

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **230288**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **399439**

(51) Int.Cl.

**A61F 2/18 (2006.01)**

**A61F 2/02 (2006.01)**

**A61L 27/50 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **06.06.2012**

(54)

**Sposób wytwarzania protezy ucha środkowego**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**15.04.2013 BUP 08/13**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**31.10.2018 WUP 10/18**

(73) Uprawniony z patentu:

**AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE,  
Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAGDALENA ZIĄBKA, Zabierzów, PL  
JAN CHŁOPEK, Kraków, PL  
ANNA MERTAS, Gliwice, PL  
WOJCIECH KRÓL, Tarnowskie Góry, PL  
ELŻBIETA MENASZEK, Kraków, PL  
AGNIESZKA MORAWSKA, Skała, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Patrycja Rosół**

**PL 230288 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania protezy ucha środkowego o właściwościach bakteriobójczych i dużej trwałości w środowisku biologicznym, przeznaczonej do odtworzenia ciągłości łańcucha kosteczek słuchowych.

Najczęstszą przyczyną prowadzącą do uszkodzenia układu transmisyjnego ucha środkowego jest przewlekły stan zapalny. Konsekwencją zaburzonej transmisji dźwięku w uchu środkowym jest pojawienie się niedosłuchu przewodzeniowego. Ten typ niedosłuchu może powstać również w wyniku mechanicznego uszkodzenia poszczególnych elementów łańcucha kosteczek lub być konsekwencją wrodzonych deformacji tych struktur. Częściowo lub całkowicie zniszczony aparat przewodzeniowy ucha środkowego wymaga leczenia operacyjnego z wykorzystaniem technik tympanoplastycznych polegających na odtworzeniu ciągłości łańcucha kosteczek słuchowych tj. młoteczka, kowadełka i strzemięcia, z wykorzystaniem przeszczepów lub dostosowaniu i implantacji protez alloplastycznych. Rodzaj protezy zależy od stanu w jakim znajdują się kosteczki słuchowe, stopnia ich zniekształcenia i zniszczenia oraz powodu ich unieruchomienia. Znane zarówno z literatury jak i opisów patentowych, stosowane w praktyce klinicznej protezy, mają różne rozmiary i kształty, są także zróżnicowane pod względem zastosowanych materiałów. Odpowiednio zaprojektowany materiał może wywołać różną odpowiedź pooperacyjną, a modyfikacja składu chemicznego stwarza możliwości zmiany parametrów biologicznych, mechanicznych i funkcji protez.

W przypadku konieczności odtworzenia całego aparatu przewodzącego dźwięk stosowana jest proteza całkowita typu TORP (Total Ossicular Replacement Prosthesis). TORP zastępuje wszystkie trzy kosteczki słuchowe. Umieszcza się ją pomiędzy najczęściej zachowaną podstawą strzemięcia i błoną bębenkową lub przeszczepem, w przypadku konieczności wykonania myringoplastyki (czyli odtworzenia błony bębenkowej). Proteza zbudowana z cienkiego tłoczka wyposażonego z jednej strony w część podporową tzw. antenę, łączącą protezę z błoną bębenkową, a z drugiej w tzw. kielich lub dzwonek, który mocuje się na głowie strzemięcia, a w przypadku jej braku wspiera na ramionach strzemięcia. Długość tłoczka jest uzależniona od wielkości ubytku oraz osobniczo od wielkości kosteczek pacjenta. Część podporowa występuje w postaci zwartej podkładki lub ażurowej anteny o średnicy około 2 mm. Funkcjonalna konstrukcja anteny umożliwia precyzyjne umieszczenie implantu podczas zabiegu operacyjnego, co ułatwia chirurgowi pracę. Kielich stanowi kopułę o średniej wysokości 1 mm, w środek której wprowadza się fragment pozostałej zdrowej kosteczki (np. główki strzemięcia). Protezy całkowite typu TORP znane są m.in. z amerykańskich zgłoszeń wynalazków nr US20090164010 i US20110054607. Protezy, jak również ich elementy wykonane są z tytanu, złota, tantalu i ich stopów lub z materiałów z pamięcią kształtu typu Nitinol, a także z materiałów ceramicznych oraz biokompatybilnych polimerów, w szczególności silikonu lub politetrafluoroetyleny (PTFE) oraz z materiałów kompozytowych zawierających włókna węglowe. Znana jest również z amerykańskiego opisu patentowego nr US3909852 proteza ucha środkowego, której część podporową stanowi podkładka z politetrafluoroetyleny z dodatkiem włókien węglowych, natomiast tłoczek wykonany jest z biokompatybilnych polimerów takich jak np. politetrafluoroetylen lub polietylen o wysokiej gęstości.

