

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 852**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2015 E 15187101 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3001980**

54 Título: **Un inserto protésico peneano con un cuerpo que tiene un canal**

30 Prioridad:

**30.09.2014 US 201414502016**  
**18.12.2014 DK 201470798**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.06.2020**

73 Titular/es:

**COLOPLAST A/S (100.0%)**  
**Holteham 1**  
**3050 Humlebaek, DK**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, JEFFREY BRIAN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 763 852 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Un inserto protésico peneano con un cuerpo que tiene un canal

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una prótesis implantada de pene es eficaz para aliviar la disfunción eréctil en hombres.

10 Una prótesis peneana suele incluir un cilindro que se implanta en cada cuerpo cavernoso del pene, así como un depósito de fluido y mecanismos de bomba y válvula para desplazar el fluido desde el depósito al cilindro para crear una erección en el pene. Otras prótesis peneanas incluyen un cilindro maleable sin fluido de inflado. La condición de disfunción eréctil suele ser el resultado de un suministro de sangre reducido o nulo al tejido del cuerpo cavernoso que conduce al tejido esponjoso del cuerpo que pierde su capacidad de expansión. La falta de suministro de sangre al cuerpo cavernoso puede ser causada por razones psicológicas y fisiológicas y/o como reacción a la medicación.

15 La colocación de un cilindro en el cuerpo cavernoso, en un procedimiento quirúrgico, incluye dilatar el tejido esponjoso del cuerpo cavernoso con un dilatador corporal Brooks® para formar un espacio de implante dimensionado para recibir el cilindro.

20 El documento WO 93/21872 da a conocer una prótesis peneana que comprende un cilindro inflable que tiene una capa externa con una configuración ondulada que define conductos de paso. Los documentos US 2009/0131745 y US 3991752 dan a conocer implantes maleables.

25 Las prótesis peneanas descritas con anterioridad han demostrado ser eficaces para aliviar la disfunción eréctil en hombres. Sin embargo, las mejoras a las prótesis peneanas serían bienvenidas por cirujanos y pacientes por igual.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 Un aspecto proporciona un inserto protésico peneano implantable que está configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto. El inserto incluye un cuerpo formado de un material biocompatible y se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal. El cuerpo incluye una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El cuerpo está configurado para realizar la transición entre un primer estado correspondiente al estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente al estado erecto del pene. El canal es más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo, de modo que el canal está presente tanto en el primer estado como en el segundo estado.

40 Un aspecto proporciona un inserto protésico peneano implantable que está configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto. El inserto incluye un cuerpo formado de un material biocompatible y se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal. El cuerpo incluye una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El cuerpo está configurado para realizar la transición entre un primer estado correspondiente al estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente al estado erecto del pene. El canal está presente tanto en el primer estado como en el segundo estado.

45 Un aspecto proporciona un sistema protésico peneano que incluye un cilindro inflable, un depósito para almacenar líquido y una bomba conectada entre el depósito y la cámara a través de un tubo. El cilindro inflable incluye un cuerpo formado de un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal y que tiene una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El canal es más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo, de modo que el canal está presente tanto en un estado desinflado como en un estado inflado del cuerpo.

50 También se da a conocer un método para implantar un inserto protésico peneano en un paciente. El método incluye hacer una incisión en un paciente y dilatar mínimamente el cuerpo cavernoso para mantener la mayor cantidad de tejido sano posible en el cuerpo cavernoso. El método incluye, además, introducir un inserto que comprende un cuerpo formado de un material biocompatible y que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal y que tiene una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El método incluye, además, ajustar la posición del inserto en el cuerpo cavernoso.

60 También se da a conocer un conjunto de piezas que incluye un embalaje, una herramienta de posicionamiento de inserto, un conjunto de instrucciones de uso y un inserto protésico peneano implantable configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto. El cuerpo incluye un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal y que tiene una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El canal está presente tanto en el primer estado como en el segundo estado y está dimensionado para admitir al menos una parte de la herramienta de posicionamiento de inserto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 5 Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una comprensión adicional de las formas de realización y se incorporan y constituyen una parte de esta especificación. Los dibujos ilustran formas de realización y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de las formas de realización. Otras formas de realización y gran parte de las ventajas previstas de las formas de realización se apreciarán fácilmente a medida que se entiendan mejor con referencia a la siguiente descripción detallada. Los elementos de los dibujos no están necesariamente a escala entre sí. Las referencias numéricas similares designan partes similares correspondientes.
- 10 La Figura 1 es una vista en sección transversal de un pene P reclinado contra el abdomen en una orientación posicionada para el acceso de un cirujano.
- 15 La Figura 2A es una vista superior de una forma de realización de un inserto protésico peneano.
- La Figura 2B es una vista en sección transversal del inserto de la Figura 2A tomada a lo largo de la línea B-B en la Figura 2A.
- 20 La Figura 3A es una vista en sección transversal de un pene P en donde parte del tejido del cuerpo cavernoso se ha dilatado mientras que una parte del tejido vascularizado permanece en el cuerpo cavernoso.
- La Figura 3B es otra vista en sección transversal de un pene P que muestra un inserto ubicado en cada uno de los cuerpos cavernosos, un canal en el inserto que aloja una parte restante de tejido vascularizado ubicado adyacente a una línea media del pene.
- 25 La Figura 4 es una vista superior de una forma de realización de un inserto protésico peneano que incluye una punta proximal posterior y una punta distal frontal.
- 30 La Figura 5 es una vista en perspectiva en sección de una forma de realización de un inserto protésico peneano que incluye un canal con una pared que tiene un grosor mayor que una parte circundante de un cuerpo del inserto.
- Las Figuras 6A-6C son vistas en sección transversal de diferentes configuraciones de formas de realización de un canal en el cuerpo de un inserto protésico peneano.
- 35 La Figura 7A es una vista en perspectiva en sección de una forma de realización de un inserto protésico peneano que incluye un canal provisto de una capa de refuerzo.
- La Figura 7B es una vista en sección transversal del inserto de la Figura 7A.
- 40 La Figura 7C es una vista en perspectiva esquemática de una forma de realización de la capa de refuerzo de la Figura 7A-7B.
- La Figura 8 es una vista en perspectiva en sección de una forma de realización de un inserto protésico peneano que incluye un canal recubierto con un material que favorece el crecimiento de tejido.
- 45 La Figura 9 es una vista en perspectiva esquemática de una forma de realización de un inserto que incluye un cilindro maleable.
- La Figura 10 es una vista lateral en sección transversal parcial de una forma de realización de un inserto protésico peneano que incluye una cámara inflable que tiene un canal.
- 50 La Figura 11A es una vista lateral esquemática de una forma de realización de un inserto protésico peneano y una herramienta de posicionamiento de inserto acoplada con el inserto y parcialmente alojada en un canal en el inserto.
- 55 La Figura 11B es una vista superior en sección de una parte del extremo distal del inserto de la Figura 11A.
- La Figura 12 es una vista en perspectiva de una forma de realización de un sistema protésico peneano.
- 60 La Figura 13 es una vista superior de un ejemplo de un conjunto de piezas que incluye un inserto protésico peneano que tiene un canal, una herramienta de posicionamiento de inserto y un conjunto de instrucciones de uso.
- La Figura 14A es una vista en perspectiva de un ejemplo de una herramienta de dilatación que tiene una parte de dilatación que incluye una ranura.
- 65 La Figura 14B es una vista en sección transversal de la parte de dilatación de la herramienta de dilatación de la Figura 14A.

La Figura 14C es una vista en sección en perspectiva de una parte de dilatación de una herramienta de dilatación según un ejemplo.

5 La Figura 14D es una vista lateral del ejemplo de la parte de dilatación ilustrada en la Figura 14C.

La Figura 14E es una vista en sección transversal de un ejemplo de una parte de dilatación que incluye una pluralidad de ranuras.

10 La Figura 15 es una vista superior de un ejemplo de una herramienta combinada de posicionamiento de inserto y herramienta de dilatación.

Las Figuras 16 a 18 son diagramas de bloques que ilustran ejemplos de un método para implantar un inserto protésico peneano en un paciente.

#### 15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a los dibujos adjuntos, que forman parte de la misma, y en los que se muestra, a modo de ilustración, formas de realización específicas en las que se puede poner en práctica la invención. En este sentido, la terminología direccional, tal como "arriba", "abajo", "frontal", "posterior", "delantera", "trasera", etc., se utiliza con referencia a la orientación de las figuras descritas. Debido a que los componentes de las formas de realización se pueden colocar en varias orientaciones diferentes, la terminología direccional se usa con fines ilustrativos y no es de ninguna manera limitativa a menos que se especifique lo contrario. Debe entenderse que se pueden utilizar otras formas de realización y se pueden hacer cambios estructurales o lógicos sin desviarse por ello del alcance de la presente invención. La siguiente descripción detallada, por lo tanto, no debe tomarse en un sentido limitativo, y el alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Debe entenderse que las características de las diversas formas de realización a modo de ejemplo descritas en el presente documento pueden combinarse entre sí, a menos que se indique específicamente lo contrario.

30 El término "proximal" en este documento significa la parte que está situada al lado o cerca del punto de unión u origen o un punto central; por ejemplo, tal como ubicado hacia un centro del cuerpo humano. La próstata es proximal en relación con la piel del paciente.

35 El término "distal" en este documento significa esa parte que está situada lejos del punto de unión u origen o el punto central; por ejemplo, tal como se encuentra alejada del centro del cuerpo humano. El glande es distal en relación con el pene del paciente.

40 Extremo significa lo más extremo. Un extremo distal es la ubicación más alejada del extremo de una parte distal de un objeto que se describe, mientras que un extremo proximal es la ubicación más cercana del extremo de una parte proximal del objeto que se describe. La parte próxima a o adyacente a un extremo es una parte extrema. Por ejemplo, una regla de doce pulgadas tiene un punto central a seis pulgadas, un primer extremo a cero pulgadas y un segundo extremo opuesto a doce pulgadas, una parte de extremo adyacente al primer extremo y otra parte de extremo adyacente al segundo extremo.

45 Las formas de realización proporcionan un inserto protésico peneano implantable configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene. El inserto incluye un cuerpo formado de un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal y que tiene una superficie exterior que define un canal que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El cuerpo está configurado para la transición entre un primer estado correspondiente a un estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente al estado erecto del pene. El canal está presente tanto en el primer estado como en el segundo estado. Proporcionar un canal en la superficie exterior del cuerpo es de utilidad para proporcionar holgura o espacio en el cuerpo cavernoso para el tejido que de manera deseable permanece vascularizado o se revasculariza después de la implantación del inserto. Las formas de realización proporcionan un inserto protésico peneano implantable en donde el canal es más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo.

50 Las formas de realización proporcionan un sistema protésico peneano que incluye un cilindro inflable, un depósito para almacenar líquido y una bomba conectada entre el depósito y el cilindro a través de un tubo.

60 También se da a conocer un método para implantar una prótesis peneana en un paciente que proporciona una menor dilatación del tejido sano del pene y, por lo tanto, aumenta la calidad de la erección.

También se da a conocer un método para implantar una prótesis peneana en un paciente en donde el canal se define por una pared de refuerzo que tiene una mayor rigidez que una parte circundante del cuerpo.

65 Los ejemplos incluyen un conjunto de piezas que incluye un embalaje, una herramienta de posicionamiento de

inserto, un conjunto de instrucciones de uso y un inserto protésico peneano implantable configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto.

La Figura 1 es una vista en sección transversal de un pene P. El pene P ha sido "girado hacia atrás" para reclinarse contra el abdomen, que es una orientación empleada por los cirujanos para acceder a los alcances proximales y distales del pene P. El cirujano consigue acceso al cuerpo cavernoso a través de pequeñas incisiones, y teniendo en cuenta este objetivo, la vista en sección transversal de la Figura 1 no es la vista observada por el cirujano. En la vista de la Figura 1, el pene P del paciente está reclinado contra el torso de tal manera que la uretra U, rodeada por el tejido esponjoso del cuerpo, está orientada hacia arriba.

En preparación para la implantación de la prótesis peneana, el área de la ingle del paciente se afeita, se limpia y se prepara de manera adecuada con una solución quirúrgica antes de cubrir con un paño estéril según lo indicado por los procedimientos del proveedor de atención médica. Se coloca un dispositivo de retracción, tal como un retractor vendido bajo la marca registrada Lone Star y disponible a partir de Lone Star Medical Products de Stafford, TX, alrededor del pene P. Se inserta un catéter en la uretra U desde el extremo distal del pene P en la vejiga. A continuación, el cirujano realiza una incisión para acceder a los cuerpos cavernosos C1 y C2 del pene.

Los ejemplos adecuados de incisiones incluyen una incisión infrapúbica o una incisión escrotal transversal. La incisión infrapúbica se inicia entre el ombligo y el pene (es decir, por encima del pene), mientras que la incisión escrotal transversal se realiza a través de una parte superior del escroto del paciente.

En la puesta en práctica escrotal transversal, el cirujano realiza una incisión transversal de 2-3 cm a través del tejido subcutáneo del rafe medio del escroto superior y disecciona a través de la fascia Df de Darto y la fascia Bf de Buck para exponer las tunicas albugíneas TA del pene P. Posteriormente, cada cuerpo cavernoso C1 y C2 se expone en una corporotomía donde se realiza una pequeña incisión (aproximadamente 1,5 cm) para permitir que el cirujano acceda a los cuerpos cavernosos C1 y C2.

En una puesta en práctica habitual, uno o ambos de los cuerpos cavernosos C1, C2 se dilatan con una herramienta de dilatación adecuada para formar un receso en el pene P que está dimensionado para recibir un inserto, por ejemplo, un cilindro. Se inserta una herramienta de dilatación que incluye marcas de longitud en los cuerpos cavernosos dilatados C1, C2 para medir la longitud de los cuerpos antes de seleccionar un inserto de tamaño apropiado. La herramienta de dilatación se retira desde el pene P.

