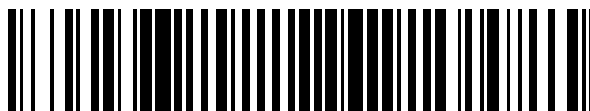


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 238**

51 Int. Cl.:

A61F 13/53 (2006.01)

A61B 17/88 (2006.01)

A61H 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2003** **E 11175725 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013** **EP 2392302**

54 Título: **Crecimiento dirigido de tejidos empleando presión reducida**

30 Prioridad:

03.06.2002 US 161076

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2013

73 Titular/es:

**WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES
(100.0%)
Medical Center Boulevard
Winston-Salem, NC 27157, US**

72 Inventor/es:

**ARGENTA, LOUIS C.;
MORYKWAS, MICHAEL J. y
WEBB, LAWRENCE X.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 402 238 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

Crecimiento dirigido de tejidos empleando presión reducida

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un aparato y método para promover el crecimiento dirigido de tejidos, y más particularmente a un aparato y método para proveer un crecimiento dirigido de tejidos dentro de una matriz anfitriona a través de la aplicación de presión reducida al tejido que va a crecer.

Antecedentes de la invención

10 Promover el crecimiento de los tejidos, especialmente de tejidos dañados a través de traumas o enfermedades, ha sido durante mucho tiempo un área de preocupación en la práctica médica. Tales daños o enfermedades, incluyendo complicaciones debidas a infecciones, pueden impedir o evitar la curación de una herida debido a la carencia de crecimiento de tejido saludable. Muchas enfermedades y ciertas heridas involucran tejido afectado que no puede curar espontáneamente. Tal es el caso, por ejemplo, en una fractura de pilón abierta de tejido óseo. Históricamente, una fractura de pilón involucra una alta rata de complicación. Tales complicaciones incluyen infección, falta de unión, fallo en obtener una reducción de la superficie unida, y artritis temprana y tardía. Bajo tales condiciones, el fallo en alcanzar una curación suficiente de la fractura de pilón podría necesitar amputación.

15 En la década de 1970 y a principios de la década de 1980 el tratamiento prescrito para la mayoría de las heridas por fractura de pilón fue la reducción abierta y fijación interna, usualmente con un injerto de hueso metafísico. Reportes de altas ratas de complicación con esta metodología incitaron a muchos cirujanos a utilizar métodos indirectos tales como fijación externa de puentes y limitar la cirugía a lo que era necesario para la reducción de la unión. Las advertencias sobre los problemas de los tiempos llevo a algunos a un procedimiento por etapas, inicialmente con fijación externa de puente, seguida por cirugía abierta pero limitada. Las incisiones fueron dictadas por los patrones de la fractura, y los tiempos fueron dictados por la resolución de la envoltura del tejido blando.

20 Sin embargo, a pesar de estas metodologías, surgieron casos con una complicación principal, por ejemplo, puede desarrollarse una infección profunda. Dependiendo de la condición médica del paciente, tal como la condición de los vasos sanguíneos locales, el tratamiento habitual por aplicación de una pestaña de musculo libre puede ser inapropiado. En tales casos, el tratamiento tradicional ofrece una pobre prognosis para la salvación del tejido afectado. En tales casos, donde hay una probabilidad de una falta de unidad infectada y su dolor asociado, deformidad y pobre función, la amputación es el tratamiento médico apropiado y preferido. Así, sería un gran avance para la práctica médica proveer un aparato y método para promover el crecimiento de tejido óseo saludable bajo tales circunstancias para evitar el drástico tratamiento de la amputación.

25 Como ejemplo adicional, enfermedades tales como el cáncer dan como resultado frecuentemente un daño de tejido que no cura espontáneamente, y un tratamiento de tales daños de tejidos se beneficiarían de un aparato y método para promover el crecimiento de tejidos. Por ejemplo, muchos pacientes que experimentan lesiones o sufren de cáncer óseo requieren reemplazo de una pieza de hueso faltante. Las técnicas actuales para el reemplazo de huesos incluyen: mover una pieza de hueso de un sitio no lesionado al sitio lesionado; utilizar hueso de un cadáver; o utilizar barras o placas metálicas. Estas opciones no siempre son posibles debido a los potenciales defectos del sitio del donante de hueso, o a la falta de disponibilidad de huesos de cadáver. Por lo tanto, el crecimiento de nuevo tejido óseo saludable podría proveer una opción de tratamiento valiosa en tales casos.

30 Además del crecimiento de tejido óseo, el crecimiento de otros tejidos corporales tales como cartílagos, piel, tendones, nervios, tejidos de seno y órganos tales como el hígado o el páncreas, podrían proveer un avance valioso en la práctica médica. Existen muchas enfermedades que dañan el tejido de un órgano más allá de la capacidad del cuerpo de reparar de forma natural tal daño. Por ejemplo una lesión crónica en el hígado a través de infección viral u otras causas puede finalmente llevar a cirrosis del hígado. A medida que la cirrosis avanza el tejido saludable es reemplazado con tejido fibroso. Los vasos sanguíneos se engruesan y sus canales se hacen más restringidos, lo que reduce el flujo de sangre en el órgano. La estructura normal del tejido interno se pierde, y solo permanece el tejido cicatrizado no funcional. La carencia de tejido saludable eventualmente lleva a la muerte. Sería un gran avance probar el crecimiento de tejido saludable remanente en el hígado en combinación con el tratamiento de la causa subyacente de la cirrosis.

35 Además, existen muchas otras enfermedades que son causadas por daños a tejidos de un órgano, de las cuales, la diabetes es una de importancia primordial. Actualmente, el número de individuos con diabetes se duplica cada 15 años. Mientras que el tratamiento con insulina puede evitar la muerte temprana por coma diabético, tal tratamiento no evita las complicaciones incapacitantes crónicas de la enfermedad. Actualmente, la diabetes mellitus está entre las 10 causas principales de muerte en los Estados Unidos, y es la causa principal de ceguera y uremia.

El primer tipo de diabetes, Tipo I, es causada por fallo del páncreas para secretar insulina. Normalmente, la insulina es sintetizada en las células beta de las isletas de Langerhans del páncreas. Los individuos afectados con diabetes Tipo I tienen deficiencia de insulina debido a la pérdida de las células isleta. Estudios médicos recientes han mostrado que el trasplante de células beta de un cadáver a un paciente diabético pueden proveer al páncreas con la capacidad de producir insulina. Sin embargo, tal metodología está limitada debido a la falta de disponibilidad de células donantes de cadáver, la necesidad de trasplanta subsecuente, así como las complicaciones y efectos colaterales encontrados comúnmente en los trasplantes, tales como la necesidad del uso continuado de fármacos antirrechazo. La capacidad de proveer crecimiento dirigido del tejido de células beta dentro del páncreas, o externamente al páncreas para trasplante hacia el páncreas, sería por lo tanto un avance significativo en el tratamiento de enfermedades tales como la diabetes.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención se provee un aparato de crecimiento de tejido dirigido para hacer crecer tejido aplicando un medio de crecimiento de tejido al tejido y aplicando una presión reducida subatmosférica al medio de crecimiento y al tejido de manera controlado durante un periodo de tiempo seleccionado. La aplicación de presión reducida en el medio de crecimiento y el tejido promueve el crecimiento del tejido dentro del medio de crecimiento del tejido, lo cual provee beneficios tales como tasas de curación aceleradas y reemplazo de tejido faltante, enfermo o dañado. Los tejidos que pueden exhibir una respuesta positiva al tratamiento por la aplicación de presión reducida incluyen hueso, cartílago, tendón, nervios, piel, tejido de senos y órganos tales como hígado o páncreas, por ejemplo.

El aparato de crecimiento dirigido de tejido de acuerdo con la presente invención incluye un dispositivo de aplicación de presión reducida el cual es aplicado a un sitio de tratamiento donde va a crecer el tejido. Tal sitio de tratamiento puede estar localizado in vivo o in vitro. El dispositivo de aplicación de presión reducida puede incluir un medio de crecimiento de tejido para poner en contacto con el tejido que se va a hacer crecer para proveer un medio en el cual puedan crecer las células. La forma del medio de crecimiento del tejido se selecciona con respecto al tipo de tejido que se va a hacer crecer. Por ejemplo, el medio de crecimiento de tejido puede comprender una capa de material adecuado para uso como piel artificial para reemplazar piel dañada o faltante. En tal caso, el medio de crecimiento de tejido puede comprender convenientemente un material bioabsorbible. Un material bioabsorbible es un material que se puede disolver en el tejido o que puede ser incorporado en el tejido como un componente sustancialmente indistinguible. El medio de crecimiento de tejido puede comprender una armazón porosa o matriz, la cual puede incluir uno o más materiales de origen natural fibrosos o fibrosos-proteináceos, tales como colágeno, o un material sintético reabsorbible. Por ejemplo, la armazón puede comprender un material sustituto del hueso, tal como un biovidrio o cerámica. Los materiales porosos permiten el crecimiento de células dentro de los poros del material y permiten el flujo de gas hacia el tejido durante los momentos de no aplicación de la presión reducida. Además, durante los momentos cuando la presión subatmosférica se aplica a tales materiales porosos, los materiales porosos facilitan la distribución de la presión subatmosférica y el flujo de fluido.

