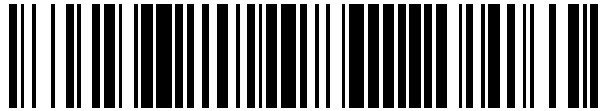


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 097**

51 Int. Cl.:

| | |
|-------------------|-----------|
| A61L 26/00 | (2006.01) |
| A61L 2/14 | (2006.01) |
| A61B 18/04 | (2006.01) |
| A61L 2/00 | (2006.01) |
| B05D 1/00 | (2006.01) |
| H05H 1/24 | (2006.01) |
| H05H 1/42 | (2006.01) |
| H05H 1/48 | (2006.01) |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2010 PCT/IB2010/001439**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10146438**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10789079 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2442833**

54 Título: **Dispositivos de cicatrización**

30 Prioridad:

16.06.2009 US 187340 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.02.2019

73 Titular/es:

**THERADEP TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
220 S. California Ave., Suite 110
Palo Alto, CA 94306, US**

72 Inventor/es:

**O'KEEFFE, JOE;
DOBBYN, PETER;
O'DONOGHUE, JOHN y
O'NEILL, LIAM**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 699 097 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

Dispositivos de cicatrización

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001] Los dispositivos de plasma eléctricos están bien establecidos en la medicina. Por ejemplo, Massarweh y col., J. Am. Col. Surg., 2006, 202 (3), 520, describe dispositivos de plasma para cirugía; Reich y col., European Urology, 2003, 44 (2), 272-276, describen el uso de un plasma de argón (APC) para coagular la sangre y detener el sangrado; y Mennel y col., Experimental and Toxicological Pathology, 2002, 54 (3), 255, describen el uso de un plasma de helio para obtener una respuesta similar a la técnica APC.

[0002] Los plasmas también se pueden usar para esterilizar la piel como se describe en G. Fridman, AD Brooks, M. Balasubramanian, A. Fridman, A. Gustol, VN Vasilets, H. Ayan, G. Friedman, Plasma Process. Polym 4 (2007) 370 y en el documento WO2006/H6252. El uso de dispositivos de plasma para promover la cicatrización también se ha descrito en el documento US2008/0237484 y en el documento WO2009/101143.

[0003] Fuera de la medicina, los dispositivos de plasma son ampliamente usados para producir recubrimientos de película delgada en aplicaciones industriales. Los polímeros de plasma ofrecen una serie de ventajas sobre los recubrimientos de polímeros convencionales. La combinación de plasma reactivo y monómeros químicamente activos produce un recubrimiento uniforme, sin orificios y bien adherido al sustrato. Además, el curado se puede producir de manera casi instantánea, ofreciendo numerosas ventajas de procesamiento.

[0004] La patente de EE. UU. n.º US 4.929.319 describe un procedimiento para depositar un recubrimiento de polímero en el que se introduce un aerosol en un plasma corona y las especies reactivas generadas de ese modo se dejan depositar en un sustrato que también se introduce en el plasma corona.

[0005] El documento WO 02/28548 describe un procedimiento en el que se introduce un aerosol en un plasma de descarga luminiscente a presión atmosférica (APGD) y, de ese modo, se forma un recubrimiento sobre un sustrato. Se descubrió que la química del recubrimiento prácticamente no cambia con respecto a la de las moléculas precursoras por la exposición al plasma APGD homogéneo.

[0006] El documento WO 2005/106477 describe un procedimiento para recubrir un sustrato con una biomolécula en la que el sustrato se coloca entre dos electrodos y se genera un plasma aplicando una corriente alterna en la que se aplica una tensión positiva al primer electrodo y una tensión cero al segundo electrodo, y a continuación una tensión cero para el primer electrodo y una tensión negativa para el segundo electrodo. A continuación se aplica un recubrimiento introduciendo un precursor reactivo para formar un recubrimiento y las biomoléculas se inmovilizan simultáneamente. Las biomoléculas pueden introducirse como un aerosol.

