

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 742**

51 Int. Cl.:
C08J 3/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06801842 .3**

96 Fecha de presentación: **18.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1919983**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **MATERIAL POLIMÉRICO HOMOGENEIZADO RESISTENTE A OXIDACIÓN.**

30 Prioridad:
22.08.2005 US 709795 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.01.2012

73 Titular/es:
**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION DBA
MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL
55 Fruit Street
Boston, MA 02114, US**

72 Inventor/es:
**MURATOGLU, Orhun, K. y
ORAL, Ebru**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 372 742 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

Material polimérico homogeneizado resistente a oxidación

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud Provisional de Estados Unidos con N° de serie 60/709.795, presentada el 22 de agosto de 2005.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a métodos para fabricar materiales poliméricos homogeneizados resistentes a oxidación e implantes médicos que comprenden el material. Se proporcionan también métodos para dopar polietileno con un aditivo, por ejemplo vitamina E, y templar el polietileno dopado con aditivo en un fluido supercrítico, por ejemplo CO₂, y a los materiales usados para ello.

15 Antecedentes de la invención

- Los polietilenos de peso molecular ultra-alto altamente reticulados de primera generación (UHMWPE) generalmente se irradian y funden para reducir el desgaste adhesivo/adhesivo de los componentes UHMWPE en artroplastia articular total (véase Muratoglu et al., *J Arthroplasty*, 2001. 16(2): pág. 149-160; Muratoglu et al., *Biomaterials*, 1999. 20(16): pág. 1463-1470; and McKellop et al., *J Orthop Res*, 1999. 17(2): pág. 157-167). La etapa de fusión post-irradiación, usada para conferir resistencia a oxidación al UHMWPE irradiado, generalmente reduce la resistencia a fatiga del polietileno irradiado en aproximadamente un 20% (véase Oral et al., *Biomaterials*, 2004. 25: pág. 5515-5522).

- 25 Se conoce en general que la mezcla de polietileno en polvo con un antioxidante antes de la consolidación puede mejorar la resistencia a oxidación del material de polietileno. Los antioxidantes, tales como vitamina E y β -caroteno, han sido mezclados con UHMWPE en polvo o partículas por varios investigadores (véase, Mori et al. pág.1017, Hand-out at the 47th Annual Meeting, Orthopaedic Res Soc, 25-28 de febrero de 2001, San Francisco, CA; McKellop et al., documento WO 01/80778; Schaffner et al., documento EP 0 995 450; Hahn D., documento US 5.827.904; Lidgren et al., documento US 6.448.315), en intentos por mejorar la resistencia a desgaste. Mori *et al.* también describen que la irradiación no disminuye la resistencia a oxidación del polietileno dopado con antioxidante. Los investigadores (véase, McKellop et al., documento WO 01/80778; Schaffner et al., documento EP 0 995 450; Hahn D., documento US 5.827.904; Lidgren et al., documento US 6.448.315) describen la mezcla de polietileno en polvo con antioxidantes, seguido de consolidación de la mezcla antioxidante-polvo para obtener polietileno resistente a oxidación. La mezcla de la resina en polvo, copos o partículas con vitamina E y consolidación posterior da como resultado cambios de color del material polimérico de amarillo (véase, por ejemplo, el documento US 6.448.315). Además, la adición del antioxidante a UHMWPE antes de la irradiación puede inhibir la reticulación de UHMWPE durante la irradiación (Parth et al., *J Mater Sci-Mater Med*, 2002. 13(10): pág. 917-921; Oral et al., *Biomaterials*, 2005. 26: pág. 6657-6663). Sin embargo, la reticulación es necesaria para aumentar la resistencia a desgaste del polímero.

- El UHMWPE altamente reticulado, estabilizado con vitamina E, es un UHMWPE altamente reticulado de la siguiente generación, y se ha desarrollado (véase Oral et al., *Biomaterials*, 2004. 25: pág. 5515-5522; Muratoglu et al., *Transactions of the Orthopaedic Research Society*, 2005. 1661; Oral et al., *Transactions of the Orthopaedic Research Society*, 2005. 1171, Oral et al., *J Arthroplasty*, 2005, publicado) para disminuir la extensión de degradación de la resistencia mecánica y a fatiga vista en los UHMWPE altamente reticulados, irradiados y fundidos, de primera generación. La fusión en combinación con la irradiación crea reticulaciones y facilita la recombinación de los radicales libres residuales atrapados principalmente en las regiones cristalinas que, de lo contrario, podrían provocar fragilidad oxidativa tras las reacciones con oxígeno. Sin embargo, se cree que la reticulación y la disminución en la cristalinidad que acompaña a la fusión después de la irradiación son las razones para la disminución de la resistencia a fatiga, límite de elasticidad, resistencia a tracción final, dureza y alargamiento a rotura de UHMWPE reticulado y fundido por radiación. Por lo tanto, es deseable reducir la concentración de radicales libres residuales creados por irradiación en el UHMWPE reticulado, sin reducir la cristalinidad, para conseguir alta resistencia a fatiga para una alta aplicación de tensión que requiere un bajo desgaste.

- 55 Puede usarse un antioxidante para interaccionar con los radicales libres inducidos por irradiación y evitar que reaccionen con otras cadenas para ampliar la cascada de oxidación. Esto elimina la necesidad de fusión tras la irradiación de UHMWPE reticulados por radiación y evita la disminución de cristalinidad y resistencia que acompaña a la fusión tras la irradiación. La vitamina E (α -tocoferol) es un antioxidante de este tipo y protege el UHMWPE irradiado contra oxidación. Sin embargo, para una estabilidad oxidativa a largo plazo de un implante irradiado, la vitamina E debe estar presente en el componente en todo momento.

- 65 Previamente, el dopado a alta temperatura con posterior homogeneizado a alta temperatura, a presión ambiente, se usó para potenciar la difusión de α -tocoferol en UHMWPE irradiado (véase Muratoglu *et al.*, Solicitud de Estados Unidos con N° de Serie 10/757.551, presentada el 15 de enero de 2004; y Oral et al., *Transactions of the Orthopaedic Research Society*, 2005, 1673). Este método es adecuado para dopar componentes acabados. Sin

embargo, la duración del dopado y la homogeneización aumenta considerablemente con el aumento del espesor del componente. Por lo tanto, sería deseable acelerar la velocidad de difusión de α -tocoferol en UHMWPE irradiado, que no era posible con las partículas de la técnica anterior. Esta invención permitiría también la incorporación eficaz de antioxidantes en forma de barra en una materia prima, a partir de la cual pueden mecanizarse implantes médicos.

5

Sumario de la invención

La invención proporciona un método de fabricación de un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante, como se define en la reivindicación 1, al que se hará referencia ahora. Las características preferidas y/o ventajosas de la invención, incluyendo un método de fabricación de un implante médico que comprende el material polimérico de la reivindicación 1, se exponen en las reivindicaciones dependientes.

10

La presente invención se refiere, en general, a métodos de fabricación de dispositivos médicos resistentes a oxidación que comprenden uno o más materiales poliméricos homogeneizados. Más específicamente, la invención se refiere a métodos de fabricación de dispositivos médicos dopados con antioxidante que contienen polietileno homogeneizado reticulado, por ejemplo polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado (UHMWPE), y a los materiales usados allí. Más específicamente, la invención se refiere a métodos de fabricación de un dispositivo médico que no se oxide, dopado con aditivo, tal como dopado con antioxidante, y homogeneizado por dopado en un fluido supercrítico, que contiene polietileno reticulado con radicales libres residuales, por ejemplo, polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE) irradiado y a los materiales usados allí.

15

20

La invención proporciona un método de fabricación de un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante, que comprende las etapas de: a) irradiar un material polimérico consolidado a una temperatura por debajo de la fusión con radiación ionizante; formando de esta manera un material polimérico reticulado; b) dopar el material polimérico consolidado reticulado con un antioxidante por difusión a presión ambiente; y c) templar el material polimérico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

25

Los métodos de fabricación de un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante, pueden comprender: a) dopar el material polimérico con un antioxidante a presión ambiente; b) templar el material polimérico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico homogeneizado, dopado con antioxidante; y c) irradiar el material polimérico a una temperatura por debajo de la fusión con radiación ionizante; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

30

35

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) irradiar el material polimérico consolidado con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico consolidado y reticulado; d) mecanizar el material polimérico consolidado y reticulado, formando de esta manera un implante médico; e) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante; y f) templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

40

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) mecanizar el material polimérico consolidado, formando de esta manera un implante médico; d) irradiar el implante médico con radiación ionizante, formando de esta manera un implante médico reticulado; e) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante; y f) templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

45

50

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) irradiar el material polimérico con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico reticulado; e) dopar el material polimérico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un material polimérico reticulado, dopado con antioxidante; f) templar el material polimérico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante; g) mecanizar el material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante, formando de esta manera un implante médico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

55

60

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) dopar el material polimérico consolidado con un antioxidante por difusión; d) templar el material polimérico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico homogeneizado, dopado con antioxidante; e) mecanizar el material polimérico dopado con antioxidante, formando de esta manera un material polimérico dopado con antioxidante; y f) irradiar el material polimérico reticulado, dopado con antioxidante, con radiación ionizante,

65

formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante.

5 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) dopar el material polimérico consolidado con un antioxidante por difusión; d) templar el material polimérico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico homogeneizado, dopado con antioxidante; e) irradiar el material polimérico dopado con antioxidante por radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico reticulado dopado con antioxidante; y f) mecanizar el material polimérico reticulado, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante.

10 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) mecanizar el material polimérico consolidado, formando de esta manera un implante médico; d) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante; e) templar el implante médico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico homogeneizado, dopado con antioxidante; f) envasar el implante médico; y g) irradiar el implante médico envasado con radiación ionizante, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante, y estéril.

15 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico, c) mecanizar el material polimérico consolidado, formando de esta manera un implante médico; d) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante; e) templar el implante médico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico homogeneizado, dopado con antioxidante; f) envasar el implante médico y g) irradiar el implante médico envasado con radiación ionizante, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante y estéril.

20 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) consolidar el material polimérico; c) mecanizar el material polimérico consolidado, formando de esta manera un implante médico; d) irradiar el implante médico con radiación ionizante, formando de esta manera un implante médico reticulado; e) dopar el implante médico reticulado con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante; e) templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

25 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico; b) moldear por compresión el material polimérico, formando de esta manera un implante médico; c) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante; d) templar el implante médico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico homogeneizado dopado con antioxidante; e) envasar el implante médico y f) irradiar el implante médico envasado con radiación ionizante, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante, y estéril.

30 Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: a) proporcionar un material polimérico consolidado; b) irradiar el implante médico con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico consolidado y reticulado; c) mecanizar el material polimérico consolidado y reticulado, formando de esta manera un implante médico; d) dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante; y e) templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

35 Los materiales poliméricos homogeneizados pueden contener radicales libres residuales detectables, en los que el material polimérico no es oxidante y está reticulado.

40 Los implantes médicos que comprenden material polimérico homogeneizado reticulado no oxidante pueden contener radicales libres residuales detectables.

45 Pueden proporcionarse métodos de fabricación de un implante médico que contiene material polimérico homogeneizado, dopado con antioxidante y reticulado, en el que el implante comprende dispositivos médicos, incluyendo un revestimiento acetabular, glena del hombro, componente rotuliano, componente de la articulación de un dedo de la mano, componente de la articulación de la rodilla, componente de la articulación del codo, componente de la articulación de la muñeca, componente de la articulación de un dedo del pie, prótesis de cadera bipolar, inserciones de rodilla tibial, inserciones de rodilla tibial con refuerzo metálico y postes de polietileno, discos intervertebrales, válvulas cardíacas, tendones, endoprótesis e injertos vasculares, en los que el material polimérico es resina polimérica en polvo, copos poliméricos, partículas poliméricas o similares, o una mezcla de los mismos.

50 Pueden proporcionarse métodos de fabricación de implantes médicos, incluyendo implantes no permanentes que

5 contienen material polimérico homogeneizado, dopado con antioxidante y reticulado, en el que el implante comprende un dispositivo médico, incluyendo catéteres de globo, suturas, tubos y tubos intravenosos, en los que el material polimérico es resina polimérica en polvo, copos poliméricos, partículas poliméricas o similares, o una mezcla de los mismos. Como se describe en este documento, los globos poliméricos, por ejemplo globos de polímero de co-
 5 poliamida de bloques de poliéter (PeBAX®), nylon y polietilentereftalato (PET) se dopan con vitamina E y se irradian antes, durante o después del dopado.

10 Pueden proporcionarse métodos de fabricación de un envase para un dispositivo médico, en el que el envase es resistente a oxidación cuando se somete a esterilización con radiación ionizante o esterilización con gas. El envase incluye materiales de barrera, por ejemplo envases blíster moldeados por soplado, envases termo-contráctiles, envases sellados térmicamente o similares, o una mezcla de los mismos.