En algunos casos, los pacientes que padecen disfunción eréctil tienen parte, o incluso una mayoría, de tejido sano que queda en el cuerpo cavernoso, pero no pueden obtener una erección debido a otras razones. Es beneficioso para el paciente y su pareja sexual si la menor cantidad posible de tejido sano del cuerpo cavernoso se dilata antes de la colocación de un implante, al menos por la razón de que el tejido sano que queda permitirá que el pene permanezca caliente al tacto. Tener algo de tejido vascularizado restante dentro del cuerpo cavernoso, incluso con una prótesis implantada en el cuerpo cavernoso, ayuda a proporcionar una erección mejor (más dura, más grande) y una sensación más natural porque un mejor flujo, o mayor cantidad de flujo de sangre tibia proporciona un calentamiento del tejido peneano circundante. Particularmente ventajoso es el flujo mejorado de sangre tibia al tejido del glande del pene o adyacente al mismo.

La Figura 2A es una vista superior de una forma de realización de un inserto protésico peneano implantable (PPI) configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso C1, C2 de un pene P. En una forma de realización, el PPI 20 incluye un cuerpo 22 formado de un material biocompatible y se extiende entre un extremo proximal 24 y un extremo distal 26. En una forma de realización, el cuerpo 22 incluye una superficie exterior 28 que define un canal 30 que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo 22. En una forma de realización, el cuerpo 22 está configurado para hacer la transición entre un primer estado correspondiente a un estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente a un estado erecto del pene. En el estado erecto, el inserto tiene una resistencia de columna que se selecciona para que sea suficiente para permitir la penetración asociada con el coito. El canal 30 es más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo 22. Por ejemplo, el canal 30 es más resistente a la deformación de modo que el canal 30 está presente tanto en el primer estado como en el segundo estado. Las formas de realización que logran una mayor resistencia a la deformación del canal en relación con una parte circundante del cuerpo 22 incluyen, sin limitación, a materiales diferenciadores, grosores diferenciales de materiales, módulos de elasticidad diferenciados e incorporan una o más capas de otros materiales y estructuras entre el canal 30 y la parte circundante del cuerpo 22. En esta descripción, el término "presente" en relación con el canal 30 en ambos estados significa que el canal no desaparece incluso si una parte circundante del cuerpo 22 está deformada. En una forma de realización, una sección transversal del canal 30 permanece igual en ambos estados. En una forma de realización, una sección transversal del canal puede cambiar cuando el cuerpo 22 efectúa una transición entre los estados primero y segundo, pero el canal no pierde su funcionalidad. La Figura 2B es una vista en sección transversal del cuerpo 22 que incluye el canal 30 de la Figura 2A.

En una forma de realización, el canal 30 en el cuerpo 22 del PPI 20 proporciona holgura o un espacio para que el tejido sano del pene se ubique en ese lugar. El canal 30 proporciona una oportunidad para que el cirujano dilate mínimamente el cuerpo cavernoso, proporcionando así espacio para que parte del tejido vascularizado permanezca

en el cuerpo cavernoso para transportar sangre mientras que proporciona simultáneamente la implantación de un PPI 20. En una forma de realización, el canal está dimensionado para permitir que el tejido peneano permanezca en el canal con suficiente vascularización del tejido peneano cuando el PPI 20 se implanta en el pene.

- 5 La Figura 3A es una vista en sección transversal de un pene P similar a la Figura 1 en donde parte, pero no la totalidad, del tejido de esponjoso de los cuerpos cavernosos C1, C2, se ha dilatado, dejando una zona rebajada para la colocación de una prótesis peneana, pero también dejando algo de tejido vascularizado sano VT en los cuerpos cavernosos C1, C2 para transportar sangre.
- 10 La Figura 3B es otra vista en sección transversal de un pene P similar a las Figuras 1 y 3A y que muestra un cuerpo 22 de un PPI 20 ubicado en cada cuerpo cavernoso C1, C2. Un canal 30, que se extiende longitudinalmente, se define en la superficie exterior 28 del cuerpo 22 y proporciona holgura o espacio para mantener parte del tejido vascularizado VT en los cuerpos cavernosos incluso después de la implantación del PPI 20.
- 15 La Figura 4 es una vista superior que muestra una forma de realización, en donde el PPI 20 incluye una punta proximal posterior 32 unida a una parte del extremo proximal del cuerpo 22. En una forma de realización, el PPI 20 incluye una punta distal frontal 34 unida a una parte extrema distal del cuerpo 22. En una forma de realización, el PPI 20 incluye una cámara inflable configurada para inflarse llenando la cámara inflable con fluido de inflado para crear una erección en el pene. En una forma de realización, la punta proximal posterior 32 incluye un conducto 36, un extremo del cual está en comunicación fluida con la cámara de inflación y otro extremo del cual el conducto se puede conectar a un suministro de fluido de inflación. Entre otras cosas, la punta proximal posterior 32 es de utilidad para estabilizar el PPI 20 implantado en la raíz del pene. Entre otras cosas, la punta distal frontal 34 es útil para mejorar el llenado del extremo distal del cuerpo cavernoso.
- 20 El canal 30 incluye una pared lateral reforzada 38 caracterizada por una mayor rigidez del cuerpo 22 a lo largo del canal 30. La Figura 5 es una vista extrema en perspectiva de una forma de realización del cuerpo 22 en donde el refuerzo de la pared lateral 38 incluye un espesor aumentado T de la pared 38 en comparación con un espesor t de una parte circundante del cuerpo 22. El aumento del espesor T de la pared 38 se puede obtener mediante la aplicación de capas posteriores del material utilizado para el cuerpo 22 para establecer el espesor de la pared.
- 25 En una forma de realización, el canal 30 incluye dos paredes enfrentadas entre sí 40a, 40b. Las Figuras 6A-6C son vistas en sección transversal de diferentes configuraciones de un cuerpo 22 que incluye un canal 30 y que también incluye dos paredes laterales 40a, 40b enfrentadas entre sí. La Figura 6A muestra una forma de realización de una sección transversal de forma rectangular del canal 30 en donde las paredes laterales enfrentadas entre sí 40a, 40b son verticales. La Figura 6B muestra una forma de realización de una sección transversal en forma de V del canal 30 en donde las paredes laterales enfrentadas entre sí 40a, 40b están inclinadas. La Figura 6C muestra una forma de realización de un canal 30 que tiene paredes laterales 40a, 40b inclinadas y una tercera pared 40c. La Figura 6C también muestra una forma de realización que incluye un segundo canal 42. Se puede incorporar más de un canal, es decir, una pluralidad de canales 30, 42 en el cuerpo 22 para asegurar, todavía más, una mayor vascularización.
- 30 Son aceptables otras configuraciones de sección transversal de los canales 30, 42 en el cuerpo 22 del PPI 20. En algunas formas de realización, un área de sección transversal del canal 30, 42 es 5-50% del área de sección transversal total del inserto. Las dimensiones y la forma del canal 30, 42 pueden configurarse para ayudar a proporcionar una diferenciación entre el canal 30, 42 y la parte circundante del cuerpo 22 de modo que el canal 30, 42 sea más resistente a la deformación que el cuerpo.
- 35 La Figura 7A es una vista extrema en perspectiva de una forma de realización en donde el cuerpo 22 incluye una capa de refuerzo 44 que se extiende a lo largo del canal 30. En una forma de realización, la capa de refuerzo 44 está formada integralmente con una pared 40d del canal 30. En una forma de realización, la capa de refuerzo 44 se incorpora dentro de la pared 40d tal como se muestra en la vista en sección transversal del cuerpo 22 en la Figura 7B. En una forma de realización, la capa de refuerzo se proporciona como una capa individual unida a la superficie exterior 28 del cuerpo 22 mediante unión o soldadura. La Figura 7C es una vista esquemática de una forma de realización de la capa de refuerzo 44 que incluye una estructura de malla 46. La estructura de malla 46 puede incluir materiales poliméricos y/o metálicos.
- 40 La Figura 8 es una vista extrema en perspectiva de una forma de realización en donde el canal 30 incluye una superficie 48 orientada hacia el tejido, provista de un material 50 que favorece el crecimiento del tejido. Proporcionar un material que favorece el crecimiento del tejido en el canal 30 constituye una posibilidad de aumentar el nivel de tejido vascularizado en el canal 30 del PPI 20 y en el cuerpo cavernoso por crecimiento natural del tejido, lo que conduce a un flujo de sangre aún mejor pero también ayuda a retener el cuerpo 22 del PPI 20 estable en el cuerpo cavernoso. Los materiales adecuados para favorecer el crecimiento del tejido incluyen PGA-Poliglicólido, PLLA-Poli (ácido L-láctico), PLGA-Poli (l-lactida-co-glicólido), PLGA-colágeno, PEU-Poli (éster uretano) y colágeno.
- 45 El cuerpo 22 está configurado para realizar la transición entre un primer estado correspondiente a un estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente a un estado erecto del pene. Para lograr esta transición, en una forma de realización, el PPI 20 incluye una varilla maleable.
- 50
- 55
- 60
- 65

La Figura 9 es una vista en perspectiva de una forma de realización en donde el cuerpo 22 del PPI 20 incluye un cilindro maleable que incluye una varilla de elastómero de silicona 52 y una bobina de alambre de plata 54 configurada para colocarse alrededor de un núcleo de alambre de plata 56. En una forma de realización, una parte del núcleo y de la bobina está envuelta en un polímero 58 tal como uretano y al menos otra parte está envuelta en un polímero tal como un poliéster o un tereftalato de polietileno. En una forma de realización, ambas partes están sobremoldeadas con un caucho silicónico para formar el cuerpo 22. En una forma de realización, se puede aplicar un recubrimiento hidrófilo a la superficie exterior del cuerpo 22. En una forma de realización, un canal 30 para admitir tejido vascularizado se proporciona en una superficie exterior 28 del cuerpo 22. En una forma de realización, el recubrimiento hidrófilo también puede estar en el canal 30. La bobina de alambre de plata y el núcleo en el cilindro permiten que el PPI 20 pase de una posición erecta (segundo estado) para actividad sexual y una posición flácida baja (primer estado) para ocultarse debajo de la ropa.

En una forma de realización, la transición del cuerpo 22 entre el primer y el segundo estado se realiza inflando/desinflando una cámara inflable del cuerpo 22 con un fluido de inflado. La cámara inflable está configurada para estar en comunicación fluidica con un depósito de fluido a través de un tubo y un medio de bombeo. El medio de bombeo está configurado para ser activable para bombear fluido de inflado desde el depósito a la cámara inflable del cuerpo 22 con el fin de que el cuerpo 22 realice una transición desde el primer estado flácido al segundo estado. El medio de bombeo puede incluir una válvula de desinflado configurada para desinflar la cámara inflable y hacer que el cuerpo 22 vuelva al primer estado.

La Figura 10 es una vista lateral de una forma de realización, en donde el cuerpo 22 del inserto 20 incluye una cámara inflable 35. En una forma de realización, el inserto 20 incluye una punta proximal posterior 32 unida a una parte extrema proximal del cuerpo 22. En una forma de realización, el tubo 36 que se extiende desde la punta proximal posterior 32 y que está en comunicación fluidica con una parte inflable del cuerpo 22, se extiende en una parte del canal 30. En algunas formas de realización, el canal 30 se extiende más a lo largo de la extensión longitudinal del cuerpo 22, tal como proximalmente más allá de la interfaz con la punta proximal posterior y distalmente más allá de la interfaz con la punta distal frontal 34. En la vista lateral de la Figura 10, el canal 30 se muestra en una línea oculta. La configuración del tubo 36 en el canal 30 permite que la prótesis peneana ocupe menos espacio en el cuerpo cavernoso durante la implantación. Esto es ventajoso por cuanto que la cámara inflable a menudo se infla un poco durante la implantación del inserto. Esto facilita una inserción más fácil del inserto en los cuerpos cavernosos para el cirujano y también significa que menos tejido potencialmente sano se dilata desde los cuerpos cavernosos cuando se implanta el inserto.

La Figura 11A es una vista lateral que muestra una forma de realización en donde una parte de extremo distal 60 del cuerpo 22 incluye una característica de acoplamiento 62 configurada para un acoplamiento liberable con una herramienta de posicionamiento de inserto 64. En una forma de realización, la característica de acoplamiento 62 incluye un reborde 66 que se superpone y cubre a una parte del canal 30 en la parte del extremo distal 60 del cuerpo 22. La Figura 11B es una vista superior de la parte del extremo distal 60 del cuerpo 22 que indica la posición del reborde 66. Configurando la característica de acoplamiento 62 como el reborde 66 permite que la herramienta de posicionamiento de inserto 64 se retraiga después de colocar el cuerpo 22 en el cuerpo cavernoso con una probabilidad reducida o nula de efectuar una tracción de manera involuntaria del cuerpo 22 del PPI 20 hacia atrás a través de la incisión.

