligeramente la flexibilidad del implante 420, minimizando la resistencia a movimiento de flexión adicional.

En referencia a la FIG. 12, en una realización, un implante 520 flexible relleno de fluido tiene una configuración con forma de Y. El implante 520 incluye una cámara central 526 que define una primera pata 527A, una segunda pata 527B y una tercera pata 527C. La cámara central 526 está deseablemente rellena con un fluido incompresible como solución salina, agua, o gel fluido. El implante 520 flexible relleno de fluido incluye deseablemente cámaras exteriores 528A-528C que están deseablemente separadas de la cámara central 526 por los diafragmas flexibles 530A-530C. Las cámaras exteriores 528A-528C están deseablemente rellenas con un fluido compresible como aire o nitrógeno. A medida que el implante 520 flexible se flexiona debido a fuerzas externas, el fluido incompresible 534 dentro de la cámara central 528 fuerza a los diafragmas flexibles 532A-532C a moverse hacia afuera en las cámaras exteriores 528A-528C para reducir el volumen del fluido compresible 536 dentro de las cámaras exteriores 528A-528C. A medida que el volumen dentro de las cámaras exteriores 528A-528C se reduce, el fluido compresible dentro de las cámaras exteriores se comprime. Durante una porción significativa de la flexión, el fluido compresible 536 proporciona poca o ninguna resistencia a flexión adicional. La rigidez del implante solo aumenta apreciablemente después de flexión significativa.

En referencia a la FIG. 13A, en una realización, un implante flexible 620 incluye una cámara central 626 y una cámara exterior 628 que rodea la cámara central 626. La cámara central 626 está rellena con un fluido incompresible 634 y la cámara exterior 628 está preferiblemente rellena con un fluido compresible 636. A medida que el implante flexible 620 se flexiona, la distorsión física de la cámara central 626 reduce el volumen dentro de la cámara exterior 628 para comprimir el fluido compresible 636 dentro de la cámara exterior 628. Durante una porción significativa de la flexión, el fluido compresible 636 proporciona poco o ningún aumento en la resistencia a flexión adicional. La rigidez del implante solo aumenta apreciablemente durante flexión significativa, debido a la compresión significativa del fluido compresible dentro de la cámara exterior 628.

En referencia a la FIG. 14, en una realización, un implante 720 flexible preferiblemente tiene una forma esférica. El implante 720 flexible relleno de fluido incluye una cámara central 726 y una cámara exterior 728 que rodea la cámara central 726. La cámara central 726 está rellena deseablemente con un fluido incompresible 734. La cámara exterior 728 está rellena deseablemente con un fluido compresible 736. Durante la flexión del implante 720,

la cámara central 726 es distorsionada físicamente lo que reduce el volumen de la cámara exterior 728. A medida que el volumen de la cámara exterior 728 se reduce, el fluido compresible 736 dentro de la cámara exterior 728 se comprime para reducir eventualmente la flexibilidad del implante 720.

En referencia a la FIG. 15, en una realización, un implante flexible 820 tiene una construcción compuesta incluyendo una primera cámara 826 y una segunda cámara 828 que rodea a la primera cámara 826. Por lo tanto, la primera cámara 826 está dispuesta dentro de la segunda cámara. En una realización, la primera cámara 826 está rellena con un fluido incompresible 834 y la segunda cámara 828 está preferiblemente rellena con un fluido compresible 836. A medida que se aplican fuerzas externas al implante flexible 820, la distorsión física de la primera cámara 826 reduce el volumen dentro de la segunda cámara 828 para comprimir el fluido compresible 836 dentro de la segunda cámara 828. Durante una porción significativa de la flexión, el fluido compresible 836 proporciona poco o ningún aumento en la resistencia a flexión adicional. La rigidez del implante solo aumenta apreciablemente durante flexión significativa, debido a la compresión significativa del fluido compresible dentro de la segunda cámara 828. En una realización alternativa, la primera cámara 826 puede estar rellena con un fluido compresible y la segunda cámara 828 puede estar rellena con un fluido incompresible.

La presente invención proporciona un número de ventajas sobre los métodos y dispositivos del estado de la técnica usados para tratar el síndrome de apnea obstructiva del sueño e hipopnea. Primero, los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente proporcionan procedimientos quirúrgicos simples que son mínimamente invasivos. Típicamente, los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente pueden ser utilizados durante un procedimiento ambulatorio. Además, los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente proporcionan resultados tanto inmediatos como a largo plazo para tratar el síndrome de la apnea obstructiva del sueño e hipopnea. Además, los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente no requieren un nivel significativo de cumplimiento por el paciente.

Adicionalmente, los dispositivos descritos proporcionan soporte adecuado a los tejidos blandos de las vías respiratorias y no imparten fuerzas significativas en los tejidos blandos durante las actividades musculares de la vigilia como hablar o tragar. La flexión del dispositivo no provoca un aumento en las dimensiones del implante minimizando de esta manera la compresión de los tejidos que sobresalen o la disección no deseada de planos tisulares.

Además, la presente invención no ancla la lengua a una estructura dura fija, como la mandíbula. Por lo tanto, la presente invención es menos probable que afecte al tragado o al habla, proporcionando de esta manera una gran mejora sobre los métodos, sistemas y dispositivos del estado de la técnica. La presente invención también usa preferiblemente materiales que tienen biocompatibilidad a largo plazo.

Aunque varias realizaciones descritas en la presente se refieren al uso en humanos, se contempla que la presente invención pueda ser usada en todos los mamíferos, y en todos los animales que tienen conductos respiratorios. Además, los métodos, sistemas y dispositivos descritos en la presente pueden incorporar cualquier material que sea biocompatible, así como cualquier solución o componente que minimice el rechazo, potencie el crecimiento del tejido, potencie la formación de capas mucosales, y mejore la aceptación del dispositivo por un cuerpo después de que el dispositivo ha sido implantado.

Los encabezamientos usados en la presente son para propósitos de organización solamente y no se pretende que sean usados para limitar el ámbito de la descripción o las reivindicaciones. Como se usa a lo largo de esta solicitud, la palabra "puede" se usa en el sentido permisivo (es decir, significando que tiene potencial para), en lugar de en su sentido mandatorio (es decir, significando debe). De manera similar, las palabras "incluir", "incluyendo" e "incluye" significan incluyendo pero no limitado a. Para facilitar la comprensión, se han usado numeraciones de referencia similares, donde sea posible, para designar elementos similares comunes a las figuras.

Mientras que lo anterior está dirigido a realizaciones de la presente invención, otras realizaciones y realizaciones adicionales de la invención pueden ser creados sin apartarse del ámbito como se establece en las reivindicaciones añadidas.