15 Los implantes médicos dopados con antioxidante pueden envasarse y esterilizarse por radiación iónica o esterilización con gas para obtener implantes médicos estériles y reticulados.

20 El material polimérico puede ser una resina polimérica en polvo, copos poliméricos, partículas poliméricas o similares, o una mezcla de los mismos, en el que la irradiación puede realizarse en una muestra que contiene entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 22% de oxígeno, en el que la dosis de radiación es entre aproximadamente 25 kGy y aproximadamente 1000 kGy.

25 El material polimérico puede ser una resina polimérica en polvo, copos poliméricos, partículas poliméricas o similares, o una mezcla de los mismos, en la que el material polimérico se irradia después de la consolidación en una atmósfera inerte que contiene un gas, por ejemplo nitrógeno, argón, helio, neón o similares, o una combinación de los mismos, en el que la dosis de radiación es entre aproximadamente 25 kGy y aproximadamente 1000 kGy.

30 El material polimérico puede ser material polimérico consolidado, donde la consolidación puede realizarse por moldeo por compresión para formar una plancha a partir de la cual se mecaniza un dispositivo médico.

El material polimérico puede ser material polimérico consolidado, donde la consolidación puede realizarse por moldeo por compresión directa para formar un dispositivo médico acabado.

35 El material polimérico puede ser material polimérico consolidado, donde la consolidación puede realizarse por moldeo por compresión a otra pieza para formar una interfaz y un material híbrido entrelazado.

El dopado puede hacerse también en condiciones inertes, en aire o supercríticas, a baja o alta presión antes del templado en condiciones supercríticas.

40 Pueden proporcionarse métodos para aumentar la penetración de antioxidante y la homogeneidad o la uniformidad de un antioxidante en un material polimérico dopado, templando el material polimérico dopado por debajo del punto de fusión del material polimérico dopado en un fluido supercrítico, por ejemplo CO₂.

45 Los métodos de fabricación de material polimérico reticulado, altamente cristalino, resistente a oxidación, por cristalización a alta presión pueden comprender: a) calentar un material polimérico a una temperatura por encima de la fusión; b) presurizar el material polimérico reticulado altamente cristalino a al menos aproximadamente 10-1000 MPa; c) mantener a esta temperatura; d) enfriar el material polimérico calentado por debajo del punto de fusión del polímero, a presión ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente; e) liberar la presión a un nivel de presión atmosférica; f) dopar el material polimérico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un material polimérico dopado con antioxidante; g) irradiar el material polimérico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico reticulado, altamente
 50 cristalino, dopado con antioxidante; y h) templar el material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

55 Los métodos de fabricación de material polimérico reticulado, altamente cristalino, resistente a oxidación por cristalización a alta presión pueden comprender: a) presurizar un material polimérico al menos por encima de 10-1000 MPa; b) calentar el material polimérico presurizado a una temperatura por debajo de la fusión del material polimérico presurizado; c) mantener a esta presión y temperatura; d) enfriar el material polimérico calentado por debajo del punto de fusión del polímero, a presión ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente; e) liberar la presión a un nivel de presión atmosférica; f) dopar el material polimérico altamente cristalino con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un material polimérico altamente cristalino dopado con antioxidante; g) irradiar el material polimérico dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante; y h) templar el material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado,
 60 homogeneizado y dopado con antioxidante.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra perfiles de índice de α -tocoferol de muestras de UHMWPE irradiadas con 100 kGy, dopado en argón con α -tocoferol, durante 16 horas a 120 °C, seguido de diversas condiciones de homogeneización.

La Figura 2 muestra esquemáticamente ejemplos de secuencias de procesamiento de UHMWPE y dopado en diversas etapas.

La Figura 3 muestra esquemáticamente ejemplos de secuencias de procesamiento de UHMWPE y dopado en diversas etapas.

La Figura 4 muestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado con 100 kGy, dopado con vitamina E, a 120 °C a presión ambiente bajo un flujo de argón, seguido de no homogeneización; u homogeneización durante 24 horas en dióxido de carbono supercrítico a 10,3 MPa a 90, 110, 120 y 130 °C.

La Figura 5 muestra la profundidad de penetración de la vitamina E para UHMWPE irradiado con 100 kGy, dopado a 120 °C durante 2 horas a presión ambiente y templado (homogeneizado) a 90, 110, 120 o 130 °C durante 24 horas, en dióxido de carbono supercrítico a 10,3 MPa, como una función de la temperatura de templado.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona métodos de fabricación de implantes médicos resistentes a oxidación que comprenden dispositivos médicos, y envases que comprenden material polimérico homogeneizado y reticulado, tal como polietileno homogeneizado reticulado. La invención se refiere a métodos de dopado de polietileno consolidado, tal como UHMWPE, con antioxidantes, antes, durante o después de la reticulación del polietileno consolidado y seguido del templado del polietileno dopado con antioxidante en un fluido supercrítico.

La invención proporciona métodos para usar dióxido de carbono supercrítico (SC-CO₂) en el templado post-dopado para homogeneización de materiales poliméricos. En realizaciones de acuerdo con la invención, el templado post-dopado en SC-CO₂ potenciaba la penetración de α -tocoferol en materiales poliméricos en comparación con un gas inerte, debido a la capacidad del SC-CO₂ de hinchar los materiales poliméricos, potenciando de esta manera la velocidad de difusión de α -tocoferol.

El templado post-dopado de materiales poliméricos en SC-CO₂ puede aplicarse también a materiales poliméricos altamente cristalinos, como se describe en Muratoglu et al., Solicitud de Estados Unidos con N° de Serie 10/757.551 presentada el 15 de enero de 2004.

El dopado de polietileno consolidado puede realizarse por difusión de un antioxidante, por ejemplo, α -tocoferol, tal como vitamina E. La difusión del antioxidante puede acelerarse aumentando la temperatura y/o presión, o usando un fluido supercrítico, tal como CO₂ y posterior templado en un fluido supercrítico.

Un antioxidante puede suministrarse de diversas formas, incluyendo en forma pura, por ejemplo en forma de vitamina E pura, o disuelto en un disolvente.

La velocidad de difusión de un antioxidante en el polietileno puede aumentarse aumentando la concentración de la solución antioxidante, por ejemplo una solución de vitamina E.

La velocidad de difusión de un antioxidante en el polietileno puede aumentarse hinchando el polietileno consolidado en un fluido supercrítico, por ejemplo en CO₂ supercrítico, es decir, estando la temperatura por encima de la temperatura supercrítica que es de 31,3 °C y estando la presión por encima de la presión supercrítica que es de 73,8 bar.

La solubilidad de la vitamina E puede cambiarse en dióxido de carbono supercrítico mediante la adición de un tercer componente, tal como un alcohol, o un tensioactivo, tal como Tween 80. Puede añadirse un tercer componente a la cámara a solubilizar durante el calentamiento y presurización, o se bombea conjuntamente o por separado con el fluido o fluidos supercríticos en el entorno de templado.

El calentamiento y presurización en la fase supercrítica durante el templado puede realizarse de diversas maneras. En una realización, las muestras se calientan a la temperatura deseada, después se presurizan en un fluido supercrítico, o en mezclas de fluidos supercríticos. Como alternativa, el dióxido de carbono líquido se cambia en el entorno de presurización y, posteriormente, las muestras se calientan a la temperatura deseada subiendo al mismo tiempo la presión del entorno. El calentamiento y enfriamiento se realiza a una velocidad de aproximadamente 0,01 °C a aproximadamente 500 °C/min, preferentemente de aproximadamente 0,1 °C/min a 10 °C/min, más preferentemente a aproximadamente 1 °C/min. La presurización se realiza a aproximadamente 70 Pa/min a

aproximadamente 139 MPa/min, preferentemente de aproximadamente 7 kPa/min a 345 kPa/min, más preferentemente a aproximadamente 70 kPa/min. La despresurización se realiza de aproximadamente 70 Pa/min a aproximadamente 139 MPa/min, preferentemente de aproximadamente 7 kPa/min a 345 kPa/min, más preferentemente aproximadamente 345 kPa/min.

5 En otra realización, las muestras se mantienen en una fase supercrítica a una temperatura y presión, después a otra temperatura y/o presión durante el transcurso del templado.

10 En general, por ejemplo en el caso de la vitamina E como el antioxidante, mezclar la resina en polvo, copos, partículas o una mezcla de los mismos con vitamina E, y consolidación posterior, da como resultado cambios de color del material polimérico a amarillo. El dopado posterior a la consolidación evita la exposición de vitamina E a altas temperaturas y presiones de consolidación, y evita la decoloración del material polimérico. Esto disminuye también los efectos térmicos sobre el antioxidante. Los efectos térmicos pueden reducir la eficacia del antioxidante en la protección del material polimérico frente a oxidación.

15 El dopado en el estado consolidado permite también conseguir un gradiente de antioxidante en el material polimérico consolidado. Puede doparse una capa superficial de un cierto espesor donde la oxidación del material polimérico en un dispositivo médico es preocupante en términos de desgaste. Esto puede conseguirse sumergiendo o empapando dispositivos acabados, por ejemplo un implante médico acabado, por ejemplo en vitamina E pura o en una solución de vitamina E, a una temperatura dada y durante una cantidad de tiempo dada.

20 De acuerdo con los métodos descritos en este documento, un antioxidante, por ejemplo vitamina E, puede doparse en el material polimérico antes, durante o después de la irradiación (véanse, por ejemplo, las Figuras 2 y 3). Los métodos comprenden adicionalmente una etapa de templado en un fluido supercrítico. Por ejemplo, el material polimérico, reticulado o no reticulado, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico, por ejemplo CO₂ supercrítico.

25 Puede ser posible que el antioxidante dopado pueda lixiviar fuera del material polimérico usado en la fabricación de implantes médicos o dispositivos médicos durante el almacenamiento antes de su uso, o durante el servicio *in vivo*. Para un dispositivo médico permanente, la duración *in vivo* puede ser tan larga como la vida restante del paciente, que es la cantidad de tiempo entre la implantación del dispositivo y la muerte del paciente, por ejemplo 1-120 años. Si el lixiviado fuera del antioxidante es una cuestión a tener en cuenta, la irradiación del implante médico o dispositivo médico o irradiación de cualquier parte del mismo puede realizarse después de dopar el antioxidante. Esto puede asegurar la reticulación del antioxidante al polímero huésped por enlaces covalentes y, de esta manera, prevenir la pérdida de antioxidante del implante o dispositivo médico.

30 El material de partida puede ser una mezcla de aditivo y material polimérico. El aditivo puede ser un antioxidante y/o sus derivados, y/o una mezcla de antioxidantes y/o sus derivados, siendo uno de dichos antioxidantes vitamina E.

40 El material polimérico consolidado, por ejemplo, polvo de resina consolidado, lámina moldeada, películas sopladas, tubos, globos, copos, partículas, o una mezcla de los mismos, puede doparse con un aditivo, tal como un antioxidante, por ejemplo vitamina E en forma de α -tocoferol, por difusión. El material polimérico consolidado, por ejemplo UHMWPE consolidado, puede empaparse por ejemplo en vitamina E al 100%, o en una solución de α -tocoferol en un alcohol, por ejemplo etanol o isopropanol. Una solución de α -tocoferol de aproximadamente 50% en peso en etanol puede usarse para que se difunda en el UHMWPE en contacto con un fluido supercrítico, tal como CO₂. Por ejemplo, los globos de PeBAX®, nylon y PET pueden doparse con vitamina E e irradiarse antes, durante o después del dopado.

50 La invención se refiere también a las siguientes etapas de procesamiento para fabricar dispositivos médicos fabricados de polietileno altamente reticulado y que contienen piezas metálicas, tal como prótesis de cadera bipolar, inserciones de rodilla tibial con refuerzo metálico y postes de polietileno, sistemas de disco intervertebral y para cualquier implante que contenga una superficie que no pueda esterilizarse fácilmente por un método de esterilización con gas.

55 El componente de polietileno de un implante médico puede estar en contacto cercano con otro material, tal como una malla o refuerzo metálico, una malla o refuerzo no metálico una bandeja tibial, una bandeja rotuliana, una carcasa acetabular, en las que el polietileno, tal como resina en polvo, copos y partículas, se moldea directamente por compresión a estas caras contrarias. Por ejemplo, una inserción tibial de polietileno se fabrica por moldeo por compresión de resina de polietileno en polvo a una bandeja tibial, a una malla o refuerzo metálico o a una malla o refuerzo no metálico. En el último caso, la malla está conformada para servir como una interfaz de fijación con un hueso, durante el crecimiento interno del hueso o el uso de un adhesivo, tal como polimetilmetacrilato (PMMMA) cemento óseo. Estas formas son de diversas conformaciones, incluyendo revestimiento acetabular, bandeja tibial para implantes de rodilla totales o unicompartmentales, bandeja rotuliana y componente glenoideo, componente de rodilla, codo o dedo de la mano. La geometría de la interfaz es crucial, puesto que el polietileno asume la geometría como su forma consolidada. El polietileno tiene una propiedad notable de "memoria de forma" debido a su muy alto peso molecular, que da como resultado una alta densidad de enredos físicos. Después de la consolidación, la

deformación plástica introduce un cambio de forma permanente, que alcanza una forma de alta entropía preferida cuando se funde. Esta recuperación de la forma consolidada original se debe a la “memoria de forma”, que se consigue cuando el polietileno está consolidado.