Una herramienta de posicionamiento de inserto 64 se muestra en la Figura 11A. En una forma de realización, la herramienta 64 incluye un vástago alargado 68 conectado a un asidero 70 a través de una sección intermedia. En una forma de realización, la sección intermedia 72 tiene forma de S. En una forma de realización, la herramienta 64 incluye un vástago recto conectado a un asidero sin una sección intermedia. Tal como se muestra de manera esquemática en la Figura 11A, el vástago alargado 68 se dimensiona ventajosamente para poder posicionarse en el canal 30 del cuerpo 22 del PPI 20. Cuando el PPI 20 ha de colocarse en el cuerpo cavernoso, el vástago 68 se ubica en el canal 30 y está en acoplamiento con el reborde de la repisa 66, lo que posibilita el desplazamiento del cuerpo 22 en sentido distal (hacia adelante) hacia el glande del pene. Una parte extrema distal 74 de la herramienta de posicionamiento de inserto 64 está configurada para su acoplamiento con la característica de acoplamiento 62 del cuerpo 22. La característica de acoplamiento 62 está configurada para permitir un fácil acoplamiento y desacoplamiento con la herramienta de posicionamiento de inserto 64 de modo que la herramienta 64 pueda ser liberada fácilmente del acoplamiento con el inserto 20. Puesto que el vástago 68 de la herramienta de posicionamiento de inserto 64 está dimensionado para alojarse en el canal 30, la herramienta de posicionamiento de inserto 64 es fácilmente retráctil "a través" del canal 30 y de la incisión con menos riesgo de dañar el tejido sano. Además, el uso de la herramienta de posicionamiento del inserto 64 para colocar y ubicar el inserto 20 en el cuerpo cavernoso elimina la necesidad de usar una aguja (a veces denominada una aguja "Keith") para el posicionamiento del inserto 20. En un procedimiento habitual, un inserto de una longitud de tamaño apropiadamente seleccionada se asegura a una sutura, y la sutura se asegura a una aguja que se suministra a través del cuerpo cavernoso dilatado y sale del glande donde se usa la sutura para desplazar el inserto a su lugar dentro del cuerpo cavernoso dilatado. El uso de la herramienta de posicionamiento del inserto 64 en lugar de una aguja y una sutura de arrastre unida al inserto, ayuda a proporcionar tiempos de curación más rápidos en beneficio del paciente. El canal 30 en la superficie exterior 28 del cuerpo 22 ayuda a proporcionar el alojamiento de la herramienta de posicionamiento de inserto 64 y, por lo tanto, facilita la inserción y extracción de la herramienta y del inserto.

En un aspecto, la invención se refiere a un sistema protésico peneano. La Figura 12 es una vista en perspectiva de una forma de realización de un sistema protésico peneano 120 de la invención. El sistema incluye un cilindro inflable 121, un depósito 125 para almacenar líquido y una bomba 127. La bomba 127 está conectada entre el depósito 125 y el cilindro 121 a través del tubo 136. La bomba está configurada para desplazar líquido desde el depósito 125 al cilindro 121 tras la activación de la bomba por parte del usuario. El cilindro 121 incluye un cuerpo 122 formado de un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal 124 y un extremo distal 126 y que tiene una superficie exterior 128. Un canal 130 está definido en la superficie exterior 128 y se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo 122. El canal 130 es más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo 122. El canal 130 proporciona alojamiento de algún tejido sano en el cuerpo cavernoso a lo largo del cilindro implantado 121 y proporciona ventajas similares a las descritas con anterioridad para el canal 30 en el inserto protésico peneano 20.

También se da a conocer un conjunto de piezas. La Figura 13 es una vista superior de un conjunto de componentes 200 de la invención que incluye un embalaje 202 que contiene un inserto protésico peneano 20, una herramienta de posicionamiento de inserto 64 y un conjunto de instrucciones para el uso 204. El inserto 20 está configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto. El inserto 20 incluye un cuerpo formado de un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal y un extremo distal y que tiene una superficie exterior que define un canal 30 que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo. El cuerpo 22 está configurado para realizar la transición entre un primer estado correspondiente al estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente al estado erecto del pene. El canal 30 está presente tanto en el primero como en el segundo estado. En una forma de realización, el canal está dimensionado para alojar al menos una parte de la herramienta de posicionamiento de inserto 64. En una forma de realización, el conjunto de componentes 200 incluye un inserto 20 que tiene un cuerpo 22 que incluye un cilindro inflable. A modo de ejemplo, el conjunto de componentes 200 incluye un inserto 20 que tiene un cuerpo 22 que incluye un cilindro maleable.

A modo de ejemplo, el conjunto de componentes 200 incluye un dilatador ranurado 210 para dilatar el cuerpo cavernoso.

La Figura 14A muestra un ejemplo, en donde el dilatador ranurado 210 incluye una parte de asidero 212, y una parte de vástago 214 conectada entre la parte de asidero 212 y una parte de extremo distal 217. A modo de ejemplo, la parte de asidero 212 y la parte de vástago 214 están conectadas a través de una sección intermedia 216. En un ejemplo, la sección intermedia 216 tiene forma de S. Una parte del extremo distal 217 del dilatador ranurado 210 incluye una parte de dilatación 218 de mayor segundo diámetro D2 que un primer diámetro D1 de la parte de vástago 214.

Otro ejemplo, la parte de dilatación 218 incluye una ranura 219 o zona rebajada en una superficie exterior de la parte de dilatación 218 que se proporciona para asegurar que parte del tejido de los cuerpos cavernosos no se dilate o permanezca sin dilatar cuando se forme un espacio en el cuerpo cavernoso para la colocación del implante.

La parte de dilatación 218 del dilatador ranurado 210 está configurada para dejar al menos una sección o segmento de tejido en los cuerpos cavernosos sin perturbar y sin dilatar. El tejido no alterado permanece vascularizado (o se revasculariza) para calentar ventajosamente el pene y ayudar a lograr una erección. Sin limitarse a esta teoría, se considera que la vascularización de la sección de tejido que se deja sin perturbar ayuda a lograr una erección y a calentar un pene erecto. Los interesados han expresado su deseo de calentar la parte de la punta del pene después de lograr una erección.

A modo de ejemplo, la ranura 219 se extiende a lo largo de toda la longitud de la parte de dilatación 218 (Figura 14A). En otro ejemplo, la parte de asidero 212 incluye marcas 213 que indican una posición correspondiente de la ranura 219 en una superficie exterior de la parte de dilatación 218. De manera alternativa, las marcas 213 pueden proporcionarse en la parte de vástago 214 o en las partes de asidero y vástago. En otro ejemplo, la ranura 219 está formada para tener una profundidad de ranura constante. Las Figuras 14C-14D muestran una vista en perspectiva y una vista lateral, respectivamente, de un ejemplo de la parte de dilatación 218 (no se ilustra el asidero 212 y el vástago 214 del dilatador 210) en donde la ranura 219 está formada para ser más profunda a lo largo de una parte proximal 221 de la parte de dilatación 218 y menos profunda a lo largo de una parte distal 223 de la parte de dilatación 218. A modo de ejemplo, la superficie exterior de la parte de dilatación 218 define una pluralidad de ranuras 219 (Figura 14E). En un ejemplo ilustrado en la Figura 14B, la ranura 219 tiene un perfil en sección transversal correspondiente al canal 30 (tal como, por ejemplo, el de la Figura 6B) en la superficie exterior del cuerpo del inserto. De este modo, el dilatador ranurado 210 puede usarse de manera ventajosa para dilatar el cuerpo cavernoso antes de la introducción del PPI 20 que tiene un canal 30 de perfil correspondiente. A modo de ejemplo, la ranura 219 o la zona rebajada del dilatador ranurado 210 está dimensionada para tener un área de perfil de sección transversal que es 5-50% mayor que el área de perfil de sección transversal del canal 30 en el cuerpo 22 del PPI 20.

En un ejemplo, la herramienta de posicionamiento de inserto 64 y el dilatador ranurado 210 del conjunto de

componentes 200 se integran en un solo dispositivo 222. La Figura 15 es una vista superior del dispositivo 222. A modo de ejemplo, el dispositivo 222 incluye una parte de asidero 224 provista entre una parte de posicionamiento 226 y una parte de dilatación 228. En otro ejemplo, la parte de posicionamiento incluye un vástago 230 y una parte de extremo distal 232 configurada para acoplarse con una característica de acoplamiento de un PPI 20. A modo de ejemplo, la parte de dilatación 228 incluye un vástago 234 y una parte de dilatación 236 que incluye una ranura 238. En otro ejemplo, la ranura 238 corresponde a un canal 30 en un PPI 20 y puede utilizarse de manera ventajosa para dilatar el cuerpo cavernoso antes de la introducción del PPI 20 que posteriormente se introduce utilizando la parte de posicionamiento 226 del dispositivo 222 para introducir y ubicar correctamente el inserto 20.

El inserto incluye un cuerpo formado de un material biocompatible. Los materiales biocompatibles adecuados para el cuerpo del inserto incluyen siliconas, polímeros tales como uretanos, mezclas de polímeros con uretano, copolímeros de uretano y ePTFE.

También se da a conocer un método para implantar una prótesis peneana en un paciente. La Figura 16 es un diagrama de bloques que muestra un ejemplo del método 300. Después de haber preparado al paciente para el procedimiento quirúrgico de la manera descrita con anterioridad, el cirujano en la referencia 302 realiza una incisión en el paciente. En la referencia 304, el cirujano dilata mínimamente el cuerpo cavernoso, asegurándose así de conservar (o mantener) la mayor cantidad de tejido sano posible en el cuerpo cavernoso. En la referencia 306, el cirujano introduce un inserto 20 que incluye un cuerpo 22 formado por un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal 24 y un extremo distal 26 y que tiene una superficie exterior 28 que define un canal 30 que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos una parte del cuerpo 22. A modo de ejemplo, el cirujano, en la referencia 308, ajusta la posición del inserto 20 en el cuerpo cavernoso de modo que el inserto 20 esté ubicado de manera óptima. El canal 30 en la superficie exterior 28 del inserto 20 proporciona holgura o espacio para que el tejido remanente no dilatado dentro del cuerpo cavernoso permanezca y de ese modo mantenga un suministro de sangre tibia a través del tejido sano, aumentando a su vez la calidad de la erección. Al menos durante la introducción del inserto 20 en el cuerpo cavernoso, el canal 30 en la superficie exterior 28 del cuerpo 22 también proporciona un área (o zona) de alivio para el tejido sano que no se ha dilatado. El canal 30 en el cuerpo 22 del inserto 20 es de utilidad en el método de implantación de la prótesis peneana también por la razón de que proporciona que se elimine menos tejido sano, ahorrando así el tiempo utilizado para dilatar los cuerpos cavernosos. La etapa de dilatar mínimamente el cuerpo cavernoso puede llevarse a cabo de manera ventajosa utilizando un dilatador ranurado que tiene una ranura con un perfil en sección transversal correspondiente al perfil en sección transversal del canal del cuerpo del inserto a implantar. De este modo, el dilatador ranurado prepara el camino para el perfil correspondiente del cuerpo del inserto.

La Figura 17 es un diagrama de bloques que muestra un ejemplo 310, en donde el ajuste de la posición del inserto en el cuerpo cavernoso 308 incluye, en la referencia 312, colocar una herramienta de posicionamiento del inserto 64 en y a lo largo del canal 30 en la superficie exterior 28 del cuerpo 22 del inserto 20. A modo de ejemplo, el ajuste de la posición incluye acoplar un extremo distal de la herramienta de posicionamiento del inserto 64 con una característica de acoplamiento 62 provista en una parte del extremo distal del cuerpo 22. El ajuste de la posición incluye desplazar la herramienta de posicionamiento del inserto 64 en una dirección distal. De ese modo, el inserto 20 se empuja hacia el interior del cuerpo cavernoso de modo que la parte del extremo distal del cuerpo 22 se ubique en un extremo distal del cuerpo más cercano al glande del pene. A modo de ejemplo, el ajuste de la posición incluye liberar la herramienta de posicionamiento del inserto 64 desde el acoplamiento con la característica de acoplamiento 62 y retirar la herramienta de posicionamiento del inserto 64 desde el cuerpo cavernoso a lo largo del canal 30 y hacia afuera a través de la incisión en el paciente. La retirada de la herramienta 64 a través del canal 30 en el inserto 20 proporciona una probabilidad reducida o eliminada de interferir con el tejido sano durante la retracción de la herramienta de posicionamiento. Como la herramienta de posicionamiento del inserto 64 puede también acoplarse de forma liberable con el inserto 20, cualquier posibilidad de retirar de manera involuntaria el inserto implantado 20 de retorno a través de la incisión durante la extracción de la herramienta 64 también se elimina o reduce en gran medida.

La Figura 18 es un diagrama de bloques que muestra un ejemplo 314, en donde el método incluye dejar una mayoría del tejido sano en una parte del cuerpo cavernoso adyacente a una línea media del pene (véase también la Figura 3A).

En otro ejemplo 316, el método incluye alinear el canal del inserto en el cuerpo cavernoso de modo que el canal mire hacia delante y esté configurado para acoplar el tejido sano adyacente a la línea media del pene.

Dejar una mayoría del tejido sano en los cuerpos cavernosos adyacentes a la línea media del pene y alinear el canal del inserto hacia el tejido asegura que el paciente no experimente un desnivel indeseable de la superficie del pene durante una erección. Además, se cree que mantener el tejido sano adyacente a la línea media proporciona las mejores condiciones para mejorar el flujo vascular y, por lo tanto, suministrar sangre tibia hacia el glande del pene. En otros ejemplos, la mayoría del tejido sano podría incluir partes de tejido a lo largo de una parte o la totalidad de la periferia del cuerpo cavernoso. A modo de ejemplo, un PPI 20 podría ubicarse en un cuerpo cavernoso de modo que esté rodeado por tejido sano. Dependiendo de las necesidades individuales del paciente, diferentes áreas o zonas de tejido pueden ser particularmente deseables para lograr una erección óptima.

5 Las formas de realización proporcionan un inserto protésico peneano mejorado para la implantación del inserto para  
tratar la disfunción eréctil. El inserto protésico peneano descrito en esta invención ayuda a proporcionar una parte  
mayor de tejido vascularizado sano para permanecer en el cuerpo cavernoso de un pene, lo que conduce a una  
mayor calidad de la erección. Además, el canal en la superficie exterior del cuerpo del inserto ayuda a alojar una  
herramienta de posicionamiento del inserto durante la incorporación y el ajuste de la posición del inserto en el pene y  
retraer la herramienta con poca o ninguna probabilidad de retirar el inserto de manera involuntaria. La herramienta  
de posicionamiento del inserto evita el uso de una aguja y de una sutura de arrastre unida al inserto para colocar el  
inserto en el cuerpo cavernoso y ayuda a reducir el trauma en el tejido del pene y, por lo tanto, a tiempos de  
10 curación más rápidos en beneficio del paciente.