Opcionalmente, puede proveerse una sección de espuma de celda abierta, para conexión con una fuente de presión reducida en contacto con un medio de crecimiento de tejido seleccionado para aplicar una presión reducida al medio de crecimiento de tejido. Por ejemplo, la sección de espuma de celda abierta puede ser usada de manera deseable con un medio de crecimiento de tejido particular tal como piel artificial, para aplicar mejor y distribuir la presión subatmosférica a través de la superficie de la piel.

El dispositivo incluye una cubierta para cubrir y encerrar el tejido y el medio de crecimiento de tejido. La cubierta también funciona para recubrir y encerrar la sección de espuma de celda abierta, cuando se utilice. En aplicaciones donde la cubierta no es autosellante por succión, el dispositivo puede incluir también medios de sellamiento para sellar la cubierta de la región que circunda el tejido que se va a hacer crecer con el fin de mantener la presión reducida en la vecindad del tejido durante el crecimiento del tejido. Cuando la cubierta se sella en posición sobre el sitio del tejido, se forma un encerramiento sellado en general hermético a los fluidos o hermético a los gases sobre o cerca del sitio del tejido.

Los medios de sellamiento pueden ser en la forma de un adhesivo aplicado al lado inferior de la cubierta o al menos a la periferia del lado inferior de la cubierta para sellar la cubierta hacia la región que circunda el tejido. Los medios de sellamiento también pueden incluir un miembro de sellamiento separado, tal como una banda adhesiva, un anillo de sellamiento, un paño tubular o un redondel inflable, para uso con la cubierta para posicionar alrededor de la región que circunda el tejido que se va a hacer crecer. En realizaciones seleccionadas, la presión reducida dentro del encerramiento sellado por debajo de la cubierta puede servir para autoadherirse y sellar la cubierta en posición en el sitio de crecimiento del tejido. El dispositivo de presión reducida también puede incluir un puerto de succión para permitir que la presión reducida sea aplicada dentro del volumen sellado encerrado por debajo de la cubierta. El puerto de succión puede estar en la forma de una boquilla en la cubierta. Alternativamente, el puerto de succión puede tener la forma de un tubo unido a la cubierta. En aún otra alternativa, el puerto puede ser previsto en la boca de un tubo de succión que se inserta por debajo de la cubierta.

Un sistema de vacío se conecta con el dispositivo de presión reducida con el fin de proveer succión o presión reducida al dispositivo. Para este propósito, el sistema de vacío incluye una bomba de succión o un dispositivo de succión para

conexión con el puerto de succión del dispositivo para producir la presión reducida sobre el sitio del tejido. El sistema de vacío puede incluir una sección de manguera o tubo, tal como una manguera de vacío, que interconecta el dispositivo de succión con el puerto de succión del dispositivo para proveer la presión reducida en el sitio del tejido. Un tubo del dispositivo puede servir como manguera de vacío para conexión con el dispositivo de succión. Adicionalmente, una boca de la manguera de succión puede servir como puerto de succión en aplicaciones donde la manguera de succión no está conectada a un puerto separado.

Un dispositivo de recolección en la forma de una trampa de fluidos puede ser provisto inmediato a la manguera de vacío del dispositivo de succión y el puerto de succión del dispositivo para atrapar cualquier exudado que pueda ser aspirado desde el tejido por el dispositivo de presión reducida. También puede proveerse un mecanismo de detención para el sistema de vacío para detener la aplicación de la presión reducida en el sitio del tejido en el evento de que se haya recolectado una cantidad predeterminada de exudado. El aparato también puede incluir un dispositivo de control para controlar la bomba y para proveer producción intermitente o cíclica de presión reducida.

En una realización particular de la invención, la cubierta del dispositivo de presión reducida puede ser en la forma de una hoja de cubrimiento impermeable a gases de un material polimérico flexible, tal como poliuretano, que tiene un respaldo adhesivo que provee el sellamiento para asegurar la lámina sobre el sitio del tejido para proveer un encerramiento sellado hermético a gases o hermético a fluidos sobre el sitio del tejido. Puede usarse también una cubierta semipermeable en aplicaciones seleccionadas. El sistema de vacío del aparato de tratamiento de tejidos puede incluir una bomba de succión que tiene una manguera de vacío que se conecta con o, alternativamente, integrada con un tubo de succión que sirve como puerto de succión para el dispositivo. El tubo de succión para el dispositivo corre bajo la lámina de cubrimiento cuando se sella en posición sobre el sitio del tejido y en el encerramiento hermético a fluidos provisto en el sitio de tejido por debajo de la lámina de cubrimiento. Un respaldo adhesivo sobre la lámina de cubrimiento se utiliza para proveer un sello hermético a fluidos alrededor de la zona de alimentación del tubo de succión en el sitio del tejido. Dentro del encerramiento, el tubo de succión está conectado a una sección de espuma de celda abierta en comunicación con el medio de crecimiento de tejido en el cual puede hacerse crecer tejido. El medio de crecimiento de tejido puede tomar la forma de una capa de material sustituto de la piel, por ejemplo. La espuma de celda abierta funciona para aplicar más uniformemente la presión reducida o la succión sobre el medio de crecimiento de tejido. De la misma forma, la sección de espuma de celda abierta comunica la presión reducida al sitio del tejido bajo la lámina de cubierta mientras sostiene la lámina de cubierta sustancialmente fuera de contacto con el tejido durante la aplicación de la presión reducida en el sitio de tejido encerrado. Alternativamente, el medio de crecimiento de tejido puede comprender una estructura porosa, tal como un material sustituto de hueso. En tal caso, el tubo de succión puede estar conectado directamente con el medio de cultivo de tejido y puede omitirse la sección de espuma a celda abierta.

También se provee un método para tratar daños en el tejido en tratamiento que comprende aplicar una presión reducida a un tejido que se va a hacer crecer en un área suficiente para promover este crecimiento de células nuevas dentro de un medio de cultivo y/o del tejido. El método de crecimiento de un tejido comprende proveer un medio de crecimiento de tejido cerca al tejido que se va a hacer crecer. Se aplica subsecuentemente una presión reducida al medio de crecimiento del tejido y al tejido. Se mantiene la presión reducida hasta que el tejido haya avanzado hacia una etapa seleccionada de crecimiento en el medio. La presión reducida puede ser provista en periodos alternos de aplicación y no aplicación de la presión reducida.

Más específicamente, la aplicación de presión reducida comprende las etapas de colocar un medio de crecimiento de tejido en contacto con un tejido que se va a hacer crecer; localizar una cubierta sobre el tejido; sellar la cubierta alrededor del tejido para formar una cámara de presión reducida; y conectar de manera operativa la cubierta o al menos una cámara de presión reducida con un sistema de vacío para producir la presión reducida. En una aplicación específica, el método incluye mantener la presión reducida hasta que el tejido haya avanzado hacia una etapa seleccionada de crecimiento dentro del medio de crecimiento del tejido.

Breve descripción de los dibujos

El resumen anterior, así como la descripción detallada que sigue de las realizaciones preferidas de la presente invención se entenderán mejor cuando se lean en conjunto con los dibujos anexos, en los cuales:

La figura 1 es una vista transversal esquemática de un dispositivo de presión reducida que comprende un medio de crecimiento de tejido poroso, una manguera flexible para conectar el medio de crecimiento de tejido con un sistema de vacío, y una lámina polimérica flexible con respaldo adhesivo superpuesta al medio de cultivo para proveer un sellamiento sobre un tejido que se va a hacer crecer; y

La figura 2 es una vista transversal esquemática de un dispositivo de presión reducida que comprende una sección de espuma en comunicación con un medio de crecimiento de tejido, una manguera flexible para conectar la sección de espuma con un sistema de vacío, y una lámina polimérica flexible con respaldo adhesivo por encima del ensamblaje de la sección de espuma del medio de cultivo para proveer un sellamiento sobre un tejido que se va a hacer crecer.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

De acuerdo con la presente invención, un aparato de crecimiento dirigido de tejido se provee para promover crecimiento en un tejido por aplicación de presión reducida (esto es, por debajo de la presión atmosférica) de tal manera que pueda aplicarse succión a un sitio de tejido de manera controlada durante un periodo seleccionado de tiempo.

