

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 846 877**

51 Int. Cl.:

**A61F 2/26** (2006.01)

**A61B 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2016 E 16187772 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3141220**

54 Título: **Una prótesis de pene con una herramienta de inserción contenida dentro de una vejiga inflable**

30 Prioridad:

**09.09.2015 US 201562215748 P**

**02.10.2015 US 201514873207**

**22.10.2015 DK 201570685**

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

**30.07.2021**

73 Titular/es:

**COLOPLAST A/S (100.0%)**

**Holteham 1**

**3050 Humlebaek, DK**

72 Inventor/es:

**KUBALAK, THOMAS y**

**WOLF, DONALD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 846 877 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**

Una prótesis de pene con una herramienta de inserción contenida dentro de una vejiga inflable

**ANTECEDENTES**

5 El documento US4558693 describe una prótesis de pene que incluye una única varilla flexible, rodeada a lo largo de aproximadamente dos tercios de su longitud por un balón inflable. La combinación de varilla y balón se implanta en el pene. Una parte distal de la varilla flexible está configurada para permitir la penetración vaginal, en caso de que se produzca una fuga del balón inflable.

**RESUMEN**

10 Un aspecto proporciona un implante de pene que tiene una punta proximal que se puede insertar en un pilar del pene, una vejiga inflable que tiene una punta distal que se puede insertar en el glande del pene, con la vejiga inflable sellada a la punta proximal y una herramienta de inserción dispuesta en el vejiga inflable. La herramienta de inserción permanece en la vejiga inflable después de la implantación del implante de pene.

La herramienta de inserción permite al cirujano empujar el implante de pene en el pene sin la utilización de herramientas secundarias, tales como un dispositivo Furlow o una aguja Keith.

15 La herramienta de inserción proporciona al implante de pene suficiente rigidez para permitir que el implante de pene sea insertado en una corporotomía y posteriormente empujado en una dirección distal hacia el glande del pene. En presencia de líquido, por ejemplo, cuando el cirujano infla la vejiga inflable para confirmar la función del dispositivo, o dentro de las 8-24 horas posteriores a la inserción, la herramienta de inserción se ablanda para convertirse en un ocupante de espacio flexible dentro de la vejiga inflable, o se disuelve en una solución con el líquido.

**20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

25 Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una mayor comprensión de las realizaciones y se incorporan y forman parte de esta memoria descriptiva. Los dibujos ilustran realizaciones y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de las realizaciones. Otras realizaciones y muchas de las ventajas que se pretenden de las realizaciones 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. Los números de referencia similares designan partes similares correspondientes.

La Figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de una prótesis de pene que incluye una bomba conectada a dos implantes de pene y un depósito.

30 La Figura 2 es una vista lateral despiezada ordenadamente de uno de los implantes de pene ilustrados en la Figura 1 que incluye una herramienta de inserción, con la herramienta de inserción extraída de la contención desde el interior de una vejiga inflable.

La Figura 3A es una vista en perspectiva y la Figura 3B es una vista en sección transversal de una realización de una herramienta de inserción que incluye un material revestido de gel.

35 La Figura 4 es una vista lateral de la herramienta de inserción ilustrada en las Figuras 3A y 3B contenida dentro de una vejiga inflable del implante de pene.

La Figura 5 es una vista esquemática de uno de los implantes de pene ilustrados en la Figura 1 que muestra la herramienta de inserción que proporciona al implante de pene una mayor resistencia de la columna.

La Figura 6 es una vista en sección transversal del implante de pene ilustrado en la Figura 4 con la herramienta de inserción en forma expandida y ablandada.

40 Las Figuras 7 y 8 son vistas esquemáticas de un procedimiento de implantación para la colocación de los implantes de pene ilustrados en la Figura 1 en un pene.

La Figura 9A es una vista lateral de una realización de una herramienta de inserción extraída de una vejiga inflable de un implante de pene, y la Figura 9B es una vista lateral de la herramienta de inserción ilustrada en la Figura 9A en solución dentro de la vejiga inflable del implante de pene.

45 La Figura 10A es una vista lateral de una realización de una herramienta de inserción fibrosa compactada extraída de una vejiga inflable de un implante de pene, y la Figura 10B es una vista lateral de la herramienta de inserción ilustrada en la Figura 10A en una forma fibrosa expandida dentro de la vejiga inflable del implante de pene.

50 La Figura 11 es una vista lateral despiezada ordenadamente de un ejemplo comparativo de un implante de pene que incluye una varilla maleable extraída de la contención desde el interior de una vejiga inflable que se puede sellar a una punta proximal del implante de pene.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- En la siguiente descripción detallada, se hace referencia a los dibujos adjuntos. Los dibujos forman parte de esta memoria descriptiva e ilustran realizaciones ejemplares para poner en práctica la invención. La terminología direccional, tal como "superior", "inferior", "frontal", "posterior", "delantero", "trasero", etc., se utiliza con referencia a la orientación de las Figuras que se describen. Debido a que los componentes de las realizaciones se pueden posicionar en varias orientaciones, la terminología direccional se utiliza con fines ilustrativos y no es de ninguna manera limitativa. Debe entenderse que se pueden utilizar otras realizaciones y se pueden realizar cambios estructurales o lógicos sin apartarse del alcance de la invención. La descripción detallada describe ejemplos para poner en práctica la invención y no debe interpretarse que limite el alcance de la invención. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.
- 5 Las realizaciones y las características de las diferentes realizaciones ejemplares descritas en esta solicitud, se pueden combinar entre sí ("mezcladas y emparejadas"), a menos que se indique específicamente lo contrario.
- Fin significa último. En relación con un observador, por ejemplo un cirujano, un extremo distal es la ubicación más lejana de una parte distal de una cosa que se describe, mientras que un extremo proximal es la ubicación más cercana de una parte proximal de la cosa que se describe. La parte próxima o adyacente a un extremo es una parte final.
- 15 Una prótesis de pene implantada ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la disfunción eréctil en los hombres. Una prótesis de pene implantada aceptable incluye dos cilindros inflables implantados en el pene, una bomba implantada en el escroto u otro espacio interno del cuerpo, y un depósito de retención de líquido implantado en el abdomen u otro espacio interno del cuerpo, con la bomba conectada a los cilindros y al depósito.
- 20 En un procedimiento de implantación, se hace una incisión en el pene del paciente en una corporotomía para exponer un par de cuerpos cavernosos que están alineados axialmente en una orientación lado a lado dentro del pene. Se emplea un instrumento de corte, tal como una tijera Mayo curvada, para penetrar la fascia del pene y formar una abertura que acceda a cada cuerpo cavernoso. Posteriormente, cada cuerpo cavernoso se dilata (se abre) con una herramienta de dilatación apropiada para formar un rebaje que está dimensionado para recibir uno de los dos cilindros de la prótesis de pene.
- 25 A continuación, se inserta una herramienta (denominada por los médicos quirúrgicos como un introductor "Furlow") en cada cuerpo cavernoso dilatado para medir una longitud del pene distal y proximalmente para determinar la longitud deseada de los cilindros a implantar. Un cilindro de la longitud seleccionada apropiadamente se asegura a una sutura y la sutura se asegura a una aguja (a veces llamada una aguja "Keith"). La aguja Keith está unida al introductor Furlow. Es posible que la aguja Keith se salga del introductor Furlow, por lo que el personal quirúrgico maneja la herramienta con cuidado. El cirujano inserta el introductor Furlow en el cuerpo cavernoso dilatado. El cirujano sujeta el introductor Furlow con una mano y empuja un émbolo (u obturador) del introductor Furlow con la otra mano. Al presionar el émbolo, la aguja sale del introductor, atraviesa el tejido del pene y sale del glande. El cirujano maneja la parte expuesta de la aguja, la retira de la sutura y la desecha. La sutura restante se emplea posteriormente para llevar el cilindro a su lugar dentro del cuerpo cavernoso dilatado.
- 30 El procedimiento descrito anteriormente ha demostrado su eficacia a la hora de implantar prótesis de pene. Sin embargo, los cirujanos apreciarán tener menos piezas para manejar durante el procedimiento. Además, los cirujanos y quienes manejan la aguja de Keith posiblemente agradecerían una herramienta para implantar una prótesis de pene que reduzca o elimine su exposición a la aguja Keith.
- 35 Esta descripción describe varias realizaciones que abordan el problema de la salida de la aguja Keith de una herramienta Furlow durante el procedimiento y el cirujano maneja una variedad de componentes que incluyen una aguja, una sutura y una herramienta Furlow al proporcionar una solución donde se encuentra una herramienta de inserción encerrada dentro del implante de pene para proporcionar una resistencia mecánica de columna eficaz que permite la inserción del implante en el pene sin herramientas, agujas o suturas externas.
- 40 Una realización proporciona una prótesis de pene que tiene una herramienta de inserción contenida dentro de un implante de pene inflable. El implante de pene inflable está dimensionado para su inserción en un cuerpo cavernoso dilatado de un pene e incluye una punta proximal que se puede insertar en el pilar del pene y una vejiga conectada a la punta proximal. La vejiga incluye una punta distal que se puede insertar en el glande del pene. La herramienta de inserción proporciona a la vejiga una resistencia mecánica de columna que es suficiente para la inserción de la vejiga en el cuerpo cavernoso dilatado del pene. La herramienta de inserción permanece y está contenida entre la punta proximal y la vejiga después de la implantación del implante de pene y el cierre de la corporotomía.
- 45 Una resistencia mecánica de columna que es suficiente para la inserción del implante de pene en el cuerpo cavernoso dilatado del pene es una resistencia mecánica de columna que es más fuerte que una resistencia mecánica de columna de la parte de vejiga de un implante de pene. Por ejemplo, un implante de pene inflable está provisto de una vejiga inflable blanda y flexible conectada a una punta proximal. Si bien la punta proximal es más dura y resistente que el resto del implante de pene (para sostener el implante contra la estructura ósea del pilar del pene), el implante tiene una resistencia mecánica de columna asociada con el componente menos fuerte, que es la vejiga. La vejiga blanda y flexible tiene una resistencia mecánica de columna en un intervalo de aproximadamente 1,11 – 3,33 Newton (4 - 12 onzas (aproximadamente un cuarto a aproximadamente tres cuartos de una libra de fuerza)). La vejiga está diseñada para adaptarse cuando se desinfla, de modo que el pene esté naturalmente flácido cuando el implante no está erecto. Una consecuencia de la
- 50
- 55