Reivindicaciones

1. Un implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) para tratar la apnea obstructiva del sueño que comprende:

- 5 una primera cámara (26, 426, 526, 626, 726, 826) que contiene un fluido incompresible;
caracterizado porque dicho implante comprende además:

10 una segunda cámara (28A, 28B, 428A-D, 528A-C, 628, 728, 828) que contiene un fluido compresible, y
un diafragma flexible (30, 32, 430A-D, 530A-C) que separa las mencionadas primera y segunda cámaras,
en donde el mencionado fluido incompresible dentro de la mencionada primera cámara está en
comunicación con el mencionado fluido compresible dentro de la mencionada segunda cámara a través
del mencionado diafragma flexible.
- 15 2. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la mencionada
primera cámara (26, 426, 526, 626, 726, 826) tiene un primer volumen que permanece constante durante la flexión
del mencionado implante y la mencionada segunda cámara (28A, 28B, 428A-D, 528A-C, 628, 728, 828) tiene un
segundo volumen que cambia durante la flexión del mencionado implante.
- 20 3. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) como se reivindica en la reivindicación 2, en donde el mencionado
diafragma flexible (30, 32, 430A-D, 530A-C) es extensible en la mencionada segunda cámara (28A, 28B, 428A-D,
528A-C, 628, 728, 828) para reducir el segundo volumen de la mencionada segunda cámara y comprimir el
mencionado fluido compresible dentro de la mencionada segunda cámara.
- 25 4. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la aplicación de una
fuerza externa sobre la mencionada primera cámara (26, 426, 526, 626, 726, 826) extiende el mencionado diafragma
flexible (30, 32, 430A-D, 530A-C) en la mencionada segunda cámara (28A, 28B, 428A-D, 528A-C, 628, 728, 828)
para comprimir el mencionado fluido compresible dentro de la mencionada segunda cámara.
- 30 5. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el mencionado
implante comprende materiales poliméricos biocompatibles o materiales elastoméricos biocompatibles.
- 35 6. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
el mencionado fluido incompresible dentro de la mencionada primera cámara (26, 426, 526, 626, 726, 826) es
seleccionado del grupo consistente de líquidos, agua, solución salina y geles fluidos.
- 40 7. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
el mencionado fluido compresible dentro de la mencionada segunda cámara (28A, 28B, 428A-D, 528A-C, 628, 728,
828) es seleccionado del grupo consistente de gases, aire y nitrógeno.
- 45 8. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en
donde el mencionado implante tiene un eje longitudinal que se puede alinear con un eje anterior-posterior,
transversal, vertical u horizontal de un paciente, o un eje longitudinal que está angulado en relación con el eje
anterior-posterior, transversal, vertical u horizontal del paciente.
- 50 9. El implante (620, 720, 820) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde una de las
mencionadas primera y segunda cámaras (262, 726, 826) está dispuesta dentro de otra (628, 728, 828) de las
mencionadas primera y segunda cámaras.
- 55 10. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
el mencionado implante se puede implantar dentro del tejido blando de una vía respiratoria orofaríngea.
- 60 11. El implante (20, 420, 520, 620, 720, 820) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde
el mencionado implante se puede implantar dentro de una lengua, un paladar blando o una pared faríngea.