5 Con referencia a la figura 1, se representa un aparato de crecimiento dirigido de tejido, designado en general como 25, que tiene un dispositivo de presión reducida 29 para encerrar un sitio de tejido para proveer un encerramiento hermético a fluidos o hermético a gases sobre el sitio del tejido para hacer crecer el tejido 24 en un medio de crecimiento de tejido 10 a través de la aplicación de presión subatmosférica. El aparato 25 de crecimiento dirigido de tejido incluye un dispositivo de presión reducida, designado en general como 29, el cual se aplica a y se sella sobre un sitio de tejido con el fin de encerrar el sitio de tejido para formar una cámara de presión reducida alrededor del sitio del tejido para el tratamiento con succión o presión reducida dentro de un cerramiento sellado en general hermético a fluidos o hermético a gases. Para el propósito de crear succión dentro del dispositivo 29, el dispositivo 29 está conectado con un sistema de vacío, en general designado con 30, para proveer una fuente de succión o presión reducida para el dispositivo sellado 29 en el sitio del tejido. El sistema de vacío 30 puede incluir un dispositivo de succión 31 y un dispositivo de recolección de fluidos opcional 32 intermedio entre la manguera 12 y el dispositivo de succión 31. El dispositivo de recolección de fluidos 32 funciona para recoger cualquier exudado que pueda ser aspirado desde el tejido. Se provee un mecanismo 33 de detención para detener la aplicación del dispositivo 31 de succión por recolección de una cantidad predeterminada de fluido en el dispositivo 32 de recolección de fluido. El aparato 29 incluye una cubierta de tejido 18 impermeable a fluidos en la forma de una lámina polimérica impermeable a fluidos flexible, adhesiva para cubrir y encerrar el tejido 24 en el sitio del tejido. La cubierta para tejido 18 incluye un respaldo adhesivo 20 que funciona para sellar la cubierta de tejido alrededor de la periferia del tejido 24 para proveer un encerramiento en general hermético a gases o hermético a fluidos sobre el tejido 24. La lámina de recubrimiento 18 adhesiva debe tener adhesión suficiente para formar un sellamiento 19 hermético a fluidos o hermético a gases alrededor del tejido 24 y para mantener la lámina 18 en contacto sellado en el sitio de unión durante la aplicación de la succión o la presión reducida. Alternativamente, la cubierta 18 puede ser provista en la forma de una cubierta rígida o semirrígida adaptada para formar un sello hermético a fluidos o hermético a gases alrededor del tejido. Pueden hacerse modificaciones adecuadas al dispositivo para proveer una cámara de presión reducida para tratar un tejido seleccionado.

El dispositivo 29 también incluye un medio de crecimiento de tejido poroso 10 el cual se posiciona bajo la cubierta 18 o en el tejido 24. El medio de crecimiento de tejido 10 está dispuesto sobre una superficie suficiente del tejido 24 para proveer un crecimiento suficiente de nuevas células de tejido dentro del medio de crecimiento de tejido 10. El medio de crecimiento de tejido 10 debería ser lo suficientemente poroso para permitir la conexión a un sistema de vacío 30 para suministrar presión subatmosférica en el tejido 24 y en el medio de crecimiento de tejidos 10. El medio de crecimiento de tejido 10 puede ser perforado para potenciar el flujo de gases y para reducir el peso del dispositivo. La configuración y composición del medio 10 de crecimiento de tejido puede ajustarse para adecuarse al tipo de tejido en particular. Por ejemplo, para crecimiento en tejido óseo, el medio 10 de crecimiento de tejido puede comprender un material poroso natural, sintético o híbrido natural-sintético. Tal medio de crecimiento de tejido 10 puede escogerse convenientemente para proveer una armazón para soportar o dirigir la osteoconducción, esto es la formación de hueso. Alternativa o adicionalmente, tal medio 10 de crecimiento de tejido puede ser seleccionado de materiales que inducen la diferenciación de células madre en células osteogénicas, esto es, agentes osteoinductivos, o materiales que proveen células madre por ejemplo, un aspirado de médula ósea.

Por ejemplo, un medio 10 de crecimiento de tejido para uso en crecimiento óseo puede ser un biovidrio, material cerámico u otro material poroso natural o sintético. En particular, los materiales que comprenden sulfato de calcio o fosfato de calcio son adecuados para uso como medio de crecimiento de tejido óseo 10. Un sustituto de hueso de sulfato de calcio se absorbe completamente por los osteoclastos, y los osteoblastos se unirán al sustituto óseo de sulfato de calcio y se harán osteoides sobre él. El proceso de absorción de osteoclastos es completo y rápido. Por lo tanto, puede utilizarse con antibióticos en presencia de infección. Una ventaja principal es que puede usarse un sustituto óseo de sulfato de calcio en presencia de infección así como que se trata de uno de los sustitutos óseos menos costosos. Los sustitutos óseos de sulfato de calcio poseen principalmente propiedades osteoconductoras y no propiedades osteoinductoras, a través de tal material podrían ser modificadas las propiedades osteoinductoras. Un sustituto óseo de sulfato de calcio adecuado es OSTEOSET® Bone Graft Substitute, un producto de Wright Medical Technology, Inc. de Arlington TN.

Otra clase de material adecuado es aquella que comprende diversos derivados de fosfato de calcio, los cuales pueden ser utilizados para proveer una matriz estructural para osteoconducción. Estos derivados no poseen ninguna propiedad osteoinductora. Los derivados usados comúnmente son: hidroxiapatita (con base en coral o en cerámica sintética derivada químicamente), fluoroapatita, fosfato tricálcico, cerámica de biovidrio y combinaciones de los anteriores. Un sustituto de hueso de fosfato de calcio adecuado es OsteoGraft™ Bone Graft Substitute, un producto de Millenium Biologix de Kingston, Ontario, Canadá).

El dispositivo 29 también incluye un puerto de succión en la forma de un tubo de succión hueco 12 que conecta bien sea directa o indirectamente con el sistema de vacío 30 para proveer succión dentro del encerramiento sellado. La