flexibilidad es que la resistencia mecánica de columna de la vejiga es insuficiente para permitir que la vejiga sea empujada hacia el cuerpo cavernoso dilatado durante la implantación. Por esta razón, la vejiga normalmente se lleva a su posición mediante una aguja Furlow unida a una longitud de sutura. La aguja Furlow perfora el glande del pene y la sutura lleva la vejiga hacia el cuerpo cavernoso dilatado.

- 5 Una resistencia mecánica de columna que es suficiente para la inserción del implante de pene en el cuerpo cavernoso dilatado del pene es una resistencia mecánica de columna de aproximadamente 4,45 Newton (1 libra de fuerza) o más, con un límite superior realista para la resistencia mecánica de columna de aproximadamente 89 Newton (20 libras de fuerza). Una resistencia mecánica de columna útil para el implante de pene proporcionada por la herramienta de inserción está en un intervalo de 4,45 – 44,5 Newton (1-10 libras de fuerza). Si bien la resistencia mecánica de columna puede ser superior a 44,5 Newton (10 libras de fuerza), un cirujano generalmente dejará de empujar con más de 44,5 Newton (10 libras de fuerza) e inspeccionará la cavidad (cuerpos cavernosos en la dirección distal y el pilar dilatado en la dirección proximal) para determinar por qué la resistencia se está cumpliendo.

15 La figura 1 es una vista en perspectiva de una realización de una prótesis 20 de pene que se puede implantar. La prótesis 20 de pene incluye un depósito 22 dimensionado para contener un volumen de líquido, una bomba 24 conectada al depósito 22 y operable para sacar el líquido del depósito 22 y devolverlo al depósito 22, y un par de implantes 26 de pene, donde uno de cada uno de los implantes 26 de pene se puede implantar en el cuerpo en un cuerpo cavernoso de un pene. Cada implante 26 de pene incluye una vejiga 28 unida permanentemente a una punta proximal 30. La vejiga 28 es inflable con el líquido del depósito 22 e incluye una punta distal cerrada 32 que se puede insertar en el glande del pene, y la punta proximal 30 se puede insertar en el pilar del pene e incluye un puerto 34 de tubos que comunica entre la vejiga 28 y la bomba 24. Una herramienta 40 de inserción está contenida dentro de cada implante 26 de pene entre la punta proximal 30 y la vejiga 28.

El depósito 22 se puede unir intraoperativamente a la bomba 24 mediante un tubo 42, y la bomba 24 se puede unir intraoperativamente a cada implante 26 de pene mediante un tubo separado 44.

25 Los componentes (el depósito 22, la bomba 24, los implantes 26 y el tubo 42, 44) de la prótesis 20 de pene se proporcionan generalmente sin montar en un juego de piezas. Los componentes se montan inmediatamente antes de la cirugía, o intraoperativamente, según lo determine el cirujano. Por ejemplo, cada uno de las longitudes de tubo 42, 44 tiene una parte que está unida al depósito 22 y una parte que está unida a los implantes 26, respectivamente, y una parte que está asegurada a la bomba 24. Las longitudes de los tubos se conectan intraoperativamente con alguna forma de conector de tubos útil con implantes quirúrgicos. Los componentes de la prótesis 20 de pene se ilustran en una configuración montada en la Figura 1.

35 El depósito 22 está dimensionado para su implantación dentro del cuerpo humano, por ejemplo dentro del abdomen. El depósito 22 está dimensionado para retener un volumen de líquido útil para inflar las vejigas inflables 28, por ejemplo, con un volumen en un intervalo de 50-350 cc. Un tamaño útil del depósito 22 contiene aproximadamente 200 ml de líquido. El líquido es de base acuosa. Durante algunos procedimientos, el líquido es agua y durante otros procedimientos, el líquido es solución salina, según la preferencia del cirujano. Los materiales adecuados para fabricar el depósito 22 incluyen silicona, polímeros tales como uretanos, una mezcla de polímeros con uretano, copolímeros de uretano o similares. En un proceso de fabricación ejemplar, uno de los materiales adecuados identificados anteriormente se moldea en una forma de recipiente apropiada para su implantación en el espacio de Retzius o en el abdomen.

40 La bomba 24 incluye un bulbo 50 de bomba conectado a un alojamiento 52 de bomba. El bulbo 50 de bomba es flexible y está configurado para que el usuario de la prótesis 20 lo apriete repetidamente para mover líquido dentro y fuera de los implantes 26. El alojamiento 52 de bomba contiene la válvula que funciona para permitir un flujo unidireccional de líquido desde el depósito 22 a las vejigas inflables 28 en respuesta a una presión del bulbo 50 de bomba, y un flujo unidireccional de líquido fuera de las vejigas inflables 28 de regreso al depósito 22 en respuesta a un toque del botón 54 de desinflado.

45 Los implantes 26 de pene están dimensionados para implantarse en el pene. Cada uno de los implantes 26 de pene incluye una vejiga inflable 28 que está sellada o unida a la punta proximal 30. Las vejigas inflables 28 están fabricadas de material configurado para ser flexible cuando se desinfla para proporcionar al pene un estado flácido natural y expandirse cuando se infla con líquido para proporcionar al pene un estado erecto. El material adecuado para fabricar las vejigas inflables 28 incluye silicona, polímeros tales como uretanos, una mezcla de polímeros con uretano, copolímeros de uretano o similares. Los implantes 26 de pene adecuados están disponibles en Coloplast Corp., Minneapolis, Minnesota.

50 En una realización, la punta proximal 30 tiene un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A y la punta distal 32 es más blanda que la punta proximal 30 y tiene un durómetro en un intervalo de 0 Shore A a 39 Shore A. La punta proximal 30 está formada por un material endurecido adaptado para apoyarse contra el pilar óseo del pene dentro de la pelvis. La punta distal blanda 32 se implanta en el glande del pene y es flexible y maleable para proporcionar al usuario una punta de pene de sensación natural. El implante 26 de pene elimina la utilización de la aguja Keith y, por lo tanto, elimina el orificio formado en la punta distal. Los dispositivos anteriores que tienen un orificio en la punta distal para acomodar la sutura que tira de la aguja Keith están asociados con una punta distal más dura que posiblemente podría ser una sensación menos natural para el usuario. El implante 26 de pene permite crear la forma deseada y mejorada de la punta distal 32 y se caracteriza por la ausencia de un orificio de arrastre de sutura y es notablemente más blanda que la punta distal de los dispositivos anteriores.

La Figura 2 es una vista lateral despiezada ordenadamente de uno de los implantes 26 de pene. El implante 26 de pene se ilustra antes del montaje con la herramienta 40 de inserción extraída de la vejiga inflable 28.

La vejiga inflable 28 es una funda similar a un balón de paredes delgadas hecha de un polímero blando. La punta distal 32 se cierra herméticamente. La vejiga inflable 28 se fabrica de forma adecuada en un proceso de moldeo u otro proceso para fabricar un grosor de pared delgado y sustancialmente uniforme que forma una cavidad interna. El estilo de implante de pene que se implanta con una aguja Keith y un dispositivo Furlow tiene una punta distal reforzada/endurecida que permite llevar el implante a su lugar mediante una sutura que se inserta a través de un orificio en la punta distal del implante. Tal punta distal reforzada tiene potencialmente una configuración antinaturalmente dura que puede sentirse fría o potencialmente "antinatural" cuando se implanta en un pene. Por el contrario, la vejiga inflable 28 se puede fabricar para incluir un grosor de pared uniforme de tal manera que la punta distal 32 sea uniformemente delgada, más flexible y posiblemente de sensación más natural que un implante con una punta reforzada.