[0007] El documento WO 2005/110626 describe el recubrimiento de un sustrato con una capa de polímero que contiene agentes activos. El procedimiento implica exponer una mezcla de materiales formadores de polímeros (que reaccionan para formar enlaces químicos en un plasma) y agentes activos (que reaccionan significativamente en el plasma) al plasma. Los materiales formadores de polímeros enumerados incluyen diversos acrilatos, alquenos y dienos que pueden polimerizarse por las especies reactivas presentes en un plasma. Estos documentos anteriores se basan en el plasma para inducir la polimerización de un monómero para producir la película delgada o el recubrimiento. La polimerización se puede conducir a través de radicales libres (A. Bogaerts y col., Spectrochimica Acta Part B, 57 (2002) 609-658) o mecanismos de reacción catiónicos (Daniel C. Guerin, David D. Hinshelwood, Sorin Monolache, Ferencz S. Denes y Vasgen A. Shamamian, Langmuir, 2002, 18 (10), pág. 4118-4123).

[0008] Por tanto, si bien los procedimientos descritos en el documento WO 2005/106477 y el documento WO 2005/110626 permiten la deposición de polímeros que contienen agentes activos, dependen de la presencia de un precursor que puede reaccionar en el plasma para formar el recubrimiento de polímero durante el procedimiento de deposición. El requisito de inducir reacciones dentro del precursor de polímero sin dañar el agente activo limita el grado de polimerización que se puede lograr.

[0009] La patente de EE. UU. n.º US 2007/0029500 A1 describe un dispositivo de plasma.

[0010] La patente WO 2009/146432 A1 describe un sistema de plasma que incluye un dispositivo de plasma acoplado a una fuente de energía, una fuente de medios ionizable y una fuente precursora. Durante el funcionamiento,

la fuente de medios ionizables proporciona medios ionizables y la fuente precursora proporciona una o más especies químicas, fotones a longitudes de onda específicas, y que contiene diversos grupos funcionales reactivos y/o componentes para tratar la superficie de la pieza trabajando en conjunto para los efectos sinérgicos del tejido selectivo. Las especies químicas y el gas ionizable se mezclan corriente arriba o intermedia a partir de un punto de encendido del dispositivo de plasma y, una vez mezclados, se encienden bajo la aplicación de energía eléctrica de la fuente de energía. Como resultado, se forma un efluente de plasma y una fuente de fotones, que transporta la materia prima del plasma encendido y la mezcla resultante de las especies reactivas a una superficie de pieza para realizar una reacción predeterminada.

10 RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0011] La presente invención es un dispositivo de tratamiento de heridas que comprende: una cámara de plasma que tiene uno o más electrodos, una entrada de suministro de gas, una salida de la cámara de plasma expuesta a la presión ambiente, un sistema de encendido conectado operativamente a dicho uno o más electrodos para proporcionar un plasma de equilibrio no térmico dentro de la cámara de plasma, fluyendo dicho plasma desde la salida de la cámara de plasma durante el funcionamiento del dispositivo de tratamiento de heridas; y un nebulizador dispuesto para introducir un material biorreabsorbible que comprende un biopolímero como un aerosol en el plasma, para producir, durante el funcionamiento del dispositivo de tratamiento de heridas, un recubrimiento que comprende el material biorreabsorbible sobre una superficie de herida sobre la cual se pasa el dispositivo de tratamiento de heridas; y en el que dicho sistema de encendido está dispuesto para proporcionar energía a dicho plasma a una frecuencia superior a 100 kHz. Los detalles de determinadas realizaciones se exponen en las reivindicaciones dependientes.

[0012] En realizaciones de la presente invención, se aplica un plasma no térmico a una herida. El plasma puede esterilizar el área, coagular la sangre y depositar un recubrimiento biorreabsorbible para sellar el área de la herida. El recubrimiento puede incluir además compuestos activos para ayudar en la cicatrización.

[0013] El material biorreabsorbible puede incluir sangre, componente sanguíneo, plasma sanguíneo, quitosano o colágeno, pero como alternativa o además, puede incluir una proteína, un biopolímero (como quitina, alginatos, celulosa o hialuronano), un polímero biodegradable (como ácido poli(láctico-glicólico) (PLGA), ácido poliláctico, policaprolactona, poliglactina) o una mezcla de dichos materiales, un agente farmacéutico o un compuesto biológicamente activo o combinaciones de los mismos, y uno o más de un fármaco, enzima, célula, proteína o ADN.