W przypadku zachowania w układzie przewodzącym przynajmniej jednej z kosteczek (młoteczka lub strzemięcie) stosuje się protezy częściowe typu PORP (Partial Ossicular Replacement Prosthesis). Protezy te zastępują fragment zniszczonego łańcucha przewodzącego i umieszcza się je pomiędzy np. młoteczką, a strzemięciem. Znana z polskiego opisu patentowego nr PL 156 476 proteza polimerowa stosowana jest przy nieprawidłowej budowie albo dysfunkcji strzemięcia. Zaczep tzw. „pastorał”, wykonany z metalu (tantalu) umożliwia zawieszenie protezki na odnodze długiej kowadełka, a przy braku odnogi czy kowadełka na pierwszej kosteczce słuchowej, odtwarzając w ten sposób układ transmisyjny. Z kolei rozwiązanie według opisu australijskiego zgłoszenia wynalazku nr AU2011202466 proponuje protezę typu PORP stanowiącą tłoczek, z jednej strony zakończony ażurową anteną, a z drugiej zaciskiem mocującym tzw. dzwonkiem, utwierdzającym protezę na zachowanej głowie strzemięcia. Dodatkowo środkowa część tłoczka wzbogacona jest w zaciskającą się taśmę, która równocześnie blokuje i przytwierdza protezę do kosteczek.

Wprowadzenie protezy do organizmu podczas wykonywania zabiegu chirurgicznego nie powinno wymagać skomplikowanych procedur implantacyjnych, a ponadto powinna istnieć możliwość jej ręcznego kształtowania w celu indywidualnego dopasowania do zastępowanego fragmentu łańcucha kosteczek słuchowych. Ażurowa (siateczkowa) konstrukcja protezy pozwala pod kontrolą wzroku precyzyjnie umieścić implant w przestrzeniach ucha środkowego. Ze względu na różnorodny stopień uszkodzenia

łańcucha transmisyjnego istnieje konieczność regulacji i dopasowania wielkości protezki do ubytku w trakcie zabiegu operacyjnego. Możliwe jest dostosowanie protezy wskutek dogięcia dzwonka do głowy strzemięcia, jak również regulacja długości protezy, która wpływa nie tylko na lepsze dopasowanie implantu do zastępowanego fragmentu kosteczek, ale również wpływa na usprawnienie samego zabiegu chirurgicznego. Regulację można wykonywać na dwóch odcinkach protez. W przypadku protez metalowych możliwe jest dopasowanie protezy na odcinku dystansującym pomiędzy anteną a dzwonkiem. Taka regulowana proteza znana jest m.in. z niemieckiego opisu patentowego nr DE102009016468. Jej części składowe: antena i dzwonek są połączone tłoczkiem z regulacją, która umożliwia rozsuwanie protezy w kierunku osiowym. Natomiast w przypadku protez polimerowych, ze względu na właściwości fizykochemiczne tych materiałów, istnieje możliwość regulacji długości implantów poprzez docinanie dolnej części protezy tj. dzwonka i dopasowanie odpowiednio do fragmentu pozostałej kosteczki.

Nowoczesne implanty nie tylko wspomagają proces regeneracji tkanek oraz poprawiają i przyspieszają integrację implantu z kością, ale i niejednokrotnie zapobiegają nawracającym się chorobom lub stanom zapalnym spowodowanym często obecnością niepożądanych drobnoustrojów. Realizację tak postawionych zadań można uzyskać przez wzbogacenie materiałów lub modyfikację i wprowadzenie dodatków działaniu bioaktywnym, biostatycznym lub biobójczym. Znane są z amerykańskiego zgłoszenia wynalazku nr US20080234817 oraz amerykańskiego opisu patentowego nr US5578086 protezy silikonowe poliuretanowe modyfikowane bioaktywną ceramiką hydroksyapatytową lub bioszkiełem. Bioaktywne cząstki są zdyspergowane w matrycy polimerowej albo występują w formie powłoki na powierzchni protezy. Stosuje się także powłoki antybakteryjne, ograniczające namnażanie bakterii w obszarze ucha środkowego. Zostały one opisane m.in. w publikacji P. Gong, H. Li, X. He i in. pt. „Preparation and antibacterial activity of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> and Ag nanoparticles” (Nanotechnology 18 (2007), 604–11). Takie powłoki zawierają np. nanocząstki miedzi, cynku, tytanu, magnezu, złota, a także srebra, przy czym te ostatnie wykazują najwyższą skuteczność przeciwbakteryjną wobec bakterii, wirusów i innych mikroorganizmów. Z kolei publikacja amerykańskiego zgłoszenia patentowego nr US2011272276 dotyczy powłok o działaniu antybakteryjnym, uwalniających jony srebra do organizmu człowieka w kontrolowany sposób, które można stosować na wszelkiego rodzaju implantach wprowadzanych do organizmu. Materiał protez wzbogaca się również dodatkiem leków. Rozwiązanie według amerykańskiego zgłoszenia wynalazku nr US20090088844 proponuje protezę składającą się z polimerowego tłoczka i metalowego drutu z końcem uformowanym w postaci zaczepu. Tłoczek zawiera lek, który po wszczępieniu do organizmu jest uwalniany do otaczających tkanek w kontrolowany sposób.