La punta proximal 30 incluye una parte proximal 60 ubicada entre un extremo 62 y un colector 64. La parte proximal 60 está formada generalmente de un polímero sólido que se selecciona para tener una propiedad de dureza caracterizada por un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A. La dureza de la parte proximal 60 permite que la punta proximal 30 proporcione un base sólida para el implante 26 cuando se coloca contra el pilar del pene.

El tubo 44 se comunica con un canal 65 de acceso de líquido formado en la punta proximal 30. El canal 65 de acceso de líquido se comunica con la vejiga inflable 28 cuando la vejiga inflable 28 está sellada a la punta proximal 30.

Tras el montaje, la herramienta 40 de inserción se inserta en una abertura 66 de la vejiga inflable 28. La vejiga inflable 28 con la herramienta 40 de inserción contenida en el interior se sella contra el colector 64 de la punta proximal 30, por ejemplo a través de la utilización de un sellador adhesivo. También son aceptables otros enfoques para unir permanentemente la vejiga inflable 28 a la punta proximal 30.

Cuando se monta el implante 26 de pene, inyectar un líquido acuoso a través del tubo 44 aumenta la presión en la vejiga inflable 28 y hace que la vejiga inflable 28 se vuelva firme, lo que está asociado con una erección formada por el implante 26 de pene.

La herramienta 40 de inserción se coloca dentro de la vejiga inflable 28 para proporcionar al implante 26 de pene una mayor resistencia mecánica de columna. La resistencia mecánica de columna aumentada es útil para permitir que el cirujano empuje el implante 26 de pene montado en un cuerpo cavernoso dilatado del pene. Es deseable que el implante 26 de pene tenga una resistencia mecánica de columna suficiente para permitir que el cirujano empuje el implante 26 dentro del pene durante un procedimiento de implantación. Sin embargo, también es deseable que la resistencia mecánica de columna aumentada asociada con el implante 26 de pene se pueda retirar o reducir de otro modo para permitir que el implante 26 ocupe un estado de pene flácido natural. Las realizaciones proporcionan ejemplos de herramientas de inserción que tienen una resistencia mecánica de columna suficiente para permitir que el cirujano inserte el cilindro en un cuerpo cavernoso durante un procedimiento de implantación, donde la herramienta de inserción está configurada para disolverse o disociarse o perder su resistencia mecánica de columna en aproximadamente 60 – 120 minutos, preferiblemente 30 – 60 minutos después de la implantación o exposición a un líquido acuoso. Esto permite una herramienta de inserción rígida durante la inserción y una herramienta de inserción blanda minutos después de la implantación.

La herramienta 40 de inserción se fabrica a partir de un material que se disuelve en presencia de un líquido acuoso como agua o solución salina. Una de tales herramientas 40 de inserción se puede disolver en agua que tiene una temperatura en un intervalo de 21,1 – 37,8 grados Celsius (70 – 100 grados Fahrenheit).

En una realización, la herramienta 40 de inserción es una espuma deshidratada. La espuma deshidratada se compacta para minimizar el espaciado de huecos en la estructura de espuma de manera que proporcione a la herramienta 40 de inserción una dureza seleccionada para proporcionar al implante 26 una resistencia mecánica de columna adecuada para empujar el implante 26 hacia un cuerpo cavernoso dilatado. Tras entrar en contacto con un líquido acuoso, la herramienta 40 de espuma se ablanda y la resistencia mecánica de columna se reduce a menos de 4,45 Newton (1 libra de fuerza).

En una realización, la herramienta 40 de inserción incluye carbonato de calcio. Por ejemplo, una herramienta de inserción adecuada se fabrica como una columna de cal formada de carbonato de calcio. La columna de cal tiene una dureza de una resistencia mecánica de columna adecuadamente aceptable. Además, la columna de cal se disociará o se romperá en presencia de agua para formar una dispersión de cal en agua. Podría ser menos deseable tener una suspensión de la herramienta de inserción disociada dentro de la vejiga 28 ya que esto podría afectar a las válvulas dentro de la bomba 24 (Figura 1).

En una realización, la herramienta 40 de inserción se fabrica como un cilindro de almidón, polisacáridos, derivados de polisacáridos, azúcar, azúcares simples, fructosa o derivados de fructosa, formas modificadas de almidón o formas modificadas de almidón y celulosa. Las herramientas de inserción fabricadas a partir de tales materiales se disolverán cuando se expongan al agua. De este modo, la herramienta de inserción entra en solución y sería imperceptible para el usuario.

En una realización, la herramienta 40 de inserción se fabrica a partir de un material de fibra compactada que se asocia con una resistencia mecánica de columna aumentada para el implante 26 hasta que la fibra compactada se ablanda por exposición al agua. La fibra ablandada estaría contenida en la vejiga 28 y sería imperceptible, o casi, para el usuario.

5 En una realización, la herramienta 40 de inserción se fabrica a partir de poliuretano hidrófilo para proporcionar una forma sólida que está asociada con una resistencia mecánica de columna aumentada para el implante 26. Tras entrar en contacto con un líquido acuoso, el poliuretano hidrófilo se ablanda para proporcionar al implante 26 flacidez. El poliuretano hidrófilo ablandado estaría contenido en la vejiga 28 y sería imperceptible, o casi, para el usuario.

10 En una realización, la herramienta 40 de inserción se proporciona como un material de espuma flexible y elástico que está revestido con un gel. El gel se endurece alrededor de la espuma para proporcionar al implante 26 una resistencia mecánica de columna aumentada hasta que el gel se introduce en agua, momento en el que el gel entre en la solución y permite que todo el material sea blando y flexible. La espuma blanda y flexible estaría contenida en la vejiga 28 y sería imperceptible, o casi, para el usuario.

15 En un ejemplo comparativo, una herramienta 40 de inserción es un implante de pene maleable similar al implante de pene maleable Genesis® disponible en Coloplast Corp., Minneapolis Minnesota. Una forma maleable de la herramienta 40 de inserción proporcionaría al usuario todas las ventajas de un implante de pene maleable (rigidez y espontaneidad), además de las ventajas de un implante de pene inflable (circunferencia y sensación natural).

20 La Figura 3A es una vista en perspectiva y la Figura 3B es una vista en sección transversal de una realización de la herramienta 40 de inserción, y la Figura 4 es una vista lateral de la herramienta 40 de inserción contenida dentro de la vejiga inflable 28. La herramienta 40 de inserción incluye un núcleo 70 y un gel 72 revestido sobre el núcleo 70. El núcleo 70 funciona para ocupar un volumen de la vejiga inflable 28. El núcleo 70 está configurado para permitir que el implante 26, cuando se implanta, tenga una conformación flácida blanda y natural. El gel 72 se reviste sobre el núcleo 70 y se solidifica, lo que proporciona a la herramienta 40 de inserción una resistencia mecánica de columna que es adecuada para permitir que el implante 26 sea empujado hacia un cuerpo cavernoso dilatado del pene. En una realización, el gel 72 se reviste sobre una superficie exterior del núcleo 70 y una superficie interior 72 de la herramienta no se reviste con gel 72. La superficie interior 72 no revestida permite que una superficie interior 74 del núcleo 70 absorba agua. De esta manera, el gel 72 se expone a un líquido acuoso tanto en su superficie interior como en su superficie exterior cuando la vejiga inflable 28 se infla con líquido. El gel 72 está configurado para disolverse en el líquido acuoso. El gel 72 entre en la solución, dejando el núcleo blando 70 dentro de la vejiga 28 para proporcionar al pene una conformación flácida aceptable.

30 El gel 72 se formula a partir de una solución acuosa de un agente gelificante. Los agentes gelificantes adecuados incluyen proteína animal, colágeno, polisacáridos vegetales o sus derivados como carragenano, o formas modificadas de almidón y celulosa. El agente gelificante puede incluir aditivos como plastificantes, glicerina, sorbitol, agentes colorantes, conservantes o lubricantes. El agente gelificante se reviste sobre el núcleo 70 y se deja endurecer. El núcleo 70 revestido con el gel endurecido 72 tiene una mayor resistencia mecánica de columna sobre el núcleo 70 solo, y una resistencia mecánica de columna aumentada sobre un implante de pene sin la herramienta 40 de inserción.