[0014] El material biorreabsorbible se introduce en un plasma no térmico como un precursor en forma de aerosol. El precursor del material biorreabsorbible puede disolverse o dispersarse en un líquido portador adecuado. Preferentemente, el compuesto activo, por ejemplo, fármaco, enzima, célula, proteína o ADN puede introducirse en el plasma disuelto en el precursor del material biorreabsorbible o introducirse por separado. En dichas implementaciones, el compuesto activo se incorpora junto con un polímero prepolimerizado que permite separar las etapas de polimerización y formación de película y proporciona un mayor grado de control del procedimiento. La mezcla de material biorreabsorbible, compuesto activo y plasma interactúan aún más para producir un recubrimiento en la superficie de la herida. La herida puede entrar directamente en contacto con el plasma o puede colocarse corriente abajo de la salida de la cámara del plasma. En una realización, los componentes de la sangre se nebulizan en el plasma, para depositar una capa de sangre coagulada o plasma sanguíneo en la superficie de una herida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0015] A continuación se describirán realizaciones de la invención, a modo de ejemplo, con referencia al dibujo adjunto, en el que:

La **Figura 1** es una vista esquemática de un dispositivo de tratamiento de heridas conforme a una realización de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

[0016] Haciendo ahora referencia a la Figura 1 se muestra una vista esquemática de un dispositivo de tratamiento de heridas según una realización de la invención. El dispositivo incluye una cámara de plasma 1 que incluye un electrodo de metal 6 al cual un sistema de encendido/suministro de energía de alta tensión 2 está conectado operativamente para proporcionar un plasma de equilibrio no térmico dentro de la cámara de plasma (1). La cámara 1

incluye además una entrada de suministro de gas 3 a través de la cual se alimenta un suministro de gas, por ejemplo, helio, argón o nitrógeno o mezclas de los mismos durante el funcionamiento del dispositivo y que junto con el sistema de encendido hace que se golpee un plasma y que fluya desde la salida de la cámara de plasma 8 expuesta a presión ambiente. En la realización ilustrada, un sistema de suministro de líquido 4 está conectado operativamente a una

5 entrada de la cámara de plasma y un nebulizador interno 5 hace que el líquido suministrado se pulverice 7 en la cámara de plasma 1 como un aerosol. En realizaciones alternativas, no mostradas, un nebulizador externo alimenta el aerosol a una región fuera de la cámara de plasma en la que interactúa con las especies reactivas que emanan de la salida de la cámara de plasma 8 antes de recubrir una superficie de herida sobre la cual se pasa el dispositivo de tratamiento de la herida.

10

[0017] En realizaciones de la presente invención, el dispositivo de tratamiento de heridas esteriliza y coagula inicialmente la herida. A continuación, al proporcionar un aerosol de la fuente 4 que contiene un material biorreabsorbible que comprende un biopolímero que también puede contener un agente activo, e introducir ese aerosol en una cámara de plasma 1, o en las especies reactivas que existen corriente abajo de la cámara de plasma 1, el

15

dispositivo produce un recubrimiento que comprende el material biorreabsorbible en la superficie de la herida. Si es necesario, la esterilización, la coagulación y la deposición del recubrimiento pueden producirse simultáneamente. La deposición de un recubrimiento de este tipo permite la interacción continua de los materiales procurativos con la herida y proporciona una mejor cicatrización. Además, el recubrimiento sella la herida y limita la posibilidad de que otras bacterias infecten el sitio de la herida.

20

[0018] El término herida se puede tomar para abarcar todas las formas de daño a la piel o el cuerpo, incluidas quemaduras, cortes, desgarros, perforaciones, contusiones, abrasiones, laceraciones, punciones, disparos u otras formas de lesión al cuerpo. También puede abarcar infecciones o heridas crónicas como úlceras.

25 **[0019]**

La invención descrita en este documento permite la introducción de material biorreabsorbible que comprende un biopolímero que incluye: proteínas tales como colágeno, fibrina o fibronectina; biopolímeros tales como hialuronano, quitosano, alginatos y celulosa; y también polímeros sintéticos biodegradables como el PLGA que no forman ni usan las mismas reacciones de polimerización de vinilo favorecidas por las reacciones de plasma convencionales en un sitio de herida. El plasma puede reticular estos materiales para producir un recubrimiento seco,

30

pero el grado de reticulación es limitado y no es suficiente para alterar la funcionalidad del material depositado.