- 5 salida del tubo de succión 12 sirve como puerto de succión para el dispositivo 29. Un segmento 12a del extremo del tubo 12 se embebe dentro del medio de crecimiento de tejido 10 para proveer succión o presión producida dentro de la cámara provista bajo la cubierta de tejido 18. La estructura de celda abierta del medio de crecimiento de tejido 10 también permite que el medio de crecimiento de tejido 10 distribuya la presión reducida dentro de la cámara. Al embeber el extremo de apertura del segmento 12a del tubo 12 dentro del interior del medio de crecimiento del tejido 10 se permite que el medio de crecimiento de tejido 10 funcione como escudo para ayudar a evitar que la cobertura de tejido 18 sea succionada inadvertidamente en un acoplamiento oclusivo con el extremo abierto del tubo taponando por lo tanto el tubo 12 y restringiendo el flujo de gas. La estructura de celda abierta del medio de cultivo de tejido 10 también permite que el medio de cultivo de tejido 10 distribuya la presión reducida dentro del encerramiento sellado.
- 10 El segmento 12a de tubo embebido dentro del medio 10 de cultivo de tejido tiene al menos opcionalmente un puerto lateral 14 para posicionar dentro del interior del medio 10 de crecimiento de tejido para promover una aplicación sustancialmente uniforme de presión reducida a través del encerramiento. El posicionamiento del puerto lateral 14 del segmento 12a de tubo dentro del interior del medio 10 de crecimiento de tejido permite que el medio 10 de crecimiento de tejido funcione también como un escudo para el puerto lateral para evitar así que la cubierta de tejido 18 sea succionada hacia el puerto 14 lateral y por lo tanto restrinja el flujo de gas. Las celdas abiertas del medio 10 de crecimiento de tejido facilitan el crecimiento del tejido en las mismas y facilitan el flujo de gas a través de encerramiento. Además, el medio 10 de crecimiento de tejido funciona para sostener la cubierta 18 de tejido generalmente fuera de contacto con el tejido 24 durante la aplicación de la succión dentro del encerramiento.
- 15 El tubo 12 y el segmento 12a de tubo pueden ser suficientemente flexibles para permitir el movimiento del tubo pero son suficientemente rígidos para resistir la constricción cuando se suministra presión reducida al dispositivo 29 o cuando la localización del tejido es tal que el paciente debe sentarse o yacer sobre el tubo 12 o sobre el dispositivo de presión reducida 29. El ensamblaje que comprende el medio 10 de crecimiento de tejido y el tubo 12 pueden ser fabricados haciendo serpentear el extremo del segmento 12a del tubo a través de un paso interno en el medio 10 de crecimiento rígido tal como por ejemplo halando el extremo del segmento 12a de tubo a través del paso utilizando pinzas. El ensamblaje se prepara preferiblemente antes de usar bajo condiciones estériles y se almacena en un empaque aséptico.
- 20 Con el fin de utilizar el dispositivo 29 de presión reducida en el sitio del tejido 24, la lámina de cubierta 18 de tejido adhesivo impermeable a fluidos, flexible, se asegura en posición en el sitio del tejido, superponiéndose al medio de crecimiento de tejido 10 dispuesto en contacto con el tejido 24. La lámina 18 de cubrimiento de tejido se asegura y sella al sitio de unión 22 mediante una capa adhesiva 20 sobre la superficie inferior de la cubierta de tejido 18 para formar un sello 19 hermético a gases alrededor del tejido 24. La cubierta de tejido 18 también provee un sellamiento hermético a gases alrededor del tubo 12 de la localización 22a de alimentación en donde el tubo 12 emerge de debajo de la cubierta de tejido 18. La cubierta 18 de tejido se forma preferiblemente a partir de una lámina adhesiva flexible impermeable a fluidos o impermeable a gases tales como loban, un producto de la 3M Corporation de Minneapolis, MN.
- 25 Cantidades predeterminadas de presión de succión o de presión reducida pueden ser producidas por sistema de vacío 30. El sistema de vacío 30 es controlado preferiblemente mediante un dispositivo de control o de circuitos de control que incluyen un conmutador o un temporizador que puede ser fijado para proveer operación cíclica de encendido/apagado del sistema de vacío 30 de acuerdo con los intervalos seleccionados por el usuario. Alternativamente, el sistema 30 de vacío puede ser operado continuamente sin el uso de un temporizador cíclico. El control también puede incluir un selector de presión para permitir que la cantidad de succión producida por el sistema se ajuste de tal manera que pueda crearse una presión subatmosférica adecuada dentro de la cámara. La operación de sistema de vacío 30 puede ser controlada para permitir incrementos graduales en la cantidad de vacío aplicada o descensos graduales en la cantidad de vacío aplicada.
- 30 Con referencia a la figura 2, se muestra una configuración alternativa del dispositivo 129 de presión reducida el cual es similar al dispositivo 29 de presión reducida de la figura 1. Los elementos del dispositivo 129 de la figura 2 que son similares a los elementos representados en la figura 1 utilizan el mismo número de referencia que se utiliza en la figura 1 pero con una serie 100 agregada a tales numerales de referencia. Una diferencia principal entre el dispositivo 129 de presión reducida de la figura 2 y el de la figura 1 es que se provee una sesión de espuma de celda abierta porosa 111 para comunicación con el sistema de vacío 130. La sesión 111 de espuma de celda abierta a su vez comunica con el medio 110 de crecimiento de tejido, el cual puede o no ser poroso.
- 35 El aparato 125 de crecimiento dirigido de tejido incluye un dispositivo de presión reducida, designado en general 129, el cual se aplica a y se sella sobre un sitio de tejido con el fin de encerrar el sitio de tejido para tratamiento con succión o presión reducida dentro de un encerramiento sellado en general hermético a fluidos o hermético a gases. Para el propósito de crear succión con el dispositivo 129, el dispositivo 129 está conectado a un sistema de vacío, en general designado como 130, para proveer una fuente de succión o presión reducida para el dispositivo sellado 129 en el sitio de tejido. El dispositivo 129 incluye una cubierta 118 de tejido impermeable a fluidos en la forma de una lámina polimérica impermeable a fluidos, flexible para cubrir el encerramiento de tejido 124 en el sitio del tejido. La cubierta 118 de tejido puede incluir un respaldo adhesivo 120 al menos alrededor de la periferia de la cubierta que funciona para sellar la cubierta de tejido próxima al tejido 124 para proveer un encerramiento generalmente hermético a gases o

hermético a fluidos sobre el tejido 124. La lámina 118 de cubierta adhesiva debe tener adhesión suficiente para formar un sello 119 hermético a fluidos o hermético a gases alrededor del tejido 124 y para mantener la lámina 118 en contacto sellado con el sitio de unión alrededor del tejido 124 durante la aplicación de succión o presión reducida. La cubierta 118 también puede ser provista en la forma de una cubierta rígida o semirrígida que coopera con un sello adecuado para formar un sello hermético a fluidos o hermético a gases alrededor del tejido.

El dispositivo 129 también incluye una sección 111 de espuma de celda abierta porosa que se coloca bajo la cubierta 118 y en contacto directo o indirecto con un medio 110 de crecimiento de tejido. La sección 111 de espuma de celda abierta debería ser suficientemente porosa para permitir la conexión al sistema de vacío 130 para transmitir la presión subatmosférica al tejido 124 y el medio 110 de crecimiento de tejido. El medio 110 de crecimiento de tejido se coloca sobre una extensión suficiente del tejido 124 para promover un crecimiento suficiente de las nuevas células de tejido dentro del medio 110 de crecimiento de tejido. El medio 110 de crecimiento de tejido y/o la sección 111 de espuma pueden ser también perforados o acanalados para potenciar el flujo de gases y para reducir el peso del dispositivo. La configuración representada en la figura 2 es particularmente adecuada para uso con medios de crecimiento no porosos o un medio de crecimiento relativamente delgado tal como un material sustituto de la piel. Un material sustituto de la piel puede comprender una estructura de capas múltiples que tiene, por ejemplo, una capa de colágeno para contacto con el tejido que se va a hacer crecer y una capa de silicona dispuesta sobre la parte superior de la capa de colágeno para estar en contacto con la sección 111 de espuma. Un material sustituto de la piel adecuado es INTEGRA® Dermal Regeneration Template, un producto de Integra Life Sciences Corp. de Plainsboro, NJ. La capa de silicona provee un respaldo removible para soportar la capa de colágeno durante el crecimiento de tejido. Después de que el crecimiento ha continuado hasta una etapa deseada, la capa de silicona puede ser retirada de la capa de colágeno, dejando la neodermis en su lugar, sobre la cual puede colocarse un injerto de piel delgado de espesor dividido.

Para otra aplicación, el medio 110 de crecimiento puede ser formado con el propósito de hacer crecer un órgano, tal como el páncreas o hígado. El medio 110 de crecimiento puede tomar la forma de una armazón/matriz de cualquier molécula de origen natural (por ejemplo colágeno) o de materiales reabsorbibles (por ejemplo, ácido poliglicólico o ácido poliláctico o una combinación de los mismos). El medio 110 de crecimiento puede ser formado a partir de pantallas comercialmente disponibles que están formadas en capas hasta el espesor deseado.

El dispositivo 129 también incluye un puerto de succión en la forma de un tubo 112 de succión hueco, similar al tubo 12 de la figura 1, que conecta con el sistema de vacío 130 para proveer succión dentro del encerramiento sellado. El tubo de succión 112 provee al menos un puerto de succión para el dispositivo 129. A diferencia del dispositivo de la figura 1, un segmento extremo 112a del tubo 112 está embebido dentro de la sección de espuma 111, en vez de en el material de crecimiento del tejido, para proveer succión o presión reducida dentro del encerramiento provisto bajo la cubierta 118 de tejido. La estructura de celda abierta de la sección 111 de espuma permite que la sección 111 de espuma distribuya la presión reducida dentro del encerramiento. Al embeber el extremo abierto del segmento 112a del tubo 112 dentro del interior de la sección 111 de espuma se permite que la sección 111 de espuma funcione como un escudo para prevenir que la cubierta 118 de tejido sea succionada inadvertidamente hacia el extremo abierto del tubo taponando así el tubo 112 y restringiendo el flujo de gas. La estructura de celda abierta de la sección 111 de espuma también permite que la sección 111 de espuma distribuya la presión dentro del encerramiento sellado.

