

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 317**

51 Int. Cl.:

**H05B 6/00** (2006.01)

**C08F 2/46** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08728244 .8**

96 Fecha de presentación: **25.01.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2110002**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **Método para la preparación de materiales poliméricos reticulados resistentes a la oxidación**

30 Prioridad:  
**25.01.2007 US 886527 P**  
**09.02.2007 US 889037 P**  
**01.03.2007 US 892346 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.07.2012**

73 Titular/es:  
**THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION**  
**MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL 55**  
**FRUIT STREET**  
**BOSTON, MA 02114, US y**  
**CAMBRIDGE POLYMER GROUP, INC.**

72 Inventor/es:  
**MURATOGLU, Orhun K.;**  
**KOPESKY, Edward T. y**  
**ORAL, Ebru**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 385 317 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

Métodos para la preparación de materiales poliméricos reticulados resistentes a la oxidación

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre las Solicitudes de EE.UU. de Nos de Serie 60/886.527, expedida el 25 de enero de 2007; 60/889.037, expedida el 9 de febrero de 2007; y 60/892.346, expedida el 1 de marzo de 2007.

**Campo de la invención**

- 10 La presente invención se refiere a métodos para preparar materiales poliméricos reticulados resistentes a la oxidación que contienen antioxidantes y a evitar o minimizar la evolución in vivo del antioxidante a partir de los materiales poliméricos que contienen antioxidante. También se proporcionan métodos de impurificación de materiales poliméricos con un control espacial de distribución de antioxidante y/o con un control espacial de reticulación, y métodos de extracción de antioxidantes a partir de los materiales poliméricos que contienen  
15 antioxidante, y materiales que se pueden usar con los mismos.

**Antecedentes de la invención**

- 20 El material polimérico, tal como polietileno de peso molecular ultra-elevado (UHMWPE), se usa en las aplicaciones de soporte de carga. En humanos, se puede usar en prótesis articulares totales. Se ha comprobado que, durante años, el uso de componentes de polietileno compromete la longevidad y el rendimiento de las articulaciones totales a largo plazo. Se ha comprobado que reticulación por radiación reduce la tasa de uso de polietileno y de este modo amplía la longevidad total de las reconstrucciones articulares totales. La reticulación por radiación también genera radicales libres residuales, que se sabe provocan la oxidación y fisuración a largo plazo. Por tanto, resulta crucial  
25 bien eliminar o bien estabilizar los radicales libres de manera que se evite o minimice la oxidación nociva. Merrill et al. han descrito un método de eliminación de radicales libres a través de irradiación y fusión (véase la patente de EE.UU. N.º. 5.879.400). Este es un método aceptable y ampliamente usado: no obstante, dicho tipo de fusión también reduce la cristalinidad del polietileno y, de este modo, afecta a sus propiedades mecánicas y de fatiga (véase Oral et al., Biomaterials, 27: 917-925 (2006)).

- 30 Otros métodos que evitan la fusión tras la irradiación es el descrito, entre otros, por Muratoglu y Spiegelberg (véase la Solicitud de EE.UU. N.º. de Serie 10/757.551, expedida el 15 de enero, 2004; el documento US 2004/0156879). Estos métodos usan un anti-oxidante, tal como  $\alpha$ -tocoferol, para estabilizar los radicales libres en el material polimérico irradiado y evitar la oxidación a largo plazo. De acuerdo con determinadas realizaciones de esos  
35 métodos, se puede incorporar  $\alpha$ -tocoferol al material polimérico tras la irradiación a través del contacto y difusión.

- Se puede usar  $\alpha$ -tocoferol para reducir o eliminar la actividad de los radicales libres residuales en UHMWPE irradiado con el fin de evitar la oxidación. Se puede conseguir la incorporación de  $\alpha$ -tocoferol a UHMWPE irradiado a través bien de la mezcla de  $\alpha$ -tocoferol con el polvo de UHMWPE antes de la consolidación o mediante difusión del  $\alpha$ -  
40 tocoferol en el interior de UHMWPE tras la consolidación del polvo, mostrándose ambos en la solicitud de EE.UU. de N.º. de Serie 10/757.551. La última se puede llevar a cabo una vez que se irradiado el UHMWPE consolidado. Debido a que la radiación produce la reticulación de UHMWPE y, de este modo, aumenta su resistencia al desgaste, puede resultar beneficioso irradiar el UHMWPE consolidado en su estado virgen sin que existe nada de  $\alpha$ -tocoferol presente. Por otra parte, se ha comprobado que la reticulación disminuye determinadas propiedades mecánicas y de  
45 resistencia a la fatiga de UHMWPE (véase Oral et al., Mechanims of decrease in fatigue crack propagation resistance in irradiated and melted UHMWPE, Biomaterials, 27 (2006), 917-925). El desgaste de UHMWPE en la artroplastia articular es un fenómeno superficial mientras que la resistencia a la propagación de fisuras por fatiga es en gran medida una propiedad del volumen en lugar de la superficie. Por tanto, UHMWPE con elevada reticulación sobre la superficie y menos reticulación en el volumen puede resultar beneficios como alternativa de soporte en la artroplastia articular. Oral et al (Characterization of irradiated blends of  $\alpha$ -tocoferol y UHMWPE, Biomaterials, 26 (2005) 6657-  
50 6663) han mostrado que cuando está presente en UHMWPE,  $\alpha$ -tocoferol reduce la eficacia de reticulación del polímero durante la irradiación. El control espacial de la concentración de vitamina E seguido de irradiación puede también controlar espacialmente la reticulación. Puede resultar deseable añadir  $\alpha$ -tocoferol tras la reticulación por irradiación si se desea una reticulación elevada y que es posible mediante difusión de  $\alpha$ -tocoferol en el interior del UHMWPE irradiado y consolidado. Se ha comentado la difusión y la profundidad de penetración en UHMWPE irradiado. Muratoglu et al (véase la Solicitud de EE.UU. N.º. de Serie 10/757.551, expedida el 15 de enero, 2004; el documento US 2004/0156879) describieron, entre otras cosas, la impurificación a temperatura elevada y/o etapas de atemperado para aumentar la profundidad de penetración del  $\alpha$ -tocoferol en el interior de UHMWPE irradiado. Muratoglu et al. (véase la Solicitud Provisional de EE.UU. N.º. Serie 60/709.795, expedida el 22 de agosto de 2005),  
60 describieron el atemperado en dióxido de carbono supercrítico para aumentar la profundidad de penetración de  $\alpha$ -tocoferol en el interior de UHMWPE irradiado. Los implantes médicos de UHMWPE pueden presentar un espesor de hasta 30 mm y en ocasiones mayor. No obstante, la penetración de dicho implantes de gran tamaño con  $\alpha$ -tocoferol mediante difusión puede durar un tiempo prolongado. De igual forma, en algunas realizaciones, es preferible difundir  $\alpha$ -tocoferol en el interior de la preforma de UHMWPE irradiado y posteriormente maquinizar esa preforma para  
65 obtener el implante deseado. La preforma tiene que ser más grande que el implante y por tanto el mecanismo de

difusión para  $\alpha$ -tocoferol aumenta.

5 Con frecuencia, se observa un problema similar con los componentes de polietileno que se fabrican con una pieza de metal integral. Con frecuencia, la pieza de metal es porosa para permitir la increscencia ósea para la fijación del implante. En otros, la pieza de metal es no porosa y se puede usar para aumentar la integridad estructural de la pieza de polietileno. Por tanto, en la presencia de una pieza metálica integral la difusión de  $\alpha$ -tocoferol bien se ralentiza cerca de la superficie cubierta con los metales porosos o bien queda inhibida en las proximidades de la superficie cubierta por la placa metálica no porosa o el vástago.