5 La recuperación de material polimérico cuando se somete a templado, en un esfuerzo por inactivar radicales libres residuales, es también problemática en dispositivos médicos que tienen un alto grado de orientación. Los catéteres de globo a menudo pueden haber pretendido la alineación axial y radial de las cadenas poliméricas. Los catéteres de globo fabricados de polietileno se benefician de la resistencia a desgaste mejorada generada por reticulación cuando se usan con endoprótesis vasculares. Adicionalmente, el uso de catéteres y endoprótesis vasculares recubiertas con fármacos evita el uso de esterilización con óxido de etileno en algunos casos; de esta manera debe usarse radiación ionizante y el catéter de globo tiene que protegerse de los efectos perjudiciales de la oxidación inducida por radicales libres. El templado de estos materiales cerca de la temperatura de transición de fusión daría como resultado un movimiento de cadena en masa, y la posterior pérdida de tolerancias dimensionales de la pieza. Difundiendo vitamina E al 100%, o en una solución de α -tocoferol en un alcohol, por ejemplo etanol o isopropanol, en el dispositivo médico, tal como un catéter de globo, antes, durante o después de la exposición a radiación ionizante, para cualquiera de reticulación o esterilización, los problemas asociados con la oxidación tras la irradiación pueden evitarse sin necesidad de tratamiento térmico. Como se describe en este documento, los globos por ejemplo globos de PeBAX®, nylon y PET, puede doparse con vitamina E e irradiarse antes, durante o después del dopado.

20 Después de los moldeos por compresión de polietileno a la cara contraria con el entrelazado mecánico, el componente híbrido puede irradiarse usando radiación ionizante a un nivel de dosis deseado, por ejemplo aproximadamente 25 kGy a aproximadamente 1000 kGy, preferentemente entre aproximadamente 25 kGy a aproximadamente 150 kGy, más preferentemente entre aproximadamente 50 kGy y aproximadamente 100 kGy. La etapa de irradiación genera radicales libres residuales y, por lo tanto, una etapa de fusión puede introducirse posteriormente para inactivar los radicales libres residuales. Puesto que el polietileno está consolidado en la forma de la interfaz, estableciendo de esta manera una “memoria de forma” del polímero, el polietileno no se separa de la cara contraria.

30 Pueden proporcionarse métodos de reticulación de polietileno para crear un dispositivo médico basado en polietileno, en el que el dispositivo está sumergido en un medio no ionizante, tal como gas inerte o fluido inerte, en el que el medio se calienta a una temperatura por debajo del punto de fusión del polietileno irradiado, por ejemplo UHMWPE (por debajo de aproximadamente 137 °C) para eliminar algo de materia cristalina durante la reticulación.

35 Pueden proporcionarse métodos de reticulación de polietileno de reticulación para crear un dispositivo médico basado en polietileno, en el que el dispositivo está sumergido en un medio no ionizante, tal como gas inerte o fluido inerte, en el que el medio se calienta por encima del punto de fusión del polietileno irradiado, por ejemplo UHMWPE (por encima de aproximadamente 137 °C) para eliminar la materia cristalina y permitir la recombinación/eliminación de los radicales libres residuales. Debido a que la memoria de forma del polímero moldeado por compresión se ajusta en la interfaz interconectada mecánicamente, y que la memoria se refuerza en la etapa de reticulación, no hay una separación significativa en la interfaz entre el polietileno y la cara contraria.

45 Siguiendo las etapas anteriores de eliminación de radicales libres, la interfaz entre el metal y el polímero puede hacerse estéril debido al alto nivel de dosis de irradiación usado durante la irradiación. Cuando hay una oxidación sustancial en la superficie exterior del polietileno inducida durante la etapa de eliminación de radicales libres o etapa de irradiación, la superficie del dispositivo puede mecanizarse adicionalmente para retirar la capa superficial oxidada. En el caso de un mecanizado post-fusión de un implante, la etapa de fusión puede realizarse en presencia de un gas inerte.

50 El dispositivo puede esterilizarse adicionalmente con óxido de etileno, plasma de gas u otros gases cuando la interfaz es estéril pero el resto del componente no lo es.

55 Se describe el envasado de los implantes médicos dopados con antioxidante o dispositivos médicos, incluyendo implantes o dispositivos moldeados por compresión, en el que los implantes o los dispositivos pueden esterilizarse por radiación ionizante o esterilización con gas para obtener implantes médicos estériles y reticulados, o dispositivos médicos.

Definiciones:

60 Un “aditivo” se refiere a lo que se conoce en la técnica como componente adicional distinto del material polimérico. Un “aditivo” puede ser, por ejemplo, un agente nucleante, un antioxidante, un lípido, un polietileno de bajo peso molecular.

65 “Antioxidante” se refiere a lo que se conoce en la técnica como (véanse, por ejemplo, los documentos WO 01/80778, US 6.448.315). Alfa y delta tocoferol; galatos de propilo, octilo o dodecilo; ácidos láctico, cítrico y tartárico y sus sales; ortofosfatos, acetato de tocoferol preferentemente vitamina E.

“Fluido supercrítico” se refiere a lo que se conoce en la técnica, por ejemplo, propano, acetileno, dióxido de carbono (CO₂) supercríticos. En conexión con esto, la temperatura crítica es aquella temperatura por encima de la cual el gas no puede licuarse solo por presión. La presión bajo la cual una sustancia puede existir como un gas en equilibrio con el líquido a la temperatura supercrítica es la presión crítica. El estado de fluido supercrítico generalmente significa que el fluido se somete a una temperatura y presión tales que se obtiene un fluido supercrítico y, por lo tanto, una mezcla de fluido supercrítico, estando a una temperatura por encima de la temperatura supercrítica, que para CO₂ es 31,3 °C y la presión está por encima de la presión supercrítica, que para el CO₂ es 7,38 MPa. Más específicamente, el estado supercrítico se refiere a un estado de una mezcla, por ejemplo UHMWPE con un antioxidante a una temperatura y presión elevada cuando se forma una mezcla de fluido supercrítico y, después, el CO₂ se evapora de la mezcla, obteniéndose el UHMWPE dopado con un antioxidante (véanse, por ejemplo, los documentos US 6448315 y WO 02/26464).

La expresión “agente de disolución” se refiere a un compuesto que puede aumentar la solubilidad de un aditivo, tal como vitamina E, en una solución, tal como un fluido supercrítico o una mezcla de fluidos supercríticos.

La expresión “moldeo por compresión”, como se menciona en este documento, se refiere en general a lo que se conoce en la técnica, y se refiere específicamente a material polimérico moldeado a alta temperatura, en el que el material polimérico está en cualquier estado físico, incluyendo forma en polvo, y se comprime en una forma o molde de plancha de un implante médico, por ejemplo, pudiendo mecanizarse una inserción tibial, un revestimiento acetabular, un revestimiento glenoide, una rótula o una inserción unicompartimental.

La expresión “moldeo por compresión directa”, como se menciona en este documento, se refiere en general a lo que se conoce en la técnica, y se refiere específicamente a moldeo aplicable en dispositivos basados en polietileno, por ejemplo implantes médicos en los que el polietileno en cualquier estado físico, incluyendo forma de polvo, se comprime a un soporte sólido por ejemplo un refuerzo metálico, una malla metálica o un surco que contiene una superficie metálica, oquedades o cortes. El moldeo por compresión incluye también moldeo por compresión a alta temperatura de polietileno en diversos estados, incluyendo polvo, copos y partículas de resina para crear un componente de un implante médico, por ejemplo una inserción tibial, un revestimiento acetabular, un revestimiento glenoide, una rótula o una inserción unicompartimental.

La expresión “entrelazado mecánicamente” se refiere, en general, a entrelazado de polietileno y la cara contraria, que se produce por diversos métodos, incluyendo moldeo por compresión, calor e irradiación, formando de esta manera una interfaz de entrelazado, que da como resultado una “memoria de forma” del polietileno entrelazado. Los componentes de un dispositivo que tiene dicha interfaz de entrelazado pueden denominarse material híbrido. Los implantes médicos que tienen dicho material híbrido contienen una interfaz sustancialmente estéril.

La expresión “sustancialmente estéril” se refiere a una condición de un objeto, por ejemplo una interfaz de un material híbrido o un implante médico que contiene una interfaz o interfaces, en el que la interfaz es suficientemente estéril para que sea médicamente aceptable, es decir, no provocará una infección o requerirá cirugía de revisión.

“Malla metálica” se refiere a una superficie metálica porosa de diversos tamaños, por ejemplo 0,1-3 mm. La superficie porosa puede obtenerse por diferentes métodos, por ejemplo sinterización de polvo metálico con un aglutinante, que se retira posteriormente para dejar detrás una superficie porosa; sinterización de fibras metálicas cortas de diámetro 0,1-3 mm; o sinterización de mallas metálicas de diferente tamaño unas encima de otras para proporcionar una estructura de poros continua y abierta.

“Cemento óseo” se refiere a lo que se conoce en la técnica como un adhesivo usado en la unión de dispositivos médicos al hueso. Típicamente, el cemento óseo se fabrica de polimetilmetacrilato (PMMA).

“Moldeo por compresión a alta temperatura” se refiere al moldeo por compresión de polietileno en cualquier forma, por ejemplo resina en polvo, copos o partículas, para conferir nueva geometría bajo presión y temperatura. Durante el moldeo por compresión a alta temperatura (por encima del punto de fusión de polietileno), el polietileno se calienta por encima de su punto de fusión, se presuriza en un molde de la forma deseada y se deja enfriar a presión para mantener una forma deseada.

“Memoria de forma” se refiere a lo que se conoce en la técnica como la propiedad del polietileno, por ejemplo un UHMWPE, que alcanza una forma de alta entropía preferida cuando está fundido. La forma de alta entropía preferida se consigue cuando el polvo de resina se consolida por moldeo por compresión.

La expresión “radicales libres residuales sustancialmente no detectables” se refiere a un estado de un componente de polietileno, en el que se eliminan suficientes radicales libres para evitar la degradación oxidativa, que puede evaluarse mediante resonancia de espín electrónico (ESR). La expresión “radicales libres residuales detectables” se refiere al menor nivel de los radicales libres detectables por ESR o mayor. El menor

nivel de radicales libres detectables con los instrumentos actuales del estado de la técnica es de aproximadamente 10^{14} espines/gramos y, de esta manera, el término “detectable” se refiere a un límite de detección de 10^{14} espines/gramo por ESR.

5 El término “aproximadamente”, en el contexto de los valores e intervalos numéricos, se refiere a valores o intervalos que se aproximan o están próximos a los valores o intervalos citados, de manera que la invención puede realizarse como está pretendido de forma que tiene un grado de reticulación deseado y/o una ausencia deseada de radicales libres, como resulta evidente para el experto a partir de las enseñanzas contenidas en este documento. Esto se debe, al menos en parte, a las propiedades variables de las composiciones
10 poliméricas. De esta manera, estos términos abarcan valores más allá de aquellos resultantes del error sistemático.

Material Polimérico: polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE) se refiere a cadenas lineales no ramificadas de etileno que tienen pesos moleculares mayores de aproximadamente 500.000, preferentemente por encima de
15 aproximadamente 1.000.000 y, más preferentemente, por encima de aproximadamente 2.000.000. A menudo los pesos moleculares pueden alcanzar aproximadamente 8.000.000 o mayor. Mediante el peso molecular medio inicial se entiende el peso molecular medio del material de partida UHMWPE antes de cualquier irradiación. Véase la Patente de Estados Unidos N° 5.879.400, PCT/US99/16070 presentado el 16 de julio de 1999 y PCT/US97/02220
20 presentado el 11 de febrero de 1997.

Los productos y procesos de esta invención pueden aplicarse también a diversos tipos de materiales poliméricos, por ejemplo cualquier poliolefina, incluyendo polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, polietileno de baja densidad lineal, polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE), o mezclas de los mismos. Los materiales poliméricos, como se usa en este documento, se aplican también a polietileno de diversas formas, por ejemplo
25 resina en polvo, copos, partículas, polvo o una mezcla de los mismos, o una forma consolidada derivada de cualquiera de los anteriores.