[0020] Las realizaciones de la presente invención emplean dispositivos de plasma no térmicos en los que el plasma funciona cerca de la temperatura ambiente, lo que permite el procesamiento de materiales sensibles a la temperatura, sin imponer una carga térmica perjudicial sobre el material. No obstante, los electrones calientes del plasma crean, a través de colisiones de alta energía, una fuente rica de radicales y especies excitadas con una energía química de alto potencial capaz de la reactividad química y física. Los plasmas de equilibrio no térmico pueden crearse a presión ambiente y han sido revisados exhaustivamente por Roth (Roth JR, Industrial Plasma Engineering, volumen 2, Applications to Non-Thermal Plasma Processing, Institute of Physics Publishing, 2001, páginas 37-73). Dichos plasmas incluyen descargas de barrera dieléctrica. Otro plasma de equilibrio no térmico es la descarga luminiscente a presión atmosférica (APGD), tal como lo describen Okazaki y col., (J. Phys. D: Appl. Phys., 26, 889-892 (1993)). Estos plasmas APGD han sido descritos exhaustivamente por Roth como plasmas de descarga luminiscentes uniformes a una atmósfera (OUAGDP) y se encuentra que funcionan de 0,5 a 40 kHz. Los dispositivos de plasma corona también pueden funcionar en modo de equilibrio no térmico. Diversos chorros de plasma también son capaces de funcionar en un modo de equilibrio «frío» o no térmico.

45

[0021] Las realizaciones de la presente invención emplean dispositivos de plasma que funcionan a frecuencias superiores a 100 kHz, que está más allá del umbral sensorial del sistema nervioso de un paciente. Para un control óptimo, el plasma se hace funcionar a menos de 500 kHz y puede activarse y desactivarse de forma controlada para minimizar la energía suministrada al aerosol y al paciente. Esto permite reacciones plasmáticas controladas que conservan la funcionalidad del precursor y no dañan ni fragmentan especies activas sensibles. Como alternativa, el plasma puede estar contenido entre dos electrodos, con un electrodo conectado a tierra que separa a la persona u objeto a tratar del plasma, de manera que no se aplique una tensión significativa a ningún objeto o persona colocada corriente abajo del dispositivo. Esto se puede lograr usando un dispositivo de plasma como el descrito por Ladwig y col. (Surface & Coatings Technology 201 (2007) 6460-6464). En un ejemplo que no forma parte de la invención, el uso de un dispositivo de plasma de este tipo permitiría que el plasma funcione a frecuencias por debajo de 100 kHz. Los parámetros del plasma (diseño del electrodo, frecuencia, tensión, composición del gas, etc.) se pueden elegir para controlar el procedimiento del plasma y garantizar que el plasma funcione de manera no térmica para producir un plasma a baja temperatura, que no afecte de manera adversa a los materiales sensibles a la temperatura que se depositan.

55

Además, el precursor puede introducirse corriente abajo de la salida de la cámara de plasma para minimizar el daño a los materiales formadores de recubrimiento. Esto permite que los recubrimientos que contienen materiales sensibles a la temperatura, iones, radicales libres y otras especies activas presentes en el plasma se depositen donde, de otra manera, se dañarían si se introdujeran directamente en la cámara de plasma.

[0022] Otros materiales o diversos compuestos activos pueden incorporarse al recubrimiento producido por este dispositivo. Estos pueden incluir fármacos contra el cáncer, fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores, antibióticos, antimicrobianos, heparina, una proteína funcional, una proteína reguladora, proteínas estructurales, oligopéptidos, péptidos antigénicos, ácidos nucleicos, inmunógenos, glucosaminoglicanos y combinaciones de los mismos.