10 Puede resultar beneficioso disponer de  $\alpha$ -tocoferol presente a lo largo de todo el producto polimérico con el fin de estabilizar todos los radicales libres y evitar la oxidación a largo plazo inducida por los cambios en las propiedades mecánicas.

15 Con el fin de eliminar los radicales libres, se pueden usar varios métodos tales como fusión (véase Muratoglu et al., Solicitud de EE.UU. Nº. Serie 10/757.551), deformación mecánica y recuperación (véase Muratoglu et al., Solicitud de EE.UU. Nº. Serie 11/030.115) o cristalización a presión elevada (véase Muratoglu et al., Solicitud de EE.UU. Nº. Serie 10/597.652).

20 Con el fin de aumentar la resistencia de UHMWPE, se ha propuesto la cristalización a presión elevada (HPC) de UHMWPE. (Véase Bistolli et al., Transactions of the Orthopaedic Research Society, 2005, 240; Oral et al., Transactions of the Orthopaedic Research Society, 2005, p. 988; Muratoglu et al., Solicitud de EE.UU. Provisional Nº. 60/541.073, expedida el 3 de febrero de 2004; y PCT/US2005/003305, expedida el 3 de febrero de 2005). La cristalización a presión elevada de GUR1050 UHMWPE no irradiada por encima de 160 MPa dio lugar a UHMWPE aproximadamente 70 % cristalino, en comparación con 50-60 % de UHMWPE convencional. Esto es debido a una transición de fase de los cristales de UHMWPE desde la fase ortorrómbica hasta hexagonal a temperaturas elevadas y presiones como se han comentado anteriormente. En la fase hexagonal el crecimiento de los cristales hasta tamaño más grandes y la cristalinidad aumenta (véase Bassett et al., J. Appl. Phys., 1974, 45(10), p. 4146-4150).

30 Puede resultar ventajoso tener  $\alpha$ -tocoferol presente en todos o en parte del producto polimérico con el fin de estabilizar todos los radicales libres y evitar la oxidación a largo plazo inducida por cambios en las propiedades mecánicas. También puede resultar ventajoso disponer de un implante médico o cualquiera de sus componentes poliméricos, impurificado con un control espacial de la distribución de antioxidante. Esto control espacial se puede conseguir disponiendo de cambios graduales o cambios por etapas en la concentración de antioxidante. También puede resultar ventajoso disponer de un implante médico con un control espacial de la reticulación. Por ejemplo, Muratoglu et al. (véase la aplicación de EE.UU. Nº. Serie 10/433.987, expedida el 11 de diciembre de 2001) describen un UHMWPE con una reticulación en gradiente perpendicular a la dirección de irradiación por medio de protección.

40 La aplicación describe implantes médicos de UHMWPE que presentan un control espacial de reticulación debido a la irradiación de UHMWPE que contiene una distribución de antioxidante controlada espacialmente.

45 Elevadas concentraciones de antioxidantes, por ejemplo,  $\alpha$ -tocoferol, cerca de la superficie del material polimérico pueden conducir a la elución de  $\alpha$ -tocoferol hacia el interior del espacio de la articulación tras el implante. El  $\alpha$ -tocoferol puede experimentar elución fuera de los implantes con el tiempo, especialmente a la temperatura de las articulaciones humanas de aproximadamente 37,5 °C hasta 40 °C. Cuando se almacena al aire o en agua a 40 °C, el UHMWPE impurificado con  $\alpha$ -tocoferol e irradiado pierde aproximadamente 10 % del  $\alpha$ -tocoferol durante aproximadamente los primeros seis meses. La presencia de un exceso de  $\alpha$ -tocoferol en el espacio articular puede conducir posiblemente a una respuesta biológica adversa. Con el fin de evitar dicha complicación, se puede extraer  $\alpha$ -tocoferol del material polimérico antes de la colocación y/o el implante en el interior del cuerpo. Con el fin de minimizar la elución de  $\alpha$ -tocoferol in vivo, resulta necesario un método apropiado para extraer el  $\alpha$ -tocoferol de las regiones superficiales de una material polimérico resistente a la oxidación, reticulado, que contiene  $\alpha$ -tocoferol. No obstante, dicho logro no ha sido posible hasta la presente invención.

### Sumario de la invención

55 La invención proporciona un método para preparar un material polimérico reticulado como se define en la reivindicación 1 adjunta, al cual se debe hacer referencia ahora. Características preferidas y/o ventajosas de la invención se definen en varias de las reivindicaciones dependientes.

60 De manera general, la presente invención se refiere a métodos para materiales poliméricos de reticulación con control espacial de la distribución antioxidante, y a los productos generados de este modo. De manera más específica, la invención se refiere a métodos para preparar material polimérico reticulado resistente a la oxidación por medio de irradiación de los materiales poliméricos que presentan un gradiente de antioxidante; por ejemplo, vitamina E. De manera más específica, la invención se refiere a métodos de fabricación de un dispositivo médico no oxidante y impurificado con antioxidante, que contiene un material polimérico reticulado con una distribución espacial

de antioxidante y reticulación a lo largo de la composición polimérica, por ejemplo, polietileno de peso molecular ultra elevado - reticulado por radiación (UHMWPE) con una distribución controlada del antioxidante y de los materiales usados en el mismo.

5 La invención también se refiere a la extracción de antioxidantes y a métodos para la preparación de materiales poliméricos resistentes a la oxidación y reticulados. También se proporcionan métodos para la extracción de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), a partir de materiales poliméricos consolidados que contienen antioxidante, materiales que se pueden usar con los mismos, y productos que se pueden obtener por medio de los mismos. La invención también proporciona métodos para preparar un material polimérico reticulado y resistente a la oxidación por medio de irradiación de un material polimérico consolidado, impurificando el material polimérico consolidado con un antioxidante, por ejemplo, vitamina E, y posteriormente eluyendo o difundiendo una parte del antioxidante a partir del material polimérico que contiene antioxidante y reticulado, evitando de este modo o minimizando la elución in vivo del antioxidante. De manera más específica, la invención también se refiere a métodos de fabricación de un dispositivo médico no oxidante y impurificado con antioxidante que contiene material polimérico reticulado mediante elución o difusión del antioxidante a partir de las regiones superficiales de la composición polimérica consolidada que contiene antioxidante reticulado antes de la colocación y/o implante en el cuerpo, por ejemplo, polietileno de peso molecular ultra elevado, reticulado por irradiación y impurificado con antioxidante (UHMWPE), materiales que se pueden usar con el mismo, y productos que se pueden obtener por medio del mismo.

20 La invención proporciona métodos de preparación de un material polimérico reticulado y resistente a la oxidación que comprende: a) mezclar un material polimérico con un antioxidante; b) consolidar material polimérico mezclado con antioxidante, formando de este modo un material polimérico resistente a la oxidación; c) extraer o eluir el antioxidante de las regiones superficiales del material superficial del material polimérico resistente a la oxidación, evitando de este modo o minimizando la elución in vivo del antioxidante; e i) irradiando el material polimérico resistente a la oxidación consolidado con radiación ionizante, formando de este modo un material polimérico reticulado resistente a la oxidación.

30 En otra realización, la invención proporciona métodos para preparar un implante médico que comprende un implante médico reticulado y resistente a la oxidación que comprende: a) mezclar el material polimérico con un antioxidante; b) consolidar el material polimérico mezclado con antioxidante, formando de este modo un material polimérico consolidado y resistente a la oxidación; c) sometiendo a maquinizado el material polimérico resistente al antioxidante y consolidado, formando de este modo un implante médico resistente a la oxidación; d) extraer o eluir el antioxidante a partir de las regiones superficiales del implante médico resistente a la oxidación, evitando de este modo o minimizando la elución in vivo del antioxidante a partir del implante médico resistente a la oxidación y e) irradiar el implante médico resistente a la oxidación con radiación ionizante, formando de este modo un implante médico reticulado y resistente a la oxidación. El implante médico se puede envasar y se puede esterilizar.