35 La Figura 5 es una vista esquemática de la herramienta 40 de inserción que proporciona al implante 26 una resistencia mecánica de columna aumentada. El implante 26 se inserta entre arietes opuestos de un dispositivo de prueba. Se aplica una fuerza F a uno de los arietes móviles para aplicar una fuerza axial al implante 26. Sin la herramienta 40 de inserción, un implante de pene soportará una fuerza F de columna de menos de 4,45 Newton (1 libra) antes de pandearse bajo carga. Con la herramienta 40 de inserción, el implante 26 es proporcionado con una resistencia mecánica de columna efectiva, que es una resistencia mecánica de columna superior a 4,45 Newton (1 libra de fuerza), con un ejemplo práctico del implante 26 que tiene un intervalo de resistencia mecánica de columna de 4,45 – 89 Newton (1 – 20 libras de fuerza). Una resistencia mecánica de columna efectiva adecuada para el implante 26 provisto de la herramienta 40 de inserción es una resistencia mecánica de columna efectiva en un intervalo de 5,56 – 44,5 Newton (1,25 – 10 libras de fuerza).

45 En una realización, la herramienta 40 de inserción tiene un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A antes de la exposición a un líquido acuoso.

50 La Figura 6 es una vista en sección transversal de la herramienta 40 de inserción dentro de la vejiga inflable 28 y en presencia de un líquido acuoso. Cuando se implanta, el depósito 22 (Figura 1) proporciona una fuente de líquido al implante 26 a través del tubo 44. El líquido acuoso fluye a través del canal 65 de acceso de líquido de la punta proximal 30 y entra en la vejiga inflable 28. El líquido entra en contacto con la herramienta 40 de inserción, lo que hace que el gel 72 (Figura 3B) revestido en el núcleo 70 entre en la solución. El núcleo 70 se expande y está algo constreñido por la vejiga inflable 28, de tal manera que la superficie interior 74 del núcleo anular se expande y colapsa a lo largo de una línea. El núcleo 70 es blando y elástico y llena la vejiga inflable 28 cuando el líquido infla la vejiga 28. Por tanto, el núcleo 70 proporciona al implante 26 una configuración de ahorro de líquido que requiere menos líquido que un implante estándar para lograr la misma cantidad de erección/inflado. La herramienta 40 permite que el líquido acuoso salga de la vejiga inflable 28 para permitir que el implante 26 asuma una configuración flácida.

La Figura 7 y la Figura 8 son vistas esquemáticas de un procedimiento de implantación para el implante 26 de pene.

El área 100 de la ingle del paciente se afeita, se limpia y se prepara adecuadamente con una solución quirúrgica antes de cubrirla con un paño estéril como se indica en los procedimientos del proveedor de atención médica. Un dispositivo 102 de

retracción, tal como los disponibles en Lone Star Medical Products de Stafford, TX, se coloca alrededor del pene P si así lo desea el cirujano para establecer el campo quirúrgico. Se inserta un catéter 103 en la uretra U desde el extremo distal 104 del pene P. El pene P se reclina contra el torso y se hace una incisión para exponer los cuerpos cavernosos (C1 y C2).

5 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 Sc del paciente.

10 Como ejemplo del enfoque escrotal transversal, el cirujano realiza una incisión transversal de 2-3 cm a través del tejido subcutáneo del rafe medio del escroto superior Sc y disecciona hacia abajo a través de la fascia de Darto y la fascia de Buck para exponer la túnica albugínea del pene P. A continuación, cada cuerpo cavernoso C1 y C2 se expone en una corporotomía donde se forma una pequeña incisión (aproximadamente 1,5 cm) para permitir al cirujano acceder y posteriormente dilatar los cuerpos cavernosos C1 y C2.

15 El cirujano típicamente insertará unas tijeras de punta roma u otra herramienta alargada para separar una parte del material esponjoso para abrir un camino para la dilatación y medición del cuerpo cavernoso C1, C2. Después de una dilatación adecuada, el cirujano mide la longitud de los cuerpos cavernosos para determinar el tamaño adecuado para el implante 26 de pene. En un enfoque, el cirujano asegura que el implante 26 de pene de tamaño apropiado ha sido seleccionado midiendo la longitud proximal y distal de cada cuerpo cavernoso C1 y C2. Por ejemplo, se inserta una regla en uno de los cuerpos cavernosos C1 o C2 hacia adelante en el pene distal hacia el glande del pene, la medición distal se registra leyendo la regla y la regla se inserta en los mismos cuerpos cavernosos C1 o C2 hacia atrás en el pene proximal hacia el pilar del pene para registrar la longitud proximal de los cuerpos leyendo la regla. Las mediciones distal y proximal se realizarían típicamente en referencia a un "puntada de apoyo" colocado temporalmente en la incisión. La suma de las mediciones distal y proximal representa la longitud de ese cuerpo cavernoso, y esta información se emplea para seleccionar un tamaño del implante 26 de pene. Este procedimiento se repite para el otro cuerpo cavernoso C1 o C2 para asegurar que se ha seleccionado el implante 26 de pene de tamaño apropiado para los cuerpos acompañantes.

25 El cirujano sostiene uno de los implantes 26 de pene entre los dedos y el pulgar e inserta el implante 26 de pene en el cuerpo cavernoso C1. La herramienta 40 de inserción que está contenida dentro de la vejiga inflable 28 proporciona al implante 26 de pene una resistencia mecánica de columna que es suficiente para permitir que el cirujano empuje el implante 26 de pene en una dirección distal hacia el extremo distal 104 del pene. El cirujano típicamente infundiría el implante 26 de pene con un volumen de líquido acuoso para asegurar que el implante 26 esté funcionando de manera apropiada. Cuando se infunde con solución salina, por ejemplo, la herramienta 40 de inserción se ablanda, se disuelve, se disocia o se vuelve flexible de otro modo perdiendo su resistencia mecánica de columna después de la implantación. Posteriormente, el cirujano coloca el extremo proximal 30 del implante 26 en el pilar del pene.

Se realiza un procedimiento de implantación similar cuando el segundo implante 26 de pene se inserta en el segundo cuerpo cavernoso C2.

35 El cirujano conecta el tubo entre el depósito 22, la bomba 24 y los implantes 26 (véase la Figura 1) y confirma que la prótesis 20 de pene está funcionando de manera apropiada. Se cierra la incisión. No se ha empleado ninguna aguja Keith y no se utilizó sutura de arrastre para colocar el implante 26 en el pene.

40 Ejemplos adecuados de herramientas de inserción que están contenidas dentro de la vejiga inflable 28 incluyen herramientas que se disuelven en presencia de agua, herramientas que pasan de una forma sólida a una forma no sólida en presencia de agua, fibras compactadas que se relajan en presencia de agua, herramientas de inserción de sólidos que son inertes en presencia de agua pero que son altamente maleables, y materiales revestidos de gel que tienen propiedades duales de alta resistencia mecánica de columna y blandura cuando se exponen al agua.

La Figura 9A es una vista lateral de una realización de una herramienta 140 de inserción extraída de la vejiga inflable 28 de un implante de pene, y la Figura 9B es una vista lateral de la herramienta 140 de inserción después de haber entrado en la solución dentro de la vejiga del implante de pene.

45 En una realización, la herramienta 140 de inserción se fabrica como un cilindro sólido formado a partir de almidón, polisacáridos, derivados de polisacáridos o formas modificadas de almidón y celulosa. La herramienta 140 de inserción tiene una resistencia mecánica de columna en un intervalo de 4,45 – 53,4 Newton (1 - 12 libras) en la forma sólida. La herramienta 140 de inserción en su forma sólida proporciona al implante de pene una resistencia mecánica de columna suficiente para permitir que el cirujano empuje el implante en un cuerpo cavernoso dilatado.

50 En una realización, la herramienta 140 de inserción se fabrica como un cilindro sólido formado a partir de poliuretano hidrófilo que se ablanda en presencia de un líquido acuoso.

55 La herramienta 140 de inserción está configurada para pasar de la forma sólida con una resistencia mecánica de columna superior a 4,45 Newton (1 libra de fuerza) a una solución con poca o ninguna resistencia mecánica de columna cuando se expone a un líquido acuoso. En una realización, la herramienta 140 de inserción se fabrica a partir de un material que se disuelve en presencia de agua que está a la temperatura interna del cuerpo humano o cerca de ella. Si bien la temperatura corporal interna generalmente se considera que es de 37 grados Celsius (98,6 grados Fahrenheit), las extremidades generalmente tienen una temperatura de menos de 37 grados Celsius (98,6 grados Fahrenheit). En un ejemplo, la

herramienta 140 de inserción se puede disolver en agua que tiene una temperatura en un intervalo de 21,1 – 37,8 grados Celsius (70 – 100 grados Fahrenheit).

5 La Figura 9B ilustra la herramienta 140 de inserción contenida dentro de la vejiga inflable 28 después de que se haya introducido líquido acuoso en el implante de pene. El cirujano ha implantado el implante de pene en el cuerpo cavernoso dilatado. La herramienta 140 de inserción ha entrado en la solución, para permitir que la vejiga inflable 28 esté flácida cuando se desinfla para proporcionar al usuario una sensación de pene natural.