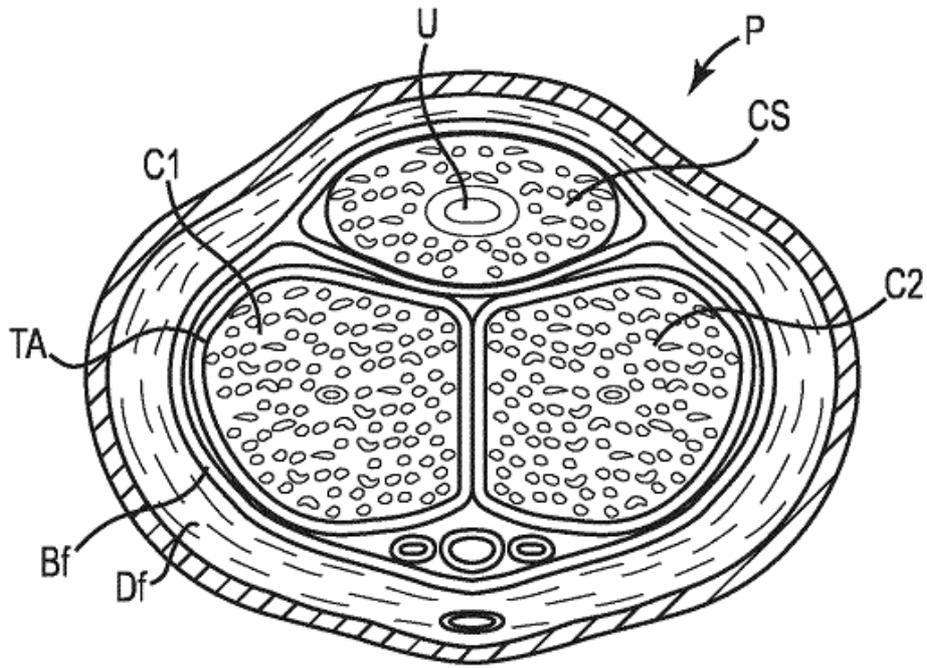
Aunque se han ilustrado y descrito formas de realización específicas, los expertos en esta técnica apreciarán que  
una variedad de puestas en práctica alternativas y equivalentes pueden ser objeto de sustitución de las formas de  
realización específicas ilustradas y descritas en este documento, sin desviarse por ello del alcance de la presente  
15 invención. Esta invención está destinada a cubrir cualquier adaptación o variación del tipo de dispositivos médicos  
descritos con anterioridad. Por lo tanto, se pretende que esta invención esté limitada solamente por las  
reivindicaciones y sus equivalentes.

20

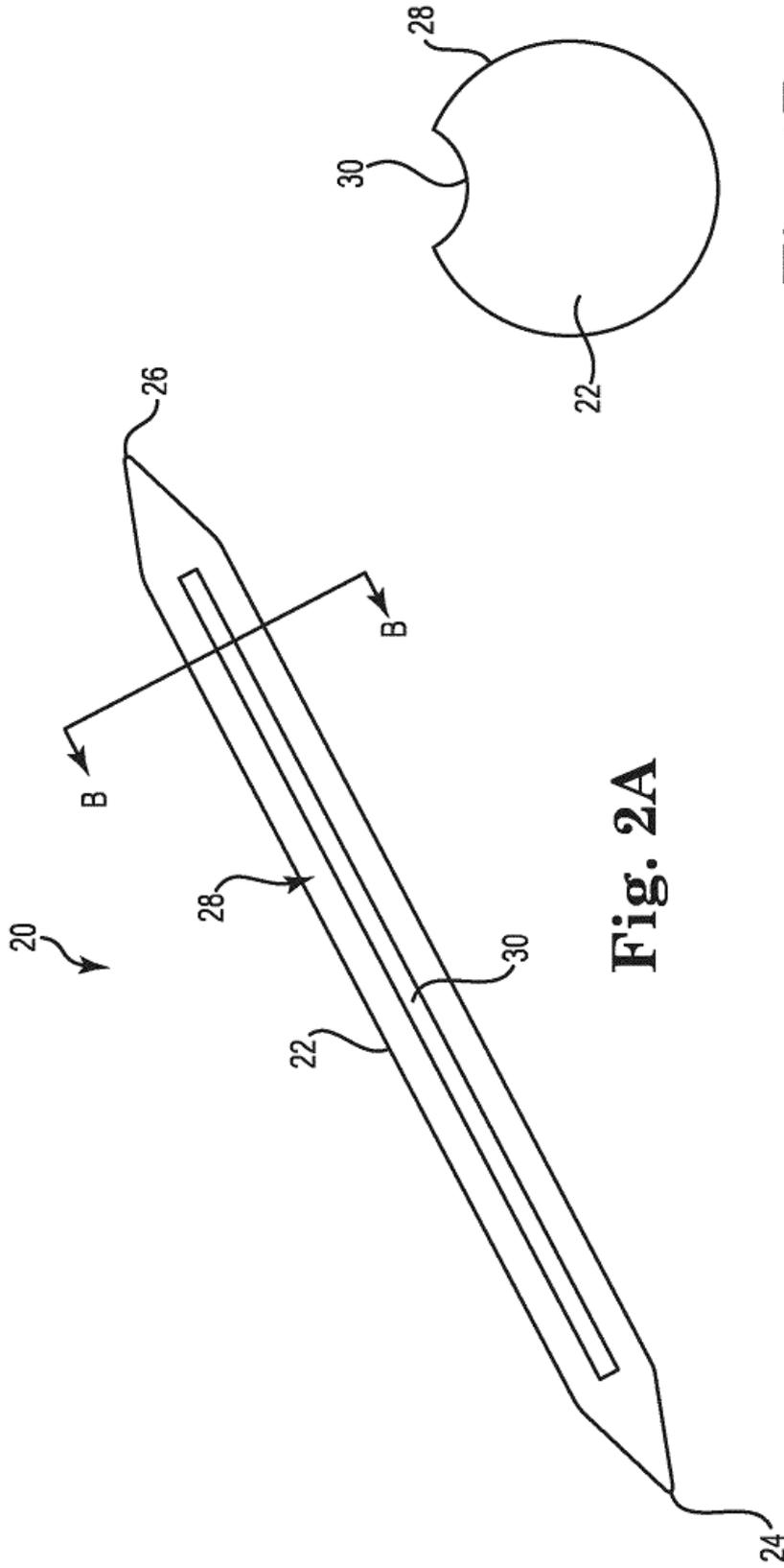
25

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Un inserto protésico peneano implantable (20) configurado para colocarse en un cuerpo cavernoso de un pene y para hacer la transición del pene entre un estado flácido y un estado erecto, comprendiendo dicho inserto protésico peneano implantable (20):
- un cuerpo (22) formado por un material biocompatible que se extiende entre un extremo proximal (24) y un extremo distal (26) y que tiene una superficie exterior (28) que define un canal (30) que se extiende longitudinalmente a lo largo de al menos parte del cuerpo (22);
- 10 en donde el cuerpo (22) está configurado para hacer la transición entre un primer estado correspondiente al estado flácido del pene y un segundo estado correspondiente al estado erecto del pene, y
- en donde el canal (30) comprende una pared lateral reforzada (38),
- 15 caracterizado por una mayor rigidez del cuerpo (22) a lo largo del canal (30) de modo que el canal (30) sea más resistente a la deformación que una parte circundante del cuerpo (22) y esté presente tanto en el primer estado como en el segundo estado.
- 20 **2.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el inserto (20) comprende una cámara inflable (35).
- 3.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el inserto (20) comprende una varilla maleable (52).
- 25 **4.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el refuerzo de la pared lateral comprende un grosor aumentado de la pared (38).
- 5.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el canal (30) comprende dos paredes enfrentadas entre sí (40a, 40b).
- 30 **6.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el cuerpo (22) incluye una capa de refuerzo (44) que se extiende a lo largo del canal (30).
- 7.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 6, en donde la capa de refuerzo (44) está formada integralmente con una pared (40d) del canal (30).
- 35 **8.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 6, en donde la capa de refuerzo (44) comprende una estructura de malla (46).
- 9.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el canal (30) comprende una superficie girada hacia el tejido (48) que incluye material que promueve el crecimiento del tejido (50).
- 40 **10.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, que comprende, además, una punta distal frontal (34) unida a una parte del extremo distal del cuerpo (22).
- 11.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, que comprende, además, una punta proximal posterior (32) unida a una parte del extremo proximal del cuerpo (22).
- 50 **12.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 11, en donde el tubo (36) que se extiende desde la punta proximal posterior (32), y en comunicación fluida con una parte inflable del cuerpo (22), se extiende en una parte del canal (30).
- 13.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde una parte del extremo distal del cuerpo (22) comprende una característica de acoplamiento (62) configurada para el acoplamiento liberable con una herramienta de posicionamiento de inserto (64).
- 55 **14.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el canal (30) está dimensionado para permitir que el tejido del pene permanezca en el canal (30) con suficiente vascularización del tejido del pene interno cuando el inserto protésico peneano (20) está implantado en un pene.
- 60 **15.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde el cuerpo (22) incluye una pluralidad de canales (30).
- 16.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde una sección transversal del canal (30) es rectangular.
- 65 **17.** El inserto protésico peneano (20) según la reivindicación 1, en donde una sección transversal del canal (30) tiene forma de V.