40 De acuerdo con una realización de la invención, el material polimérico resistente a la oxidación o el implante médico se impurifica más con un antioxidante por medio de difusión a una temperatura por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico irradiado.

45 De acuerdo con un aspecto de la invención, la impurificación se lleva a cabo sumergiendo el implante médico en el antioxidante, preferentemente, durante un tiempo de media hora a 100 horas, más preferentemente, durante una hora, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ó 16 horas, y/o se calienta el antioxidante hasta 120 °C y la impurificación se lleva a cabo a 120 °C y/o el antioxidante se calienta hasta aproximadamente temperatura ambiente y la impurificación se lleva a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de fusión máxima del material polimérico hasta menos que 137 °C, y/o el material polimérico reticulado se calienta a una temperatura por debajo de la fusión o por encima de la fusión del material polimérico reticulado.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el material polimérico es una poliolefina, un polipropileno, una poliamida, una poliéter cetona, o una de sus mezclas; en el que la poliolefina se escoge entre un grupo que consiste en polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietileno de peso molecular ultra elevado (UHMWPE) o una de sus mezclas; y en el que el material polimérico es un polvo de resina polimérico; escamas poliméricas, partículas poliméricas, o una de sus mezclas o una resina consolidada.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención, el material polimérico es un hidrogel, tal como un poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), poli(etilenglicol), sus mezclas, o sus redes interpenetrantes, que pueden absorber agua de forma que el agua constituya al menos de 1 a 10.000 % de su peso original, típicamente 100 % de su peso original o 99 % o menos de su peso tras el equilibrado con agua.

60 En otra realización de la invención, el implante comprende dispositivos médicos escogidos entre el grupo que consiste en un revestimiento acetabular, un glenoide de hombro, un componente patelar, un componente articular de dedo, un componente articular de tobillo, un componente articular de codo, un componente articular de muñeca, un componente articular de dedo del pie, sustituidos de cadera bipolares, insertos de rodilla tibiales, insertos de rodilla tibiales con sujeciones de polietileno y metálicas de refuerzo, discos inter-vertebrales, dispositivos inter-posicionales

para cualquier articulación, suturas, tendones, válvulas de corazón, endoprótesis vasculares, injertos vasculares.

En otra realización de la invención, el implante médico es un dispositivo médico no permanente, por ejemplo, un catéter, un catéter de globo, un tubo, un tubo intravenoso, o una sutura.

5 En otra realización de la invención, la preforma de implante médico reticulado y resistente a la oxidación se homogeneiza además siguiendo la etapa de irradiación por medio de calentamiento hasta una temperatura por debajo o por encima de fusión para permitir la difusión del antioxidante a partir de las regiones ricas en antioxidante hasta las regiones pobres en antioxidante y la estabilidad oxidativa por todo el implante médico.

10 En otra realización de la invención, el material polimérico impurificado con antioxidante, la preforma de implante médico resistente a la oxidación, o la preforma de implante médico se homogeneiza antes y/o después de la irradiación, por medio de atemperado térmico a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico.

15 En otra realización de la invención, el implante médico resistente a la oxidación y reticulado se envasa y se esteriliza por medio de radiación de ionización o esterilización de gas, formando de este modo un implante médico reticulado resistente a la oxidación y estéril que presenta una distribución espacial de antioxidante y/o reticulación.

20 En otra realización de la invención, el antioxidante se difunde hasta una profundidad de 5 mm o más desde la superficie, por ejemplo, hasta una profundidad de 3-5 mm, 1-3 mm, o cualquier profundidad alrededor de las mismas o comprendida entre las mismas.

25 En otra realización, la invención proporciona un material polimérico reticulado resistente a la oxidación que se obtiene por cualesquiera métodos descritos en el mismo.

### Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 muestra un diagrama esquemático de moldeo por compresión directa (DCM) de UHMWPE con regiones ricas en Vitamina E y regiones pobres en Vitamina E.

La Figura 2 muestra un diagrama esquemático de DCM de UHMWPE que contiene una pieza de metal integral.

35 La Figura 3A muestra un disco de UHMWPE de 3,81 cm de espesor. El disco se ha preparado a partir de medio GUR 1050 mezclado con  $\alpha$ -tocoferol de 0,5 % en peso y medio polvo de GUR 1050 virgen (espesor de 3,81 cm y diámetro de 6,35 cm). La mitad de color marrón claro de la izquierda contiene  $\alpha$ -tocoferol.

40 La Figura 3B ilustra un diagrama del Índice de Vitamina E (VEI) frente a la profundidad (medido a través del espesor del disco). Existe una transición suave desde el contenido constantes de Vitamina E en el lado izquierdo de la representación hasta el UHMWPE virgen del lado derecho de la representación. La transición tiene lugar a lo largo de un intervalo relativamente pequeño de 3 mm.

45 La Figura 4A muestra el Índice de Vitamina E (VEI) para un disco de UHMWPE de 3,81 cm de espesor preparado por un lado con  $\alpha$ -tocoferol que contiene polvo de UHMWPE como polvo de UHMWPE virgen antes y después de la irradiación.

La Figura 4B muestra VEI para un disco de UHMWPE de 2,54 cm de espesor preparado por un lado con  $\alpha$ -tocoferol que contiene polvo de UHMWPE como polvo de UHMWPE virgen antes y después de la irradiación.

50 La Figura 5 muestra un espectro de FITR para UHMWPE que resalta la diferencia entre UHMWPE envejecido con y sin  $\alpha$ -tocoferol.

55 La Figura 6A muestra el Índice de Oxidación (OI), el Índice de Vitamina E (VEI) y el Índice de Vitamina E Quinona (VEQI) para un disco de UHMWPE de 3,81 cm de espesor que se ha sometido a atemperado y envejecimiento. La tendencia entre VEI y VEQI se aprecia en comparación con la Figura 6B.

60 La Figura 6B muestra el Índice de Oxidación (OI), el Índice de Vitamina E (VEI) y el Índice de Vitamina E Quinona (VEQI) para un disco de UHMWPE de 2,54 cm de espesor que se ha sometido a impurificación, homogeneización y envejecimiento. La tendencia entre VEI y VEQI se aprecia en comparación con la Figura 6A.

La Figura 7 ilustra el pico asociado con la Vitamina E quinona a  $1680\text{ cm}^{-1}$  como función de la profundidad.

La Figura 8 muestra la densidad de reticulación de Vitamina E mezclada y posteriormente UHMWPE irradiado como función de la dosis de radiación y de la concentración de vitamina E.

65 La Figura 9 muestra la resistencia a la tracción final (UTS) (9A), el estiramiento hasta rotura (EAB) (9B) y el trabajo hasta el fallo (WF) (9C) de la Vitamina E mezclada y posteriormente UHMWPE irradiado como función de la dosis de

radiación y de la concentración de vitamina E.

5 La Figura 10 muestra la vitamina E y el índice de transvinilideno (TVI) de UHMWPE impurificado con vitamina E y posteriormente irradiado. La gráfica muestra el perfil de concentración antes de la irradiación y el perfil de TVI después de la irradiación con 100-kGy de un bloque de UHMWPE de GUR 1050, cuya superficie se impurificó durante 15 minutos colocándolo en un baño de vitamina E a 170 °C.