Jak wiadomo z wielu publikacji naukowych m.in. M. Wang, Developing bioactive composite materials for tissue replacement, *Biomaterials* (2003) 24, 2133–2151, w przypadku implantów polimerowych zawierających modyfikujące cząstki, ze względu na ich nierównomierne rozmieszczenie i możliwe tworzenie się aglomeratów, w środowisku biologicznym może zachodzić degradacja powierzchni na granicy faz polimer – cząstka, wpływająca na trwałość materiału.

Celem niniejszego wynalazku było wytworzenie protezy ucha środkowego o właściwościach bakteriobójczych i dużej trwałości w środowisku biologicznym.

Zgodnie z wynalazkiem, sposób wytwarzania protezy ucha środkowego polegający na formowaniu kształtki z tworzywa polimerowego technologią wtryskową, w której granulatermoplastycznego polimeru suszy się w temperaturze od 60 do 150°C przez okres od 2 do 8 godzin, a następnie uplastycznia go, po czym wtryskuje w temperaturze od 180 do 400°C, do ogrzanej do temperatury od 60 do 150°C formy, uzyskaną kształtkę chłodzi się, a na koniec poddaje próżniowemu foliowaniu hermetycznemu oraz sterylizacji przy użyciu niskotemperaturowej plazmy z zastosowaniem pary nadtlenu wodoru, charakteryzuje się tym, że jako granulatermoplastycznego polimeru wykorzystuje się w procesie formowania kształtki poddany uprzednio suszeniu termoplastyczny granulatermoplastyczny kompozytowy, uzyskany w procesie, w którym do wysuszonego granulatermoplastycznego polimeru wprowadza się bakteriobójczy dodatek modyfikujący w postaci proszku srebra o rozmiarach cząstek od 15 do 100 nm, w ilości 0,1–3% wag., mieszanekę tę homogenizuje się, uplastycznia, wyciska w sposób ciągły, chłodzi i rozdrabnia mechanicznie.

Korzystnie jako termoplastyczny polimer wykorzystuje się w procesie uzyskiwania termoplastycznego granulatermoplastycznego kompozytowego polietylen o wysokiej gęstości, poliamid lub polisulfon.

Proteza ucha środkowego otrzymana sposobem według wynalazku, dzięki zastosowaniu polimerów termoplastycznych, jako materiałów przeznaczonych do rekonstrukcji kosteczek słuchowych jest

lekka i można dopasować jej długość do długości zastępowanego fragmentu aparatu przewodzeniowego. Kontrolowaną długość uzyskuje się poprzez docięcie protezy w czasie zabiegu chirurgicznego. Zastosowanie ażurowej konstrukcji części podporowej tj. anteny umożliwi precyzyjne śródoperacyjne umieszczenie protezy w miejscu implantacji, co w znaczący sposób ułatwia pracę chirurga, a zaokrąglony profil anteny, minimalizuje ryzyko uszkodzenia błony bębenkowej. Wprowadzenie do matrycy polimerowej bakteriobójczego dodatku w postaci nanocząstek srebra nadaje protezom ucha środkowego nową antybakteryjną funkcję wobec bakterii i grzybów.

Pełne zrozumienie wynalazku umożliwi poznanie poniżej przedstawionego przykładowego procesu technologicznego, przy czym rysunek przedstawia widok perspektywiczny protezy ucha środkowego typu TORP, wytworzonej sposobem według wynalazku.