FIG. 1

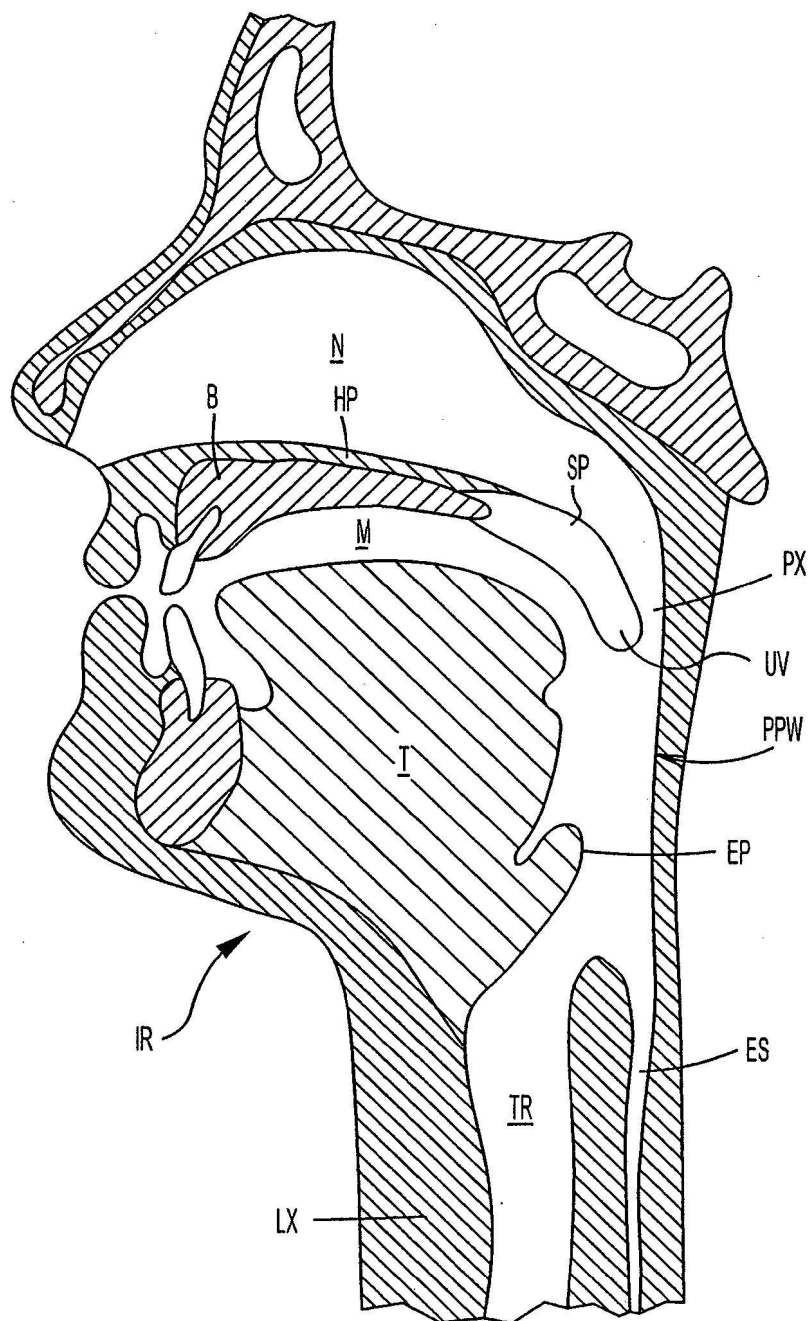


FIG. 3

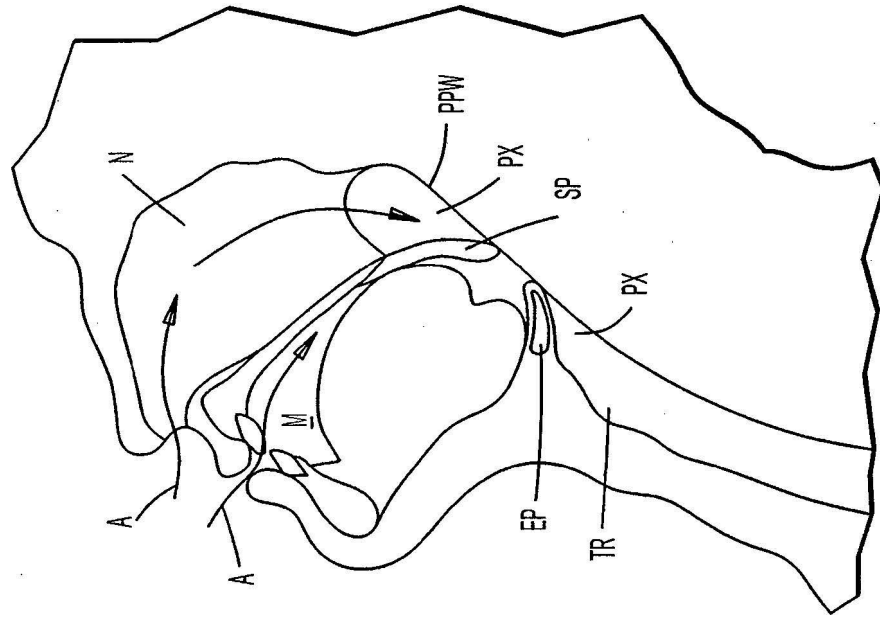


FIG. 2

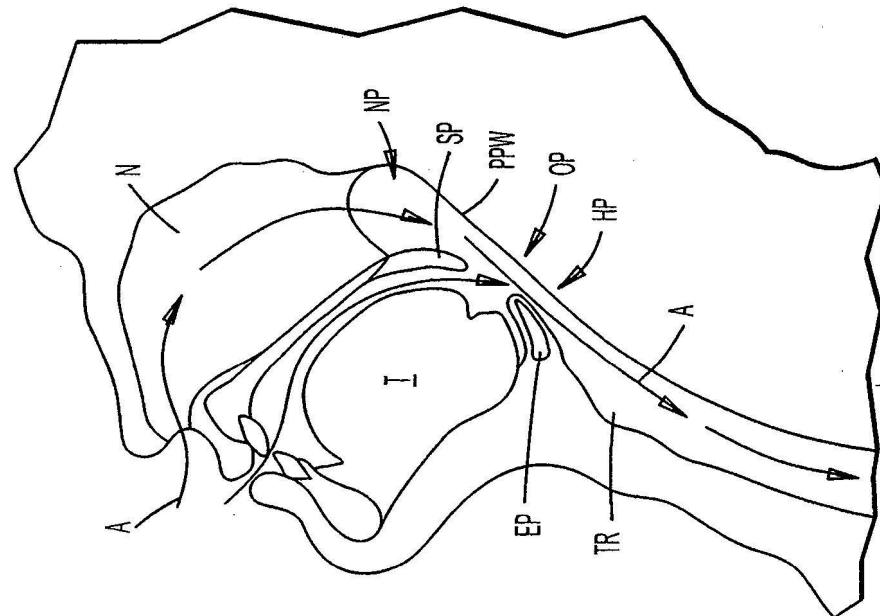