[0023] Otros materiales u otros compuestos activos incluyen uno o más de polipéptidos, poliglicanos, hormonas, lípidos, interferones, cartílago, agentes biológicos terapéuticos derivados tanto de manera celular como sintética, agentes biológicos autólogos, homólogos y alográficos y zenográficos, células sanguíneas derivadas sintéticas y recombinantes y productos que contienen agentes antimicrobianos/antibióticos, agentes bacteriostáticos, células madre, células estromales; colágeno dérmico humano derivado de fibroblastos, proteínas de la matriz, factores de crecimiento y citoquinas, fibronectina, células que se encuentran en el tejido conectivo suelto, como las células endoteliales, células que se encuentran en el tejido adiposo, macrófagos/monocitos, adipocitos, pericitos, células reticulares que se encuentran en el estroma de la médula ósea y queratinocitos autólogos cultivados.

[0024] En una aplicación preferida, la herida se recubre con una capa de sangre coagulada o extractos de sangre. El recubrimiento se produce mediante la nebulización de un suministro de sangre, o componentes de la sangre, en la cámara de plasma o en la especie que sale de la cámara de plasma. Esto ofrece una vía para producir películas delgadas, que son altamente biocompatibles y ya contienen los factores necesarios (fibrina, citoquinas, etc.) necesarios para sellar la herida e inducir la cicatrización.

[0025] No obstante, la naturaleza de la capa depositada puede variar dependiendo de factores que incluyen: la causa subyacente de la herida, las características de la herida, la etapa de cicatrización, las necesidades particulares y los factores de riesgo del paciente, la disponibilidad de materiales autólogos.

[0026] Por lo tanto, se pueden usar diferentes deposiciones dependiendo de si la cicatrización se encuentra en la fase de hemostasia, inflamación, proliferación/granulación o maduración/remodelación. Ejemplos de materiales para las diversas fases de la cicatrización incluyen:

1. Traumatismos/quemaduras recientes: selle/contenga la herida con un material reabsorbible temporal que contenga agentes activos adecuados, incluidos, por ejemplo, antimicrobianos, analgésicos, vasoconstrictores con el fin de contener la herida y minimizar al mismo tiempo la deshidratación/shock, el dolor, la pérdida de sangre y el riesgo de infección/contaminación, mayor pérdida de tejido, etc. y la iniciación de la hemostasia.
2. Etapa de hemostasia: un material reabsorbible, como plasma sanguíneo o plaquetas, que incluye agente(s) activo(s), como vasoconstrictores, difosfato de adenosina (ADP), trombina, fibrinógeno/fibrina, citoquinas (PDGF), factores quimiotácticos, quimiocinas o factores de coagulación.
3. Etapa de inflamación: un material reabsorbible, como el plasma sanguíneo que incluye, por ejemplo, neutrófilos, monocitos, fagocitos, mastocitos, enzimas proteolíticas, leucocitos.
4. Etapa de proliferación/granulación: un material reabsorbible que incluye:
 - a. Granulación: macrófagos, factor de crecimiento fibroblástico (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), matriz extracelular (ECM), fibroblastos, miofibroblastos
 - b. Contractura: fibroblastos, colágeno, células endoteliales, queratinocitos, angiocitos, neurocitos
 - c. Epitelización: factores de crecimiento, fibrina, colágeno y fibronectina
5. Maduración/remodelación: colágeno tipo I.
6. Mejora/aceleración de la cicatrización o para heridas grandes y quemaduras o úlceras crónicas que no cicatrizan: citoquinas y factores de crecimiento

[0027] Otras aplicaciones, que incluyen la regeneración de la córnea usando citoquinas después del tratamiento de abrasión o cataratas.

[0028] Todas las variantes también pueden proporcionar lo siguiente:

una barrera oclusiva que conserva la humedad y alta humedad en la superficie de la herida;

intercambio gaseoso;
aislamiento térmico; y
protección contra infecciones secundarias.

5 Ejemplos que no forman parte de la invención:

1. Deposición de recubrimiento de plasma sanguíneo

[0029] Se depositó un recubrimiento biocompatible sobre un portaobjetos de vidrio usando una descarga de plasma no térmico y plasma sanguíneo como precursor. La descarga de plasma se creó al aplicar una tensión alterna a un conjunto de electrodo de aguja de corona dentro de una carcasa dieléctrica. La tensión se aplicó a una frecuencia de 100 kHz de una fuente de alimentación de alta tensión Redline G2000. Se usó helio como gas de lastre a un caudal de 14 litros/minuto. (Se apreciará que también se podrían usar otros gases que incluyen argón o nitrógeno o mezclas de los mismos). El extracto de plasma sanguíneo se nebulizó en el plasma usando un nebulizador neumático Burgener (Burgener Research, Canadá) a un caudal de 51 microlitros/min. La energía de entrada se aplicó usando un coeficiente de utilización del 45 % (relación de tiempo de activación y desactivación) y una energía de entrada seleccionada en la fuente de alimentación de 107 V. Esto correspondió a una tensión aplicada real de 12,7 kV (pk-pk) aplicada a los electrodos. El sustrato era un portaobjetos de vidrio colocado aproximadamente 5 mm corriente abajo de la salida del plasma.