La Figura 10A es una vista lateral de una realización de una herramienta 240 de inserción fibrosa compactada extraída de una vejiga inflable de un implante de pene, y la Figura 10B es una vista lateral de la herramienta 240 de inserción en una forma fibrosa expandida dentro de la vejiga inflable 28.

10 La herramienta 240 de inserción se forma a partir de un conjunto de fibras en una forma cilíndrica. Por ejemplo, un conjunto de fibras naturales o sintéticas se compacta en un molde para formar una forma cilíndrica dimensionada para encajar dentro de la vejiga inflable 28. Las fibras naturales adecuadas incluyen fibras de algodón o similares, y las fibras sintéticas adecuadas incluyen fibras de poliéster, fibras de polipropileno o fibras de nailon. En una realización, se aplica aglutinante acuoso a las fibras para sujetar y mantener las fibras en un estado compactado. En presencia de líquido acuoso, el aglutinante acuoso se disuelve para permitir que las fibras compactadas se expandan para llenar el espacio de la vejiga inflable 28. Cuando se monta, la herramienta 240 de inserción actúa como un inserto que ahorra fluido dentro del implante 26 y, por lo tanto, el tamaño del depósito 22 (Figura 1) se puede reducir ventajosamente.

15 La Figura 10B ilustra la herramienta 240 de inserción contenida dentro de la vejiga inflable 28 después de que se haya introducido líquido acuoso en el implante de pene. En presencia de líquido acuoso, el aglutinante se disuelve para permitir que las fibras se expandan para llenar el volumen interno de la vejiga inflable 28. Cuando el implante de pene se infla con líquido acuoso, las fibras de la herramienta 240 de inserción ocupan una parte del volumen de la vejiga inflable 28, lo que permite que se mueva menos volumen desde el depósito 22 (Figura 1) para lograr el inflado completo del implante 26 de pene. Este enfoque se considera un enfoque de ahorro de líquido que permite la utilización de un depósito más pequeño que es adecuado para implantarse entre la piel y la musculatura del abdomen.

20 La Figura 11 es una vista lateral despiezada ordenadamente de un ejemplo comparativo de un implante de pene que incluye una herramienta 340 de inserción proporcionada por una varilla maleable que está dimensionada para estar contenida dentro de la vejiga inflable 28 de un implante de pene.

25 La herramienta 340 de inserción de varilla maleable incluye un árbol 342 de elastómero formado alrededor de un núcleo 346 de alambre, con una bobina 344 de alambre de plata enrollada alrededor del núcleo 346 de alambre. En un ejemplo, el árbol 342 es un árbol de elastómero de silicona y el núcleo 346 de alambre es un núcleo de alambre de plata. En un ejemplo, una parte de la bobina 344 y el núcleo 346 se envuelven en un polímero 348 tal como uretano para proporcionar una sección proximal de la herramienta 340 de inserción con una rigidez mayor que la presente en una sección distal. Alternativamente, una parte de la herramienta 340 de inserción se envuelve en un polímero tal como un poliéster o un tereftalato de polietileno. En un ejemplo, ambas partes de la bobina 344 y el núcleo 346 están sobremoldeadas con una goma de silicona para formar un cuerpo 350 de la herramienta 340 de inserción.

30 La herramienta 340 de inserción proporciona al implante la resistencia mecánica de columna relativamente alta que es suficiente para permitir que el implante sea empujado hacia un cuerpo cavernoso dilatado y ayuda a mantener una erección. Además, la herramienta 340 de inserción, cuando está contenida dentro de la vejiga inflable 28, tiene un alto grado de flexibilidad proporcionado por la bobina 344 y el núcleo 346, que es útil cuando el implante está hecho para ser flácido. El usuario del implante ajusta manualmente la posición de la herramienta 340 de inserción entre una posición erecta adecuada para el coito, a una posición no erecta que simula un pene flácido.

35 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción que se puede disolver en un líquido acuoso, lo que ventajosamente permite que la herramienta de inserción se ablande o se disuelva después de haber proporcionado al implante una resistencia mecánica de columna efectiva que permite al cirujano implantar el dispositivo sin una aguja Keith o sutura de arrastre.

Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción que se puede disolver en un líquido acuoso que tiene una temperatura en un intervalo de 21,1 – 37,8 grados Celsius (70 – 100 grados Fahrenheit), que permite ventajosamente que la herramienta de inserción se disuelva después de la implantación en el cuerpo humano.

40 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción que incluye un núcleo y un gel revestido en el núcleo, que permite ventajosamente que el gel de la herramienta de inserción se disuelva (dejando el núcleo blando en la vejiga) después de haber proporcionado al implante una resistencia mecánica de columna efectiva que permite al cirujano implantar el dispositivo sin una aguja Keith o sutura de arrastre.

45 Un ejemplo comparativo de una prótesis de pene incluye una herramienta de inserción que tiene un árbol de elastómero formado alrededor de un núcleo de alambre, que proporciona ventajosamente al implante las ventajas de un implante maleable rígido pero flexible y un implante inflable. Un núcleo de alambre formado por plata y un árbol de elastómero formado por silicona proporcionan a la herramienta de inserción una alta maleabilidad y buena rigidez.

5 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción formada para incluir una espuma deshidratada. La espuma deshidratada es rígida cuando está seca, lo que proporciona ventajosamente al implante una resistencia mecánica de columna eficaz que permite al cirujano implantar el dispositivo sin una aguja Keith o sutura de arrastre. La espuma deshidratada es blanda y flexible cuando se moja con un líquido acuoso, lo que permite ventajosamente que la herramienta de inserción se ablande para proporcionar al usuario un pene flácido cuando la vejiga no está inflada.

10 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción formada a partir de un sólido de carbonato de calcio que está configurado para disociarse en un líquido acuoso, lo que permite ventajosamente que la herramienta de inserción se disocie en una suspensión después de haber proporcionado al implante una resistencia mecánica de columna efectiva (cuando es sólido y seco) que permite al cirujano implantar el dispositivo sin una aguja Keith o sutura de arrastre.

Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción formada a partir de almidón, polisacáridos, derivados de polisacáridos, azúcar, azúcares simples, fructosa, derivados de fructosa, formas modificadas de almidón o formas modificadas de almidón y celulosa. Tal herramienta de inserción es rígida y resistente cuando está seca para permitir ventajosamente la inserción del implante en el pene y se disocia o disuelve cuando se expone a un líquido acuoso.

15 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción formada a partir de un núcleo de poliuretano hidrófilo o un núcleo de fibra compactada adaptado para ablandarse en un líquido acuoso, lo que permite ventajosamente que la herramienta de inserción se ablande después de haber proporcionado al implante una resistencia mecánica de columna efectiva (cuando es sólido y seco) que permite al cirujano implantar el dispositivo sin una aguja Keith o sutura de arrastre. Esto proporciona al implante una buena rigidez para la inserción y una buena blandura para un pene flácido.

20 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción contenida dentro de una vejiga inflable de un implante, que proporciona ventajosamente al implante una resistencia mecánica de columna de implantación en un intervalo de 4,45 – 44,5 Newton (1 – 10 libras de fuerza) para permitir la implantación sin una aguja Keith o sutura de arrastre.

25 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción con un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A, que proporciona ventajosamente al implante una resistencia mecánica de columna de implantación en un intervalo de 4,45 – 44,5 Newton (1 – 10 libras de fuerza) para permitir la implantación sin una aguja Keith o sutura de arrastre.

30 Las realizaciones de la prótesis de pene incluyen una herramienta de inserción contenida dentro de una vejiga inflable. La herramienta permite la implantación del implante sin una aguja Keith. Esto tiene la ventaja de formar una punta distal blanda, más natural que es más natural al tacto y con un durómetro en un intervalo de 0 Shore A a 39 Shore A.

35 Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones específicas, los expertos en la técnica apreciarán que una variedad de implementaciones alternativas y equivalentes se pueden sustituir por las realizaciones específicas mostradas y descritas sin apartarse del alcance de la presente invención. Esta solicitud está destinada a cubrir cualquier adaptación o variación del tipo de dispositivos médicos descritos anteriormente. Por lo tanto, se pretende que esta invención esté limitada únicamente por las reivindicaciones y sus equivalentes.