FIG. 4A

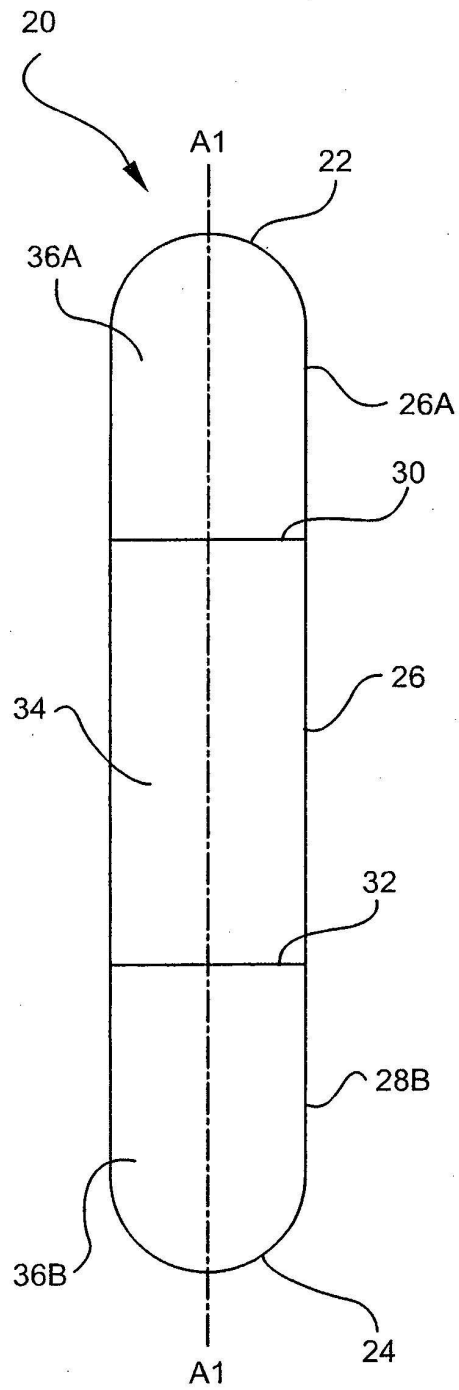


FIG. 4B

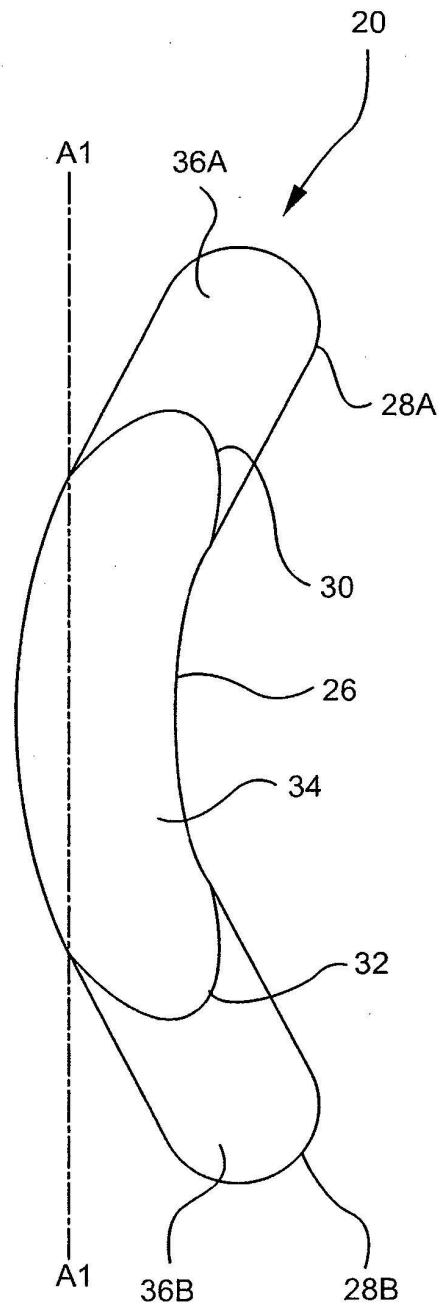


FIG. 5B