[0030] El plasma sanguíneo se pulverizó a través del plasma y aterrizó sobre el portaobjetos de vidrio, en el que se coaguló instantáneamente para formar un recubrimiento. Después de la deposición, el recubrimiento se inspeccionó con un aumento de 40 y se contaron los números de células viables. Antes de exponerse a la descarga eléctrica, se estimó que la viabilidad celular era del 90 %. Después de someterse a la nebulización y la coagulación del plasma, más del 70 % de las células aún se consideraron viables, lo que indica que los materiales biológicos se han depositado exitosamente intactos y son capaces de participar en un procedimiento de curación biológica.

2. Deposición de un biopolímero (quitosano)

[0031] Se sabe que el quitosano tiene propiedades antimicrobianas y también es un material de armazón común usado en la medicina regenerativa. El quitosano soluble en agua se disolvió en agua desionizada para dar una concentración de 20 mg/ml. Este líquido se introdujo a 50 µl/min en el equipo descrito en el Ejemplo 1 y los recubrimientos se depositaron en portaobjetos de vidrio. Los recubrimientos se depositaron a una configuración de entrada de energía de 170 V y 150 kHz y en tiempos de 45 segundos, 1 minuto y 3 minutos. En cada caso, se detectó un recubrimiento transparente en la superficie del portaobjetos de vidrio. Este recubrimiento no se eliminó limpiando con un pañuelo de papel, lo que indica que el recubrimiento estaba seco, curado y adherente.

3. Deposición de una solución proteica (colágeno) a baja frecuencia

[0032] El colágeno es un adyuvante conocido en el procedimiento de cicatrización y es un componente clave de la piel. Se proporcionó un dispositivo de plasma que comprende un electrodo de corona de aguja alimentado por una fuente de alimentación de 100W Plasma Technics Inc que funciona a 20 kHz. El helio se introdujo en el sistema a una velocidad de 8 litros/minuto. Una solución acidificada de colágeno (3,8 mg/ml) se nebulizó en la descarga resultante a un caudal de 50 µl/min y los recubrimientos se depositaron en portaobjetos de vidrio durante 1-2 minutos. Se encontró que todos los depósitos eran coherentes, secos y bien adheridos al sustrato, lo que indicaba que se había formado un recubrimiento curado