Material polimérico de reticulación: los materiales poliméricos, por ejemplo UHMWPE, pueden estar reticulados por una diversidad de enfoques incluyendo aquellos que emplean compuestos químicos de reticulación (tales como peróxidos y/o silano) y/o irradiación. Los enfoques preferidos para la reticulación emplean irradiación. El UHMWPE reticulado puede obtenerse también de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de Estados Unidos N° 5.879.400, Patente de Estados Unidos N° 6.641.617 y PCT/US97/02220.

Material polimérico consolidado: El material polimérico consolidado se refiere a una materia prima sólida, consolidada en forma de barra, o material sólido mecanizado a partir de una materia prima o forma semisólida de un material polimérico derivado de cualquier forma como se describe en este documento, por ejemplo resina en polvo, copos, partículas, o una mezcla de los mismos, que puede estar consolidada. El material polimérico consolidado puede estar también en forma de una plancha, bloque, materia prima sólida en forma de barra, componente
35 mecanizado, película, tubo, globo, preforma, implante o dispositivo médico acabado.

La expresión “dispositivo no permanente” se refiere a lo que se conoce en la técnica que está destinado para el implante en el cuerpo durante un periodo de tiempo más corto de varios meses. Algunos dispositivos no permanentes podrían estar en el cuerpo durante unos pocos segundos a varios minutos, mientras que otros podrían implantarse durante días, semanas o hasta varios meses. Los dispositivos no permanentes incluyen catéteres,
45 tubos, tubos intravenosos y suturas, por ejemplo.

El “compuesto farmacéutico”, como se describe en este documento, se refiere a un fármaco en forma de un polvo, suspensión, emulsión, partícula, película, torta o forma moldeada. El fármaco puede ser libre o incorporarse como un componente de un dispositivo médico.

50 La expresión “cámara de presión” se refiere a un recipiente en una cámara en la que la presión interior puede subirse a niveles por encima de la presión atmosférica.

El término “envasado” se refiere al recipiente o recipientes en los que un dispositivo médico está envasado y/o transportado. El envasado puede incluir diversos niveles de materiales incluyendo bolsas, envases tipo blíster, envases termo-contráctiles, cajas, ampollas, frascos, tubos, bandejas o similares, o una combinación de los mismos. Un solo componente puede transportarse en diversos tipos individuales de envase, por ejemplo, el componente puede ponerse en una bolsa, que a su vez se pone en una bandeja, que a su vez se pone en una caja. El conjunto completo puede esterilizarse y transportarse. Los materiales de envasado incluyen, aunque sin limitación, parches vegetales, polietileno multicapa, nylon 6, polietilentereftalato (PET), y películas de copolímero de policloruro de vinilo-acetato de vinilo, polipropileno, poliestireno y copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA).
60

El término “sellado” se refiere al proceso de asilamiento de una cámara o un envase desde una atmósfera exterior mediante un cierre o abertura en la cámara o el envase. El sellado puede conseguirse mediante una diversidad de medios incluyendo la aplicación de calor (por ejemplo, sellado térmico) uso de adhesivos, corrugado, moldeo en frío, grapado o aplicación de presión.
65

La expresión “envase tipo blíster” se refiere a un envase compuesto por un recipiente de plástico rígido con una tapa o similar que está pelada o pinchada para retirar los contenidos envasados. La tapa se hace a menudo de aluminio o es una membrana permeable a gas, tal como Tyvek. Los envases tipo blíster a menudo se moldean por soplado, un proceso en el que el plástico se calienta por encima de su temperatura de deformación, punto en el cual el gas presurizado fuerza al plástico a la forma requerida.

La expresión “envase termo-contráctil” se refiere a películas, bolsas o tubos de plástico que tienen un alto grado de orientación en sí mismos. Tras la aplicación de calor, el envase se contrae a medida que las cadenas orientadas se repliegan, a menudo enrollando fuertemente alrededor del dispositivo médico.

La expresión “sistema de disco intervertebral” se refiere a un disco artificial que separa las vértebras en la médula espinal. Este sistema puede estar compuesto por un tipo de material o puede ser una estructura compuesta por ejemplo UHMWPE reticulado con bordes metálicos.

La expresión “catéteres de globo” se refiere a lo que se conoce en la técnica como un dispositivo usado para expandir el espacio dentro de los vasos sanguíneos o similares. Los catéteres de balón normalmente son dispositivos poliméricos de pared fina con una punta inflable, y pueden expandir las arterias bloqueadas, endoprótesis o pueden usarse para medir la presión sanguínea. Los globos poliméricos usados habitualmente incluyen, por ejemplo, globos de polímero de co-poliámidas con bloques de poliéter (PeBAX®), nylon y polietilentereftalato (PET). El material polimérico usado habitualmente en los globos y catéteres incluye, por ejemplo, copolímeros de poliéter y poliámidas (por ejemplo PeBAX®), poliámidas, poliésteres (por ejemplo, PET) y alcohol etilvinílico (EVA) usado en la fabricación de catéteres.

Tubo de dispositivo médico: los materiales usados en tubos de dispositivo médico, incluyendo un tubo intravenoso, incluyen cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano, poliolefinas y mezclas o aleaciones, tales como elastómeros termoplásticos, poliéster de poliámidas/imida, policarbonato o diversos fluoropolímeros.

El término “endoprótesis” se refiere a lo que se conoce en la técnica como un dispositivo de tipo jaula metálica o polimérica que se usa para contener vasos corporales, tales como vasos sanguíneos abiertos. Las endoprótesis normalmente se introducen en el cuerpo en un estado plegado, y se inflan en la localización deseada en el cuerpo con un catéter de globo, donde permanecen.

“Temperatura de transición de fusión” se refiere a la menor temperatura a la que desaparecen todos los dominios cristalinos en un material.

Interfaz: El término “interfaz” en esta memoria descriptiva se define como el nicho en dispositivos médicos formado cuando el implante está en una configuración donde un componente está en contacto con otra pieza (tal como un componente metálico o no metálico), que forma una interfaz entre el polímero y el metal u otro material polimérico. Por ejemplo, las interfaces de polímero-polímero o polímero-metal existen en prótesis médicas, tales como articulaciones ortopédicas y piezas de sustitución de huesos, por ejemplo prótesis de cadera, rodilla, codo o rodilla.

Los implantes médicos que contienen piezas ensambladas en la fábrica, que están en contacto próximo con el polietileno, forman interfaces. En la mayoría de los casos, las interfaces no son fácilmente accesibles al óxido de etileno gaseoso o el plasma gaseoso durante un proceso de esterilización de gas.

Irradiación: Preferentemente, se usa radiación ionizante. Puede usarse una dosis de radiación ionizante que varía de aproximadamente 25 kGy a aproximadamente 1000 kGy. La dosis de radiación puede ser de aproximadamente 25 kGy, aproximadamente 50 kGy, aproximadamente 65 kGy, aproximadamente 75 kGy, aproximadamente 100 kGy, aproximadamente 150 kGy, aproximadamente 200 kGy, aproximadamente 300 kGy, aproximadamente 400 kGy, aproximadamente 500 kGy, aproximadamente 600 kGy, aproximadamente 700 kGy, aproximadamente 800 kGy, aproximadamente 900 kGy o aproximadamente 1000 kGy o por encima de 1000 kGy o cualquier número entero o cualquier valor fraccional de los mismos o entre los mismos. Preferentemente, la dosis de radiación puede ser entre aproximadamente 25 kGy y aproximadamente 150 kGy o entre aproximadamente 50 kGy y aproximadamente 100 kGy. Estos tipos de radiación, incluyendo rayos gamma y/o de electrones, matan o inactivan bacterias, virus u otros agentes microbianos potencialmente contaminantes de implantes médicos, incluyendo las interfaces, consiguiendo de esta manera la esterilidad del producto. La irradiación, que puede ser irradiación por haz de electrones o rayos gamma, de acuerdo con la presente invención, puede realizarse en la atmósfera del aire que contiene oxígeno, en el que la concentración de oxígeno en la atmósfera es al menos 1%, 2%, 4% o hasta aproximadamente el 22% o cualquier número entero o cualquier valor fraccional de los mismos o entre los mismos. La irradiación puede realizarse en una atmósfera inerte, en la que la atmósfera contiene gas seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, argón, helio, neón o similares o una combinación de los mismos. La irradiación puede realizarse también al vacío.

La irradiación puede realizarse en una atmósfera de sensibilización. Esta puede comprender una sustancia gaseosa que es de un tamaño molecular suficientemente pequeño para difundirse en el polímero y que, tras la irradiación,

actúa como un resto de injerto polifuncional. Los ejemplos incluyen hidrocarburos poliinsaturados sustituidos o no sustituidos; por ejemplo hidrocarburos acetilénicos, tales como acetileno, hidrocarburos olefinicos conjugados o no conjugados, tales como butadieno y monómeros de (met)acrilato; prefiriéndose particularmente monocloruro de azufre con cloro-tri-fluoroetileno (CTFE) o acetileno. Por "gaseoso" se entiende en este documento que la atmósfera de sensibilización está en fase gas, por encima o por debajo de su temperatura crítica, a la temperatura de irradiación.

Pieza metálica: La pieza que forma una interfaz con el material polimérico puede ser un metal. La pieza metálica en relación funcional con el polietileno de acuerdo con una realización de la presente invención puede estar hecha de una aleación de cobalto y cromo, acero inoxidable, titanio, aleación de titanio o aleación de níquel y cobalto, por ejemplo.

Pieza no metálica: La pieza que forma una interfaz con el material polimérico puede ser un no metal. La pieza no metálica en relación funcional con el polietileno, de acuerdo con una realización de la presente invención, puede estar hecha de material cerámico, por ejemplo.

Atmósfera inerte: La expresión "atmósfera inerte" se refiere a un entorno que no tiene más del 1% de oxígeno y, más preferentemente, un estado sin oxidante que permite que los radicales libres en los materiales poliméricos formen reticulaciones sin oxidación durante un proceso de esterilización. Una atmósfera inerte se usa para evitar O₂, que de lo contrario oxidaría el dispositivo médico que comprende un material polimérico, tal como UHMWPE. Las condiciones atmosféricas inertes, tales como nitrógeno, argón, helio o neón se usan para esterilizar implantes médicos poliméricos por radiación ionizante.

Las condiciones atmosféricas inertes, tales como nitrógeno, argón, helio, neón o al vacío se usan también para esterilizar interfaces polimérico-metálico y/o polimérico-polimérico en implantes médicos, por radiación ionizante.

Las condiciones atmosféricas inertes se refieren también a un gas inerte, fluido inerte o medio líquido inerte, tal como gas nitrógeno o aceite de silicio.

Entorno anóxico: El "entorno anóxico" se refiere a un entorno que contiene gas, tal como nitrógeno, con menos del 21-22% de oxígeno, preferentemente con menos del 2% de oxígeno. La concentración de oxígeno en un entorno anóxico puede ser también al menos 1%, 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18%, 20% o hasta el 22% o cualquier número entero o cualquier valor fraccional de los mismos o entre los mismos.

Vacío: El término "vacío" se refiere a un entorno que no tiene una cantidad apreciable de gas, que de lo contrario permitiría que los radicales libres en materiales poliméricos formaran reticulaciones sin oxidación durante un procedimiento de esterilización. Se usa un vacío para evitar el O₂, que de lo contrario oxidaría el dispositivo metálico que comprende un material polimérico, tal como UHMWPE. Puede usarse un estado de vacío para esterilizar los implantes médicos poliméricos por radiación ionizante.

Puede crearse un estado de vacío usando una bomba de vacío disponible en el mercado. Un estado de vacío también puede usarse cuando se esterilizan interfaces polimérico-metálico y/o polimérico-polimérico en implantes médicos por radiación ionizante.

Radicales libres residuales: Los "radicales libres residuales" se refieren a radicales libres que se generan cuando un polímero se expone a radiación ionizante, tal como irradiación gamma o haz de electrones. Aunque algunos de los radicales libres se recombinan entre sí para formar reticulaciones, algunos quedan atrapados en dominios cristalinos. Los radicales libres atrapados se conocen también como radicales libres residuales.

Los niveles de radicales libres residuales en el polímero generados durante una radiación ionizante (tal como rayos gamma o de electrones) se determinan preferentemente usando resonancia de espín electrónico y se tratan apropiadamente para reducir los radicales libres.

Esterilización: Se describe un proceso de esterilización de implantes médicos que contienen material polimérico, tal como UHMWPE reticulado. El proceso comprende esterilizar los implantes médicos por esterilización ionizante con radiación gamma o haz de electrones, por ejemplo a un nivel de dosis que varía de 25-70 kGy o por esterilización con gas con óxido de etileno o plasma gaseoso.

Se describe un procedimiento adicional de esterilización de implantes médicos que contiene un material polimérico, tal como UHMWPE o reticulado. El proceso comprende esterilizar los implantes médicos por esterilización ionizante con radiación gamma o haz de electrones, por ejemplo a un nivel de dosis que varía de 25-200 kGy. El nivel de dosis de esterilización es mayor que los niveles convencionales usados en irradiación. Esto permite reticular adicionalmente los implantes médicos durante la esterilización.