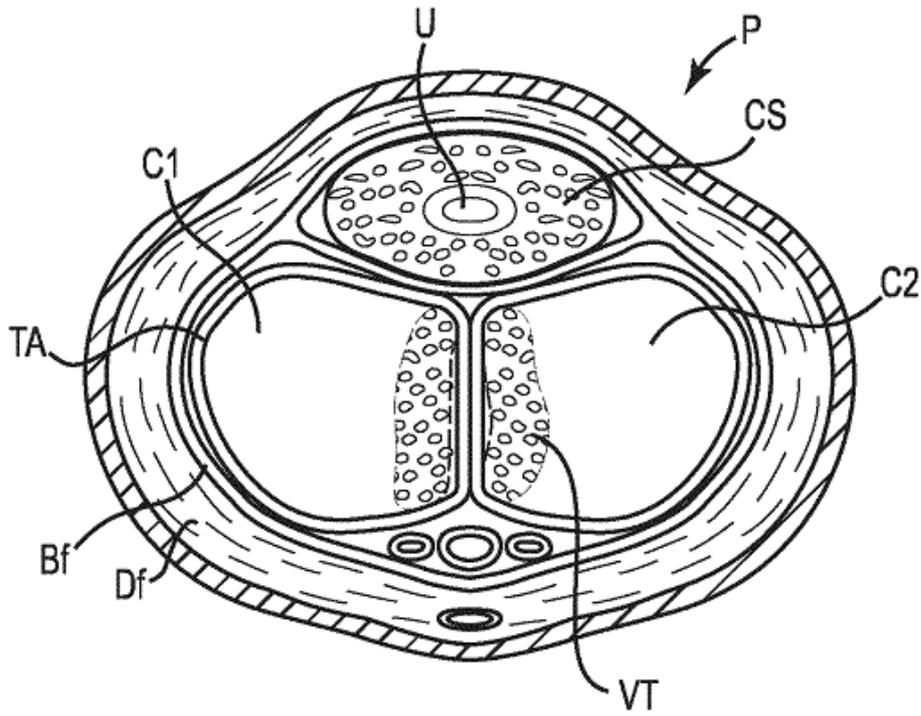


**Fig. 1**

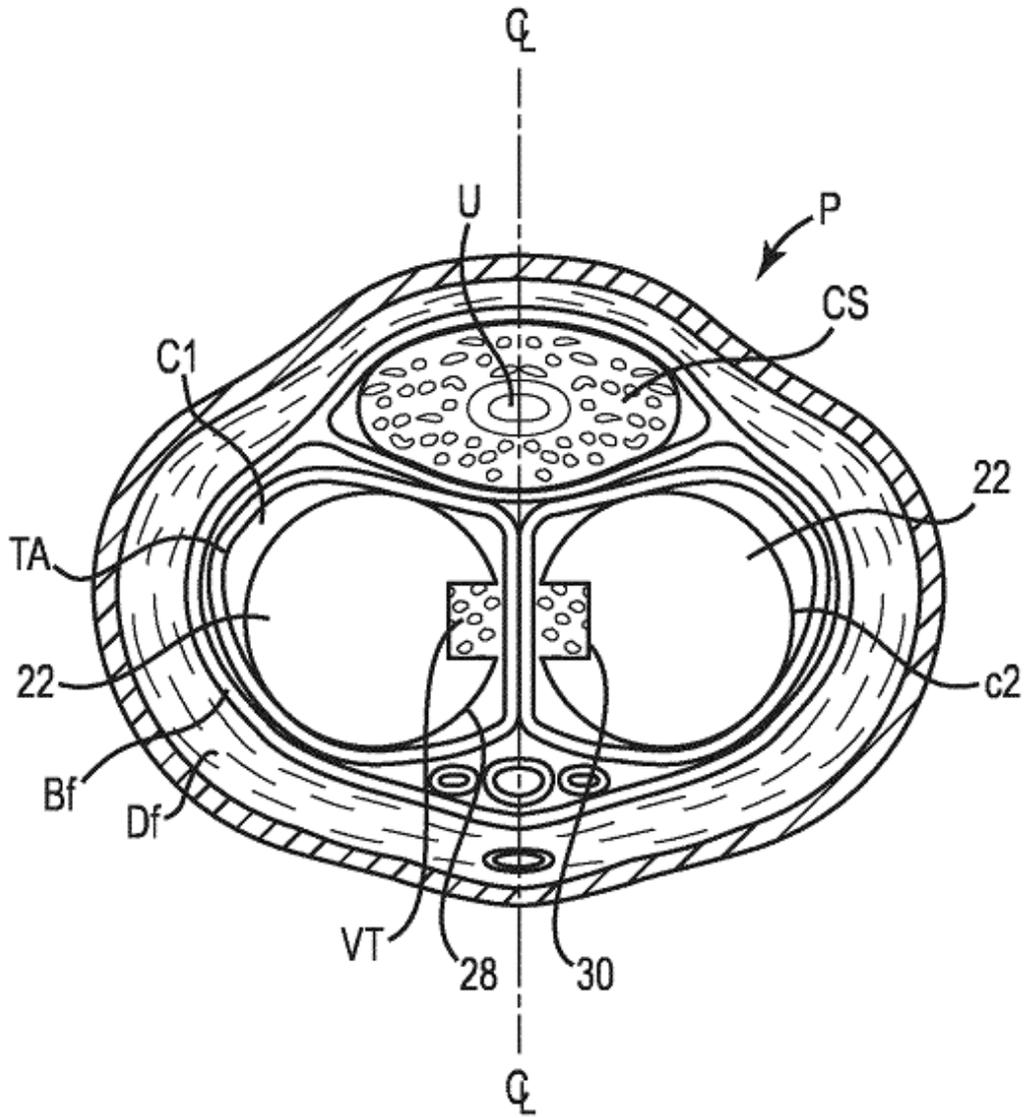


**Fig. 2A**

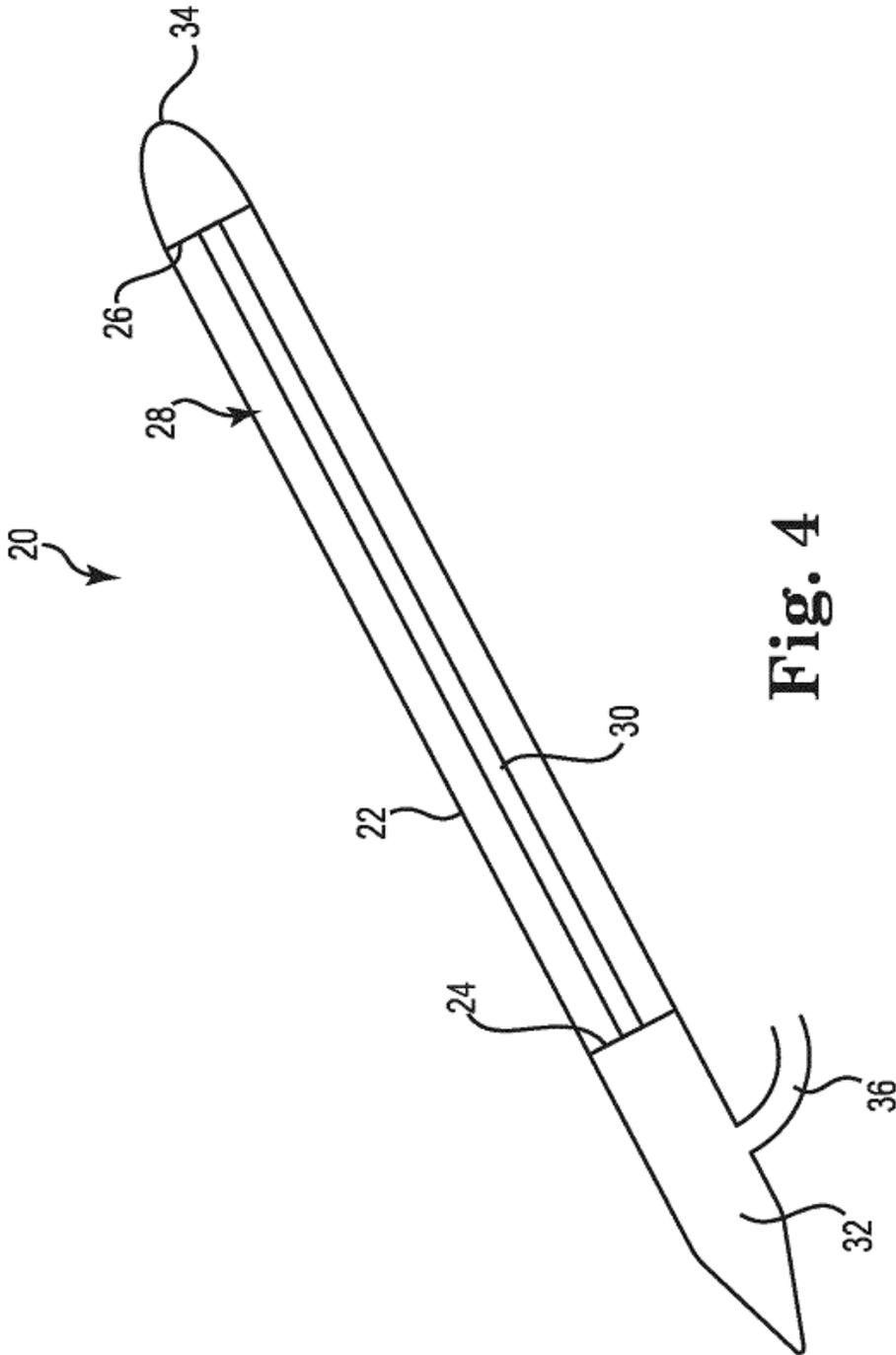
**Fig. 2B**



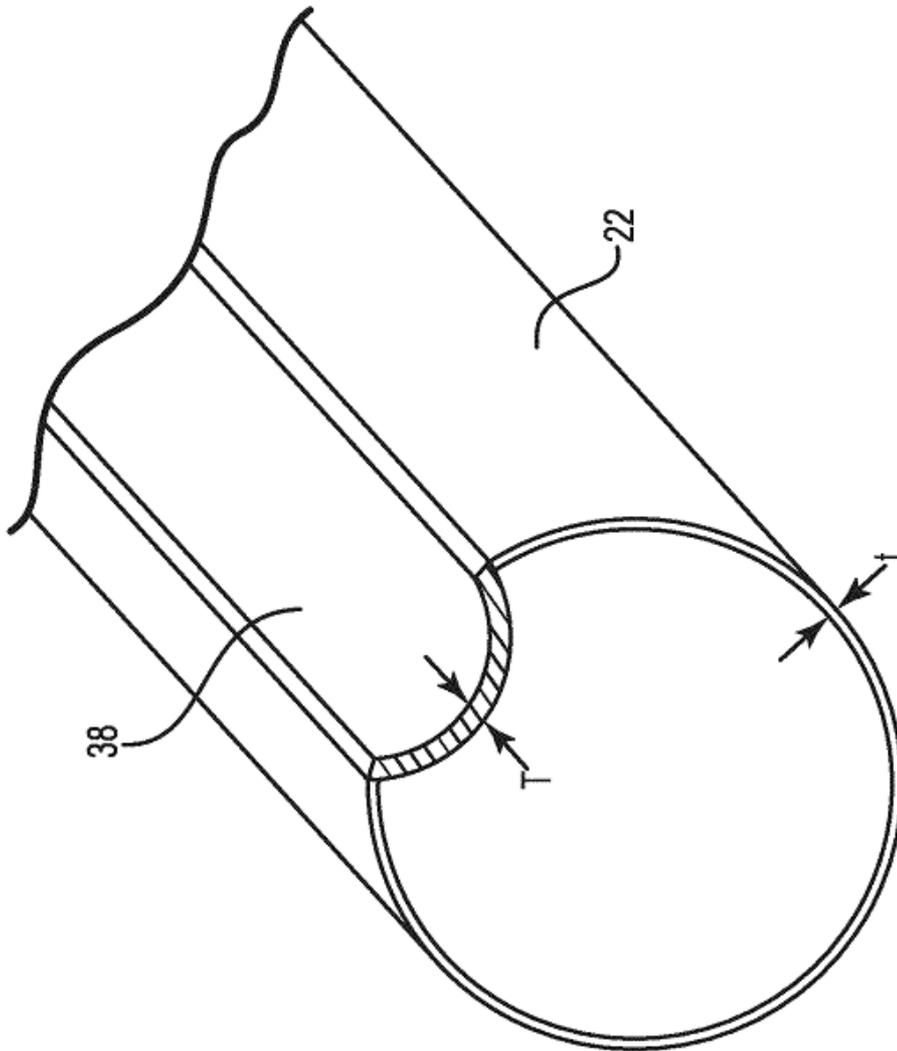
**Fig. 3A**



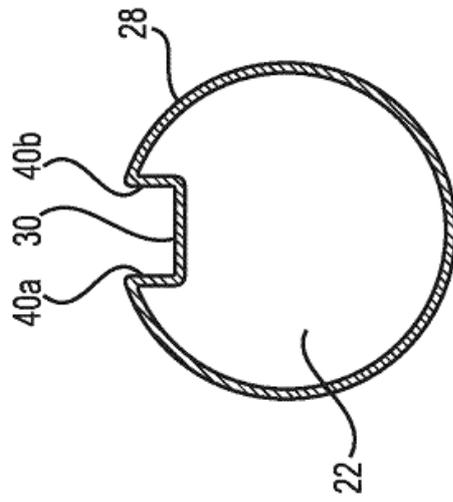
**Fig. 3B**



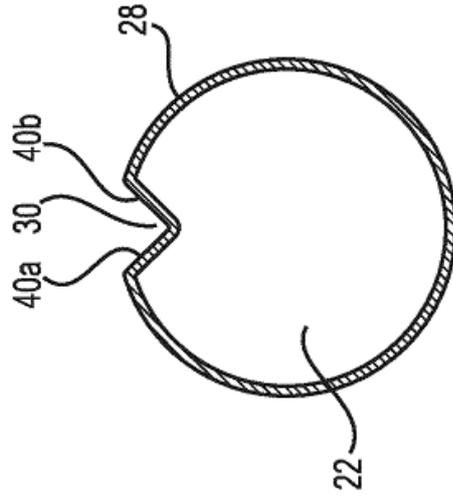
**Fig. 4**



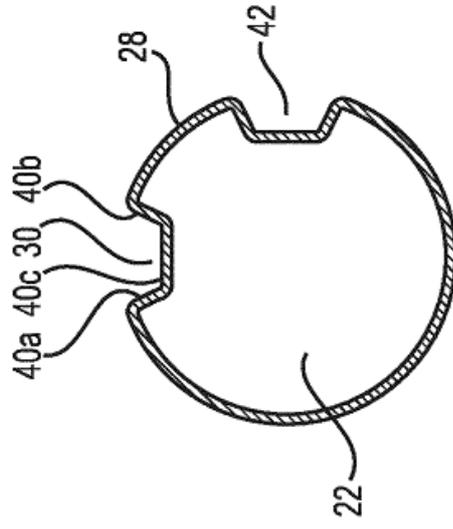