El segmento de tubo 112a embebido dentro de la sección 111 de espuma tiene preferiblemente al menos un puerto lateral 114 para posicionar dentro del interior de la sección de espuma 111 para promover una aplicación sustancialmente uniforme de presión reducida a través del encerramiento. El posicionamiento del puerto 114 lateral del segmento 112a de tubo dentro del interior de la sección 111 de espuma permite que la sección 111 de espuma funcione como escudo para el puerto lateral para de esa manera evitar que la cubierta 118 de tejido sea succionada hacia el puerto lateral 114 y por lo tanto restrinja el flujo de gas. Las celdas abiertas de la sección 111 de espuma facilitan el flujo de gas a través del encerramiento. Además, la sección 111 de espuma funciona para sostener la cubierta 118 de tejido generalmente fuera de contacto del tejido 124 durante la aplicación de succión dentro del encerramiento.

De manera similar al dispositivo 29 de la figura 1, la lámina 118 de recubrimiento de tejido adhesiva, flexible, impermeable a fluidos del dispositivo 129 se asegura, durante el uso, en posición en el sitio de tejido, por encima de la sección 111 de espuma y del medio 110 de crecimiento de tejido que entra en contacto con el tejido 124. La lámina 118 de cubrimiento de tejido es asegurada y sellada al sitio de unión 122 mediante una capa adhesiva 120 sobre la superficie inferior de la cubierta 118 de tejido para formar un sello 119 hermético a gases alrededor del tejido 124. La cubierta 118 de tejido también provee un sello hermético a gases alrededor del tubo 112 en la localización 122a de alimentación donde el tubo 112 emerge de debajo de la cubierta 118 de tejido.

Los dispositivos de presión reducidas son útiles para hacer crecer una variedad de tejidos. El crecimiento dirigido de un tejido puede llevarse a cabo asegurando un dispositivo de presión reducida al sitio de tratamiento como se mostró y describió previamente, y luego mantener una presión reducida sustancialmente continua o cíclica dentro del dispositivo hasta que el nuevo tejido en crecimiento haya alcanzado un grado deseado de desarrollo. El método puede ser practicado utilizando una presión subatmosférica que varía desde aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 0.98 atmósferas, y más específicamente alrededor de 0.73 atmósferas a aproximadamente 0.95 atmósferas, y más preferiblemente practicado utilizando una presión subatmosférica que varía entre aproximadamente 0.8 y

aproximadamente 0.9 atmosferas. El periodo de tiempo para el uso del método sobre un tejido puede ser preferiblemente al menos 48 horas, pero puede, por ejemplo, ser extendido a múltiples días. El crecimiento satisfactorio de diversos tipos de tejidos ha sido obtenido a través del uso de presiones reducidas equivalentes a aproximadamente 1 a 8 pulgadas de Hg bajo presión atmosférica.

5 El suministro de presión reducida al dispositivo en una forma intermitente o cíclica puede ser deseable para tejidos en crecimiento. El suministro intermitente o cíclico de presión reducida puede ser logrado mediante control manual o automático del sistema de vacío. Una relación de ciclo, la relación de "en" tiempo o "fuera de" tiempo, es un tratamiento de presión reducida intermitente tal que puede ser tan bajo como 1:10 o tal alto como 10:1. La relación preferida es aproximadamente 5 minutos en los cuales se logra usualmente en intervalos alternos de 5 minutos de suministro de presión reducida y 2 minutos de no suministro.

10 Un sistema de vacío adecuado incluye cualquier bomba de vacío capaz de proveer al menos 5 mm de Hg de succión hacia el tejido, preferiblemente 125 mm de succión de Hg, y lo más preferiblemente hasta aproximadamente 200 mm de Hg de succión o incluso más alto según sea necesario para alcanzar presiones subatmosféricas de aproximadamente 0.5 atmosferas. La bomba puede ser una bomba de succión ordinaria adecuada para propósitos médicos que sea capaz de proveer la succión necesaria. La dimensión del tubo que interconecta la bomba y el dispositivo de presión reducida es controlada por la capacidad de la bomba para proveer el nivel de succión necesario para la operación. Por ejemplo, puede ser adecuado un tubo de diámetro de ¼ de pulgada.

15 La presente invención también incluye un método de crecimiento de tejido que comprende las etapas de aplicar presión reducida a un tejido para un tiempo seleccionado y a una magnitud suficiente seleccionada para promover el crecimiento celular en una matriz o en una armazón de material. Características adicionales del aparato y método para ser usados serán evidentes en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Este ejemplo fue diseñado para demostrar la efectividad del método de la invención para acelerar la rata de crecimiento vascular en un material sustituto de la piel.

25 Se sedaron y prepararon varios cerdos de 25 kilos para cirugía. Se creó una serie de defectos de 2 cm por 5 cm de espesor completo (por debajo de los músculos de espalda profundos) en cada lado del lomo del animal. Se aplicó un aparato de crecimiento de tejido dirigido del tipo mostrado en la figura 2 que comprende el INTEGRA® Dermal Regeneration Template al sitio de la herida en un lado de cada animal. Se aplicó un INTEGRA® Dermal Regeneration Template al sitio de la herida en cada lado del animal. El INTEGRA® Dermal Regeneration Template fue aplicado de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se aplicó vacío (125 mm de Hg, continuo) al aparato de crecimiento de tejido dirigido posicionado sobre los sitios de herida seleccionados en un lado de los cerdos. Después de 72 horas, el aparato fue retirado, y se pegaron las piezas de INTEGRA® Dermal Regeneration Template de los sitios de herida tratados con vacío y no tratados con vacío a 10 cm/sec. La fuerza requerida para halar las piezas fue registrada. Se utilizó una prueba pareada T para determinar el significado estadístico de los datos de la fuerza de halado.

35 El INTEGRA® Dermal Regeneration Template en el sitio de lesión tratada sin vacío requirió una fuerza de $1.25 \times 10^5 \pm 0.51 \times 10^5$ dinas para separar el molde del sitio de la herida. El INTEGRA® Dermal Regeneration Template en la herida tratada con vacío requiere una fuerza superior de $2.25 \times 10^5 \pm 0.51 \times 10^5$ dinas para separar el molde tratado al vacío del sitio de la herida. La fuerza de halado incrementada requiere en el sitio de herida tratado al vacío indica un crecimiento hacia dentro de vasculatura en el material sustituto de la piel debido al tratamiento al vacío. El crecimiento vascular incrementado fue confirmado por micrografías de piezas tratadas al vacío y sin vacío del INTEGRA® Dermal Regeneration Template retirado de los animales.

40 Los términos y expresiones que han sido empleados se utilizan como términos de descripción y no limitación y no intención en el uso de tales términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características conocidas y descritas, o porciones de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

Clausulas que se relacionan con la invención y forman parte de la descripción.

1. Un dispositivo para administrar un tratamiento de presión reducida para promover un crecimiento dirigido de un tejido que comprende:

50 (a) una cubierta adaptada para cubrir y encerrar un tejido que se va a hacer crecer y adaptado para mantener la presión reducida en el sitio del tejido;

(b) un sello adaptado para sellar el recubrimiento alrededor del tejido;

(c) medios de suministro de presión reducida para conectar a una fuente de succión cooperando los medios de presión reducida con la cubierta para suministrar presión reducida por debajo de la cubierta; y

(d) un material sustituto de hueso adaptado para promover crecimiento de tejido aquí, estando localizado el material sustituto de hueso entre el tejido y la cubierta.

- 5 2. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
3. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
4. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde la cubierta comprende una lámina flexible.
- 10 5. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde el material sustituto de hueso comprende un material poroso.
6. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde el sello incluye un material adhesivo o el recubrimiento adaptado para asegurar la cubierta al tejido que se va a cultivar.
7. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 1 en donde los medios de suministro de presión reducida incluyen un segmento de tubo embebido dentro del material sustituto de hueso.
- 15 8. Un aparato para cultivar un tejido, que comprende:

medios de vacío para crear una presión subatmosférica en un tejido que se va a hacer crecer;

medios de sellamiento operativamente asociados con el medio de vacío para mantener la presión subatmosférica en el tejido poniendo en contacto la región circundante al tejido;

un material sustituto de hueso para posicionar en el tejido dentro de los medios de sellamiento y adaptado para
20 promover el crecimiento de tejido en el mismo.
9. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8 en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
10. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8 en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
- 25 11. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde el medio de sellamiento incluye un aro de sellamiento flexible en contacto con la región que rodea el tejido.
12. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde el medio de sellamiento incluye una lámina de polímero flexible por encima del material sustituto de hueso, teniendo la lámina de polímero adhesivos sobre al menos una superficie que mira hacia el tejido que se va a unir y sella la lámina de polímero a la región circundante del tejido.
- 30 13. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde los medios de sellamiento comprenden una cubierta impermeable a fluidos.
14. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde el medio de vacío suministra una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.5 y 0.98 atmosferas al tejido.
- 35 15. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde los medios de vacío suministran una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.73 y 0.95 atmosferas al tejido.
16. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde los medios de vacío suministran una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.8 y 0.9 atmosferas al tejido.
17. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde los medios de vacío operan de manera continua.
- 40 18. Un aparato de acuerdo con la cláusula 8, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y no aplicación de la succión.