Se describe un proceso de esterilización de implantes médicos que contienen material polimérico, tal como UHMWPE reticulado, que está en contacto con otra pieza, incluyendo un material polimérico consolidado por moldeo

por compresión a otra pieza, formando de esta manera una interfaz y un material híbrido entrelazado, que comprende esterilizar una interfaz por radiación ionizante; calentar el medio por encima del punto de fusión del UHMWPE irradiado (por encima de aproximadamente 137 °C) para eliminar la materia cristalina, y permitir la recombinación/eliminación de los radicales libres residuales; y esterilizar el implante médico con un gas, por ejemplo óxido de etileno o plasma gaseoso.

Calentamiento: Se describe un proceso para aumentar la uniformidad del antioxidante después del dopado en un componente polimérico de un implante médico durante el proceso de fabricación por calentamiento, durante un periodo de tiempo que depende de la temperatura de fusión del material polimérico. Por ejemplo, la temperatura preferida es de aproximadamente 137 °C o menor. Se describe una etapa de calentamiento que puede realizarse en aire en una atmósfera que contiene oxígeno, en el que la concentración de oxígeno es de al menos el 1%, 2%, 4% o hasta aproximadamente el 22%, o cualquier número entero o cualquier valor fraccional de los mismos o entre los mismos. Se describe una etapa de calentamiento que puede realizarse mientras el implante está en contacto con una atmósfera inerte, en el que la atmósfera inerte contiene un gas seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, argón, helio, neón o similares, o una combinación de los mismos. Se describe una etapa de calentamiento que puede realizarse mientras el implante está en contacto con un medio no oxidante, tal como un medio de fluido inerte, en el que el medio no contiene más de aproximadamente el 1% de oxígeno. Se describe una etapa de calentamiento que puede realizarse mientras el implante está al vacío.

Se describe el método de calentamiento de implantes para reducir el aumento de uniformidad del antioxidante. El dispositivo médico que comprende una materia prima polimérica tal como UHMWPE generalmente se calienta a una temperatura de aproximadamente 137 °C o menor después de la etapa de dopado con el antioxidante. El dispositivo médico se mantiene calentado en el medio inerte hasta que se alcanza la uniformidad deseada del antioxidante.

La expresión “por debajo del punto de fusión” o “por debajo de la fusión” se refiere a una temperatura por debajo del punto de fusión de un polietileno, por ejemplo UHMWPE. La expresión “por debajo del punto de fusión” o “por debajo de la fusión” se refiere a una temperatura menor de 145 °C, que puede variar dependiendo de la temperatura de fusión del polietileno, por ejemplo 145 °C, 140 °C o 135 °C, que de nuevo depende de las propiedades del polietileno que se está tratando, por ejemplo promedios e intervalos de peso molecular, variaciones de lote, etc. La temperatura de fusión típicamente se mide usando un calorímetro de exploración diferencial (DSC) a una velocidad de calentamiento de 10 °C por minuto. El pico de la temperatura de fusión medido de esta manera se denomina punto de fusión y ocurre, por ejemplo, a aproximadamente 137 °C para algunas calidades de UHMWPE. Puede ser deseable realizar un estudio de fusión sobre el material de polietileno de partida para determinar la temperatura de fusión y decidir sobre una irradiación y temperatura de templado.

El término “templado” se refiere a un calentamiento del polímero por encima o por debajo de su pico de punto de fusión. El tiempo de templado puede ser de al menos 1 minuto a varias semanas de duración. En un aspecto, el tiempo de templado es de aproximadamente 4 a aproximadamente 48 horas, preferentemente de 24 a 48 horas y más preferentemente de aproximadamente 24 horas. La “temperatura de templado” se refiere a la condición térmica para templar de acuerdo con la invención.

El término “templado” se refiere también al templado de materiales poliméricos dopados con aditivo (tal como dopados con antioxidante), incluyendo materiales poliméricos reticulados y no reticulados, consolidados o no consolidados, en bloques sólidos o mecanizados, preformas o acabados, implantes médicos o artículos fabricados, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico, por ejemplo CO₂. El templado puede realizarse en un fluido supercrítico a una temperatura por debajo de la fusión y a presión, preferentemente por encima de 1,4 MPa, más preferentemente por encima de aproximadamente 7,6 MPa.

El término “en contacto” incluye proximidad física con o tocando, de manera que el agente de sensibilización pueda realizar su función pretendida. Preferentemente, una composición o preforma de polietileno se pone en contacto suficientemente, de manera que se empapa en el agente de sensibilización, lo que asegura que el contacto es suficiente. El empapado se define como la colocación de la muestra en un entorno específico durante un periodo de tiempo suficiente a una temperatura apropiada, por ejemplo empapado de la muestra en una solución de un antioxidante. El entorno se calienta a una temperatura que varía de temperatura ambiente a una temperatura por debajo del punto de fusión del material. El periodo de contacto varía de al menos aproximadamente 1 minuto a varias semanas y la duración depende de la temperatura del entorno.

La expresión “no oxidante” se refiere a un estado del material polimérico que tiene un índice de oxidación (A. U.) de menos de aproximadamente 0,5 después del envejecimiento de los materiales poliméricos durante 5 semanas en un horno de aire a 80 °C. De esta manera, un material polimérico reticulado no oxidante generalmente muestra un índice de oxidación (A. U.) de menos de aproximadamente 0,5 después del periodo de envejecimiento.

Dopado: el dopado se refiere a un procedimientos bien conocido en la técnica (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 6.448.315 y 5.827.904). En conexión con esto, el dopado generalmente se refiere a poner en contacto un material polimérico con un antioxidante en ciertas condiciones como se expone en este documento, por ejemplo dopar UHMWPE con un aditivo, tal como un antioxidante, en condiciones supercríticas.

Más específicamente, el material polimérico consolidado puede doparse con un aditivo empapando el material en una solución del aditivo. Esto permite que el aditivo se difunda en el polímero. Por ejemplo, el material puede empaparse en 100% de aditivo, tal como 100% de antioxidante. El material puede empaparse en una solución de aditivo en la que un disolvente de tipo vehículo puede usarse para diluir la concentración de aditivo. Para aumentar la profundidad de difusión del aditivo, el material puede doparse durante tiempos más largos a mayores temperaturas, a mayores presiones y/o en presencia de un fluido supercrítico.

El proceso de dopado puede implicar empapar un material polimérico, implante o dispositivo médico con un aditivo, tal como un antioxidante, por ejemplo vitamina E durante aproximadamente una hora hasta varios días, preferentemente durante aproximadamente una hora a 24 horas, más preferentemente durante una hora a 16 horas. El antioxidante puede calentarse a temperatura ambiente o hasta aproximadamente 160 °C y el dopado puede realizarse a temperatura ambiente o hasta aproximadamente 160 °C. Preferentemente, el antioxidante puede calentarse a 100 °C y el dopado se realiza a 100 °C.

La etapa de dopado puede ir seguida de una etapa de calentamiento en aire o en un entorno anóxico para mejorar la uniformidad del aditivo (tal como el antioxidante) dentro del material polimérico, implante o dispositivo médico. El calentamiento puede realizarse por encima o por debajo del pico del punto de fusión.

El implante o dispositivo médico puede limpiarse antes de envasado y esterilización.

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: mezclar el material polimérico con un aditivo, tal como vitamina E; consolidar la mezcla polimérica, templar por debajo o por encima de la fusión en un fluido supercrítico; irradiar la mezcla polimérica; formando de esta manera una mezcla de polímero reticulado y mecanizar la mezcla reticulada; formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: mezclar el material polimérico con un aditivo, tal como vitamina E; consolidar la mezcla de polímero; irradiar la mezcla de polímero formando de esta manera una mezcla de polímero reticulado; templar por debajo o por encima de la fusión en un fluido supercrítico; y mecanizar la mezcla reticulada; formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: proporcionar un material polimérico; irradiar el material polimérico consolidado; formando de esta manera un material polimérico reticulado; deformar el material polimérico irradiado por debajo de la temperatura de fusión; dopar el material polimérico irradiado deformado con un antioxidante; templar el material polimérico irradiado deformado dopado con antioxidante en un fluido o fluidos supercríticos por debajo o por encima de la temperatura de fusión; y mecanizar el material polimérico reticulado dopado con antioxidante; formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: proporcionar un material polimérico consolidado; irradiar el material polimérico consolidado con radiación ionizante, formando de esta manera un material polimérico consolidado y reticulado; mecanizar el material polimérico consolidado y reticulado, formando de esta manera un implante médico; dopar el implante médico con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico dopado con antioxidante y reticulado; y templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo o por encima de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un implante médico homogeneizado, reticulado y dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de un implante médico pueden comprender: proporcionar un material polimérico consolidado; irradiar el material polimérico consolidado con radiación ionizante; formando de esta manera un material polimérico reticulado y consolidado; mecanizar el material polimérico reticulado y consolidado, formando de esta manera una preforma; dopar la preforma con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un implante médico reticulado, dopado con antioxidante; templar el implante médico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo o por encima de la fusión en un fluido supercrítico; y mecanizar la preforma, formando de esta manera un implante médico homogeneizado, reticulado y dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de material polimérico reticulado, altamente cristalino, resistente a oxidación, mediante cristalización a alta presión pueden comprender: proporcionar un material polimérico consolidado o una mezcla de material polimérico y antioxidante; irradiar el material polimérico o la mezcla; presurizar el material polimérico irradiado o la mezcla al menos por encima de 10-1000 MPa; calentar el material polimérico irradiado presurizado o la mezcla a una temperatura por debajo de la fusión del material polimérico irradiado presurizado o la mezcla; mantener a esta presión y temperatura; enfriar el material polimérico calentado por debajo del punto de fusión del polímero a presión ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente; liberar la presión a un nivel de presión atmosférica; dopar el material polimérico altamente cristalino con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante; y templar el material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

Los métodos de fabricación de un material polimérico reticulado, altamente cristalino, resistente a oxidación, por cristalización a alta presión pueden comprender: proporcionar un material polimérico consolidado o una mezcla de material polimérico y antioxidante; irradiar el material polimérico o mezcla; calentar el material polimérico o irradiado o mezcla por encima del punto de fusión; presurizar el material polimérico irradiado o mezcla por debajo de al menos aproximadamente 10-1000 MPa; mantener esta presión y temperatura; enfriar el material polimérico calentado por debajo del punto de fusión del polímero a presión ambiente o aproximadamente a temperatura ambiente; liberar la presión a un nivel de presión atmosférica; dopar el material polimérico altamente cristalino con un antioxidante por difusión, formando de esta manera un material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante; y templar el material polimérico reticulado, altamente cristalino, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.

La cristalización a alta presión generalmente se refiere a todos los métodos que permiten la formación de cristales de cadena extendida en la fase hexagonal. Esta transformación puede hacerse por diversos métodos diferentes. El primero es por calentamiento a una temperatura por encima del punto de fusión del polietileno a presión ambiente, presurizando después de manera que la muestra esté en el estado fundido durante la presurización, hasta que se alcanzan las condiciones para que ocurra la transición de fase fundida a hexagonal. Como alternativa, el calentamiento por etapas y presurización puede realizarse de manera que la muestra no siempre esté en estado fundido hasta que está cerca de la fase hexagonal. El calentamiento y presurización de la muestra puede hacerse de una diversidad de maneras, tal como cuando ocurre la transformación de fase hexagonal, el UHMWPE no tiene una cantidad sustancial de cristales preformados y se considera que está en la fase fundida.

Una vez que se alcanzan las condiciones para conseguir la fase hexagonal y los cristales de cadena extendida se forman, no puede dejarse que la muestra se funda completamente porque la estructura cristalina deseada se perdería. Por lo tanto, puede usarse cualquier esquema de enfriamiento y despresurización que permita que la muestra permanezca en las regiones hexagonal u ortorrómbica. Por ejemplo, una muestra se cristaliza a alta presión a 200 °C y 380 MPa (55.000 psi) y se enfría a aproximadamente por debajo del punto de fusión del polietileno a temperatura ambiente (aproximadamente 135-140 °C), después la presión se libera. Como alternativa, puede usarse un método de enfriamiento y despresurización por etapas siempre y cuando la muestra no se funda sustancialmente.

La proporción de cristales ortorrómbicos a hexagonales puede depender del tiempo gastado en la fase hexagonal y de si la muestra se ha fundido o no durante el enfriamiento. Si una muestra está totalmente cristalizada en la fase hexagonal, se enfría y/o despresuriza a una presión tal que se encuentra en la fase fundida parcial o completamente, y únicamente disminuir la temperatura a la nueva presión no provocaría que la muestra estuviera en la fase hexagonal, y entonces algunos o todos los cristales se convertirían en cristales ortorrómbicos cuando la muestra se enfría adicionalmente y se despresuriza.