**Fig. 5**



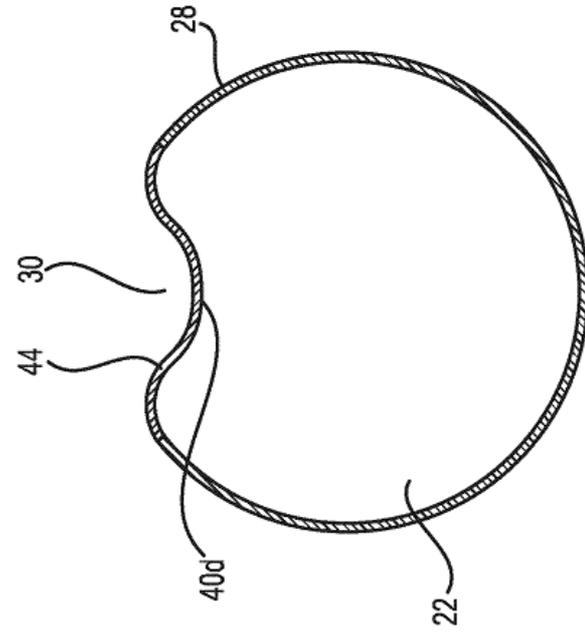
**Fig. 6A**



**Fig. 6B**



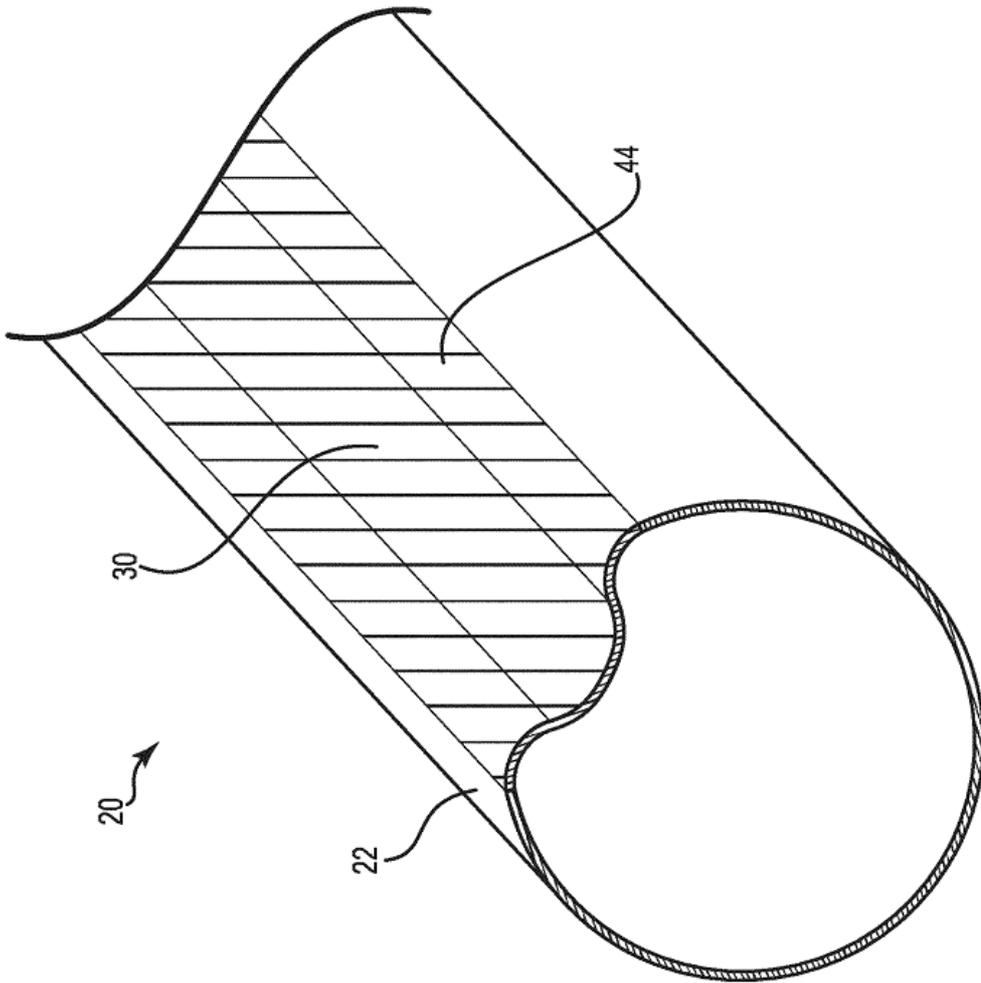
**Fig. 6C**



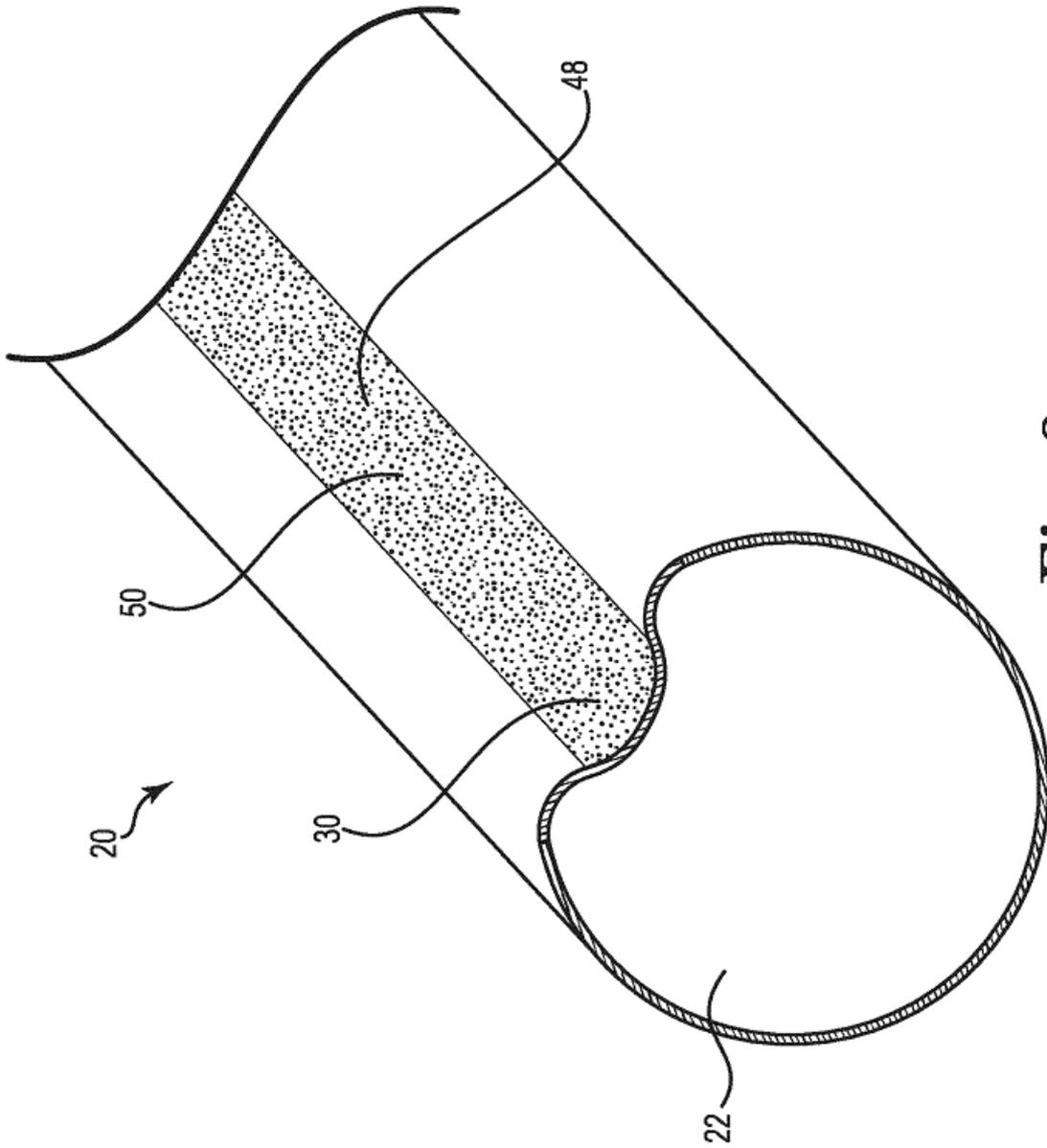
**Fig. 7B**



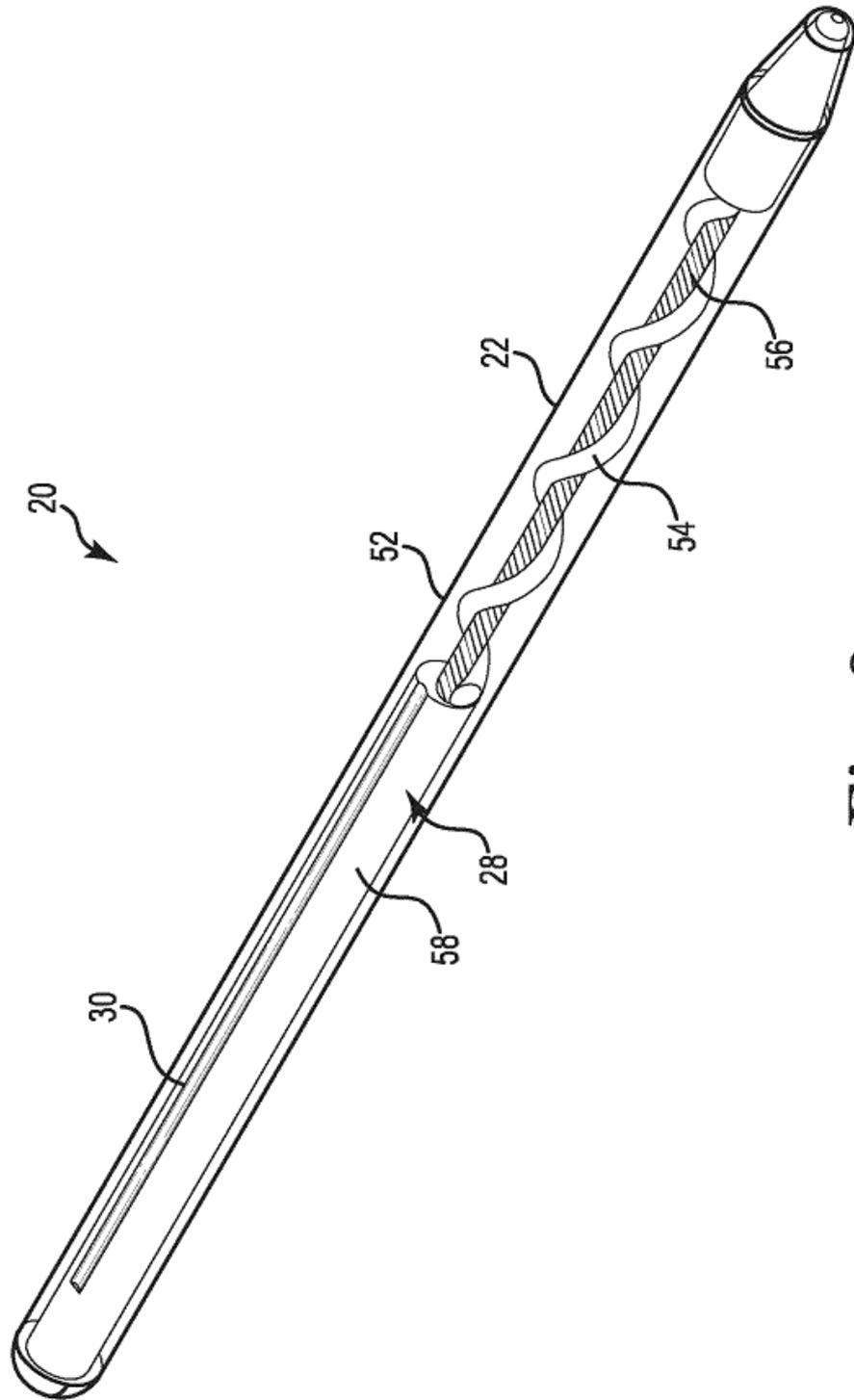
**Fig. 7C**



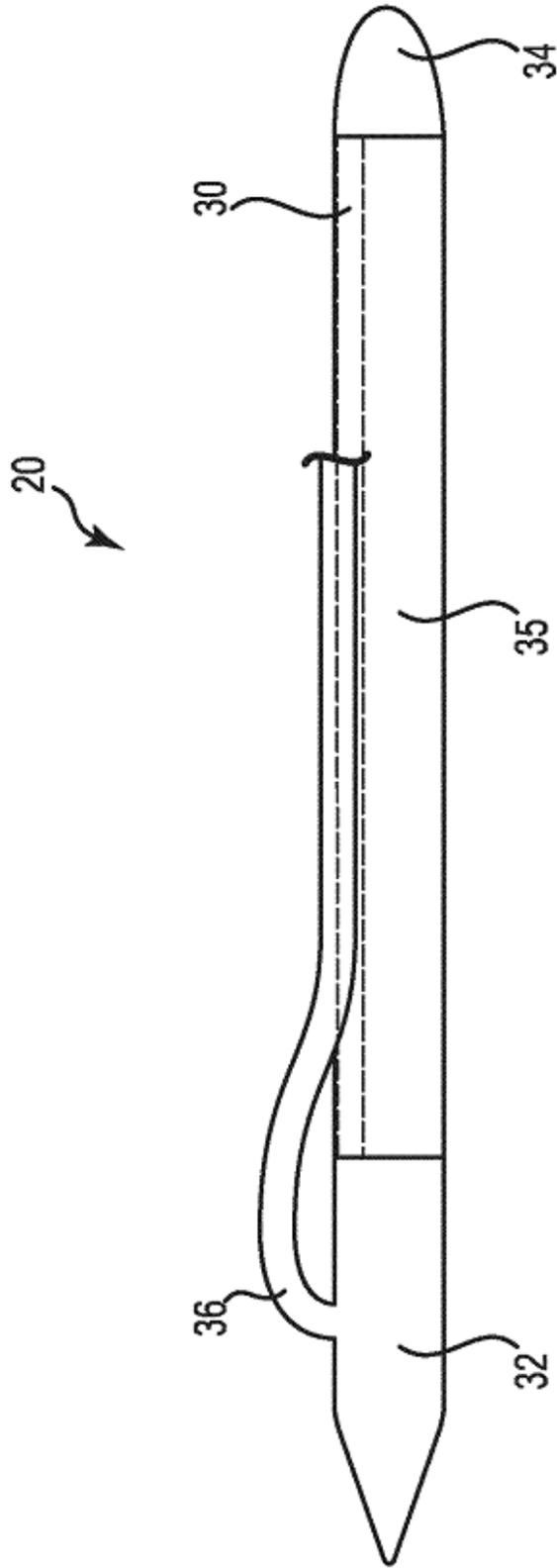
**Fig. 7A**



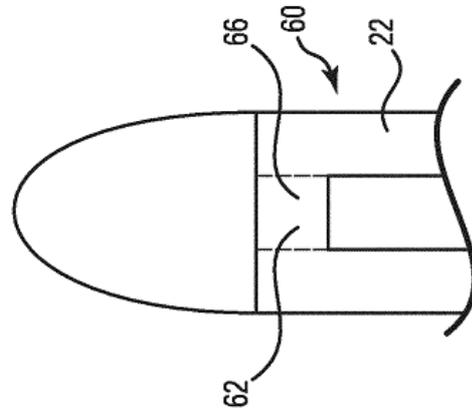