10 La Figura 11 muestra el perfil de concentración de vitamina W de una sección de UHMWPE fino impurificada por fusión a 170 °C durante 22 horas y posteriormente homogeneizada a 132 °C durante 48 horas. La Figura 11A muestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE no irradiado impurificado con vitamina E a 120 °C durante 2, 8 y 24 horas. La Figura 11B muestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado con 65-kGy impurificado con vitamina E a 120 °C durante 2, 8 y 24 horas.

15 La Figura 12 ilustra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado con 100-kGy impurificado a 120 °C durante 6 horas y homogeneizado a 130 °C durante 50 a 216 horas.

La Figura 13 muestra señales de radicales libres medidas por medio de resonancia de espín electrónico de controles de UHMWPE (13B) d 100-kGy y muestras atemperadas a presión elevada.

20 La Figura 14 muestra el diagrama esquemático de extracción de  $\alpha$ -tocoferol a partir de un UHMWPE impurificado.

La Figura 15 muestra la difusión de UHMWPE irradiado con 100 kGy de  $\alpha$ -tocoferol (15A) como función de la temperatura durante 24 horas, y (15B) como función del tiempo a 105 °C.

25 La Figura 16 muestra una comparación de los perfiles de concentración de  $\alpha$ -tocoferol de UHMWPE irradiado con 85 kGy impurificado a 120 °C durante 4 horas y de UHMWPE irradiado con 85 kGy impurificado a 120 °C durante 4 horas seguido de homogeneización a 120 °C durante 24 horas.

30 La Figura 17 muestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE mezclado con  $\alpha$ -tocoferol de 1,0 % en peso antes y después de la irradiación gamma de 100 kGy.

La Figura 18 muestra los perfiles de concentración de vitamina E mezclada y posteriormente UHMWPE irradiado antes y después de la extracción en etanol en ebullición durante 16 horas.

35 La Figura 19 muestra los perfiles de concentración de vitamina de UHMWPE mezclado con vitamina E.

La Figura 20 ilustra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado con 100-kGy impurificado y homogeneizado a 120 °C antes y después de la extracción en una disolución de tensioactivo y emulsión bajo la propia presión generada a 120 °C durante 20 horas.

40 La Figura 21 ilustra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado con 100-kGy impurificado y homogeneizado a 120 °C antes y después de la extracción a presión ambiental a temperatura de ebullición a reflujo.

45 La Figura 22 muestra los perfiles de concentración de vitamina E de revestimientos acetabulares esterilizados, homogeneizados, impurificados e irradiados con 85-kGy antes y después de la extracción con hexano en ebullición durante 72 horas.

50 La Figura 23 muestra los índices de oxidación superficial medidos de UHMWPE irradiado con 85 kGy y UHMWPE impurificado con  $\alpha$ -tocoferol e irradiado con 85-kGy tras la extracción con hexano, envejecimiento acelerado con bomba y envejecimiento acelerado en horno.

55 La Figura 24 muestra los índices de oxidación medios en volumen de UHMWPE irradiado con 85 kGy y UHMWPE impurificado con  $\alpha$ -tocoferol irradiado con 85 kGy tras la extracción con hexano, envejecimiento acelerado con bomba y envejecimiento acelerado en horno.

La Figura 25 muestra los perfiles de concentración de vitamina E para las preformas (espesor de 6,8 mm), revestimientos de espesor de 2,6 mm maquinizados a partir de estas preformas y revestimientos de espesor de 2,6 mm tras la esterilización. Los perfiles son valores medios estriados de las tres muestras por separado.

60 La Figura 26 muestra los perfiles de concentración de vitamina E de revestimientos homogeneizados y impurificados con vitamina E antes y después de la extracción por medio de una emulsión de tensioactivo.

La Figura 27 muestra el perfil de vitamina E y de oxidación de UHMWPE irradiado con 100 kGy impurificado durante 48 horas a 100 °C.

65

La Figura 28 muestra los perfiles de oxidación de UHMWPE mezclado con vitamina E e irradiado con 200-kGy.

La Figura 29 demuestra los perfiles de concentración de vitamina W de UHMWPE esterilizado, homogeneizado, impurificado y altamente reticulado, envejecido en tiempo real a temperatura ambiente por desuso.

5 La Figura 30 demuestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE esterilizado, homogeneizado, impurificado y altamente reticulado, envejecido en tiempo real a 40 °C en aire.

10 La Figura 31 demuestra los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE esterilizado, homogeneizado, impurificado, altamente reticulado, envejecido en tiempo real a 40 °C en agua.

La Figura 32 muestra el moldeo por compresión de resina de UHMWPE que contiene dos concentraciones diferentes de vitamina E (32a) y el bloque de UHMWPE moldeado resultante con un gradiente controlado espacialmente de la concentración de vitamina E (32b).

15 La Figura 33 muestra la concentración de vitamina E de bloques de UHMWPE que contienen un gradiente de concentración de vitamina E desde 0,05 % en peso hasta 0,5 % en peso de vitamina E como función de la profundidad. Las líneas discontinuas indican el comienzo y el fin del gradiente; a la izquierda de las líneas discontinuas se encuentra una parte homogénea de la muestra que contiene 0,05 % en peso de vitamina E y a la derecha de la línea discontinua se encuentra la parte homogénea de la muestra que contiene 0,5 % en peso de vitamina E.

20 La Figura 34 ilustra la densidad de reticulación de un bloque de UHMWPE irradiado en diferentes puntos espaciales que contienen cantidades diferentes de vitamina E; concretamente 0,5 % en peso de vitamina E, dentro de la separación del gradiente de 0,5 % en peso hasta 0,05 % en peso de vitamina E y de 0,05 % en peso de vitamina E. El esquema sobre el lado superior muestra los puntos en los cuales se llevaron a cabo las mediciones de densidad de reticulación.

25 La Figura 35 muestra la resistencia a la tracción final del UHMWPE reticulado con gradiente. El esquema de la izquierda muestra el punto de estampación de los huesos de perro de tracción y de la dirección de ensayo. Se usaron los bloques moldeados de UHMWPE por separado con una concentración de vitamina E de 0,05 % en peso o de 0,5 % en peso como controles tras la irradiación.

30 La Figura 36 muestra una muestra representativa de ensayo de tracción de UHMWPE reticulado con gradiente antes y después del ensayo. Se marcan el punto del fallo y las regiones diferentes del UHMWPE con diferentes concentraciones de vitamina E.

35 La Figura 37 muestra la resistencia al desgarro de UHMWPE reticulado con gradiente. La representación esquemática de la izquierda muestra el punto de estampación de las muestras de ensayo de desgarro y la dirección del ensayo. Se usaron bloques moldeados de UHMWPE por separado con concentración de vitamina E homogénea de 0,05 % en peso y 0,5 % en peso como controles tras la irradiación.

40 La Figura 38 muestra esquemáticamente la ubicación de las puntas maquinizadas con respecto al gradiente (38a) y la ubicación de las superficies de desgaste de las puntas con respecto al gradiente de concentración de vitamina E por medio de FTIR (38b).

La Figura 39 muestra los perfiles de vitamina E de UHMWPEs mezclados con vitamina E y moldeados; (39a) estrategias 1 y 2 con una película fina de polietileno moldeado entre el polvo, (39b) estrategia 3.

45 La Figura 40 muestra los perfiles de UHMWPE mezclado con vitamina E de 0,3 % en peso (40a) y 0,5 % en peso (40b), sometido a extracción con hexano en ebullición durante períodos de tiempo de diferente duración.

#### Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona métodos para preparar materiales poliméricos resistentes a la oxidación y reticulados y/o evitar o minimizar al elución in vivo de antioxidante a partir de los materiales poliméricos que contiene antioxidante.