El UHMWPE puede incorporarse con un aditivo por dopado por difusión o mezclando con un polvo y consolidación de la mezcla, cristalizándose el UHMWPE a alta presión y, posteriormente, se irradia y templea en un fluido o fluidos supercríticos. La cristalización a alta presión se realiza calentando a una temperatura por encima del punto de fusión del UHMWPE, irradiado o no irradiado a presión ambiente, presurizando al menos aproximadamente 10-1000 MPa, preferentemente al menos aproximadamente 150 MPa, más preferentemente al menos aproximadamente 250 MPa, calentando a una temperatura por encima de la fusión, enfriando a aproximadamente temperatura ambiente y liberando la presión. La cristalización a alta presión puede realizarse también por presurización a al menos aproximadamente 10-1000 MPa, preferentemente al menos aproximadamente 150 MPa, más preferentemente al menos aproximadamente 250 MPa, calentando a una temperatura por encima del punto de fusión del UHMWPE irradiado o no irradiado a presión ambiente, y por debajo del punto de fusión del UHMWPE irradiado o no irradiado, enfriando a aproximadamente temperatura ambiente y liberando la presión.

Un producto acabado puede mecanizarse. El producto acabado puede envasarse y esterilizarse.

Ejemplos

55 **Ejemplo 1. Difusión de antioxidante en polietileno después de irradiación (100 kGy) seguido de homogeneización en dióxido de carbono supercrítico (SC-CO₂).**

Las muestras de ensayo (cubos de 2 cm) se mecanizaron a partir de barras de 5,1 cm de UHMWPE GUR 1050 irradiadas con 100 kGy. Las muestras se doparon después con α -tocoferol a 120 °C durante 2 horas en un matraz de reacción de vidrio de 2 litros, bajo un flujo de argón.

Después del dopado, el exceso de α -tocoferol se limpió de la superficie y las muestras se sometieron a uno de los cuatro procesos de homogeneización post-dopado (n=3 cada uno): (1) ninguno, (2) 120 °C durante 24 horas bajo un flujo de nitrógeno, (3) nitrógeno a 11,7 MPa y 120 °C durante 24 horas y (4) SC-CO₂ a 11,7 MPa y 120 °C durante 24 horas.

La homogeneización a alta presión se realizó en un recipiente de rotura celular de un litro (HC4635, Parr Instruments, Moline, IL) almacenado en un horno de convección de aire. La presión se liberó después de que el recipiente se hubiera enfriado a temperatura ambiente.

- 5 Para los experimentos con SC-CO₂, se bombeó CO₂ líquido (pureza 99,97%, Airgas East, Hingham, MA) al recipiente durante el calentamiento a 120 °C (Supercritical 24, Bomba de Doble Pistón de Presión Constante, SSI/Lab Alliance) a una presión estática de 11,7 MPa, temperatura y presión a las cuales está en la fase supercrítica.
- 10 Después de las etapas de dopado y/u homogeneización, las muestras se analizaron por espectroscopía de infrarrojos para determinar los perfiles de α -tocoferol. Las caras opuestas de cada muestra de 2 cm se retiraron para eliminar el emborronado durante el seccionado. Las muestras se cortaron después por la mitad, en perpendicular a la fase escindida y se seccionaron (150 μ m) usando un micrótopo. Los espectros de infrarrojos se recogieron mediante un microscopio BioRad UMA 500 (Natick, MA) como una función de la profundidad con tamaño de
- 15 abertura de 50 x 50 μ m. El índice de α -tocoferol en superficie medio (STI) era la media de los índices superficiales de tres muestras. La profundidad de penetración se definió como un índice de vitamina E de 0,02.

El uso de SC-CO₂ aumentó la profundidad de penetración de α -tocoferol en UHMWPE irradiado (véase la Tabla 1). La profundidad de penetración a 120 °C y 11,7 MPa en CO₂ supercrítico era casi dos veces la conseguida con N₂ a la misma temperatura y presión.

20

No hubo un efecto significativo de la presión sobre la profundidad de penetración de α -tocoferol cuando la presión de homogeneización aumentó de la ambiente a 11,7 MPa en N₂. La muestra homogeneizada en N₂ a 11,7 MPa tenía una mayor concentración superficial que la homogeneizada a presión ambiente.

25

En las muestras de SC-CO₂, una caída en la concentración superficial estaba provocada por un aumento considerable en la penetración (véanse la Figura 1 y la Tabla 1). La mayor penetración con SC-CO₂ se atribuye a la capacidad del disolvente de hinchar el polímero.

- 30 La alta concentración en la superficie de UHMWPE irradiado después del dopado facilita la difusión de α -tocoferol en la muestra durante la homogeneización post-dopado. Esto se debe a una gran fuerza motriz química creada a partir de la superficie rica en α -tocoferol respecto al volumen libre de α -tocoferol.

Tabla 1. Concentración superficial y profundidad media de α -tocoferol		
	STI	Profundidad de penetración (mm)
Sin homogeneización	0,96	0,77
N ₂ /presión ambiente/120 °C	0,22	2,73
N ₂ /11,7 MPa/120 °C	0,36	2,53
SC-CO ₂ /11,7 MPa/120 °C	0,12	4,25

- 35 La difusión de α -tocoferol tiene lugar en la parte amorfa del polímero. Por lo tanto, la alta temperatura aumenta la movilidad de las cadenas, aumentando la difusión.

El SC-CO₂ también ha demostrado disolver α -tocoferol. Puesto que las lamelas cristalinas son impermeables incluso a pequeñas moléculas, tales como oxígeno, este hinchamiento tendría lugar casi exclusivamente en la fase amorfa, creando volumen libre para la difusión del α -tocoferol. La combinación de estos factores provocó que la velocidad de difusión mejorara.

40

Ejemplo 2. Difusión de antioxidante en polietileno seguido de homogeneización en dióxido de carbono supercrítico.

45

Se usa UHMWPE GUR1050 moldeado por compresión, en forma de planchas, como materia prima. Las muestras de ensayo (cubos de 2 cm) se mecanizan a partir de esta materia prima. Las muestras se dopan después con α -tocoferol a 120 °C durante 2 horas en un matraz de reacción de 2 litros bajo un flujo de argón. Después del dopado, el exceso de α -tocoferol se limpia de la superficie y las muestras se someten a CO₂ supercrítico a 11,7 MPa y 120 °C durante 24 horas.

50

Ejemplo 3. Difusión de antioxidante en polietileno seguido de homogeneización en dióxido de carbono supercrítico seguido de irradiación.

55 Se usa UHMWPE GUR1050 moldeado por compresión, en forma de planchas, como materia prima. Las muestras de ensayo (cubos de 2 cm) se mecanizan a partir de esta materia prima. Las muestras se dopan después con α -tocoferol a 120 °C durante 2 horas en un matraz de reacción de vidrio de 2 litros bajo un flujo de argón. Después del dopado, el exceso de α -tocoferol se limpia de la superficie y las muestras se someten a CO₂ supercrítico a 11,7 MPa

y 120 °C durante 24 horas. Después estos bloques se envasan al vacío y se irradian a 25, 65, 100, 150 kGy por irradiación gamma.

Ejemplo 4. Medición de la difusión de antioxidante en polietileno.

5 Para medir el perfil de difusión del antioxidante en las muestras de ensayo que se sumergieron en α -tocoferol (por ejemplo, véanse los ejemplos 1-3), se cortó una sección transversal de la sección sumergida (100-150 μm) usando un microtomo LKB Sledge. La sección transversal fina se analizó después usando un microscopio de infrarrojos BioRad UMA 500 (Natick, MA). Los espectros de infrarrojos se registraron con un tamaño de abertura de 50 x 50 μm como una función de la profundidad desde uno de los bordes que coincidía con la superficie libre de la muestra que está en contacto con el antioxidante durante la inmersión. La absorbancia entre 1226 y 1295 cm^{-1} es característica de α -tocoferol y el polietileno no absorbe cerca de estas frecuencias. Para el polietileno, el número de onda 1895 cm^{-1} es una elección típica como una referencia interna. El valor normalizado, que es la proporción de las absorbancias integradas de 1260 cm^{-1} y 1895 cm^{-1} , es un índice que proporciona una métrica relativa de composición de α -tocoferol en polietileno.

Ejemplo 5. Vitamina E:

20 La vitamina E (D- α -tocoferol Acros™ al 99%, Fisher Brand), se usó en los experimentos descritos en este documento, a menos que se especifique de otra manera. La vitamina E usada es de un color amarillo muy claro, y es un fluido viscoso a temperatura ambiente. Su punto de fusión es 2-3 °C.

Ejemplo 6. Irradiación gamma de polietileno para esterilización o reticulación.

25 Se irradian bloques cilíndricos (diámetro 89 mm, longitud mayor de 50 cm) con rayos gamma usando una fuente de Co^{60} (Steris Isomedix, Northborough, MA). Un grupo de estos bloques se envasó al vacío antes de la irradiación y los bloques envasados se irradian. Otro grupo de bloques se envasaron y se irradian en atmósfera de nitrógeno.

Ejemplo 7. Fabricación de un dispositivo médico altamente reticulado.

30 Una inserción de rodilla tibial, por ejemplo, se mecaniza a partir de UHMWPE GUR1050 moldeado por compresión. La inserción se empapa después con vitamina E al 100% o una solución de vitamina E. La difusión de vitamina en la inserción se acelera aumentando la temperatura y/o presión, que puede realizarse al aire o un entorno inerte o anóxico. La inserción de rodilla tibial dopada con vitamina E se temple después a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico, por ejemplo CO_2 , a alta presión, por ejemplo por encima de 7,6 MPa. Después de alcanzar el nivel deseado de difusión de vitamina E, la inserción se envasa al aire o en un entorno inerte o anóxico. La inserción envasada se irradia después a una dosis de 100 kGy. La irradiación sirve para dos fines: (1) reticular el polietileno y mejorar la resistencia al desgaste y (2) esterilizar el implante.

40 En este ejemplo, el implante de polietileno puede ser cualquier dispositivo médico de polietileno, incluyendo aquellos con interfaces apoyadas en otros materiales, tales como metales. Un ejemplo de esto son los componentes de polietileno reforzados con metal, no modulares, usados en artroplastia articular total.

Ejemplo 8: Secuencias de procesamiento de UHMWPE.

45 El UHMWPE puede doparse con antioxidantes en diversas fases, por ejemplo como se muestra esquemáticamente en las Figuras 2 y 3. Los métodos comprenden adicionalmente una etapa de templado en un fluido supercrítico. Por ejemplo, el material polimérico, reticulado o no reticulado, dopado con antioxidante a una temperatura por debajo de la fusión en fluido supercrítico, por ejemplo CO_2 supercrítico.

Ejemplo 9. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero fusión, después presurización) e irradiado.

55 Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde se calienta a 180 °C en agua y se mantiene durante 5 horas. Después, la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi) y la muestra se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se irradia al vacío a 100 kGy. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 10. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero fusión, después presurización).

65

Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde se calienta a 180 °C en agua y se mantiene durante 5 horas. Después, la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi) y la muestra se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. Se después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que después se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera. La barra de UHMWPE altamente cristalino, templado y dopado con vitamina E, se irradia después al vacío a 100 kGy.

Ejemplo 11. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de un implante médico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero fusión, después presurización) e irradiado.

Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde se calienta a 180 °C en agua y se mantiene durante 5 horas. Después, la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi) y la muestra se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se mecaniza en un implante médico. El implante médico se envasa y se irradia a 100 kGy. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 6 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E, y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 24 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 12. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero fusión, después presurización) e irradiado.

Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde se calienta a 180 °C en agua y se mantiene durante 5 horas. Después, la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi) y la muestra se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se irradia al vacío a 100 kGy. Un implante médico se mecaniza a partir de esta barra irradiada y cristalizada a alta presión. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 6 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 24 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 13. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero presurización, después calentamiento) e irradiado.

Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi). La muestra se calienta después a 180 °C en agua y se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se irradia al vacío a 100 kGy. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión que se llena con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 14. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero presurización, después calentamiento).

Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi). La muestra se calienta después a 180 °C en agua y se mantiene esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera. La barra de UHMWPE altamente cristalino, templado y dopado con vitamina E, se irradia después al vacío a 100 kGy.

Ejemplo 15. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de un implante médico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero presurización, después calentamiento) e irradiado.

5 Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi). La muestra se calienta después a 180 °C en agua y se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se mecaniza a un implante médico. El implante médico se envasa y se irradia a 100 kGy. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 6 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E, y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 24 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 16. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero presurización, después calentamiento) e irradiado.

20 Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi). La muestra se calienta a 180 °C en agua y se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. La barra se irradia al vacío a 100 kGy. El implante médico se mecaniza a partir de esta barra cristalizada a alta presión e irradiada. Después se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 6 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 24 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera.

Ejemplo 17. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE antes de cristalizarlo a alta presión (primero presurización, después calentamiento).