19. Un aparato de acuerdo con la cláusula 18 en donde los medios de vacío proveen periodos de aplicación y no aplicación de succión con la relación de duración del periodo de aplicación al periodo de no aplicación entre aproximadamente 1:10 y 10:1.
- 5 20. Un aparato de acuerdo con la cláusula 19 en donde la duración del periodo de aplicación es aproximadamente 5 minutos.
21. Un aparato de acuerdo con la cláusula 20 en donde la duración del periodo de no aplicación es aproximadamente 2 minutos.
22. Un aparato para aplicar la presión subatmosférica a un tejido que se va a cultivar por debajo de un sello impermeable a fluidos que comprende:
- 10 un material sustituto de hueso para posicionar debajo del sello configurado para cubrir el tejido de tal forma que la presión subatmosférica se mantiene dentro del material sustituto de hueso y se aplica al tejido; y
- un tubo flexible que tiene un extremo de entrada insertado en el material sustituto de hueso y un extremo de salida para extenderse desde debajo del sello para suministrar la presión subatmosférica.
- 15 23. Un aparato de acuerdo con la cláusula 22 en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
24. un aparato de acuerdo con la cláusula 22 en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
25. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:
- un material sustituto de hueso configurado para superponerse a un tejido que se va a cultivar;
- 20 una cubierta impermeable a fluidos que se superpone al material sustituto de hueso, estando adaptado el recubrimiento para formar un sello con la región que circunda al tejido para mantener una presión subatmosférica por debajo del recubrimiento; y
- un miembro tubular que tiene un primer extremo insertado dentro de una porción del material sustituto de hueso y que tiene un segundo extremo que se extiende desde debajo de la cubierta hasta una localización externa a la cubierta para suministrar presiones subatmosféricas por debajo de la cubierta.
- 25 26. Un aparato de acuerdo con la cláusula 25 en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
27. Un aparato de acuerdo con la cláusula 25 en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
- 30 28. Un aparato de acuerdo con la cláusula 25 en donde el primer extremo del miembro tubular está embebido dentro del material sustituto de hueso.
29. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:
- medios de vacío para crear una presión subatmosférica en un tejido que se va a cultivar;
- medios de sellamiento asociados operativamente con los medios de vacío para mantener la presión subatmosférica en el tejido poniendo en contacto la región que circunda al tejido; y
- 35 un material sustituto de hueso para posicionar el tejido con los medios de sellamiento, teniendo el material sustituto de hueso un tamaño de poro suficientemente grande para permitir el crecimiento de tejido dentro del mismo.
30. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
- 40 31. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.

32. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde los medios de sellamiento incluyen un anillo de sellamiento flexible en contacto con la región que rodea al tejido.
- 5 33. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde los medios de sellamiento incluyen una lámina de polímero flexible que se superpone al material sustituto de hueso, teniendo la lámina polimérica adhesivo en al menos una superficie que da al tejido para unirse a la lámina polimérica a la región que circunda el tejido.
34. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde los medios de vacío operan de manera continua.
35. Un aparato de acuerdo con la cláusula 29, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y de no aplicación de la succión.
- 10 36. Un aparato de acuerdo con la cláusula 35, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y no aplicación de succión con relación a la duración del periodo de no aplicación con la relación de duración del periodo de aplicación al periodo de no aplicación entre aproximadamente 1:10 y 10:1.
37. Un aparato de acuerdo con la cláusula 36 en donde la duración del periodo de aplicación es aproximadamente 5 minutos.
- 15 38. Un aparato de acuerdo a la cláusula 37 en donde la duración del periodo de no aplicación es de aproximadamente 2 minutos.
39. Un aparato para hacer crecer un tejido que comprende:
- un material sustituto de hueso configurado para superponerse al tejido;
- una cubierta que se superpone al material sustituto de hueso, adaptada a la cubierta para formar un sello con la región que circunda el tejido para mantener una presión subatmosférica por debajo de la cubierta;
- 20 un miembro tubular que tiene un primer extremo insertado dentro de una porción de material sustituto de hueso y que tiene un segundo extremo que se extiende desde debajo de la cubierta hasta una localización externa a la cubierta; y
- una fuente de vacío conectada con el segundo extremo del miembro tubular para suministrar la presión subatmosférica al tejido.
- 25 40. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39 en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
41. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39 en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
42. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39 en donde la fuente de vacío aplica una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.5 y 0.98 atmosferas al tejido.
- 30 43. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39 en donde la fuente de vacío aplica una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.73 y 0.95 atmosferas al tejido.
44. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39, en donde la fuente de vacío suministra una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.8 y 0.9 atmosferas al tejido.
- 35 45. Un aparato de acuerdo con la cláusula 39 en donde el primer extremo del miembro tubular está embebido dentro del material sustituto de hueso.
46. Un aparato para hacer crecer un tejido que comprende:
- un material de armazón bioabsorbible configurado para superponerse al tejido, teniendo el material de armazón un tamaño de poro suficientemente grande para permitir el crecimiento de tejido dentro del mismo;
- una sección de espuma de celda abierta en comunicación con el material de armazón;
- 40 una cubierta superpuesta al material de armazón y a la sección de espuma, adaptada a la cubierta para formar un sello con la región que circunda el tejido para mantener una presión subatmosférica por debajo de la cubierta; y

un miembro tubular que tienen un primer extremo insertado dentro de una porción de la sección de espuma y que tiene un segundo extremo que se extiende desde debajo de la cubierta hasta una localización externa a la cubierta para suministrar la presión subatmosférica por debajo de la cubierta.

- 5 47. Un aparato de acuerdo con la cláusula 46 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
48. Un aparato de acuerdo con la cláusula 46 en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
49. Un dispositivo para registrar un tratamiento de presión reducida para promover crecimiento dirigido de un tejido que comprende:
 - 10 (a) una cubierta adaptada para cubrir y encerrar un tejido que se va a cultivar y adaptada para mantener presión reducida en el sitio del tejido;
 - (b) un sello adaptado para sellar la cubierta alrededor del tejido;
 - (c) medios de suministro de presión reducida para conectar a una fuente de succión, el medio de suministro de presión reducida cooperando con la cubierta para suministrar la presión reducida por debajo de la cubierta; y
 - 15 (d) un material de armazón bioabsorbible para promover el crecimiento de tejido en el mismo configurado para estar localizado entre el tejido y la cubierta.
50. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 49 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
51. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 49 en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
52. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 49 en donde la cubierta comprende una lámina flexible.
- 20 53. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 49 en donde el sello incluye un material adhesivo sobre la cubierta adaptada para asegurar la cubierta del tejido que va a ser cultivado.
54. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 49 que comprende una sección de espuma de celda abierta en comunicación con el material de armazón.
- 25 55. Un dispositivo de acuerdo con la cláusula 54 en donde los medios de suministro de presión reducida incluyen un segmento de tubería embebida con la sección de espuma.
56. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:

medios de vacío para crear una presión subatmosférica a un tejido que va a ser cultivado;

señalar los medios de asociación operativa con los medios de vacío para mantener la presión subatmosférica en el tejido poniendo en contacto la región circundante del tejido; y
- 30 un material de armazón bioabsorbible para posicionar en el tejido dentro de los medios de sellamiento y adaptado para promover el crecimiento del tejido en el mismo.
57. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
58. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
- 35 59. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56, en donde los medios de sellamiento incluyen una pestaña de sellamiento flexible en contacto con la región que circunda el tejido.
60. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56, en donde los medios de sellamiento comprenden una cubierta impermeable a los fluidos.

61. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56, en donde los medios de sellamiento incluyen una lámina polimérica flexible que se superpone al material de armazón, teniendo la lámina polimérica adhesivos o en al menos una superficie que miran hacia el tejido para unir y sellar la lámina polimérica a la región que circunda el tejido.
- 5 62. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 que comprende una sección de espuma de celda abierta en comunicación con el material de armazón.
63. Un aparato de acuerdo con la cláusula 62 en donde los medios de vacío incluyen un segmento de tubo embebido dentro de la sección de espuma.
64. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde los medios de vacío operan de manera continua.
- 10 65. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y no aplicación de la succión.
66. Un aparato de acuerdo con la cláusula 65 en donde los medios de vacío proporcionan periodos de aplicación y no aplicación de succión con la relación de duración del periodo de aplicación al periodo de no aplicación entre aproximadamente 1:10 y 10:1.
- 15 67. Un aparato de acuerdo con la cláusula 66 en donde la duración del periodo de aplicación es aproximadamente 5 minutos.
68. Un aparato de acuerdo con la cláusula 67 en donde la duración del periodo de no aplicación es aproximadamente 2 minutos.
69. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde los medios de vacío suministran una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.5 y 0.98 atmosferas al tejido.
- 20 70. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde los medios de vacío suministran una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.73 y 0.95 atmosferas al tejido.
71. Un aparato de acuerdo con la cláusula 56 en donde los medios de vacío suministran una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.8 y 0.9 atmosferas al tejido.
- 25 72. Un aparato para aplicar presión subatmosférica a un tejido para hacer cultivado por debajo de un sello impermeable a fluidos que comprende:
- un material de armazón bioabsorbible para posicionar por debajo del sello configurado para superponerse al tejido; y
- un tubo flexible que tiene un extremo de entrada insertado en el material de armazón y un extremo de salida para extenderse desde debajo del sello para suministrar una presión subatmosférica al tejido.
- 30 73. Un aparato de acuerdo con la cláusula 72 en donde el material de armazón tienen un tamaño de poro suficientemente grande para permitir el crecimiento de tejido en el mismo.
74. Un aparato de acuerdo con la cláusula 72 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
75. Un aparato de acuerdo con la cláusula 72 en donde el material de armazón comprende colágeno.
76. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:
- 35 un material de armazón bioabsorbible configurado para superponerse a un tejido que se va a cultivar;
- una sección de espuma de celda abierta en comunicación con el material de armazón;
- una cubierta impermeable a fluidos que se superpone al material de armazón y la sección de espuma, adaptada a la cubierta para formar un sello con la región que circunda el tejido para mantener la presión subatmosférica por debajo de la cubierta; y

un miembro tubular que tiene un primer extremo insertado dentro de una porción de la sección de espuma y tiene un segundo extremo que se extiende desde debajo de la cubierta a una localización externa a la cubierta para suministrar presión subatmosférica por debajo de la cubierta.

5 77. Un aparato de acuerdo con la cláusula 76 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.

78. Un aparato de acuerdo con la cláusula 77 en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.

79. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:

medios de vacío para crear una presión subatmosférica en un tejido que va a hacer crecer;

10 medios de sellamiento asociados operativamente con los medios de vacío para mantener la presión subatmosférica en el tejido poniendo en contacto la región que circunda el tejido; y

un material de armazón bioabsorbible para posicionar en el tejido dentro de los medios de sellamiento, teniendo el material de armazón un tamaño de poro suficientemente grande para permitir el crecimiento del tejido en el mismo.

80. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.

15 81. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde el material de armazón comprende colágeno.

82. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde los medios de sellamiento incluyen un anillo de sellamiento flexible en contacto con la región que circunda el tejido.

20 83. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde la cubierta incluye una lámina polimérica flexible que se superpone al material del armazón, teniendo la lámina polimérica adhesivo en al menos una superficie que mira hacia el tejido para unir y sellar la lámina de polímero a la región circundante del tejido.

84. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79 en donde los medios de vacío incluyen un segmento de tubo embebido dentro del material de armazón.

85. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde los medios de vacío operan continuamente.

25 86. Un aparato de acuerdo con la cláusula 79, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y no aplicación de succión.

87. Un aparato de acuerdo con la cláusula 86, en donde los medios de vacío operan cíclicamente para proveer periodos de aplicación y no aplicación de succión dentro de la relación de duración del periodo de aplicación al periodo de no aplicación entre aproximadamente 1:10 y 10:1.

30 88. Un aparato de acuerdo con la cláusula 87 en donde la duración del periodo de aplicación es aproximadamente 5 minutos.

89. Un aparato de acuerdo con la cláusula 88 en donde la duración del periodo de no aplicación es aproximadamente 2 minutos.

90. Un aparato para hacer crecer un tejido que comprende:

un material de armazón bioabsorbible configurado para superponerse al tejido;

35 una cubierta que se superpone al material de armazón, el material adaptado para formar un sello con la región circundante del tejido para mantener una presión subatmosférica por debajo de la cubierta;

un miembro tubular que tiene un primer extremo insertado dentro de una porción del material de armazón y que tiene un segundo extremo que se extiende desde detrás de la cubierta a una localización externa a la cubierta; y

40 una fuente de vacío conectada con el segundo extremo del miembro tubular para suministrar la presión subatmosférica al tejido.

91. Un aparato de acuerdo con la cláusula 90 en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
92. Un aparato de acuerdo con la cláusula 90 en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
- 5 93. Un aparato de acuerdo con la cláusula 90 en donde la fuente de vacío suministra una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.5 y 0.98 atmosferas al tejido.
94. Un aparato de acuerdo con la cláusula 90 en donde la fuente de vacío aplica una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.73 y 0.95 atmosferas al tejido.
95. Un aparato de acuerdo con la cláusula 90 en donde la fuente de vacío suministra una presión subatmosférica entre aproximadamente 0.8 y 0.9 atmosferas al tejido.
- 10 96. Un método de hacer crecer un tejido que comprende las etapas de:
- (a) proveer un medio de crecimiento de tejido próximo al tejido;
- (b) aplicar una presión subatmosférica o un tejido que se va a hacer crecer; y
- (c) mantener la presión subatmosférica hasta que el tejido haya progresado hacia una etapa seleccionada de crecimiento dentro del medio de crecimiento de tejidos.
- 15 97. El método de acuerdo con la cláusula 96, en donde el mantenimiento de la presión subatmosférica se lleva a cabo en periodos alternantes de aplicación y no aplicación de la presión subatmosférica.
98. El método de acuerdo con la cláusula 97, en donde cada uno de los periodos de alternación es aproximadamente 5 minutos.
- 20 99. El método de acuerdo con la cláusula 96, en donde el medio de crecimiento a tejidos comprende un material de armazón bioabsorbible.
100. El método de acuerdo con la cláusula 99, en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
101. El método de acuerdo con la cláusula 99, en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
- 25 102. El método de acuerdo con la cláusula 99, en donde el medio de crecimiento de tejido comprende un material sustituto de hueso.
103. El método de acuerdo con la cláusula 102, en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
104. El método de acuerdo con la cláusula 102, en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
- 30 105. Un método para hacer crecer un tejido que comprende las etapas de:
- (a) aplicar una presión subatmosférica a un tejido que se va a hacer crecer, en donde la etapa de aplicación, comprende los pasos de:
- (i) colocar un medio de crecimiento de tejido en contacto con un tejido que se va a hacer crecer;
- (ii) localizar una cubierta sobre el tejido;
- 35 (iii) sellar la periferia de la cubierta alrededor del tejido; y
- (iv) conectar operativamente la cubierta con un sistema de vacío para producir la presión subatmosférica, y
- (b) mantener la presión subatmosférica a hasta que el tejido haya progresado hacia una etapa seleccionada de crecimiento dentro del medio de crecimiento de tejidos.