**Przykład 1** (porównawczy)

Granulat polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) o masie cząsteczkowej 5000 g/mol i temperaturze topnienia z zakresu 180–220°C suszy się w temperaturze 100°C przez 2 godziny w suszarce laboratoryjnej. Następnie uplastycznia się go w czasie 2 minut w komorze wtryskarki w temperaturze 200°C, po czym wtryskuje w temperaturze 205°C pod ciśnieniem 80 kg/cm<sup>2</sup> i przepływie 60% do formy, ogrzanej do temperatury 90°C. Uzyskaną kształtkę chłodzi się do temperatury około 60°C, wyjmując z formy i usuwa wszelkie nadatki polimeru. W końcowym etapie kształtkę poddaje się próżniowemu foliowaniu hermetycznemu, a następnie sterylizacji przy użyciu niskotemperaturowej plazmy z zastosowaniem pary nadtlenu wodoru.

**Przykład 2**

Granulat polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) o masie cząsteczkowej 5000 g/mol i temperaturze topnienia z zakresu 180–220°C suszy się w temperaturze 100°C przez 2 godziny w suszarce laboratoryjnej. Następnie dodaje się do niego 2% wag. nanoproszku srebra (Ag) średnim rozmiarze cząstek 26 nm. Mieszaninę homogenizuje się przez wstrząsanie mechaniczne przez okres 20 minut, a następnie uplastycznia wyciska w sposób ciągły w postaci strugi, którą chłodzi się do temperatury pokojowej i rozdrabnia mechanicznie przy zastosowaniu młynka wyposażonego w noże tnące. Uzyskany granulat kompozytowy suszy się w temperaturze 100°C przez 2 godziny w suszarce laboratoryjnej, uplastycznia przez 3 minuty w komorze wtryskarki w temperaturze 200°C, po czym wtryskuje w temperaturze 210°C pod ciśnieniem 80 kg/cm<sup>2</sup> i przepływie 60% do formy ogrzanej do temperatury 100°C. Uzyskaną kształtkę chłodzi się do temperatury około 60°C, wyjmując z formy i usuwa wszelkie nadatki polimeru. W końcowym etapie kształtkę poddaje się, foliowaniu i sterylizacji, podobnie jak w przykładzie 1. Prosta budowa polietylenu o wysokiej gęstości oraz dobrze rozproszony w jego osnowie srebro znacząco wpływa na ilość jonów uwalnianych do środowiska, przez co zwiększa skuteczność bakteriobójczą kompozytów. Potwierdzają to przeprowadzone testy wobec wzorcowych szczepów bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*) i Gram-ujemnych (*Escherichia coli*). Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Materiał	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 (początkowa gęstość 1,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml)		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (początkowa gęstość 1,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml)	
	Liczba CFU/ml po 17 godzinach inkubacji z materiałem	Skuteczność bakteriobójcza ABE (%)	Liczba CFU/ml po 17 godzinach inkubacji z materiałem	Skuteczność bakteriobójcza ABE (%)
HDPE	5,6 x 10 <sup>7</sup>	6,67	1,35 x 10 <sup>8</sup>	10,0
HDPE/2% wag.Ag	1,0 x 10 <sup>4</sup>	99,9	1,4 x 10 <sup>3</sup>	99,9
BLANK	6,0 x 10 <sup>7</sup>	---	1,5 x 10 <sup>8</sup>	---

\*CFU - Colony Forming Units (dotyczy biorącej udział w badaniach zawiesiny bakteryjnej w wodzie tryptonowej o gęstości komórek bakterii tworzących kolonie).

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania protezy ucha środkowego polegający na formowaniu kształtki z tworzywa polimerowego technologią wtryskową, w której granulaty termoplastycznego polimeru suszy się w temperaturze od 60 do 150°C przez okres od 2 do 8 godzin, a następnie uplastycznia go, po czym wtryskuje w temperaturze od 180 do 400°C, do ogrzanej do temperatury od 60 do 150°C formy, uzyskaną kształtkę chłodzi się, a na koniec poddaje próżniowemu foliowaniu hermetycznemu oraz sterylizacji przy użyciu niskotemperaturowej plazmy z zastosowaniem pary nadtlenu wodoru, **znamienny tym**, że jako granulaty termoplastycznego polimeru wykorzystuje się w procesie formowania kształtki poddany uprzednio suszeniu termoplastyczny granulaty kompozytowy, uzyskany w procesie, w którym do wysuszonego granulatu termoplastycznego polimeru wprowadza się bakteriobójczy dodatek modyfikujący w postaci proszku srebra o rozmiarach cząstek od 15 do 100 nm, w ilości 0,1–3% wag., mieszankę tę homogenizuje się, uplastycznia, wyciska w sposób ciągły, chłodzi i rozdrabnia mechanicznie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako termoplastyczny polimer wykorzystuje się w procesie uzyskiwania termoplastycznego granulatu kompozytowego polietylen o wysokiej gęstości, poliamid lub polisulfon.