35 Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Una barra de 5,1 cm se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión, que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera. El cilindro de 5,1 cm de diámetro se pone en la cámara de presión, donde la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi). La muestra se calienta después a 180 °C en agua y se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. Después se envasa e irradia.

Ejemplo 18. Dopado con vitamina E y templado en dióxido de carbono supercrítico de UHMWPE cristalizado a alta presión (primero fusión, después presurización) e irradiado.

45 Se usa UHMWPE GUR1050, extruido con pistón, como materia prima. Un cilindro de 5,1 cm de diámetro se dopa en vitamina E a 120 °C bajo un flujo de argón, a presión ambiente, durante 24 horas. Posteriormente, se saca del baño de vitamina E, y se enfría a temperatura ambiente. El exceso de vitamina E de la superficie se limpia y la barra se pone en una cámara de presión que se llena después con dióxido de carbono presurizado a 11,7 MPa. La cámara se calienta a 120 °C y se mantiene a esta presión y temperatura durante 72 horas. El recipiente se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera. Después se pone en una cámara de presión donde se calienta a 180 °C en agua y se mantiene durante 5 horas. Después, la presión se aumenta a 310 MPa (45.000 psi) y la muestra se mantiene a esta temperatura y presión durante 5 horas. Finalmente, la muestra se enfría a temperatura ambiente y la presión se libera posteriormente. Después se envasa e irradia.

Ejemplo 19. El efecto de la temperatura de templado (homogeneización) de dióxido de carbono supercrítico sobre la profundidad de penetración de vitamina E en UHMWPE irradiado.

60 El UHMWPE GUR1050 moldeado por compresión, en forma de planchas, se irradia a 100 kGy mediante irradiación con haz de electrones. Se mecanizaron cubos (cubos de 2 cm) a partir de la materia prima irradiada. Estos cubos se doparon en vitamina E pura (D,L- α -tocoferol, DSM Nutritional Products, XX, NJ) a 120 °C durante 2 horas bajo un flujo de argón. Posteriormente, se enfriaron a aproximadamente temperatura ambiente a 60 °C, y el exceso de vitamina E sobre la superficie se limpió con una tela de gasa de algodón. Después, las muestras se pusieron en una bomba de presión ((HC4635, Parr Instruments, Moline, IL) y se pusieron en un horno de convección de aire y se conectaron a un tanque de dióxido de carbono líquido. La bomba de presión se purgó con dióxido de carbono y después se cerró. El dióxido de carbono se bombeó (Supercritical 24, Bomba de Doble Pistón de Presión Constante, SSI/Lab Alliance) a 10,3 MPa a medida que la bomba se calentaba a la temperatura deseada. Si la presión superaba

5 los 10,3 MPa, entonces se purgaban aproximadamente 0,7-1,4 MPa de dióxido de carbono, hasta que se alcanzó la temperatura y presión de equilibrio. El experimento se realizó con tres cubos cada uno a 90, 110, 120 y 130 °C. Después de que se alcanzara temperatura respectiva y 10,3 MPa, las muestras se mantuvieron a esa temperatura y presión durante 24 horas. Después, la bomba se enfrió a aproximadamente temperatura ambiente y después se despresurizó.

10 Los perfiles de concentración de vitamina E de estas muestras se determinaron usando espectroscopía FTIR como se describe en el Ejemplo 1. La Figura 4 muestra los perfiles de concentración de vitamina E desde la superficie de estos cubos de UHMWPE, templado con dióxido de carbono supercrítico y dopado con vitamina E, irradiado con 100 kGy. La penetración mejoró al aumentar la temperatura de templado hasta los 120 °C (Fig. 4). El templado a 130° no mejoró la penetración respecto a la obtenida para el templado a 120 °C (Fig. 5).

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de un material polimérico reticulado, homogenizado y dopado con antioxidante, que comprende las etapas de:
- 5 a) irradiar un material polimérico consolidado a una temperatura por debajo de la fusión con radiación ionizante; formando de esta manera un material polimérico consolidado reticulado;
- b) dopar el material polimérico consolidado reticulado con un antioxidante, por difusión, a una presión ambiente; y
- 10 c) templar el material polimérico reticulado, dopado con antioxidante, a una temperatura por debajo de la fusión en un fluido supercrítico; formando de esta manera un material polimérico reticulado, homogeneizado y dopado con antioxidante.
2. Un método de fabricación de un implante médico que comprende un material polimérico fabricado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico se mecaniza antes o después de la etapa de irradiación, formando de esta manera el implante médico.
- 15 3. Un método de fabricación de un implante médico que comprende un material polimérico reticulado, homogenizado y dopado con antioxidante, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico reticulado, homogenizado y dopado con antioxidante se mecaniza, formando de esta manera el implante médico.
- 20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el implante médico se envasa y esteriliza adicionalmente por radiación ionizante o esterilización con gas, formando de esta manera un implante médico reticulado y estéril.
- 25 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el templado se realiza por encima de 30 °C y por encima de 1,4 MPa.
- 30 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el templado se realiza a aproximadamente 120 °C y a aproximadamente 11,7 MPa.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el templado se realiza a aproximadamente 120 °C y por encima de 11,7 MPa.
- 35 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico se irradia a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 90 °C.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico se irradia a una temperatura entre aproximadamente 90 °C y el pico de punto de fusión del material polimérico.
- 40 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico se irradia a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y el pico de punto de fusión del material polimérico.
- 45 11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el dopado se realiza empapando el material polimérico, consolidado y reticulado, en el antioxidante durante aproximadamente una hora o aproximadamente 16 horas.
12. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antioxidante se calienta a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C, y el dopado se realiza a una temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100 °C.
- 50 13. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico es una poliolefina, un polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad lineal, polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE), un polipropileno, una poliamida, una polietercetona o una mezcla de los mismos.
- 55 14. El método de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que el implante comprende dispositivos médicos seleccionados entre el grupo que consiste en revestimiento acetabular, glenoide del hombro, componente rotuliano, componente de la articulación de un dedo de la mano, componente de la articulación del tobillo, componente de la articulación del codo, componente de la articulación de la muñeca, componente de la articulación de un dedo del pie, prótesis de cadera bipolar, inserción de rodilla tibial, inserción de rodilla tibial con refuerzo metálico y postes de polietileno, discos intervertebrales, suturas, tendones, válvulas cardíacas, endoprótesis e injertos vasculares.
- 60 15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material polimérico es resina polimérica en polvo, copos poliméricos, partículas poliméricas o similares, o una mezcla de los mismos.
- 65 16. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la irradiación se realiza en una atmósfera inerte, en el que la atmósfera inerte contiene gas seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, argón, helio, neón o

similares, o una combinación de los mismos.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis de radiación es entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 kGy.

5 18. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis de radiación es de aproximadamente 65 kGy, aproximadamente 75 kGy o aproximadamente 100 kGy.

10 19. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la radiación es una irradiación gamma o de haz de electrones.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fluido supercrítico es CO₂.

15 21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antioxidante es vitamina E.

22. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el antioxidante es α -tocoferol.

23. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fluido supercrítico es una mezcla de fluidos.

20 24. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fluido supercrítico contiene un agente de disolución.

25 25. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material de partida es una mezcla de material polimérico y un antioxidante.