55 La invención pertenece a los métodos de extracción de antioxidantes, por ejemplo, vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), a partir de materiales poliméricos consolidados que contienen antioxidante, incluyendo materiales poliméricos reticulados así como materiales preparados a partir de los mismos.

60 De acuerdo con un aspecto de la invención, se solucionan las limitaciones de la difusión de  $\alpha$ -tocoferol en el material polimérico acortando la trayectoria de difusión de  $\alpha$ -tocoferol necesario tras la irradiación. Esto se consigue creando un producto polimérico que presente una concentración de  $\alpha$ -tocoferol mayor en el volumen (generalmente en las

regiones interiores) y una concentración de  $\alpha$ -tocoferol menor en la superficie (regiones exteriores). Cuando se irradia este producto polimérico, las regiones de  $\alpha$ -tocoferol de la superficie, en las cuales es necesaria la reducción del desgaste a través de reticulación, pueden presentar una reticulación tan elevada como la que tendrían en ausencia de  $\alpha$ -tocoferol. Por otra parte, la superficie bien no contiene  $\alpha$ -tocoferol o bien contiene concentraciones menores de  $\alpha$ -tocoferol. Por tanto, se reticula la superficie durante la irradiación y se reduce la tasa de desgaste. La reticulación únicamente resulta necesaria sobre y en las proximidades de las superficies articulares con el fin de mejorar la resistencia al desgaste de los implantes. Aunque, de manera general, la superficie y el volumen del material polimérico se refieren a las regiones exteriores y a las regiones interiores, respectivamente, generalmente no existe frontera discreta entre estas dos regiones. Las regiones constituyen más una transición de tipo gradiente, y pueden variar en base al tamaño y la forma del objeto y de la resina usada.

La irradiación de UHMWPE con  $\alpha$ -tocoferol reduce la eficacia de reticulación de polietileno y también reduce la potencia antioxidante de  $\alpha$ -tocoferol. Por tanto, en algunas realizaciones, existe suficiente  $\alpha$ -tocoferol en el volumen de manera que, tras la(s) etapa(s) de irradiación, exista todavía suficiente potencia anti-oxidante para evitar al oxidación en el volumen de polietileno. De este modo, tras la irradiación, el producto polimérico es resistente a la oxidación en volumen y se encuentra altamente reticulado sobre al superficie. No obstante, la superficie puede contener radicales libres que pueden oxidar y reducir las propiedades mecánicas del producto. Con el fin de evitar la oxidación sobre la región superficial de  $\alpha$ -tocoferol, se puede tratar el producto polimérico irradiado por medio del uso de uno o más de los métodos siguientes:

- (1) impurificación con un antioxidante a través de difusión a una temperatura elevada por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico irradiado;
- (2) fusión del producto;
- (3) deformación mecánica del UHMWPE seguido de calentamiento por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico; y
- (4) cristalización a presión elevada o atemperado a presión elevada del producto;

Tras estos tratamientos, los radicales libres se estabilizan en el producto. La impurificación de  $\alpha$ -tocoferol a través de difusión a una temperatura por encima del punto de fusión del material polimérico irradiado (por ejemplo, a una temperatura por encima de 137 °C para UHMWPE) se puede llevar a cabo a presión sub-ambiental, a presión ambiental, a presión elevada y/o en una cámara sellada. La impurificación del punto de fusión se puede llevar a cabo sumergiendo el producto en vitamina E a una temperatura por encima de 137 °C durante al menos 10 segundos hasta aproximadamente 100 horas o más. A presiones elevadas, se puede elevar el punto de fusión del material polimérico, por tanto los intervalos de temperatura "por debajo" y "por encima" del punto de fusión pueden variar con la presión.

En algunas realizaciones, no se usan ninguna de las cuatro técnicas de estabilización anteriormente mencionadas ya que existe todavía suficiente potencia antioxidante en el material polimérico, tanto en superficie como en volumen, como para que la estabilidad de oxidación del material polimérico no se vea comprometida a largo plazo. Por ejemplo, se irradia el material polimérico con una concentración de antioxidante que varía espacialmente a una temperatura elevada por encima de temperatura ambiente, preferentemente de aproximadamente 40 °C, por encima de 40 °C, a 75 °C, por encima de 75 °C, a aproximadamente 100 °C, a aproximadamente 110 °C o a aproximadamente 120 °C.

Otra ventaja del presente enfoque, cuando la reticulación se encuentra restringida a una capa superficial es que las propiedades mecánicas en volumen totales del producto polimérico no se ven alteradas en comparación con UHMWPE no irradiado, como lo estarían si las reticulaciones se distribuyeran de manera uniforme por todo el artículo.

Otro beneficio añadido de la invención es que la impurificación con  $\alpha$ -tocoferol se puede llevar a cabo a temperatura elevada para acortar el tiempo de difusión.

Todas las realizaciones se describen con  $\alpha$ -tocoferol como antioxidante pero también se puede usar cualquier otra antioxidante o mezclas de antioxidantes.

De acuerdo con una realización, el material polimérico es un producto que presenta forma de implante, una preforma que se puede maquinizar para dar la forma de implante, o cualquier otra forma.

En una realización, se prepara el producto polimérico con regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol, en el que las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol se ubican en una o más de la superficie (regiones exteriores) y las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol se encuentren en el volumen (generalmente en las regiones interiores).

Una ventaja de comenzar con regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol en el producto

polimérico es que la reticulación por radiación se encuentra limitada principalmente a las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol (en la mayoría de las realizaciones a las superficies articulares) y por tanto la reducción en las propiedades mecánicas del implante debida a la reticulación se minimiza.

5 En otra realización, el material polimérico consolidado se fabrica a través de moldeo por compresión directa (DCM). El molde de DCM se llena con una combinación de polvo de polietileno que contiene  $\alpha$ -tocoferol y con polvo de polietileno virgen que no contiene  $\alpha$ -tocoferol (véase diagrama esquemático en la Figura 1). Posteriormente se calienta el molde y se presuriza para completar el proceso de DCM. El material polimérico consolidado formado de este modo consiste en regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en el polvo inicial que contiene  $\alpha$ -tocoferol puede ser suficientemente elevada para retener su eficacia antioxidante a través del proceso de DCM, y cualquier irradiación posterior y etapas de limpieza. La presente concentración es entre aproximadamente 0,0005 % en peso y aproximadamente 20 % en peso o más, preferentemente entre 0,005 % en peso y 5,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,5 % en peso o 1,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso, o preferentemente de aproximadamente 0,2 % en peso o 0,1 % en peso. El molde DCM se llena con uno o con ambos polvos para adaptar la distribución espacial de las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y de las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol en el producto polimérico consolidado. Una cuestión es la difusión de  $\alpha$ -tocoferol a partir de las regiones de polvo mezcladas hacia las regiones de polvo virgen, especialmente durante la consolidación cuando resultan típicas temperaturas y elevadas y duraciones prolongadas. Cualquiera de dicha difusión reduce la eficacia de la reticulación posterior en las regiones de polvo virgen afectadas. Se puede controlar el proceso de difusión adaptando de manera precisa la distribución espacial de las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y de las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol, optimizando el contenido de  $\alpha$ -tocoferol en las regiones mezcladas, reduciendo la temperatura de consolidación y/o reduciendo el tiempo de consolidación.