## REIVINDICACIONES

1. Una prótesis (20) de pene que comprende:
- 5 un implante (26) de pene dimensionado para su inserción en un cuerpo cavernoso dilatado de un pene, el implante (26) de pene incluye una punta proximal (30) que se puede insertar en un pilar de pene y una vejiga inflable (28) conectada a la punta proximal (30), la vejiga inflable (28) tiene una primera resistencia mecánica de primera columna e incluye una punta distal (32) que se puede insertar en el glande del pene; y
- una herramienta (40, 140, 240) de inserción contenida dentro de la vejiga inflable (28);
- 10 en la que la herramienta (40, 140, 240) de inserción proporciona la vejiga inflable (28) una resistencia mecánica de columna efectiva que es mayor que la resistencia mecánica de la primera columna, caracterizada por que la herramienta (40, 140, 240) de inserción se puede disolver en un líquido acuoso.
2. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la herramienta (40) de inserción se puede disolver en un líquido acuoso que tiene una temperatura en un intervalo de 21,1 – 37,8 grados Celsius (70 – 100 grados Fahrenheit).
3. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la herramienta (40) de inserción incluye un núcleo (70) y un gel (72) revestido en el núcleo (70), permitiendo que el gel de la herramienta de inserción se disuelva mientras que deja el núcleo ablandado en la vejiga inflable.
- 15 4. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la herramienta (140) de inserción es un sólido formado a partir de carbonato de calcio que está configurado para disociarse en un líquido acuoso.
5. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la herramienta (140) de inserción está formada a partir de un grupo que consiste en almidón, polisacáridos, derivados de polisacáridos, azúcar, azúcares simples, fructosa, derivados de fructosa, formas modificadas de almidón y formas modificadas de almidón y celulosa.
- 20 6. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la punta proximal (30) incluye un conector de tubo que se comunica con la vejiga inflable (28) y se puede unir a una sección separada de tubo (42) unida a una bomba (24).
7. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la resistencia mecánica de la primera columna está en un intervalo de 1,11 – 3,4 Newton ( $\frac{1}{4}$  -  $\frac{3}{4}$  libras de fuerza), y la resistencia mecánica de columna efectiva está en un intervalo de 4,45 – 44,5 Newton (1 – 10 libras de fuerza).
- 25 8. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la herramienta (40, 140, 240) de inserción tiene un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A.
9. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la punta proximal (30) tiene un durómetro en un intervalo de 40 Shore A a 70 Shore A y la punta distal (32) es más blanda que la punta proximal (30) y tiene un durómetro en un intervalo de 0 Shore A a 39 Shore A.
- 30 10. La prótesis (20) de pene de la reivindicación 1, que comprende además:
- un depósito (22) dimensionado para contener un volumen de líquido;
- una bomba (24) conectada al depósito (22) y operable para sacar el líquido del depósito (22) y devolverlo al depósito (22);
- 35 en la que la vejiga (28) es inflable con el líquido del depósito (22) e incluye una punta distal cerrada (32) que se puede insertar en el glande del pene, y la punta proximal (30) se puede insertar en el pilar del pene e incluye un puerto de tubos que comunica entre la vejiga inflable (28) y la bomba (24); y la que la herramienta (40, 140, 240) de inserción está contenida entre la punta proximal (30) y la vejiga inflable (28).
11. La prótesis de pene de la reivindicación 1, en la que la vejiga inflable (28) comprende una punta distal (32) que se puede insertar en el glande del pene, con la vejiga inflable (28) sellada a la punta proximal (30) y la herramienta (40, 140, 240) de inserción sellada entre la punta proximal (30) y la vejiga inflable (28).
- 40

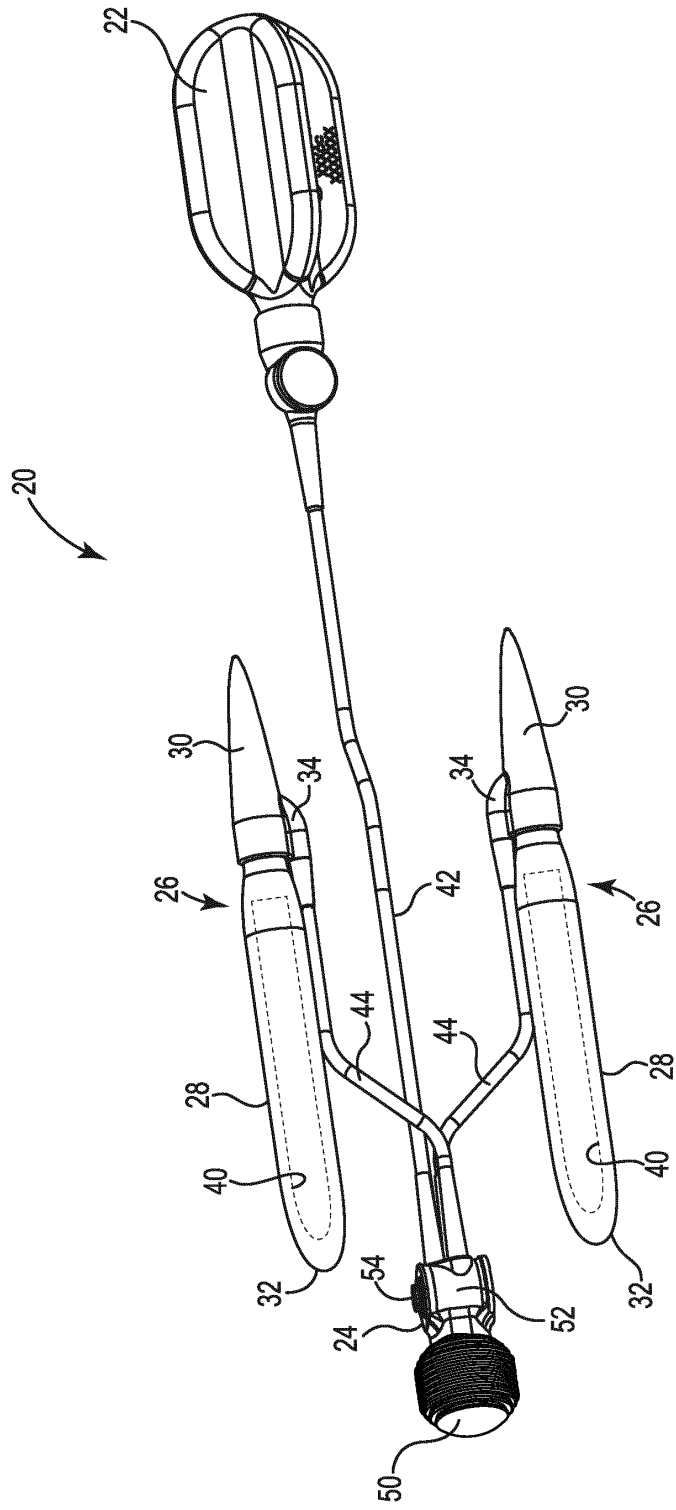
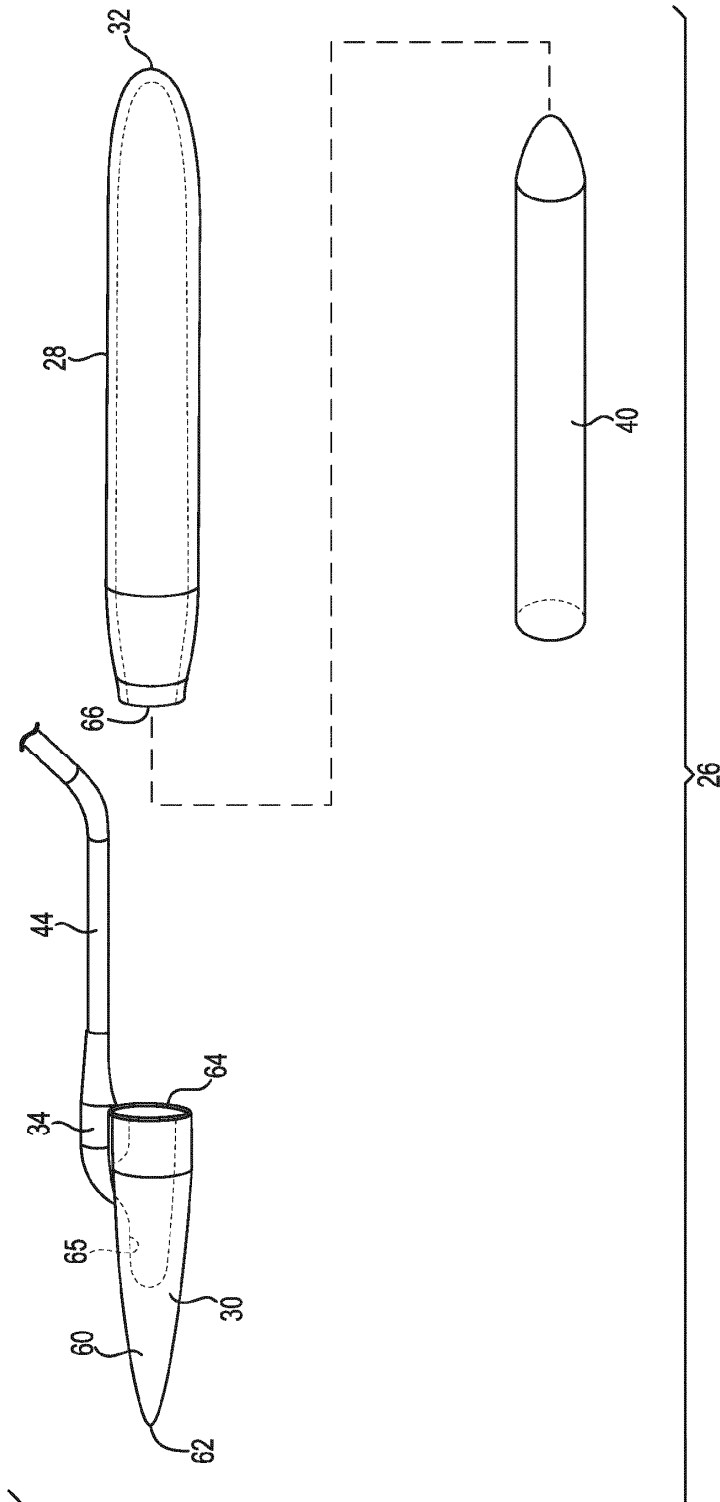
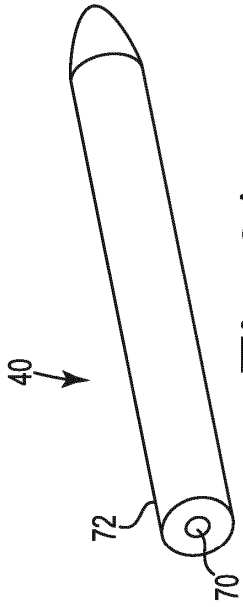