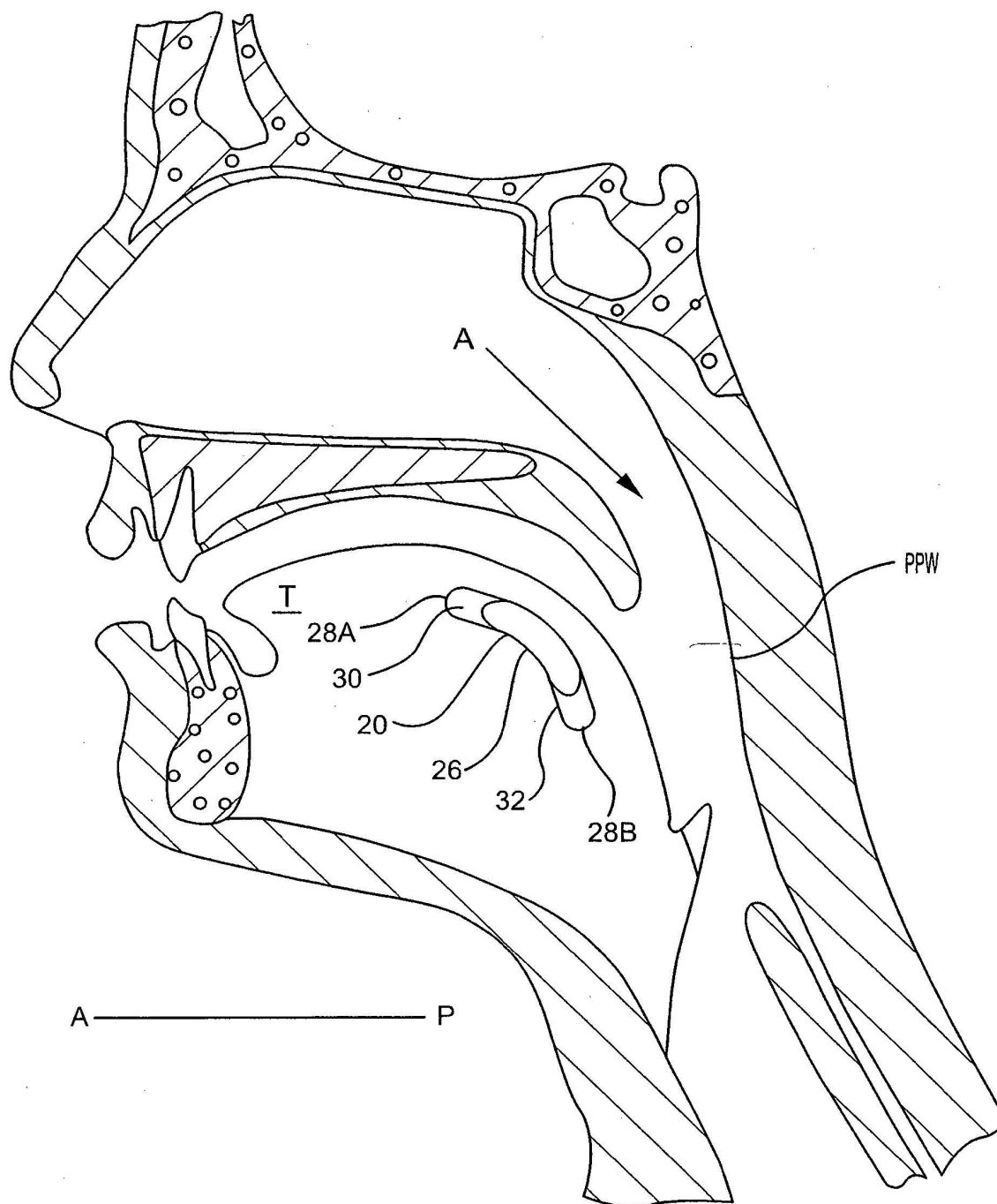


FIG. 6

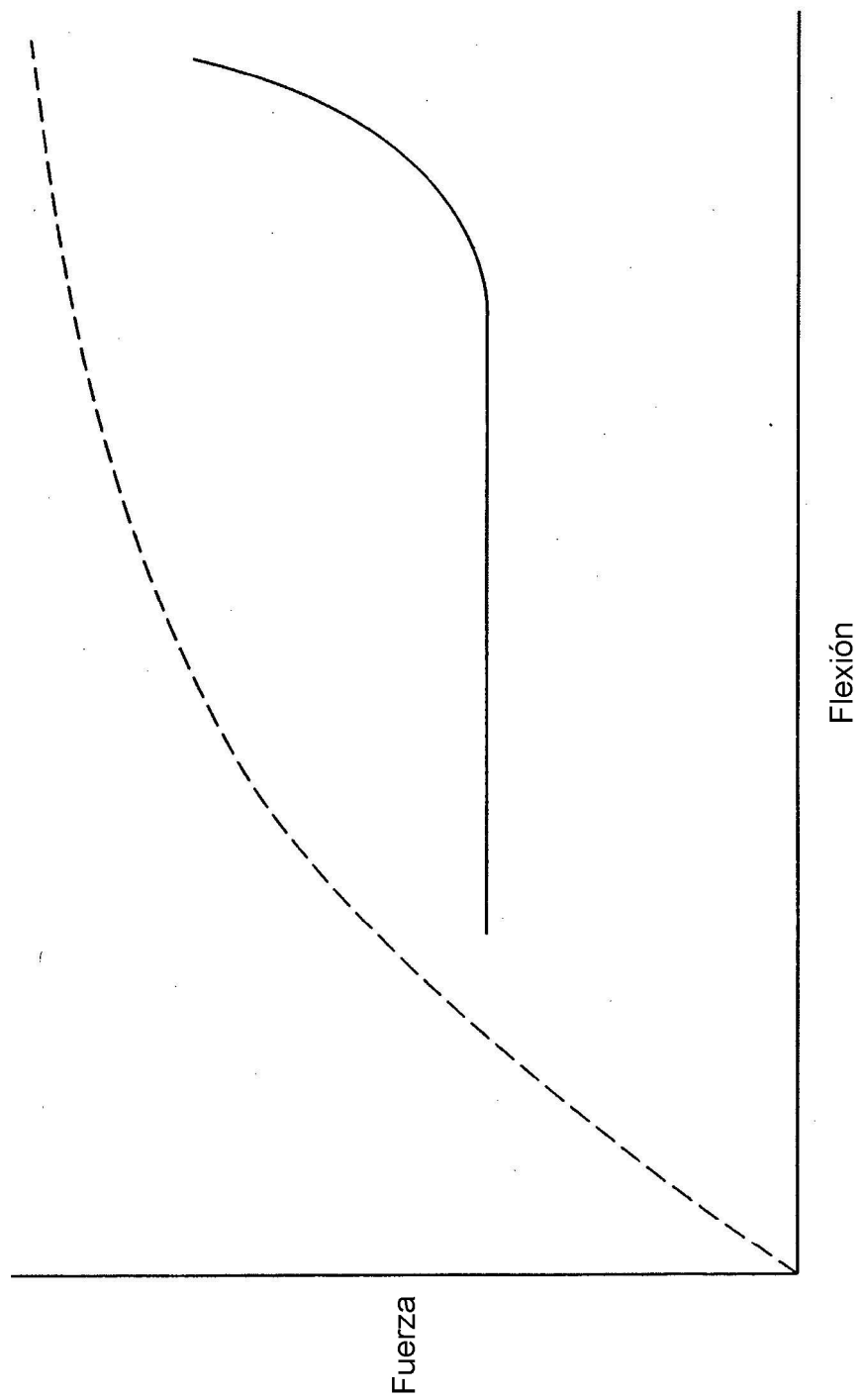


FIG. 7A

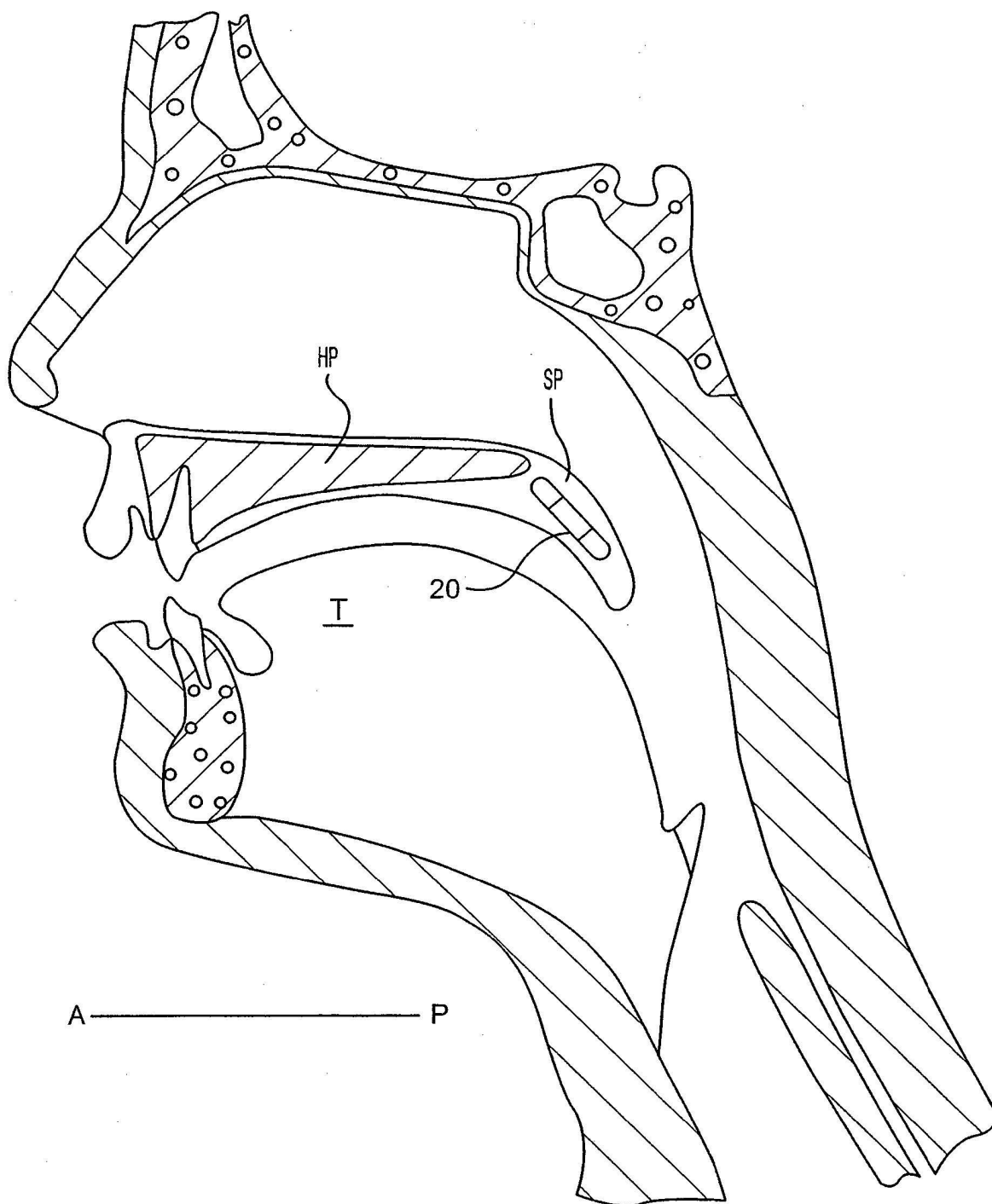


FIG. 7B