En otra realización, el material polimérico consolidado se fabrica a través de moldeo por compresión directa (DCM). El molde de DCM se llena con una combinación de polvo de polietileno que contiene una concentración elevada de  $\alpha$ -tocoferol y polvo de polietileno que contiene una concentración baja de  $\alpha$ -tocoferol (véase diagrama esquemático de la Figura 32). Posteriormente, se calienta el molde y se presuriza para completar el proceso de DCM. El material polimérico consolidado formado de este modo consiste en regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en la región de polvo que contiene elevado contenido de  $\alpha$ -tocoferol puede ser suficientemente elevada para retener su eficacia antioxidante a lo largo de todo el proceso de DCM, y cualquier irradiación posterior y cualesquiera etapas de limpieza. También puede ser lo suficientemente elevada para disminuir la densidad de reticulación tras la radiación en comparación con la reserva consolidada preparada a partir de UHMWPE virgen. La presente concentración se encuentra entre aproximadamente 0,0005 % en peso y aproximadamente 20 % en peso o más, preferentemente entre 0,005 % en peso y 5,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso o 1,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso, o preferentemente aproximadamente 0,2 % en peso o 0,1 % en peso. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en la región de polvo inicial que tiene un bajo contenido de  $\alpha$ -tocoferol puede ser suficientemente elevada para retener su eficacia antioxidante por todo el proceso de DCM, y cualquier irradiación posterior y cualesquiera etapas de limpieza. También puede ser suficientemente baja para no impurificar la densidad de reticulación tras la radiación, en comparación con la reserva consolidada preparada a partir de UHMWPE virgen. La presente concentración se encuentra entre aproximadamente 0,0005 % en peso y aproximadamente 20 % en peso o más, preferentemente entre 0,005 % en peso y 5,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso o 1,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso, o preferentemente aproximadamente 0,2 % en peso o 0,1 % en peso. Se llena el molde de DCM con uno o con ambos polvos para adaptar la distribución espacial de las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y de las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol en el producto polimérico consolidado. Una cuestión en la difusión de las regiones de polvo mezclado que contienen una elevada concentración de  $\alpha$ -tocoferol hacia las regiones de polvo mezclado que contienen baja concentración de  $\alpha$ -tocoferol, especialmente durante la consolidación, cuando resultan típicas temperaturas y elevadas y duraciones prolongadas. Se puede controlar el proceso de difusión adaptando de manera precisa la distribución espacial de las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y de las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol, optimizando el contenido de  $\alpha$ -tocoferol en las regiones mezcladas, reduciendo la temperatura de consolidación y/o reduciendo el tiempo de consolidación o colocando la barrera de difusión entre las dos regiones de manera tal como la pieza de UHMWPE previamente moldeada, con o sin antioxidante.

En algunas realizaciones, la región rica en  $\alpha$ -tocoferol se encuentra confinada en el núcleo del producto polimérico y el polímero virgen se encuentra confinado en la cubierta externa en la que el espesor de la región pobre en  $\alpha$ -tocoferol se encuentre entre aproximadamente 0,01 mm y 20 mm, más preferentemente entre aproximadamente 1 mm y 5 mm o más preferentemente de aproximadamente 3 mm.

En algunas realizaciones, la capa externa se encuentra limitada a únicamente una o más caras del producto polimérico. Por ejemplo, se prepara el producto polimérico por medio del proceso de DCM mediante moldeo por compresión de dos capas de polvo de polietileno, una que contiene 0,3 o 0,5 % en peso de  $\alpha$ -tocoferol y una virgen que no contiene  $\alpha$ -tocoferol o que contiene una concentración baja de  $\alpha$ -tocoferol tal como 0,02 ó 0,05 % en peso. El orden en el que se colocan los dos polvos en el interior del molde determina que caras del producto polimérico son pobres en  $\alpha$ -tocoferol y se determina el espesor de la región pobre en  $\alpha$ -tocoferol por medio de la cantidad de polvo

virgen usado. De manera alternativa, se determinar el espesor de la región pobre en  $\alpha$ -tocoferol tras consolidación o después de cualesquiera etapas posteriores de maquinizado de la muestra a partir de la superficie. Posteriormente, se irradia el presente material polimérico, se impurifica con  $\alpha$ -tocoferol, se homogeneiza y se somete de maquinizado en una o ambas caras para formar un implante polimérico, se envasa y se esteriliza.

5 En algunas realizaciones, la región rica en  $\alpha$ -tocoferol se moldea a partir de una mezcla de polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol y polvo de polietileno virgen o una polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol con una baja concentración de  $\alpha$ -tocoferol.

10 En algunas realizaciones, el polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol y el polvo de polietileno virgen o el polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol con una baja concentración de  $\alpha$ -tocoferol se mezclan en seco antes del moldeo, creando de este modo una distribución de regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol a lo largo de todo el producto de polietileno.

15 En algunas realizaciones, la región de polietileno virgen se encuentra confinada a la superficie de contacto del implante.

20 En algunas realizaciones, el polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol experimenta consolidación parcial o completa antes del proceso de DCM (véase Figura 1). La pieza pre-conformada de polietileno que contiene  $\alpha$ -tocoferol permite un control más preciso con respecto a la distribución espacial de  $\alpha$ -tocoferol en la parte acabada. Por ejemplo, el polvo parcial o completamente consolidado se coloca en un molde rodeado de polvo virgen o de polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol con una baja concentración de  $\alpha$ -tocoferol y se consolida de manera adicional, creando un producto de polietileno con una región pobre en  $\alpha$ -tocoferol sobre la cubierta externa y una región rica en  $\alpha$ -tocoferol en el volumen del producto de polietileno.

25 En otras realizaciones el componente de polietileno se fabrica a través de DCM como se ha descrito anteriormente con regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol controladas espacialmente. Posteriormente, se trata el componente por medio de irradiación con haz de electrones. Se sabe que la irradiación con haz de electrones presenta un efecto de reticulación de gradiente en la dirección de la irradiación, pero no siempre hay componentes optimizados en los hay superficies curvas, tales como cotillos, en las que la reticulación es diferente en diferentes puntos de la superficie articuladora. Se usa la distribución espacial de las regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol junto con la irradiación con haz de electrones para crear una reticulación superficial uniforme que gradualmente disminuye hasta una reticulación mínima en volumen. Tras la irradiación, se impurifica el componente de polietileno con  $\alpha$ -tocoferol. Este componente se reticula y se estabiliza en la superficie y en las transiciones hasta el material reticulado y estabilizado con una profundidad creciente desde la superficie.

35 En algunas realizaciones, la mezcla de polvo de vitamina E/polietileno presenta una concentración de vitamina E muy elevada de manera que cuando la presente mezcla de polvo se consolida con polvo puro existe un gradiente pronunciado de vitamina E a lo largo de la interfase. La pieza consolidada se irradia posteriormente hasta reticular el polímero, preferentemente en la región pobre en  $\alpha$ -tocoferol puro. Posteriormente, la pieza se calienta para llevar a cabo la difusión de  $\alpha$ -tocoferol desde la región de volumen rica en  $\alpha$ -tocoferol hasta la región de superficie pobre en  $\alpha$ -tocoferol.

45 En algunas realizaciones, se moldean una mezcla de vitamina E-polietileno (por ejemplo, UHMWPE) y polvo de resina de polietileno virgen o polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol con una baja concentración de  $\alpha$ -tocoferol para crear una interfase. Las cantidades de mezcla de elevada concentración y/o la mezcla de baja de concentración o resinas vírgenes se adaptan para obtener el espesor de polietileno pobre en  $\alpha$ -tocoferol. De manera alternativa, el material/pieza moldeado se somete a maquinizado para obtener el espesor deseado de la capa de polietileno virgen. El material/pieza maquinizado-moldeado se irradia seguido de:

50 bien impurificación con vitamina E y se homogeneiza por debajo del punto de fusión o por encima del punto de fusión del polietileno,

55 o se calienta por encima de fusión sin impurificación para eliminar los radicales libres (por ejemplo, durante períodos de tiempo de diferente duración),

60 o se calienta por encima de fusión durante un tiempo suficiente, lo que también difunde la vitamina E bruta desde la capa de mezcla rica en vitamina E hacia el interior de la capa pobre en vitamina E (por ejemplo, para duraciones diferentes, se usan composiciones de mezcla diferentes con el fin de acelerar la difusión desde la región rica hasta la región pobre),

o se cristaliza/atempera a presión elevada, formando de este modo un implante médico. Se puede usar el implante médico en esta etapa o se puede someter a maquinizado para retirar más cualesquiera capas superficiales oxidadas con el fin de obtener un implante conformado puro. El implante también se puede

envasar y esterilizar.