4. Deposición de una solución proteica (colágeno) a alta frecuencia

[0033] Se introdujo una solución de colágeno (1 mg/ml) en el equipo descrito en el Ejemplo 1. El plasma se hizo funcionar a una energía de entrada de 115 V, 148 kHz y un coeficiente de utilización del 44 %. El helio se introdujo a una velocidad de 5 litros/min. La solución de colágeno se introdujo a una velocidad de 50 µl/min y se depositó un recubrimiento sobre obleas de Si pulidas durante un minuto o dos minutos. La elipsometría detectó un recubrimiento con un espesor de 50 nm para la muestra de un minuto y 140 nm para la muestra de dos minutos, lo que confirma que se había depositado un recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de tratamiento de heridas que comprende:
- 5 una cámara de plasma (1) que tiene uno o más electrodos (6), una entrada de suministro de gas (3) y una salida de la cámara de plasma (8) expuesta a la presión ambiente,
- un sistema de encendido (2) conectado operativamente a dicho uno o más electrodos (6) para proporcionar un plasma de equilibrio no térmico dentro de la cámara de plasma (1), fluyendo dicho plasma desde la salida de la cámara de plasma (8) durante el funcionamiento del dispositivo de tratamiento de la herida; y un nebulizador (5) dispuesto para introducir un material biorreabsorbible que comprende un biopolímero como un aerosol (7) en el plasma, para producir, durante el funcionamiento del dispositivo de tratamiento de heridas, un recubrimiento que comprende el material biorreabsorbible en una superficie; **caracterizado porque** dicha superficie es una superficie de herida sobre la cual se pasa el dispositivo de tratamiento de la herida; y
- 10 en el que dicho sistema de encendido está dispuesto para proporcionar energía a dicho plasma a una frecuencia superior a 100 kHz.
2. Un dispositivo de tratamiento de heridas según la reivindicación 1, en el que dicho nebulizador (5) está dispuesto para proporcionar dicho aerosol (7) a la cámara de plasma (1).
3. Un dispositivo de tratamiento de heridas según la reivindicación 1, en el que dicho nebulizador (5) está dispuesto para proporcionar dicho aerosol (7) en una región que contiene especies reactivas que emanan dicha salida de la cámara de plasma (8).
- 25 4. Un dispositivo de tratamiento de heridas según cualquier reivindicación anterior, en el que dicho nebulizador (5) está dispuesto para contener un material precursor biorreabsorbible disuelto o dispersado en un líquido portador.
- 30 5. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dicho sistema de encendido (2) está dispuesto para proporcionar energía a dicho plasma a una frecuencia entre 100 kHz y 500 kHz.
6. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dicho sistema de encendido (2) está dispuesto para impulsar dicho plasma.
- 35 7. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende además un electrodo conectado a tierra dispuesto entre la salida de la cámara de plasma (8) y la herida a tratar.
- 40 8. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que el plasma es uno de una descarga de barrera dieléctrica, una descarga luminiscente a presión atmosférica, un plasma corona o un chorro de plasma.
- 45 9. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dicho nebulizador (5) está dispuesto para suministrar dicho aerosol (7) a dicha herida después de un período de tratamiento de la herida con solo dicho plasma.
10. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende además medios para proporcionar un compuesto activo a dicha herida junto con dicho material biorreabsorbible tratado con plasma.
- 50 11. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en la reivindicación 10, en el que dicho compuesto activo se disuelve en un precursor de material biorreabsorbible o se introduce por separado en el plasma.
- 55 12. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, que comprende además un suministro de gas dispuesto para proporcionar un suministro de helio, argón, nitrógeno o mezclas de los mismos a dicha cámara de plasma (1).

13. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que el material biorreabsorbible es un biopolímero, un polímero biodegradable, una proteína o una mezcla de los mismos; una proteína que incluye colágeno, fibrina o fibronectina; un biopolímero que incluye quitina, hialuronano, quitosano, alginatos o celulosa; o un polímero biodegradable que incluye PLGA, ácido poliláctico, policaprolactona o poliglactina; o uno de: sangre, plasma sanguíneo o un componente sanguíneo.
14. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dicho material biorreabsorbible comprende además uno de un agente farmacéutico o un compuesto biológicamente activo o combinaciones de los mismos, y uno o más de un fármaco, enzima, célula, proteína o ADN.
- 10 15. Un dispositivo de tratamiento de heridas como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, en el que dicho material biorreabsorbible incluye además uno o más de fármacos contra el cáncer, fármacos antiinflamatorios, inmunosupresores, antibióticos, antimicrobianos, heparina, una proteína funcional, una proteína reguladora, proteínas estructurales, oligopéptidos, péptidos antigénicos, ácidos nucleicos, inmunógenos, 15 glucosaminoglicanos; o uno o más de polipéptidos, poliglicanos, hormonas, lípidos, interferones, cartílagos, agentes biológicos terapéuticos derivados tanto de manera celular como sintética, agentes biológicos autólogos, homólogos y alográficos y zenográficos, células sanguíneas derivadas sintéticas y recombinantes y productos que contienen agentes antimicrobianos o antibióticos, agentes bacteriostáticos, células madre, células estromales; colágeno dérmico humano derivado de fibroblastos, proteínas de la matriz, factores de crecimiento y citoquinas, fibronectina, células que 20 se encuentran en el tejido conectivo suelto, como las células endoteliales, células que se encuentran en el tejido adiposo, macrófagos, monocitos, adipocitos, pericitos, células reticulares que se encuentran en el estroma de la médula ósea y queratinocitos autólogos cultivados.