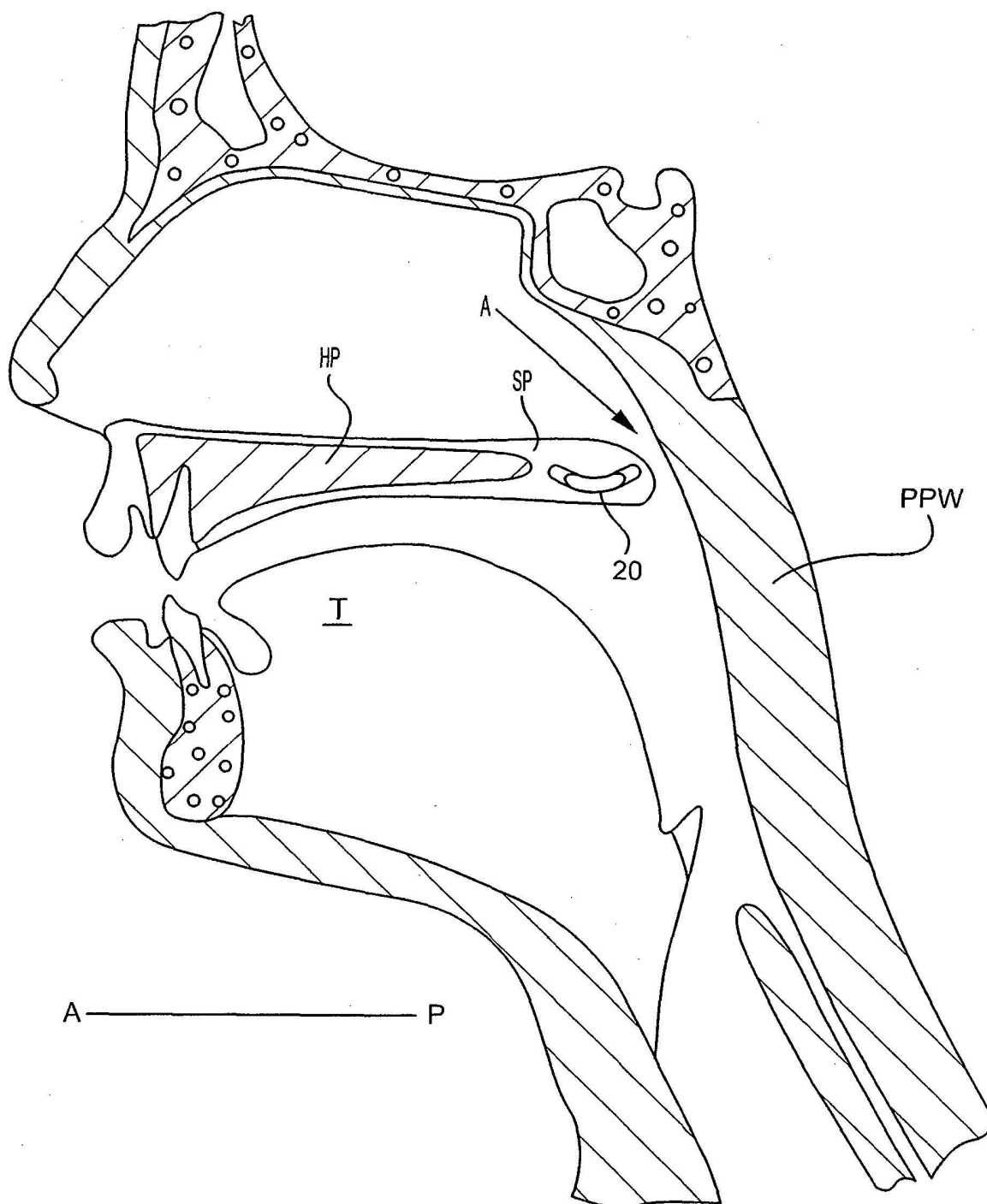


FIG. 8

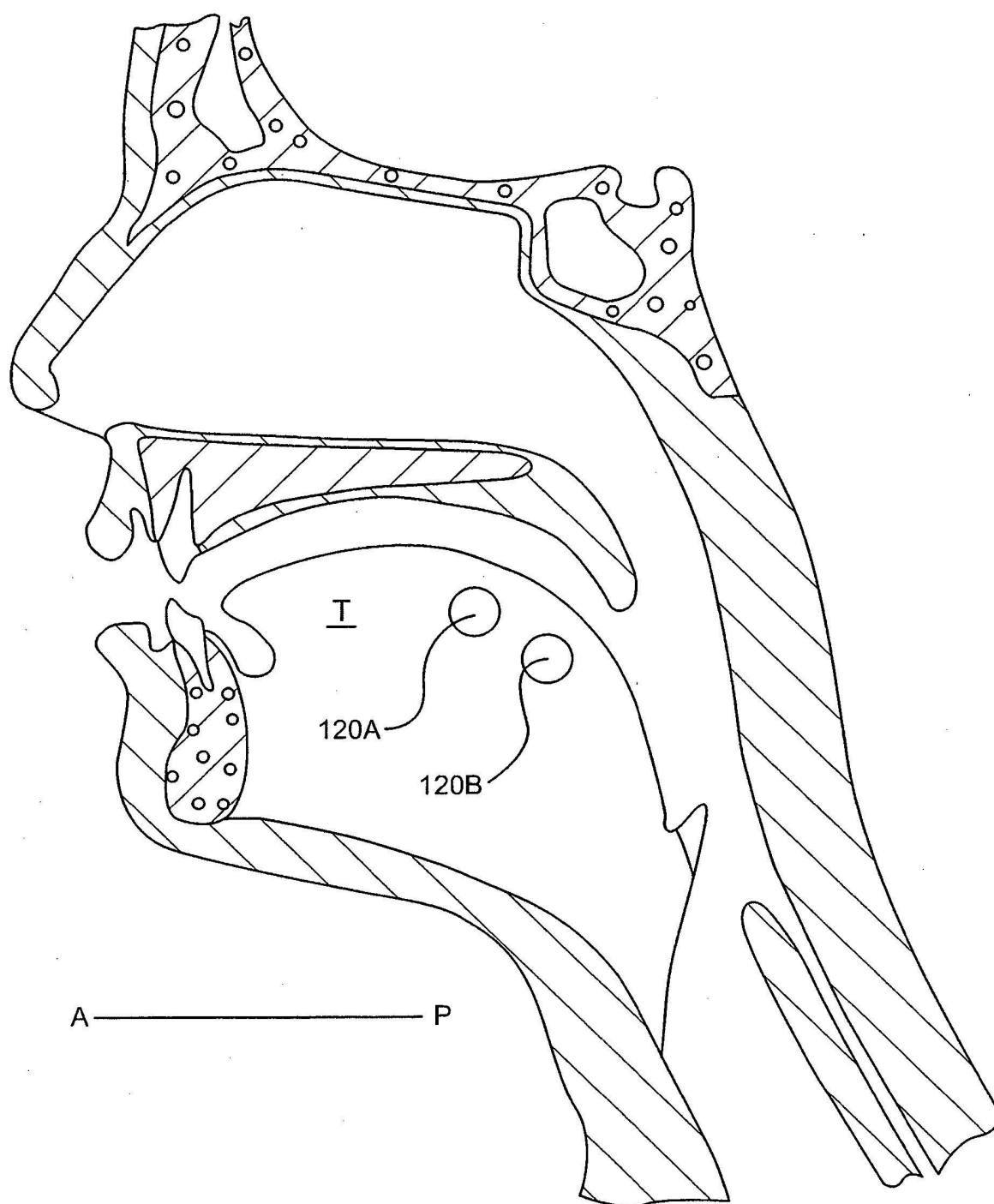


FIG. 9

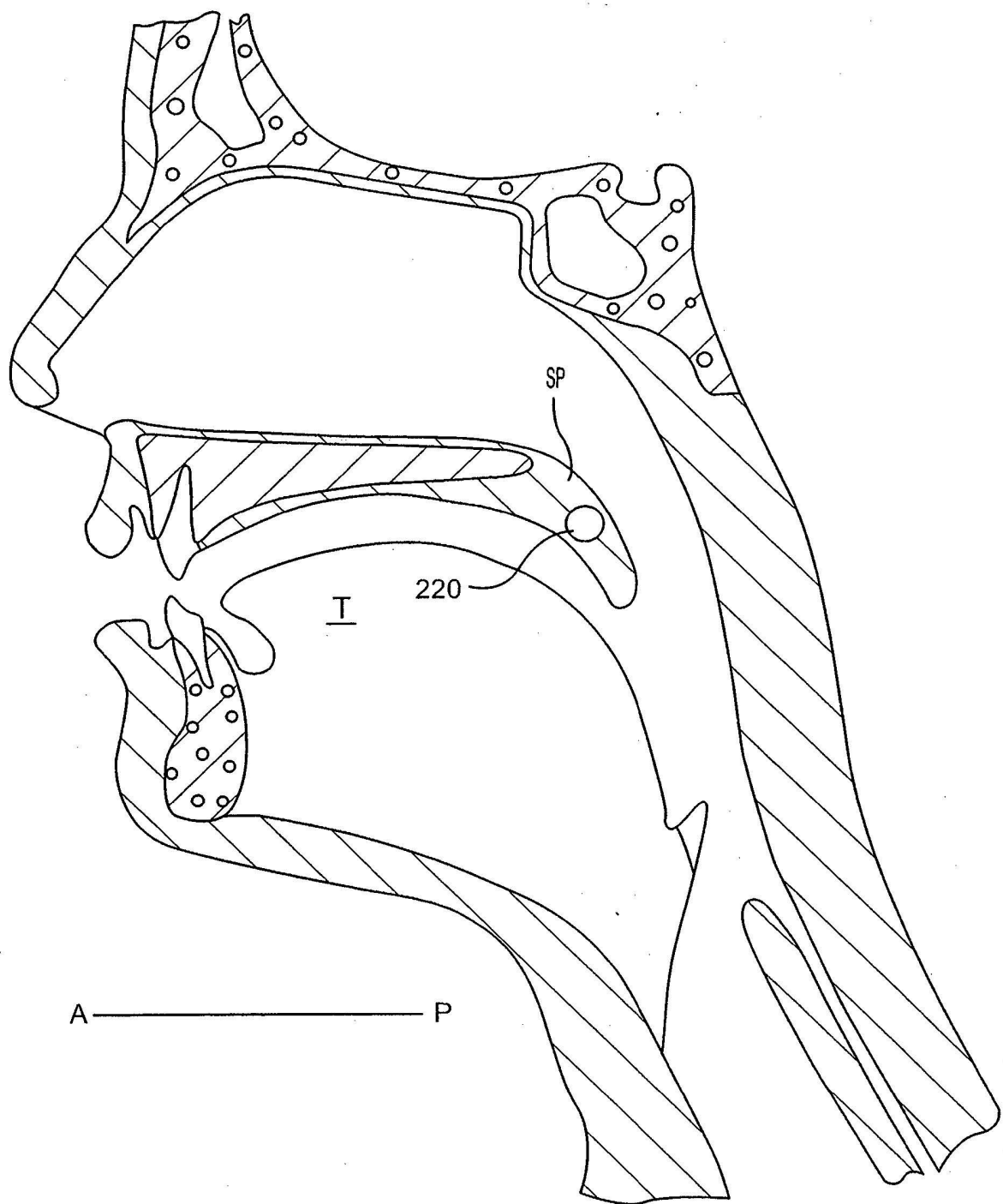