En otra realización, el material polimérico impurificado con antioxidante o mezclado se homogeneiza a una temperatura por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, se homogeneiza el material polimérico impurificado con antioxidante o mezclado durante aproximadamente una hora hasta varios días hasta una semana o más que una semana a temperatura ambiente hasta 400 °C. Preferentemente, la homogeneización se lleva a cabo por encima de temperatura ambiente, preferentemente de aproximadamente 90 °C hasta aproximadamente 180 °C, más preferentemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 137 °C, más preferentemente de aproximadamente 120 °C hasta aproximadamente 135 °C, del modo más preferido a aproximadamente 130 °C.

Una finalidad de la homogeneización es preparar un perfil de concentración de  $\alpha$ -tocoferol a lo largo del interior del material polimérico consolidado de manera más espacialmente uniforme. Una vez que se ha completado la impurificación del material polimérico, se retira el material polimérico consolidado del baño de  $\alpha$ -tocoferol y se limpia por medio de frotado para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol de las superficies del material polimérico. Se mantiene el material polimérico a temperatura inerte (nitrógeno, argón y/o similar) o al aire durante el proceso de homogeneización. La homogeneización también se puede llevar a cabo en una cámara con fluidos superficiales tales como dióxido de carbono y similares.

En otra realización, el proceso de DCM se lleva a cabo con una pieza metálica que se convierte en una parte integral del producto de polietileno consolidado (véase diagrama esquemático de la Figura 2). Por ejemplo, se molde por compresión directa una combinación de polvo de polietileno que contiene  $\alpha$ -tocoferol y polvo de polietileno virgen para dar lugar a cotilo o una placa de base tibial con una distribución controlada espacialmente de regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol, de manera que la reticulación de polietileno durante la etapa de irradiación posterior no se vea impedida en las superficies articulares. Por ejemplo, la placa de base tibial se coloca en el molde, se añade el polvo de polietileno mezclado con  $\alpha$ -tocoferol sobre la parte superior y posteriormente se añade por último el polvo de polietileno virgen. Tras la consolidación, el producto es rico en  $\alpha$ -tocoferol cerca de la pieza metálica y también en volumen pero la superficie articular es pobre en  $\alpha$ -tocoferol, lo que permite la reticulación de la capa superficial durante la posterior irradiación. La impurificación del producto con  $\alpha$ -tocoferol se lleva a cabo tras la irradiación para estabilizar los radicales libres cerca de la superficie articular. Antes de la consolidación DCM se pueden llenar los poros de metal con una sustancia cérica a través de la mitad del espesor con el fin de lograr el entrelazado de polietileno a través de la mitad no rellena de la pieza metálica. Se mantiene el poro a través de la irradiación y las posteriores etapas de impurificación con  $\alpha$ -tocoferol con el fin de evitar la infusión de  $\alpha$ -tocoferol en los poros del metal. En algunas realizaciones, el producto se somete a maquinizado tras la impurificación para conformar el implante.

Se observa la elución de vitamina E a partir de las partes de UHMWPE que contienen vitamina E impurificada durante el almacenaje en estanterías a 40 °C o en almacenaje en agua a 40 °C. El último simuló un medio in vivo y la extracción de vitamina E a partir de estas partes de este medio in vivo simulado aumenta la preocupación sobre la respuesta tisular local potencial frente a la vitamina E de exudación, y también frente a la estabilidad oxidativa a largo plazo del implante cuando se produce la exudación de la cantidad suficiente de vitamina E. Por tanto, algunos experimentos inventados en primer lugar también se describen en el presente documento, con el fin de determinar la estabilidad oxidativa de las partes UHMWPE que contienen/están impurificadas con vitamina E e irradiadas tras la elución/extracción enérgica de la vitamina E, por ejemplo, sumergiendo en hexano en ebullición durante 72 horas; y en segundo lugar, métodos desarrollados para extraer vitamina E a partir de las partes de UHMWPE que contienen/están impurificadas con vitamina E e irradiadas para evitar la elución in vivo de la vitamina E.

La elución de  $\alpha$ -tocoferol a partir del dispositivo implantado puede afectar potencialmente a los tejidos circundantes y a los espacios de la articulación. Por tanto, resulta beneficioso extraer el exceso de  $\alpha$ -tocoferol apto para elución de la región superficial de materiales poliméricos que contienen antioxidante antes de la colocación y/o el implante con el fin de minimizar la elución de  $\alpha$ -tocoferol in vivo. La presente invención proporciona varios enfoques sobre el modo en el que se puede conseguir esto y proporciona métodos de extracción de  $\alpha$ -tocoferol a partir de la región superficial de materiales poliméricos que contienen antioxidante. La presente invención también proporciona un ejemplo en el que todos el  $\alpha$ -tocoferol detectables es extraído del UHMWPE impurificado con  $\alpha$ -tocoferol e irradiado, que siguió siendo estable frente a la oxidación incluso tras la extracción, basándose en un envejecimiento de dos semanas en oxígeno a 5 atm a 70 °C (ASTM F2003-02). Por tanto, se puede usar la eliminación del exceso o la eliminación al menos parcial de  $\alpha$ -tocoferol para minimizar la elución in vivo de  $\alpha$ -tocoferol desde las partes de UHMWPE que contienen/impurificadas con  $\alpha$ -tocoferol e irradiadas.

En la mayoría de las realizaciones, se describe  $\alpha$ -tocoferol como antioxidante; no obstante, también se pueden usar cualesquiera otros antioxidantes conocidos en la técnica o una de sus mezclas.

En una realización, se usa el material polimérico, por ejemplo UHMWPE como producto que presenta una forma de implante médico, un preforma de implante que se puede someter a maquinizado para dar lugar a una forma de implante o a cualquier otra forma deseada.

En una realización, el producto polimérico se prepara con un gradiente de concentración de  $\alpha$ -tocoferol (por medio de elución, por ejemplo) en el que la superficie (regiones exteriores) presente menos  $\alpha$ -tocoferol que el volumen (regiones interiores).

- 5 En una realización, se prepara el material polimérico consolidado con un gradiente de  $\alpha$ -tocoferol por medio del siguiente método como se ilustra en el esquema (véase Figura 14). Se forma el material polimérico consolidado por medio de consolidación de la mezcla de  $\alpha$ -tocoferol-polvo de UHMWPE. Se puede conseguir la consolidación a través de técnicas de consolidación estándar tal como extrusión, moldeo por compresión o moldeo por compresión directa a temperatura elevada y presión, u otros enfoques conocidos. Posteriormente, se somete a extracción el producto de polietileno consolidado para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos parcialmente el  $\alpha$ -tocoferol de las regiones superficiales. La extracción se puede llevar a cabo colocando el polietileno en un alcohol, tal como alcohol isopropílico (IPA), etanol, o una disolución acuosa de alcohol, en agua, en agua que contiene un tensioactivo tal como tween-80, en un disolvente orgánico tal como xileno, hexano, tolueno, u otro, o una de sus mezclas. La extracción también se puede llevar a cabo en fluidos supercríticos, tales como agua, CO<sub>2</sub>, etano, propano, otros gases o sus mezclas.