106. El método de acuerdo con la cláusula 105, en donde el mantenimiento de la presión subatmosférica se lleva a cabo en periodos alternantes de aplicación y no aplicación de la presión subatmosférica.
107. El método de acuerdo con la cláusula 106, en donde cada uno de los periodos alternan solo 5 minutos.
- 5 108. El método de acuerdo con la cláusula 105, en donde el medio de crecimiento del tejido comprende un material de armazón bioabsorbible.
109. El método de acuerdo con la cláusula 108, en donde el material de armazón comprende un material sustituto de la piel.
110. El método de acuerdo con la cláusula 108, en donde el material de armazón comprende una capa de colágeno.
- 10 111. El método de acuerdo con la cláusula 105, en donde el medio de crecimiento del tejido comprende un sustituto de hueso.
112. El método de acuerdo con la cláusula 111, en donde el material sustituto de hueso comprende un material bioabsorbible.
113. El método de acuerdo con la cláusula 111, en donde el material sustituto de hueso comprende al menos uno de sulfato de calcio, fosfato de calcio, un biovidrio o una cerámica.
- 15 114. Un método para hacer crecer nuevo tejido óseo a partir del tejido óseo existente que comprende los pasos de:
- (a) colocar un material sustituto de hueso en contacto con el tejido óseo existente para proveer una matriz en la cual crezca nuevo tejido óseo;
- (b) localizar una cubierta sobre el tejido óseo existente y el material sustituto de hueso para formar una cámara sellada en el tejido óseo y en el material sustituto de hueso;
- 20 (c) proveer una presión subatmosférica dentro de la cámara; y
- (d) mantener la presión subatmosférica dentro de la cámara hasta que el nuevo tejido óseo de una cantidad deseada crezca dentro del material sustituto de hueso.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para hacer crecer un tejido, que comprende:
 - a. medios de vacío para crear una presión subatmosférica en un tejido que se va a hacer crecer;
 - 5 b. medios de sellamiento asociados operativamente con los medios de vacío para mantener la presión subatmosférica en el tejido poniendo en contacto la región que circunda el tejido; y
 - c. medio de crecimiento de tejido para posicionar en el tejido dentro de los medios de sellamiento y que tiene una estructura de célula abierta suficientemente porosa para facilitar la distribución de la presión reducida al tejido para promover el crecimiento del tejido dentro del medio de crecimiento del tejido poroso, comprendiendo el medio de crecimiento de tejido un material bioabsorbible que incluye un material fibroso de origen natural.
- 10 2. El aparato de la reivindicación 1, en donde el medio de crecimiento de tejido está perforado para potenciar el flujo de gas a través del mismo.
3. El aparato de la reivindicación 1, en donde el medio de crecimiento de tejido no está perforado.
- 15 4. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medio de crecimiento de tejido comprende colágeno.
5. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los medios de sellamiento incluyen una lámina polimérica flexible de respaldo adhesivo para superponer al medio de crecimiento de tejido para proveer un sello sobre el tejido que se va a hacer crecer.
- 20 6. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medio de crecimiento de tejido comprende un material fibroso-proteináceo.
7. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medio de crecimiento de tejido comprende un material reabsorbible sintético.
8. El aparato de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el medio de crecimiento de tejido comprende un material sustituto de la piel.
- 25 9. El aparato de la reivindicación 8, en donde el material sustituto de la piel comprende una estructura de capas múltiples.

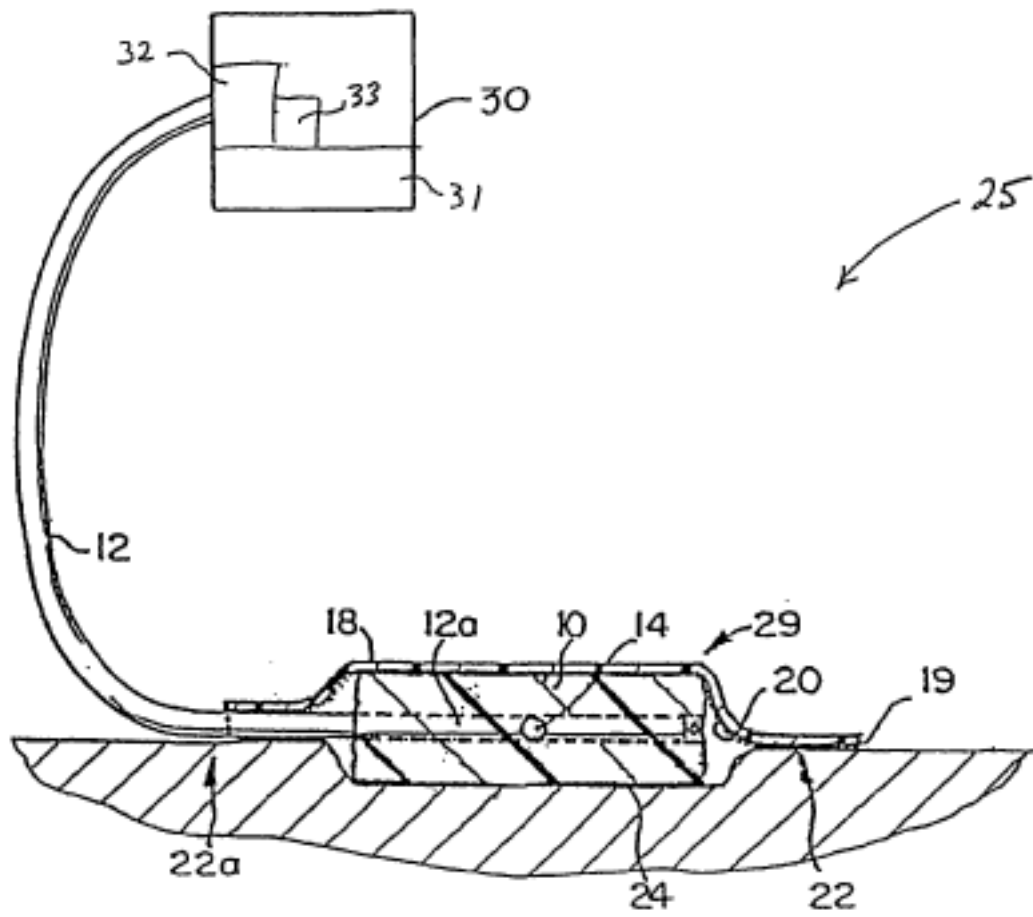


FIG. 1

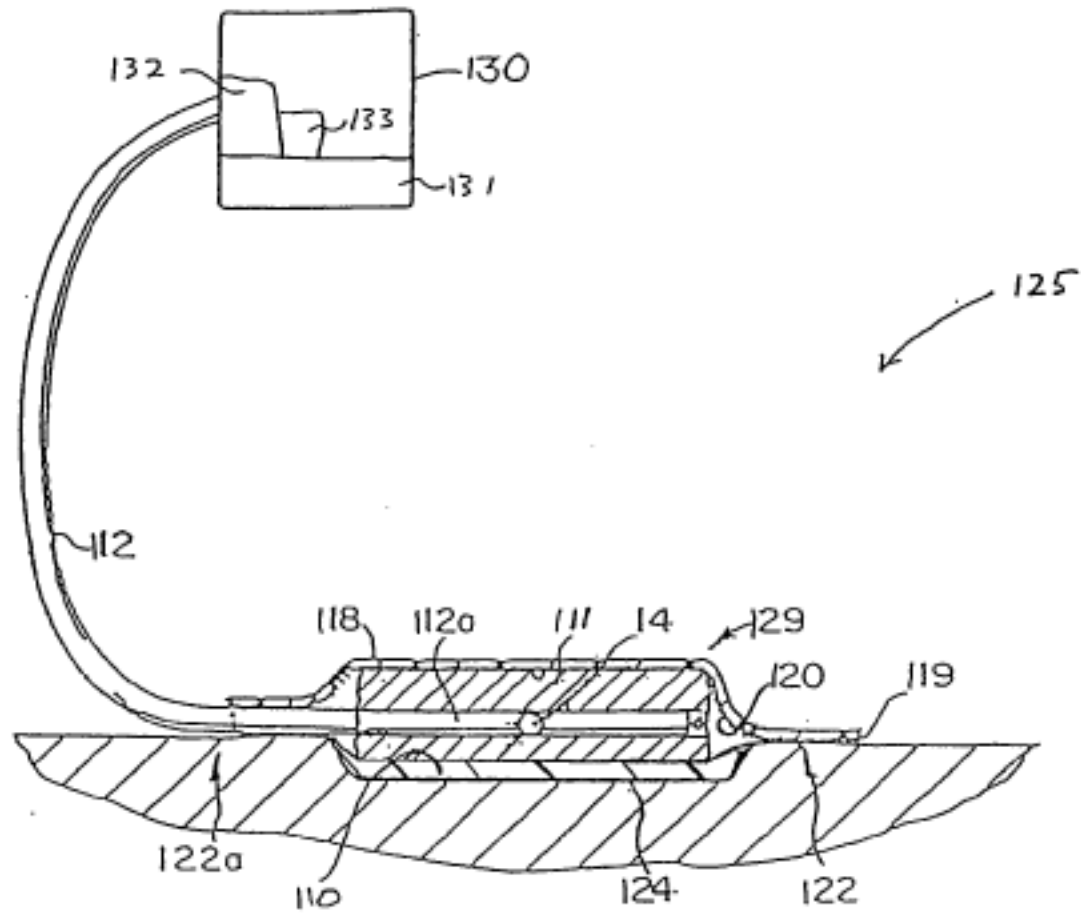


FIG. 2