FIG. 10

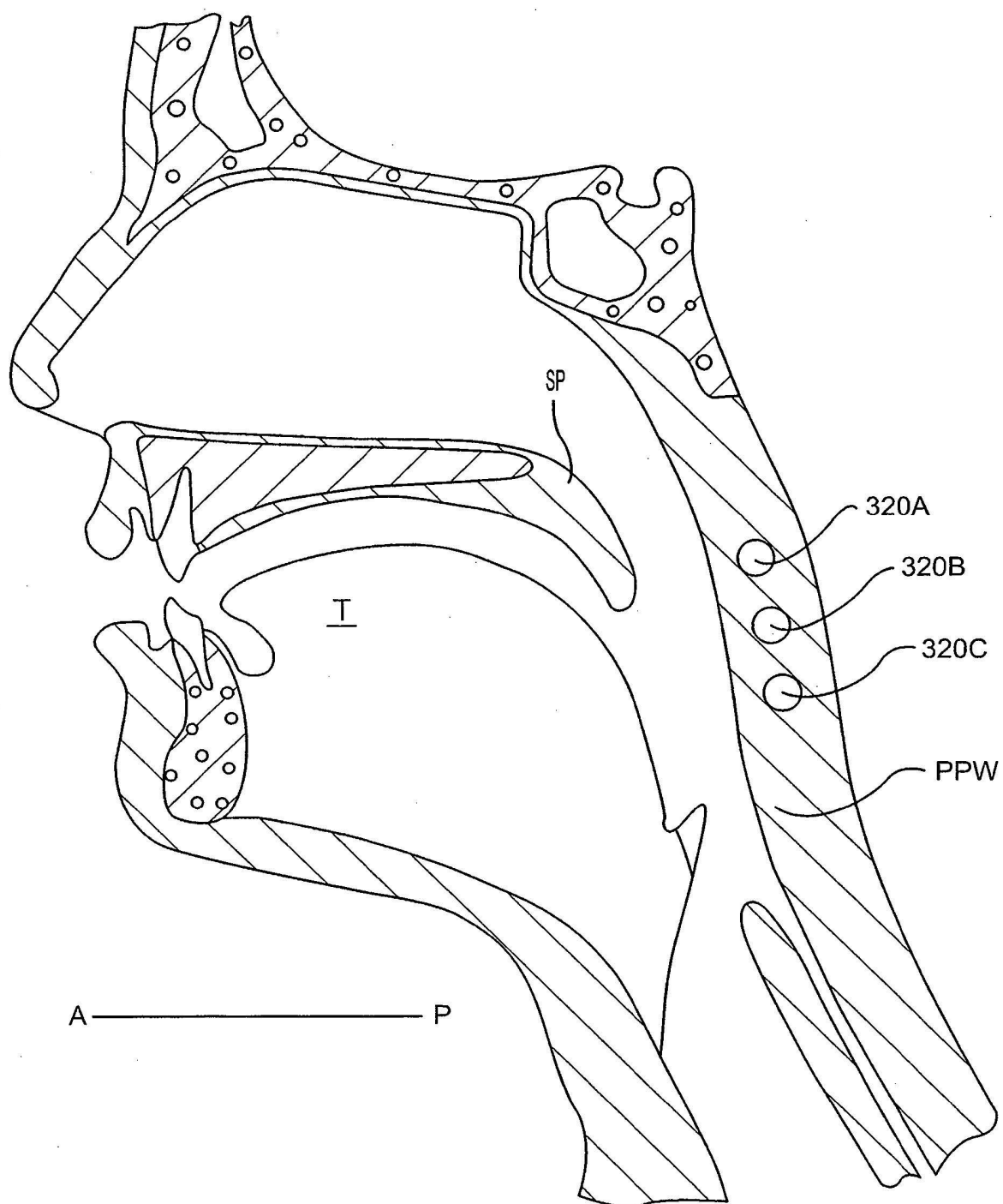


FIG. 11

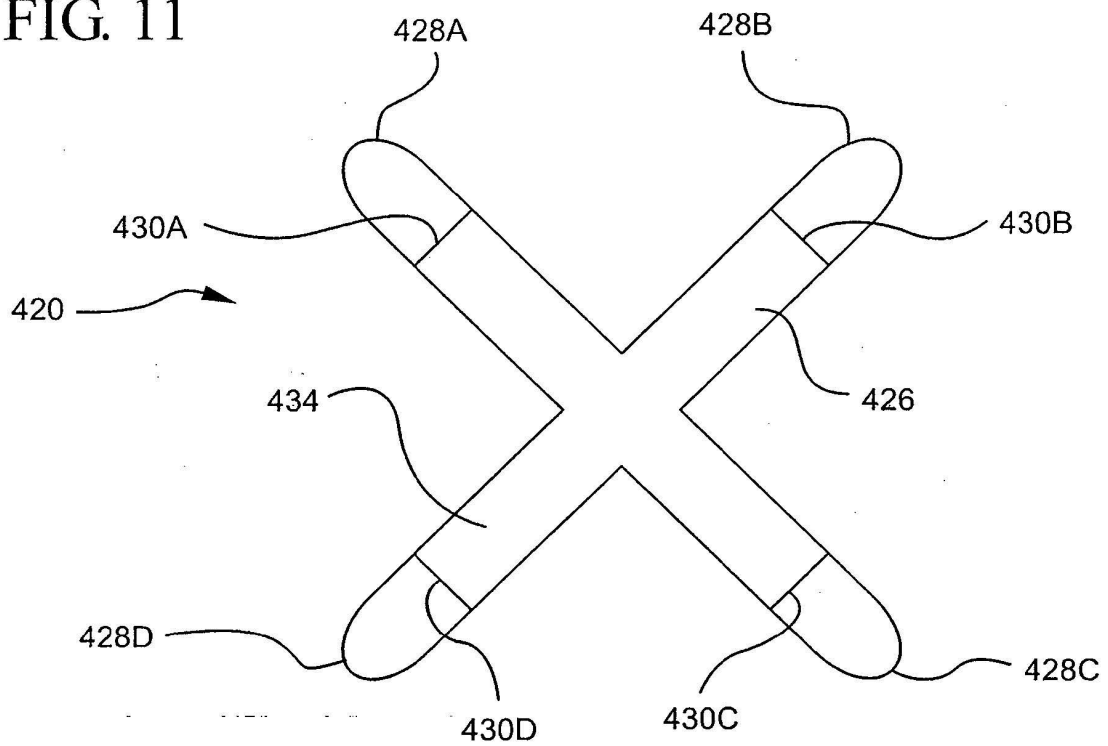
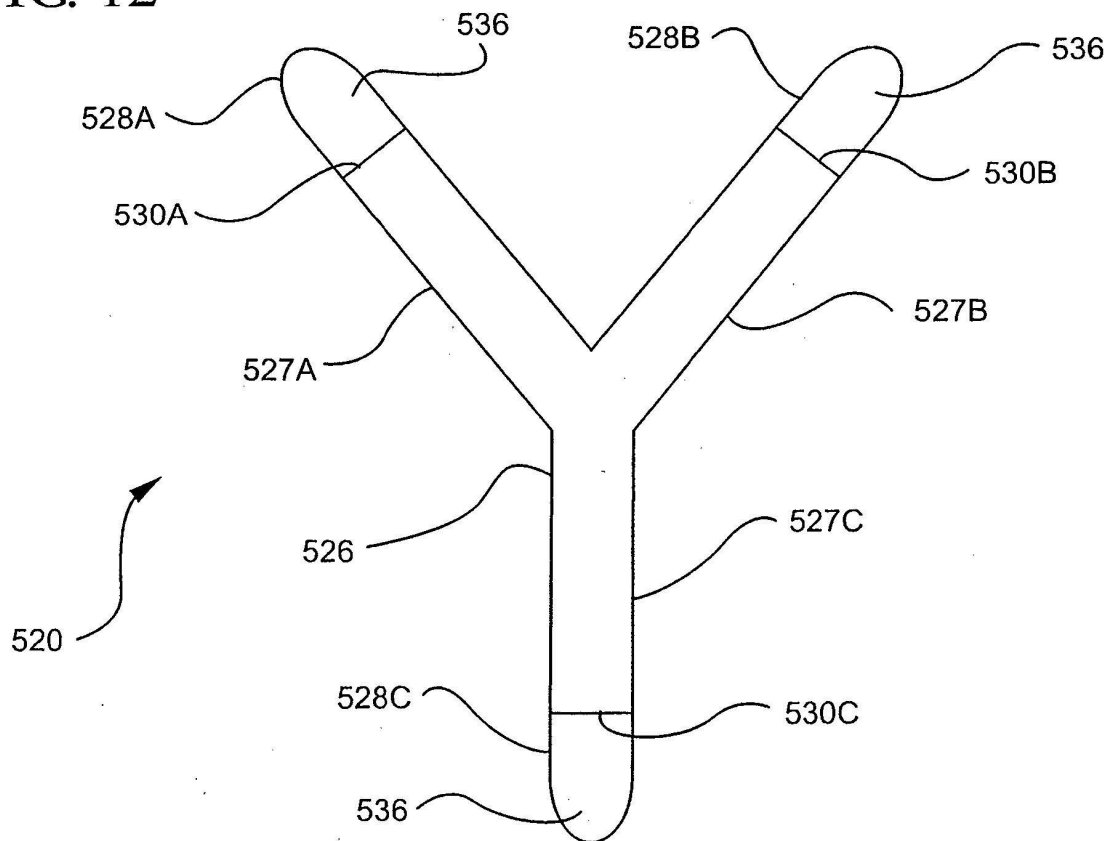