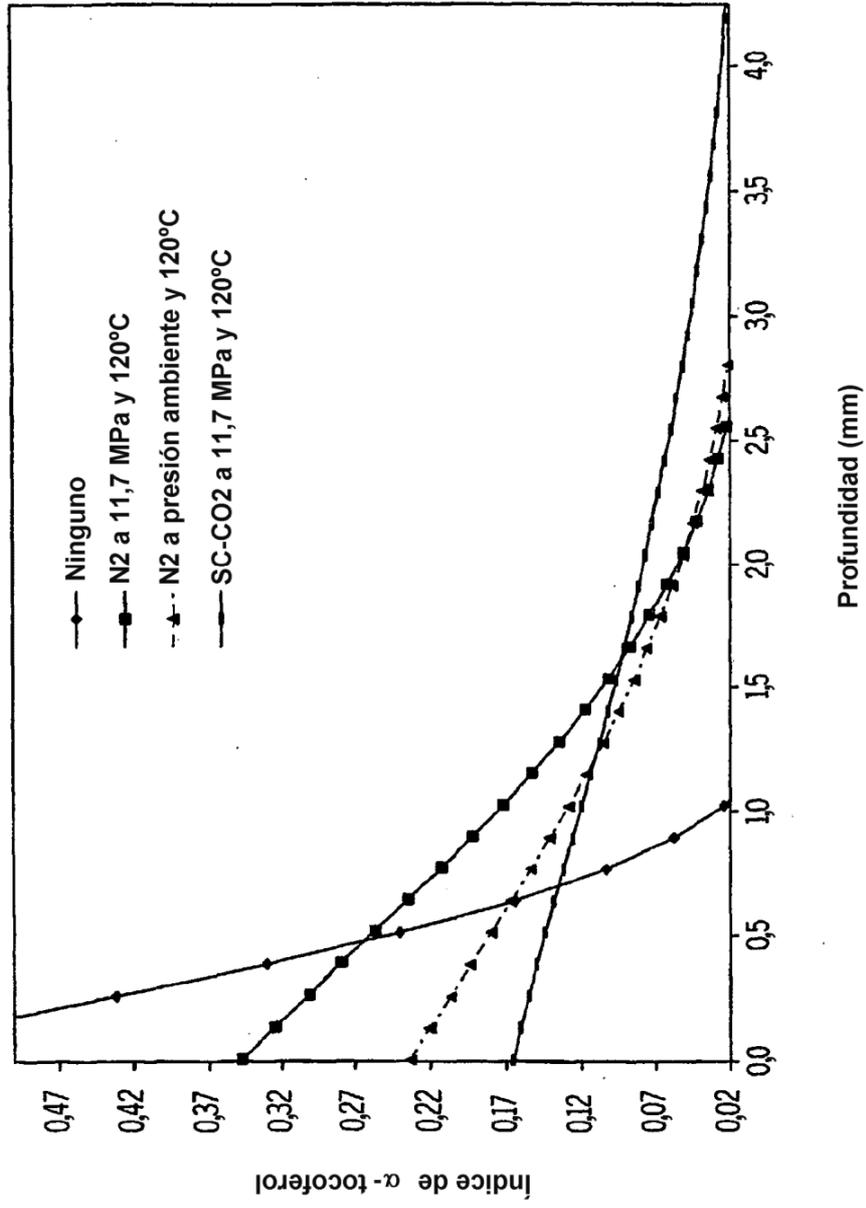


FIG.1

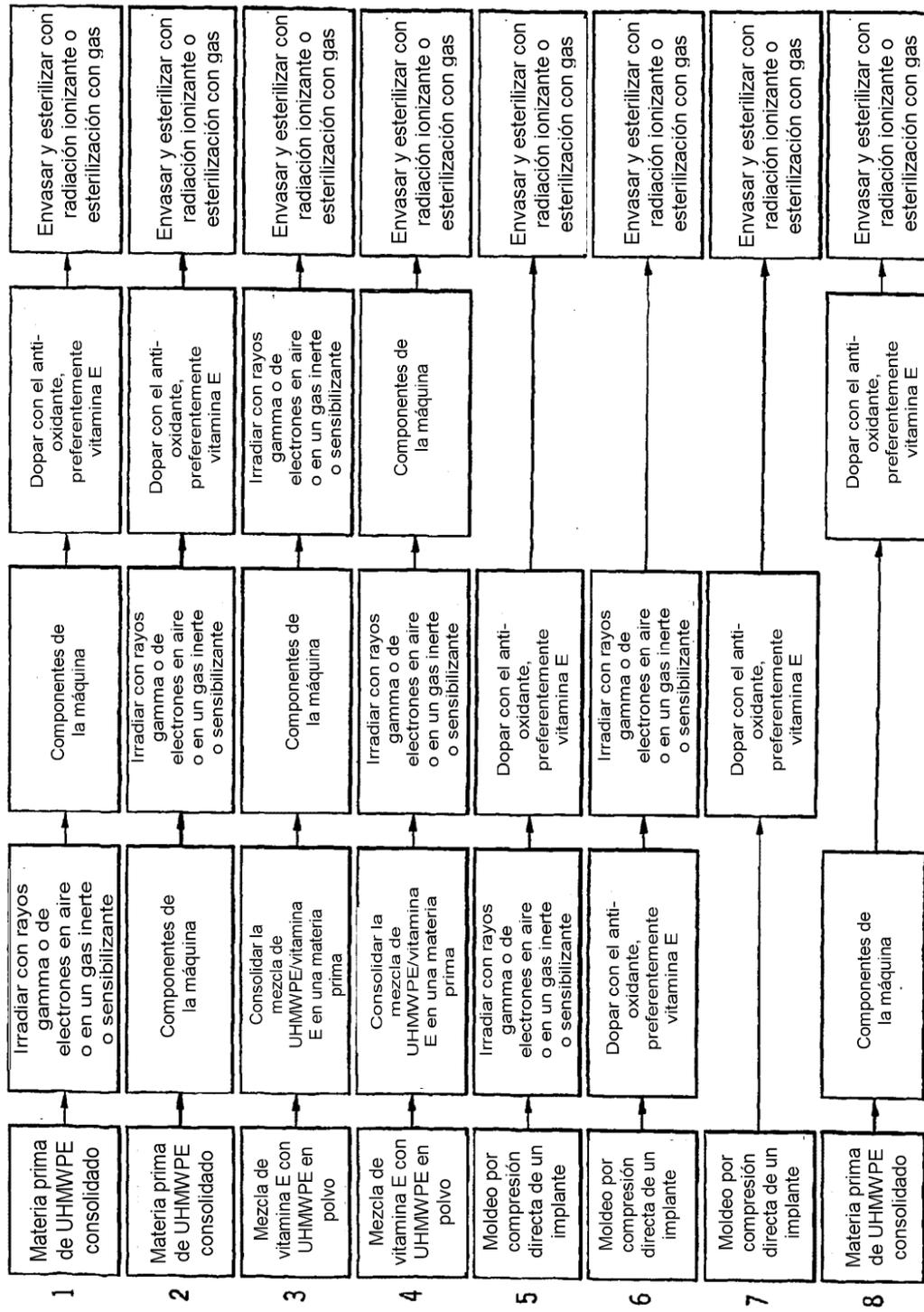


FIG. 2

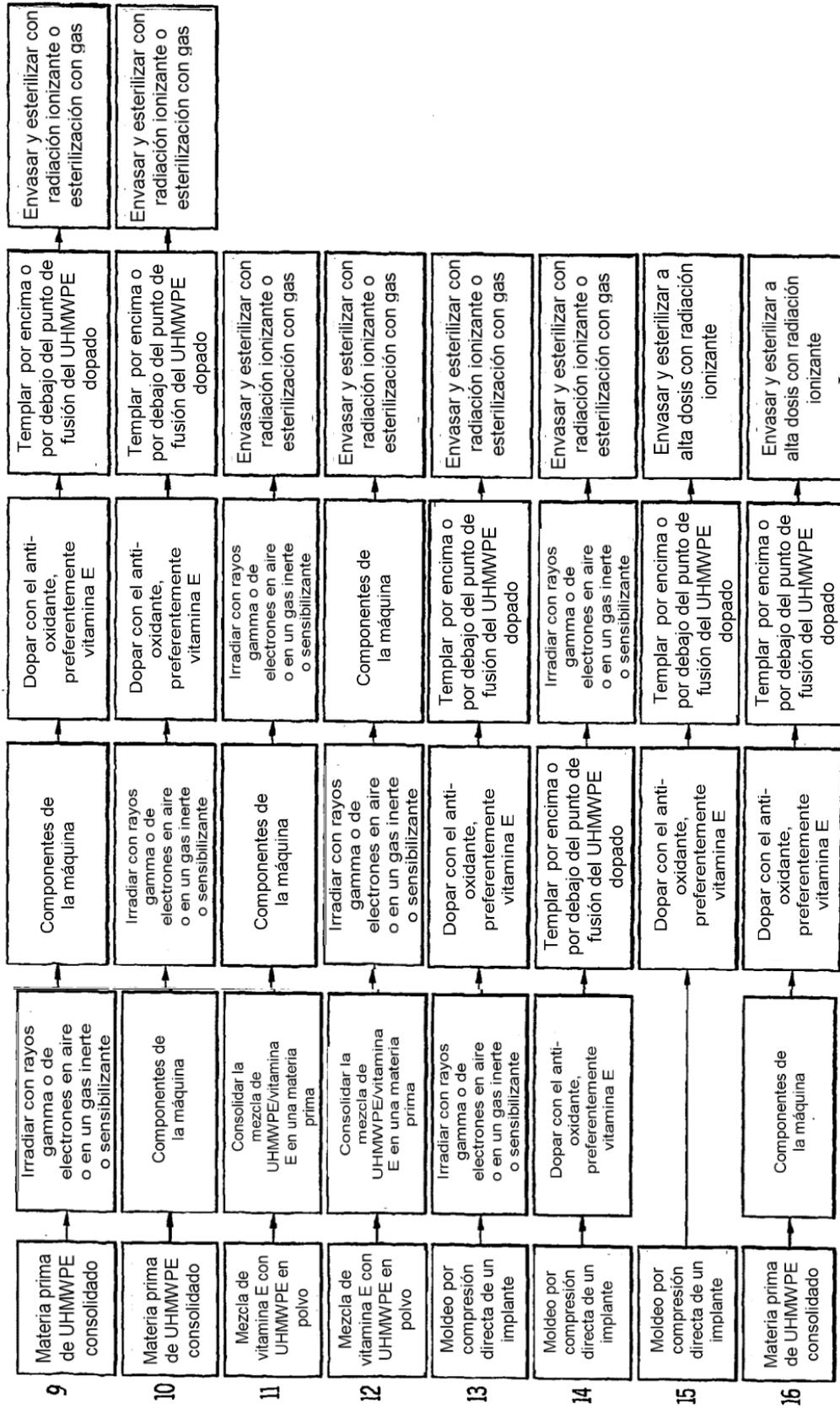


FIG. 3

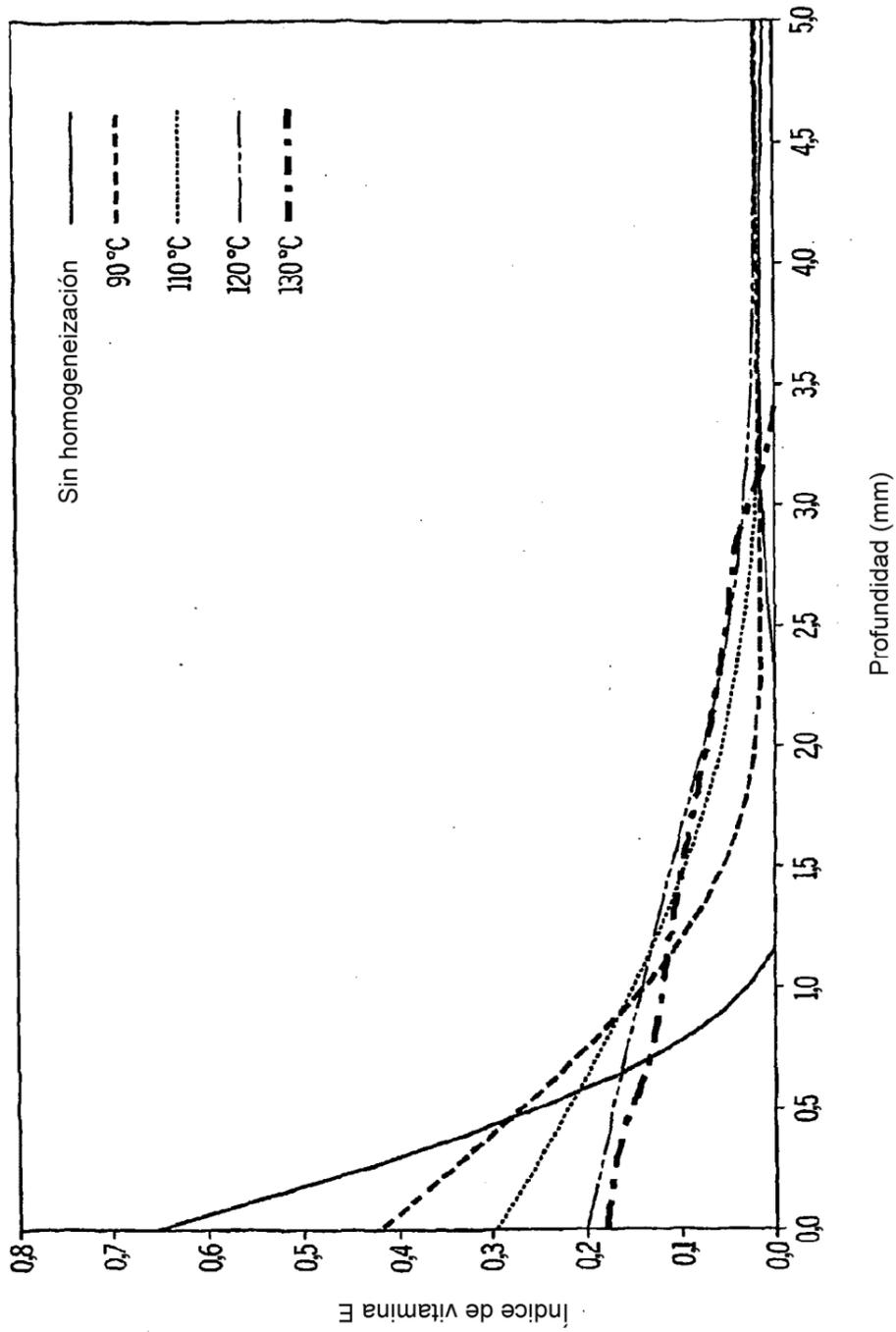


FIG. 4

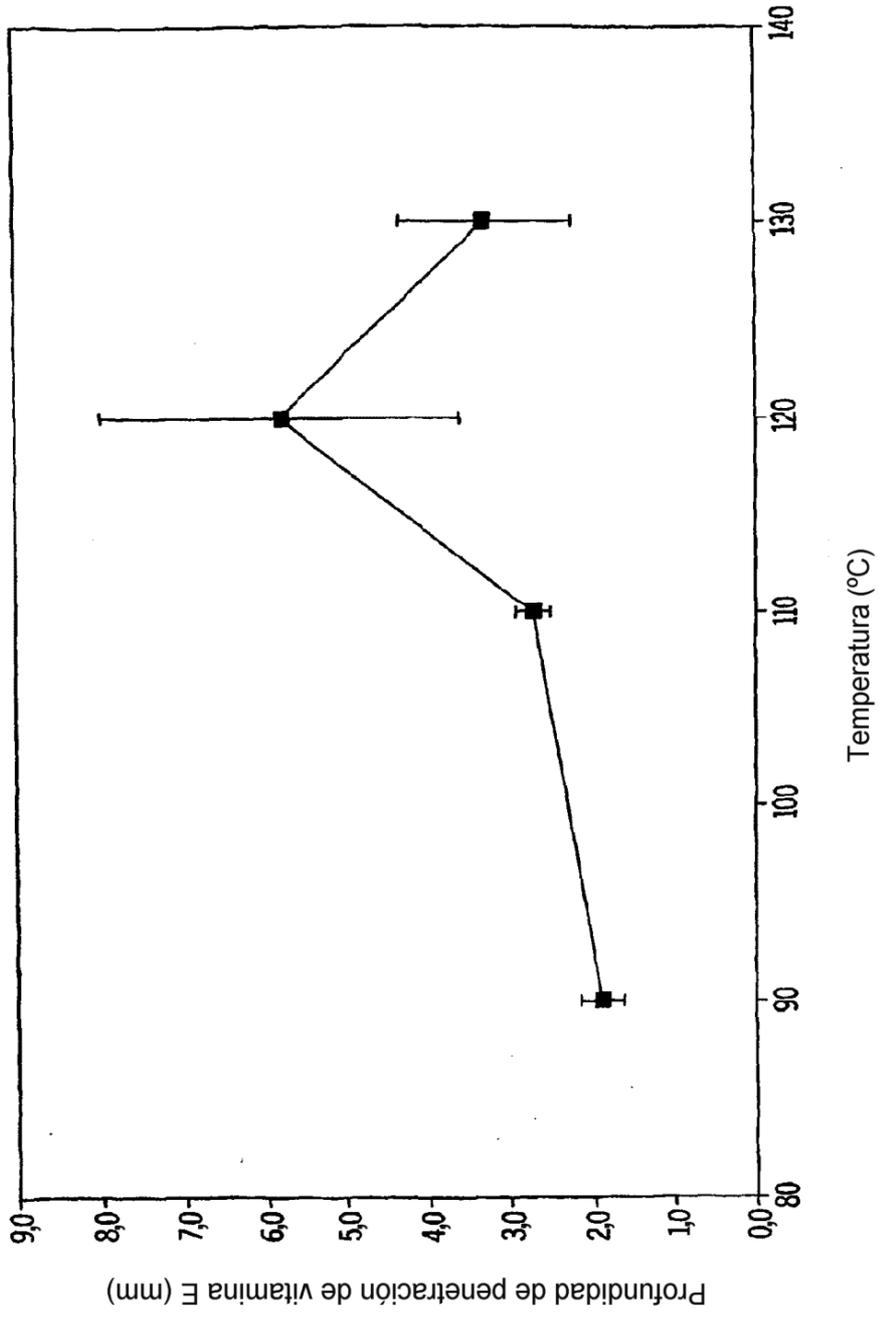


FIG. 5