**Fig. 8**



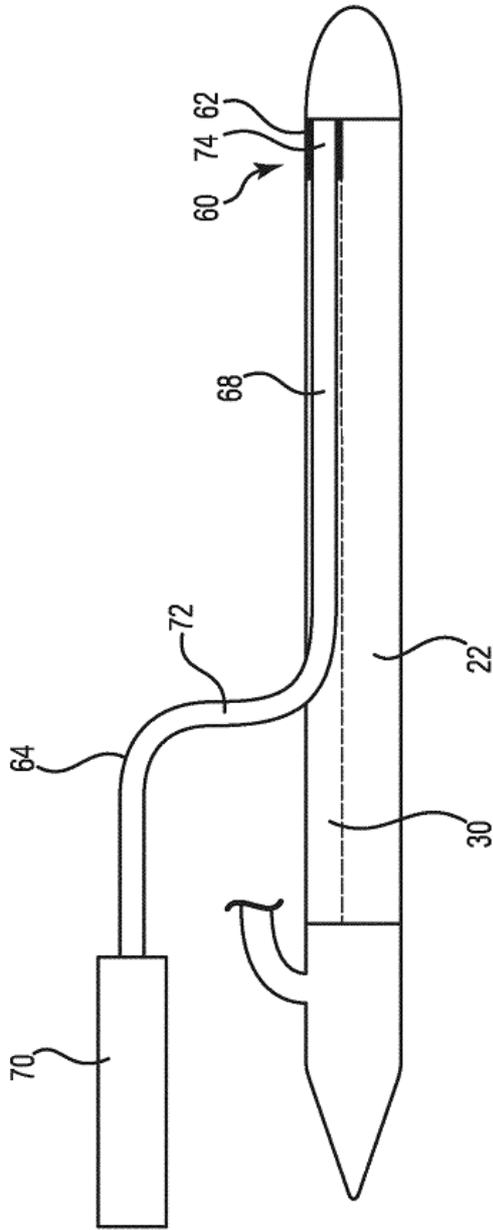
**Fig. 9**



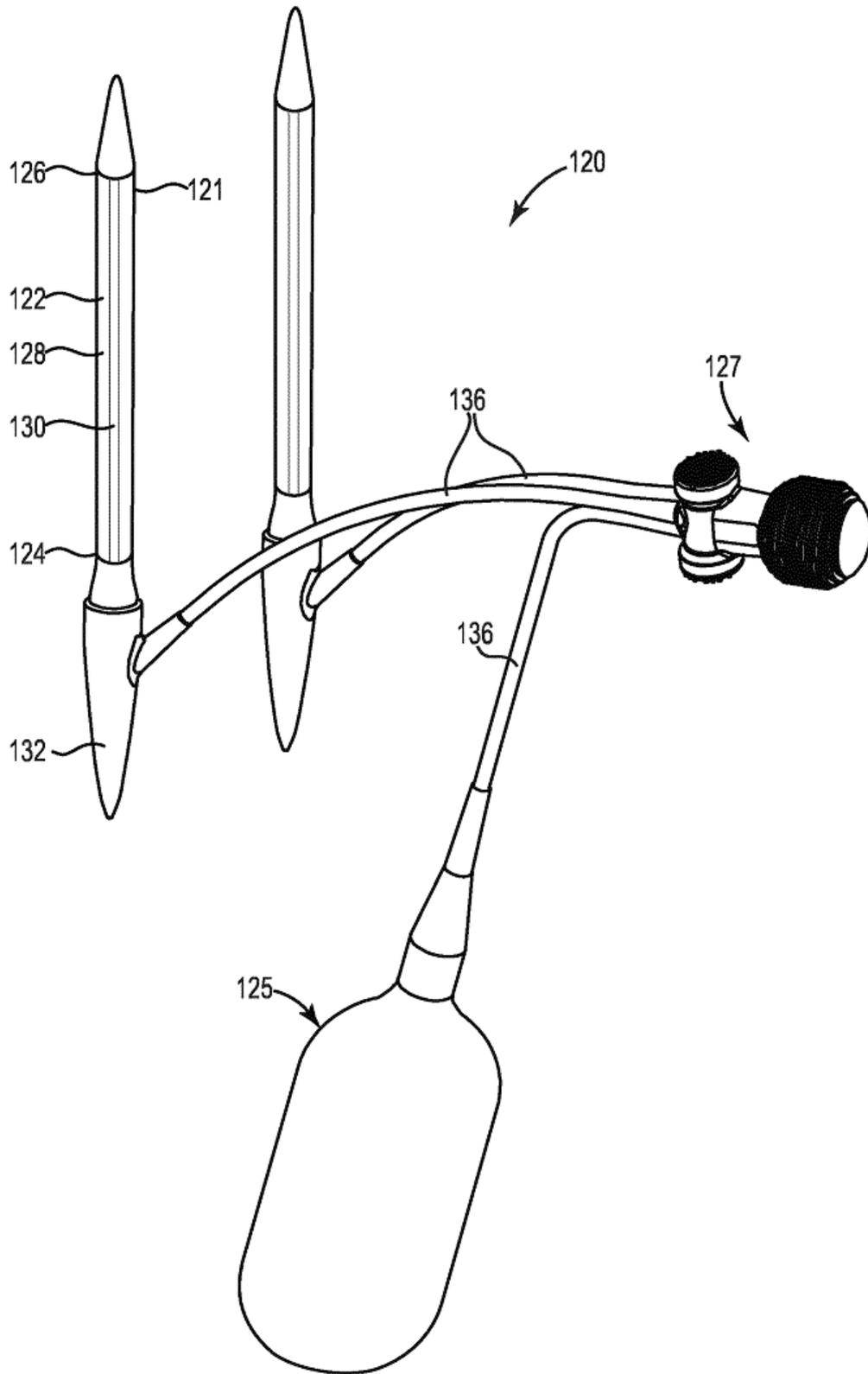
**Fig. 10**



**Fig. 11B**



**Fig. 11A**



**Fig. 12**

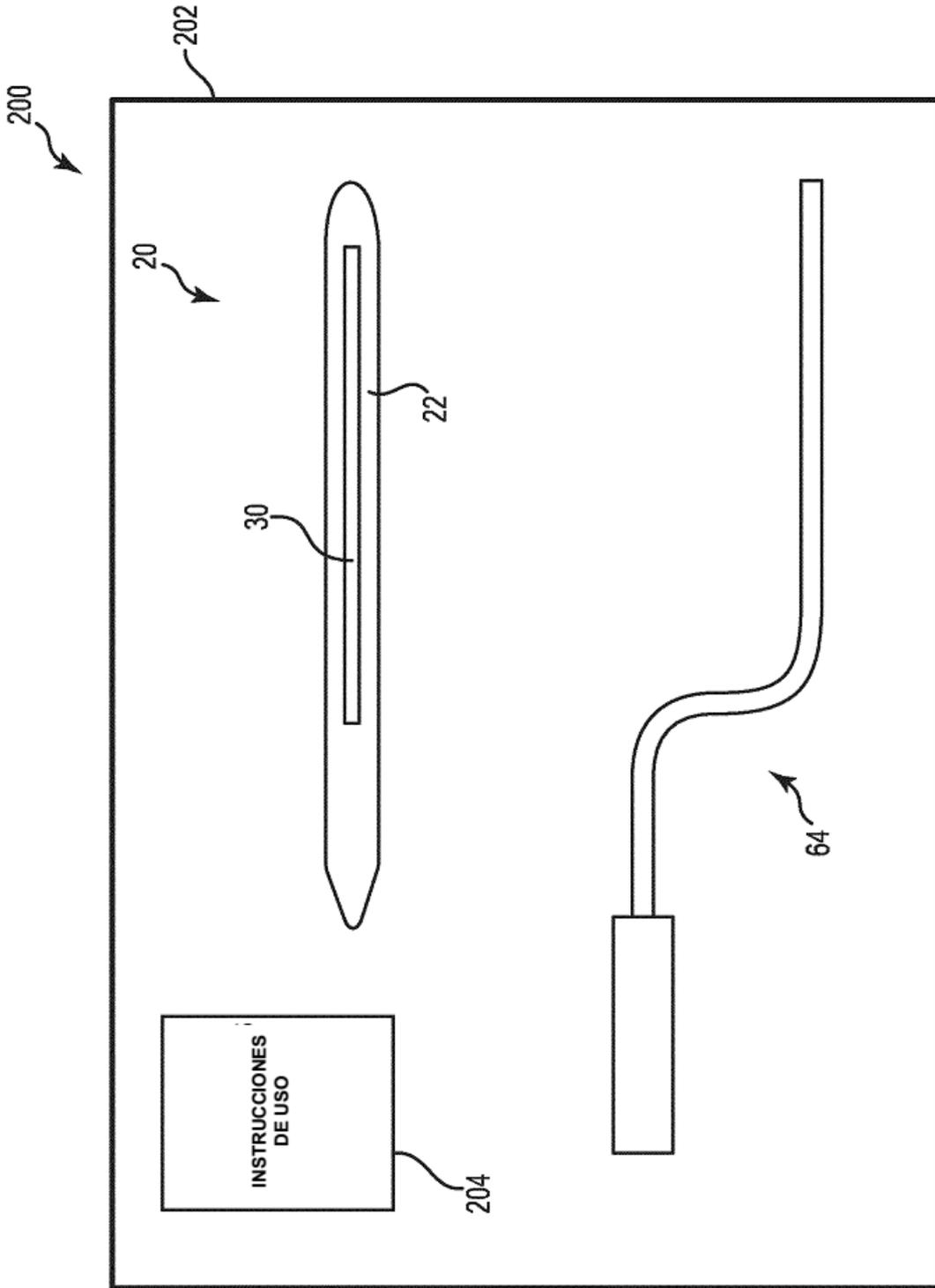
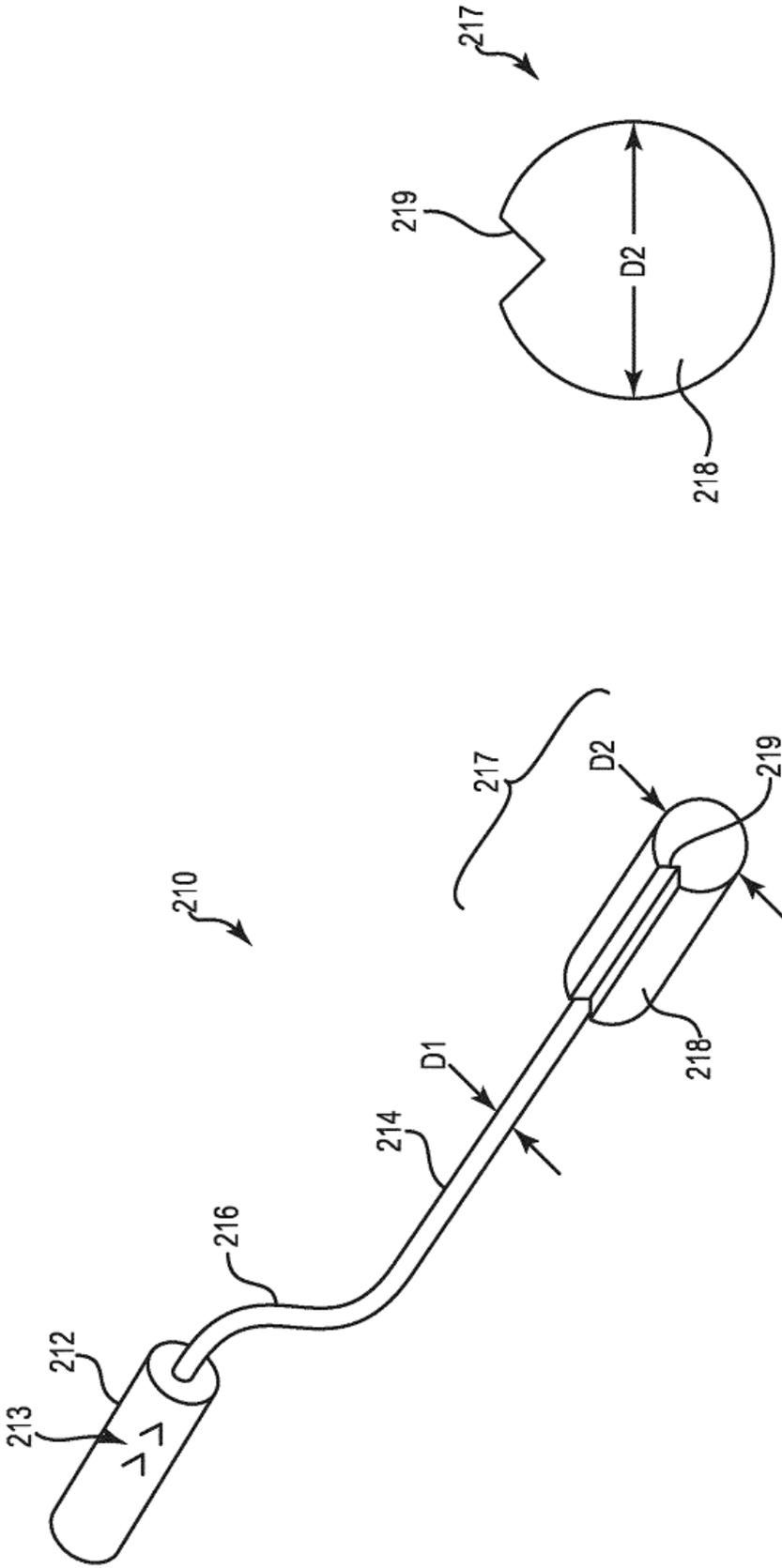
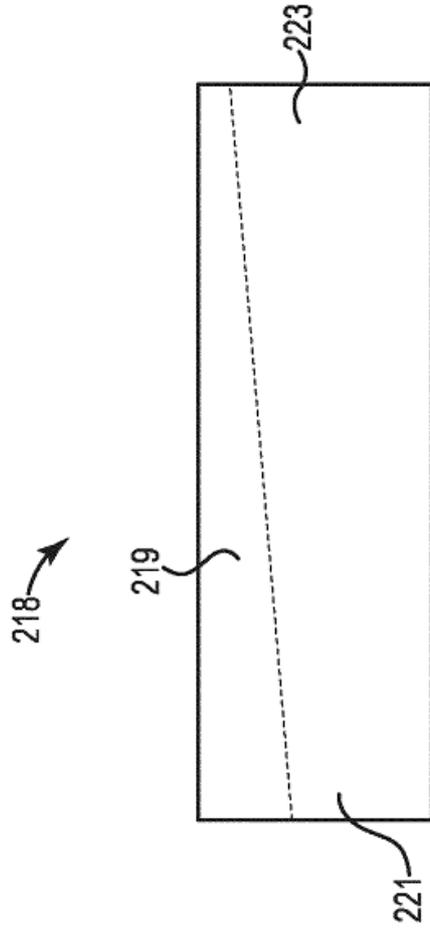
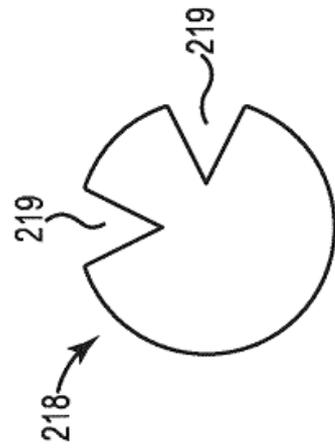
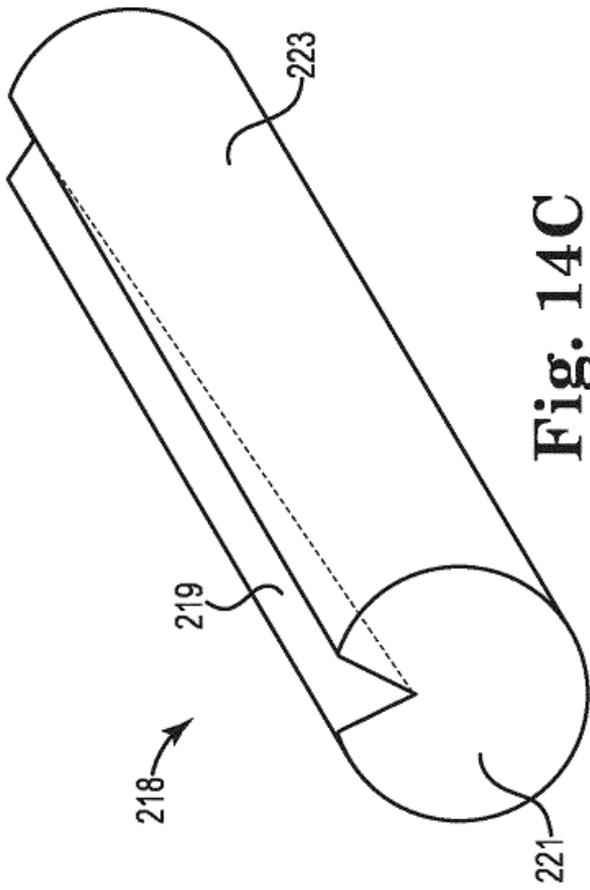