FIG. 12



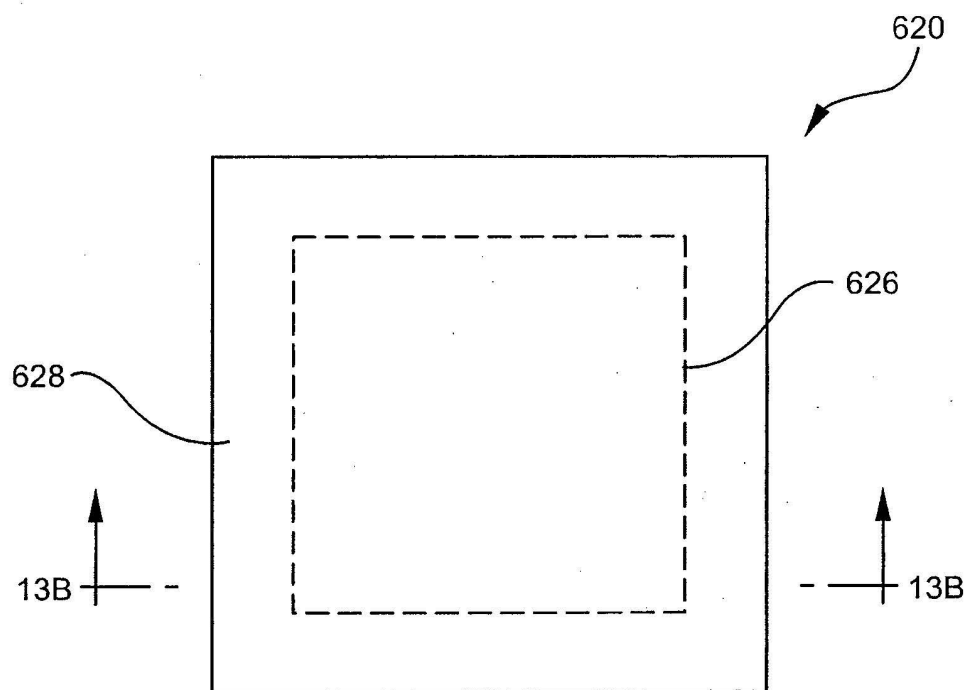


FIG. 13B

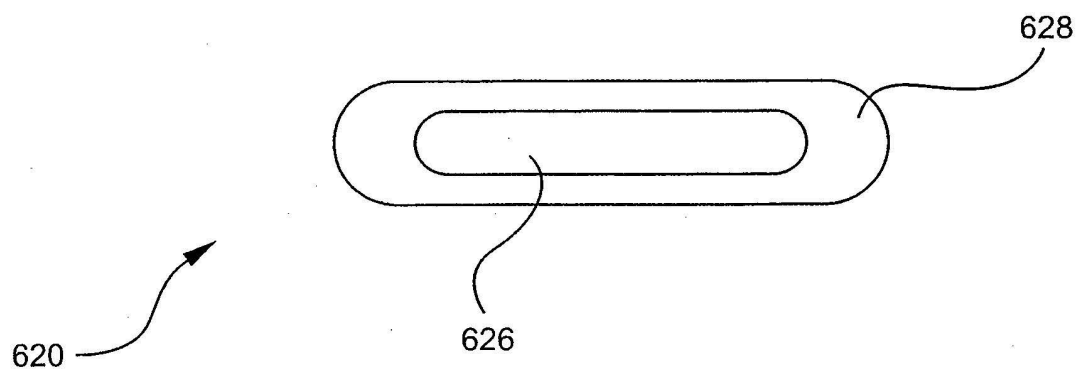


FIG. 14

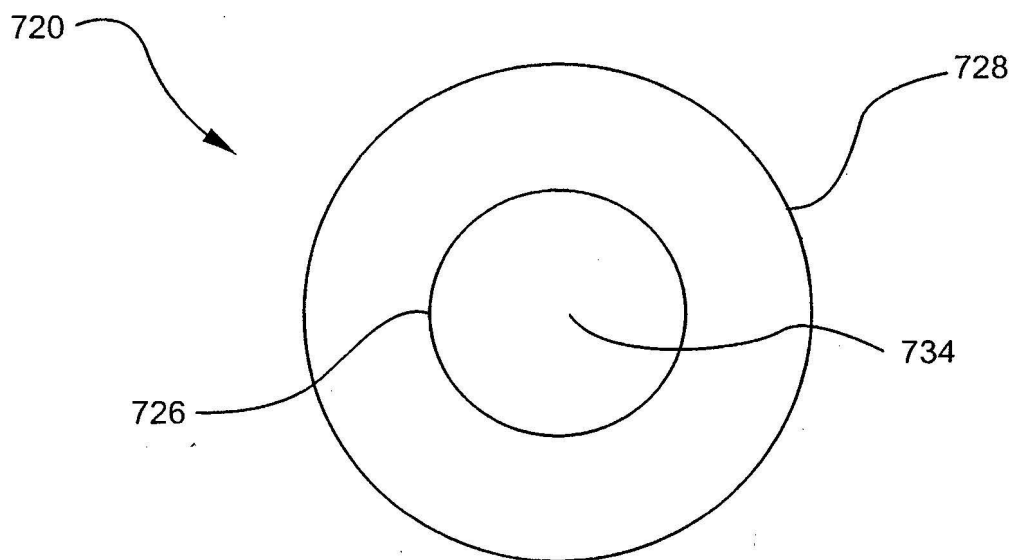


FIG. 15