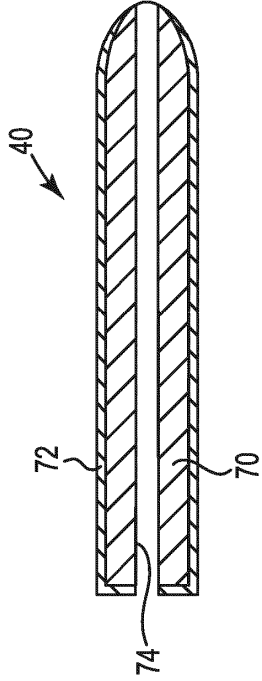
Fig. 1



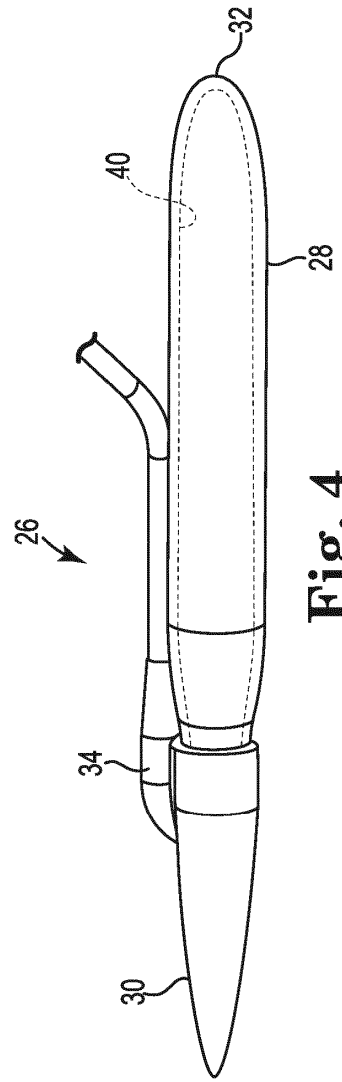
**Fig. 2**



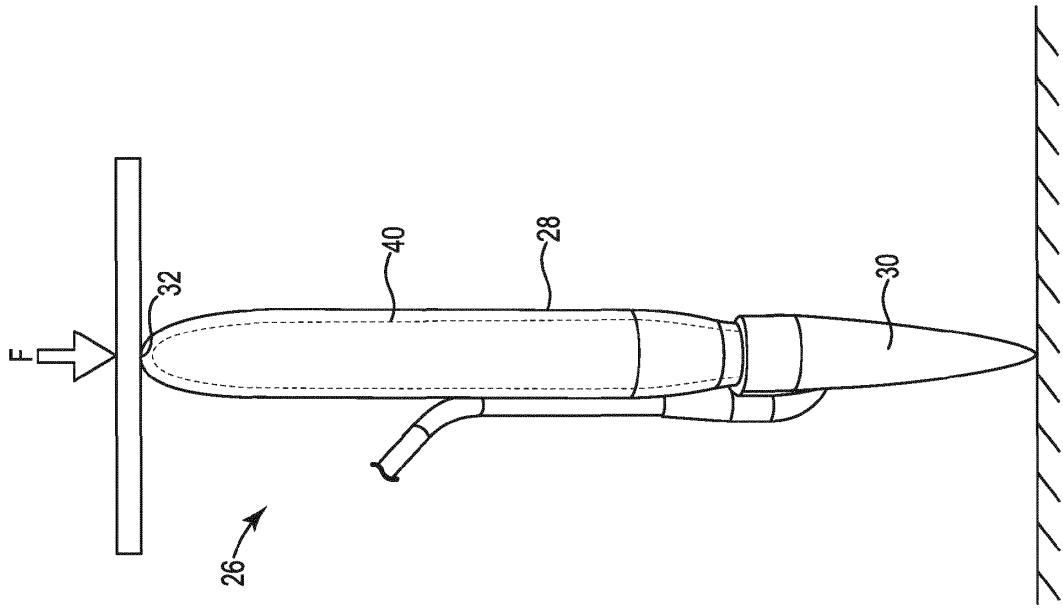
**Fig. 3A**



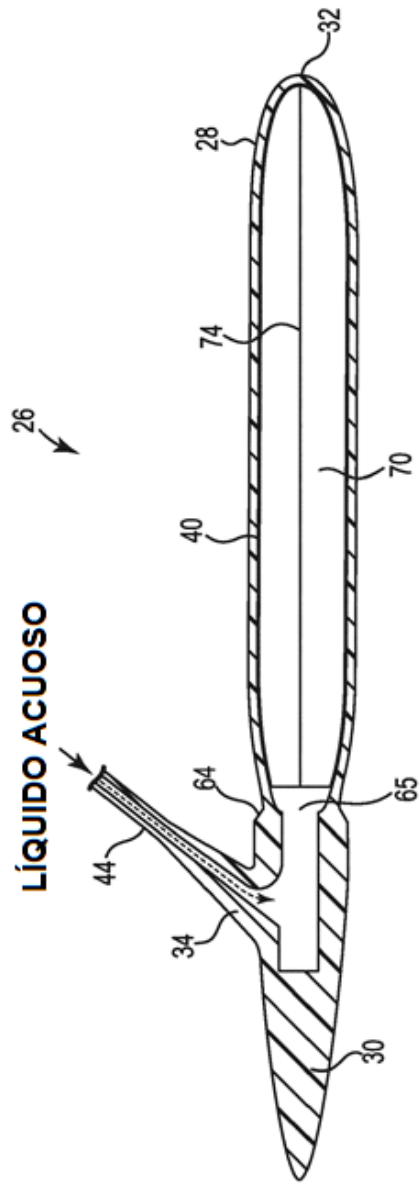
**Fig. 3B**



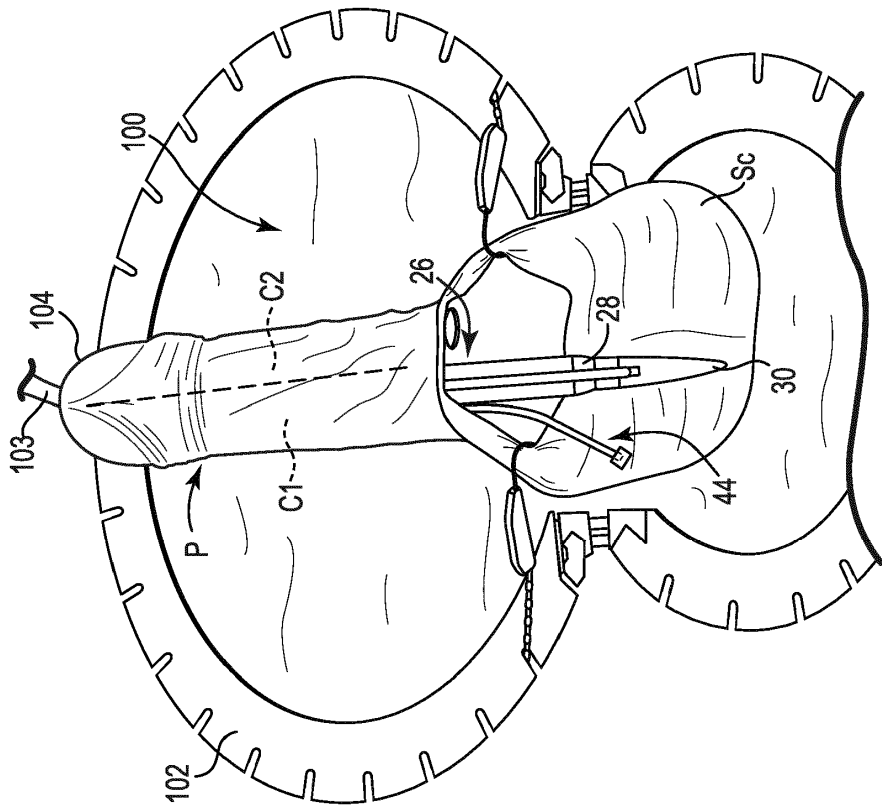
**Fig. 4**



**Fig. 5**



**Fig. 6**



**Fig. 7**

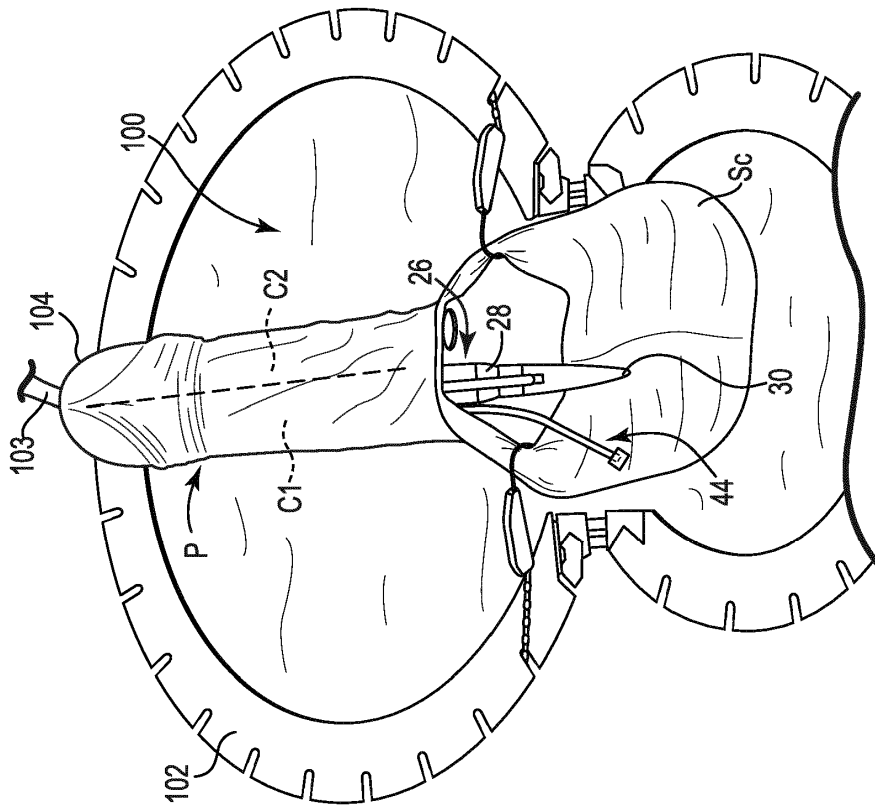