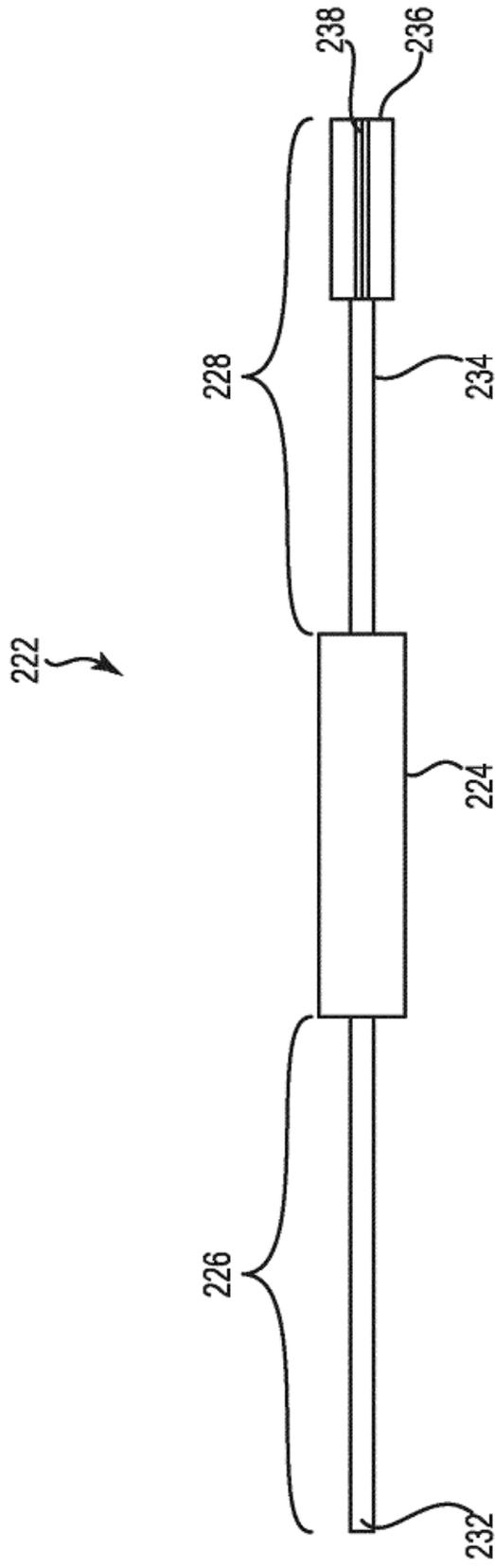
Fig. 13



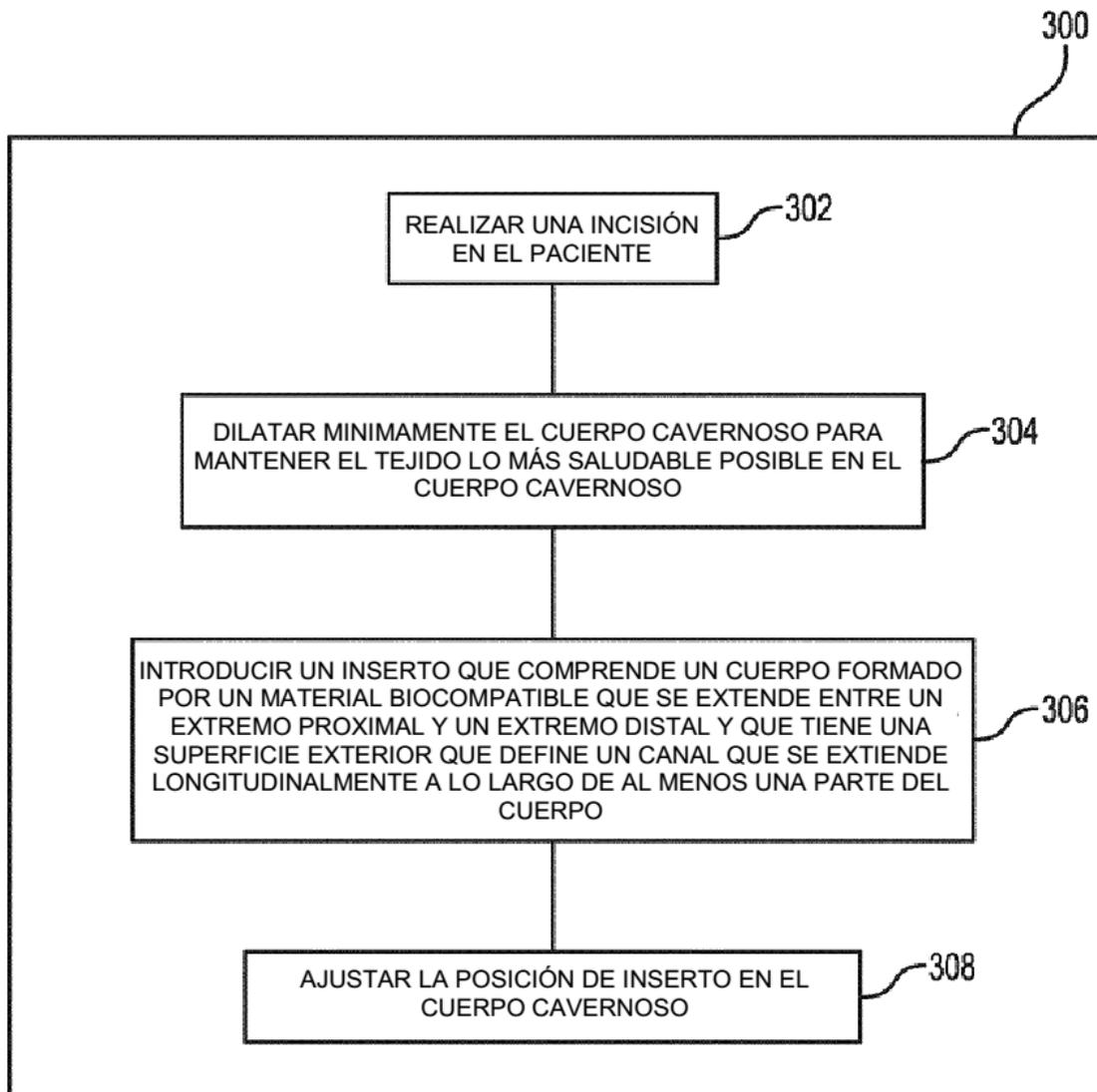
**Fig. 14B**

**Fig. 14A**

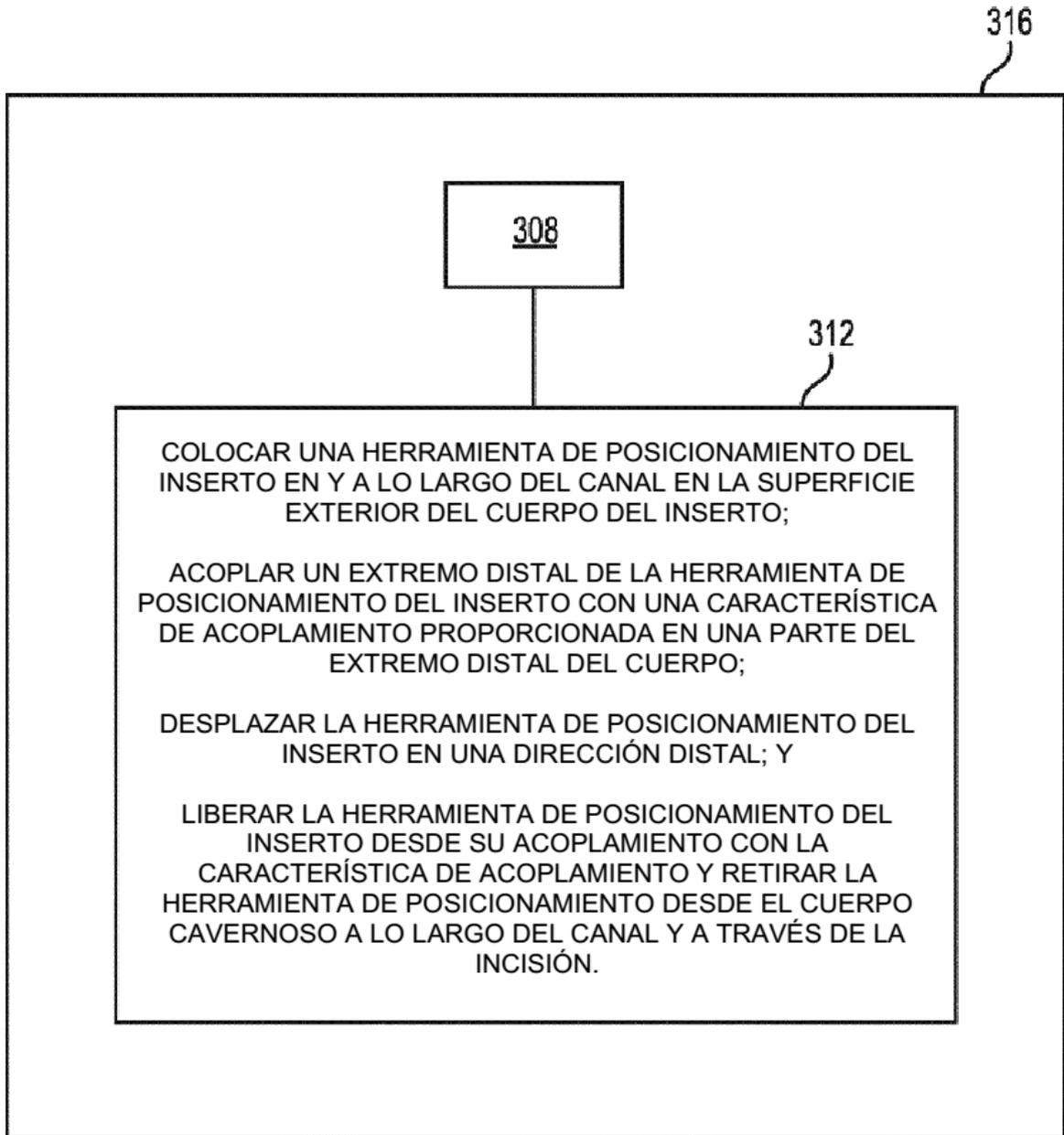




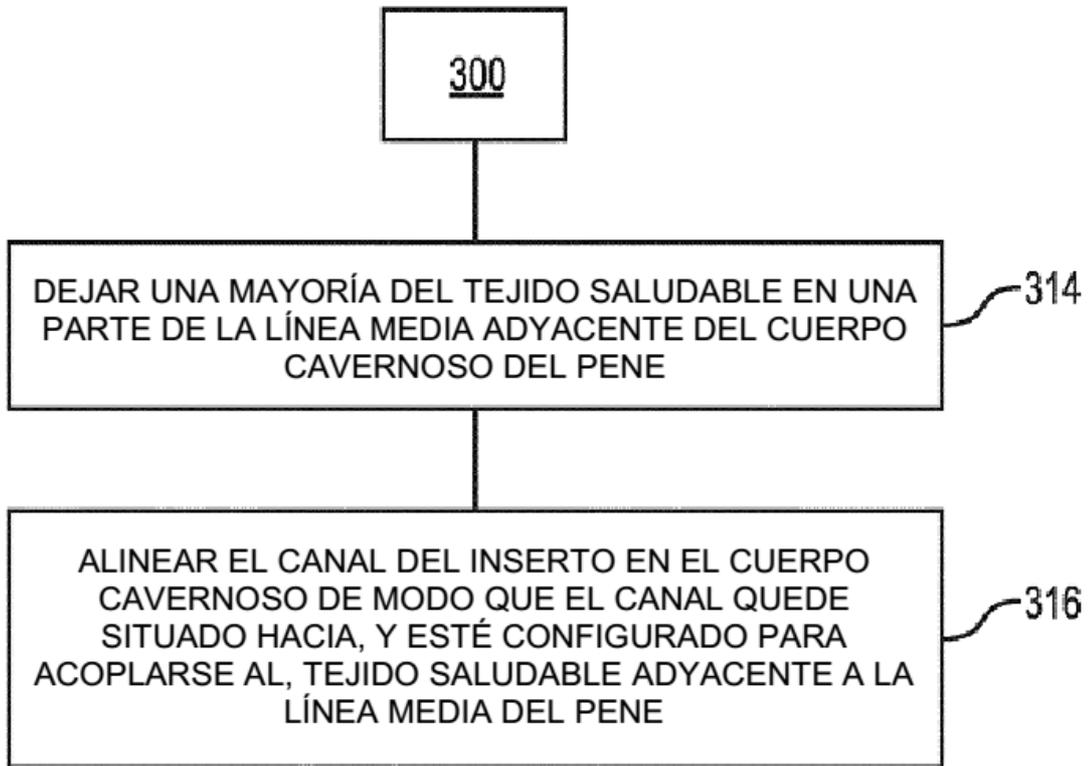
**Fig. 15**



**Fig. 16**



**Fig. 17**



**Fig. 18**