## Rysunki

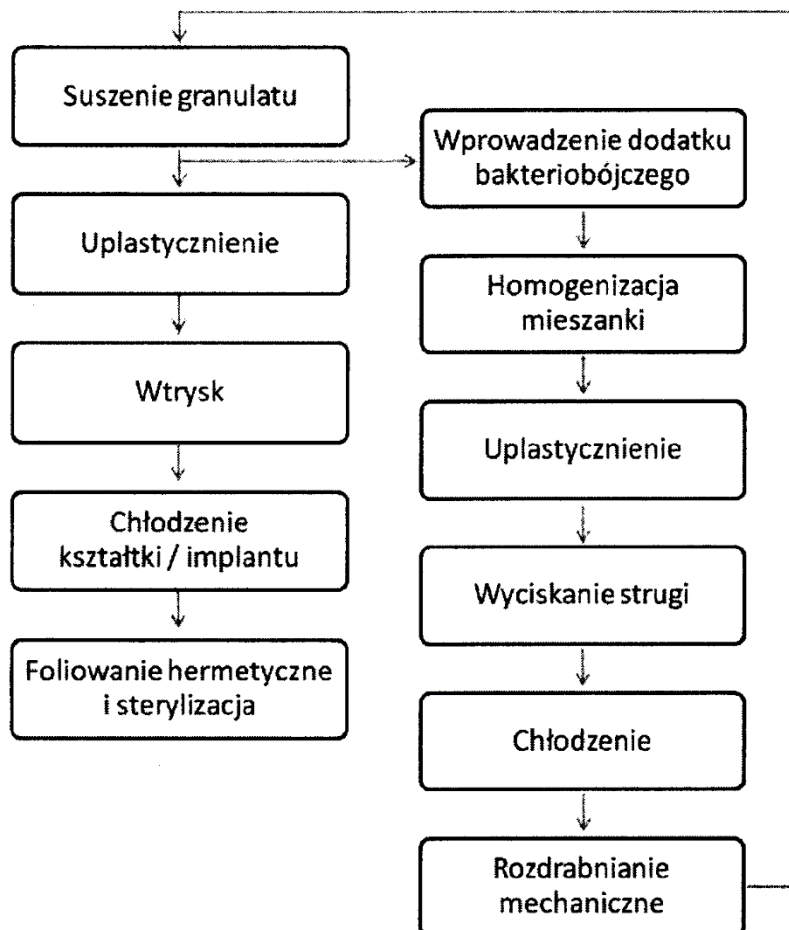


Fig. 1

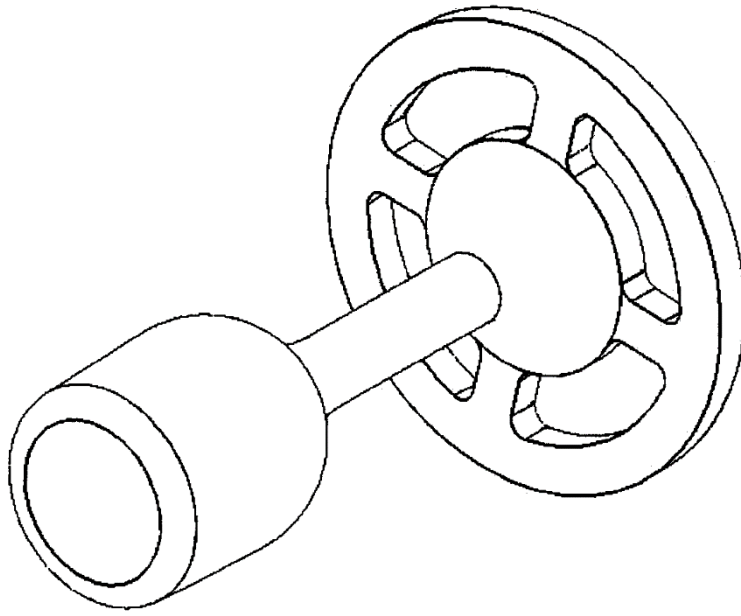


Fig. 2