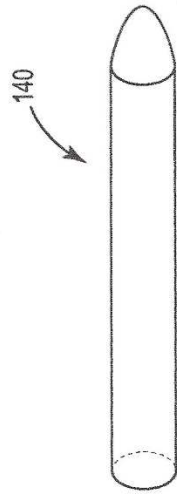
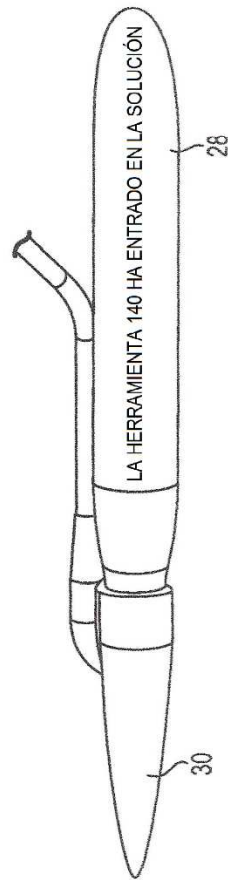


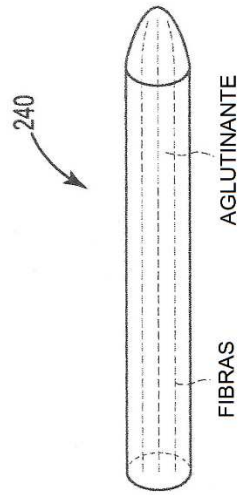
Fig. 8



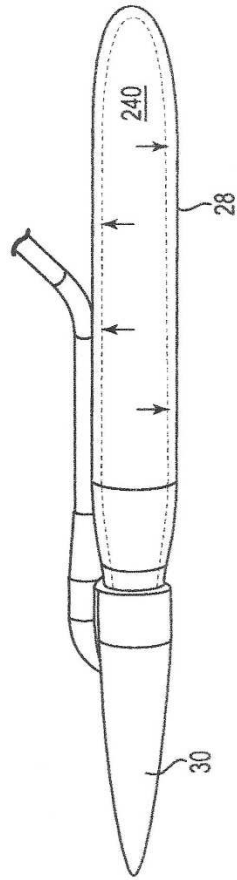
**Fig. 9A**



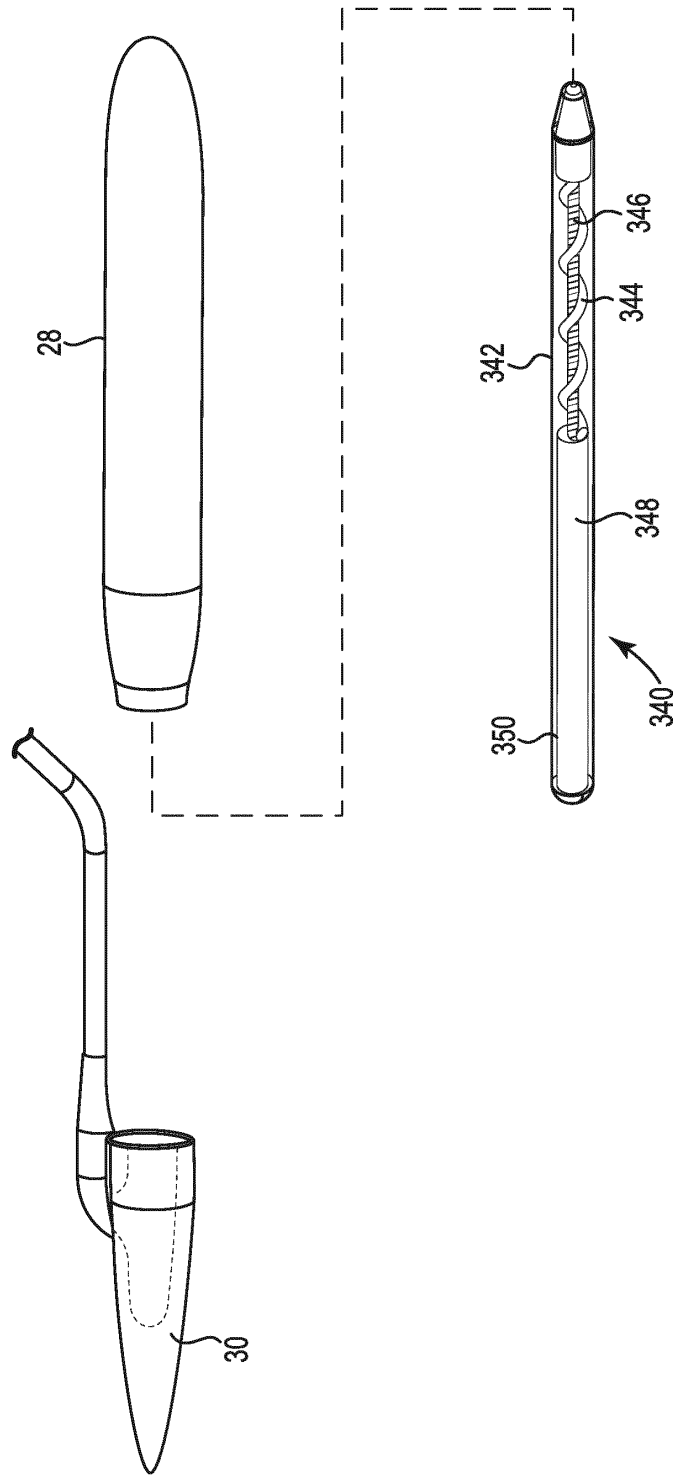
**Fig. 9B**



**Fig. 10A**



**Fig. 10B**



**Fig. 11**