La extracción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico. A temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes usados, se puede aplicar presión para conseguir la temperatura deseada.

- 20 En otra realización, se impurifica el polietileno o se impurifica y se homogeneiza con  $\alpha$ -tocoferol y posteriormente se somete a una etapa de extracción para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos una parte del  $\alpha$ -tocoferol de las regiones superficiales.

- 25 Otra ventaja de comenzar con un gradiente de concentración de  $\alpha$ -tocoferol en el producto de polietileno es que la reticulación por radiación tiene lugar principalmente en las regiones deficientes en  $\alpha$ -tocoferol (en la mayoría de las realizaciones en las superficies articulares) y por tanto, se minimiza la reducción en las propiedades mecánicas del implante debida a reticulación.

- 30 En otra realización, se prepara un implante o preforma a partir de una mezcla de  $\alpha$ -tocoferol y polvo de UHMWPE, bien por medio de maquinizado de una fracción consolidada grande a partir de la mezcla de polvo o bien por medio de moldeo por compresión directa de la mezcla de polvo. A continuación, el implante o la preforma se colocan en un disolvente o mezcla de disolvente o en un gas o mezcla de gases o en un fluido supercrítico o mezcla de fluidos supercríticos para extraer el  $\alpha$ -tocoferol de las proximidades de las superficies exteriores. Resulta beneficioso disponer de una concentración reducida de  $\alpha$ -tocoferol en el interior de 1 micrómetro de la superficie hasta varios milímetros o más. Posteriormente, se irradian el implante o la preforma. La superficie (regiones exteriores), en la cual se ha agotado  $\alpha$ -tocoferol en cierto modo, presenta una densidad de reticulación más elevada que el volumen (regiones interiores). Tras la irradiación, puede ocurrir que la superficie no tenga suficiente  $\alpha$ -tocoferol restante debido a que la etapa de agotamiento superficial se ha llevado a cabo antes que la irradiación. Por tanto, puede resultar necesario la impurificación del implante tras la irradiación con el fin de estabilizar los radicales libres, especialmente en las proximidades de la superficie.

- 45 En otra realización, el producto de polietileno se fabrica a través de moldeo por compresión directa (DCM). El molde se llena con un polvo de polietileno que contiene  $\alpha$ -tocoferol. Posteriormente se calienta el molde y se presuriza para completar el proceso de DCM. El producto de polietileno formado de este modo consisten en regiones que contienen  $\alpha$ -tocoferol. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en el polvo que contiene  $\alpha$ -tocoferol puede ser suficientemente elevada como para retener su eficacia antioxidante durante todo el proceso de DCM, y cualquier irradiación posterior, extracción y etapas de limpieza. Esta concentración se encuentra entre aproximadamente 0,0005 % en peso y aproximadamente 20 % en peso o más, preferentemente entre 0,005 % en peso y 5,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso o preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso. Se llena el molde con el polvo de UHMWPE para mezclar el  $\alpha$ -tocoferol en el producto de polietileno consolidado.

- 50 Posteriormente, se irradia este producto de polietileno, se impurifica con  $\alpha$ -tocoferol, se homogeneiza, se somete a una etapa de extracción para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos una parte del  $\alpha$ -tocoferol de la(s) región(es) superficial(es), se somete a maquinizado sobre una o más de las caras para conformar el implante de polietileno, se limpia, se envasa y se esteriliza.

- 60 A continuación, se irradia el producto de polietileno, se impurifica con  $\alpha$ -tocoferol, se homogeneiza, se somete a maquinizado sobre una o más de las caras para conformar un implante de polietileno sometido a una etapa de extracción para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos una parte de  $\alpha$ -tocoferol de la(s) superficie(s), se limpia, se envasa y se esteriliza.

En algunas realizaciones, se moldea la mezcla de polietileno-vitamina E (por ejemplo, UHMWPE) para crear una interfase. A continuación, se somete el material/pieza moldeado-maquinizado a una etapa de extracción, para

eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos una parte del  $\alpha$ -tocoferol de las regiones superficiales, y se irradia seguido de:

- 5 bien impurificación con vitamina E y se homogeneiza por debajo del punto de fusión o por encima del punto de fusión del polietileno,
- o se impurifica con vitamina E y se homogeneiza por debajo del punto de fusión o por encima del punto de fusión de polietileno, posteriormente se somete a una etapa de extracción para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol o al menos una parte del  $\alpha$ -tocoferol de las regiones superficiales,
- 10 o se calienta por encima de fusión sin impurificación para eliminar los radicales libres (por ejemplo, durante períodos de tiempo de diferente duración),
- o se calienta por encima de fusión durante un tiempo suficiente para formar la mezcla homogénea, formando de este modo un implante médico. Se puede usar el implante médico en esta etapa o se puede someter a maquinizado adicional para eliminar las capas superficiales oxidadas con el fin de obtener un implante conformado puro. También se puede envasar y esterilizar el implante.
- 15

20 En otra realización, se homogeneiza el material polimérico mezclado o impurificado con antioxidante a una temperatura por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, se homogeneiza el material polimérico mezclado o impurificado con antioxidante durante aproximadamente una hora a varios días (de 1 a 28 días), preferentemente durante 24 horas. Tras la impurificación/mezcla de polietileno con  $\alpha$ -tocoferol, se emplea la etapa de homogeneización. Una finalidad de la homogeneización es hacer que el perfil de concentración de  $\alpha$ -tocoferol a lo largo de todo el interior de la muestra de polietileno sea espacialmente más uniforme. Una vez completada la impurificación, se retira el polietileno del baño de  $\alpha$ -tocoferol y se limpia frotando para eliminar el exceso de  $\alpha$ -tocoferol de la superficie de polietileno. Posteriormente, se homogeneiza el polietileno a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 400 °C. Preferentemente, se lleva a cabo la homogeneización por encima de temperatura ambiente, preferentemente de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 180 °C, más preferentemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 137 °C, más preferentemente de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 135 °C, del modo más preferido de aproximadamente 130 °C. Se mantiene el polietileno en una atmósfera inerte (nitrógeno, argón y/o similar) o en aire durante el proceso. La homogeneización también se puede llevar a cabo en una cámara con fluidos supercríticos tal como dióxido de carbono o similares.

35 En otra realización, hay más que una pieza integral con respecto al producto de polietileno.

En otra realización, una, parte o todas las piezas metálicas integrales con respecto al producto de polietileno son una pieza de metal porosa que permite la increscencia ósea cuando se implanta en el interior del cuerpo humano.

40 En algunas realizaciones, una, parte o todas las piezas metálicas integrales con respecto al producto de polietileno son una pieza metálica.

45 En una realización, el producto de polietileno consolidado se irradia usando radiación ionizante tal como gamma, haz de electrones, o rayos-x a un nivel de dosificación entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.000 kGy, preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 250 kGy, preferentemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 kGy, preferentemente de 65 kGy, preferentemente de aproximadamente 85 kGy, o preferentemente de aproximadamente 100 kGy.

50 En otra realización, se impurifica el producto de polietileno irradiado con  $\alpha$ -tocoferol mediante la colocación del producto en un baño de  $\alpha$ -tocoferol a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante un período de tiempo dado.

55 En otra realización, el producto de polietileno impurificado se calienta por encima o por debajo del punto de fusión del polietileno.

En otra realización, el producto de polietileno impurificado se calienta por encima o por debajo del punto de fusión del polietileno bajo presión. Se puede aplicar presión en agua, cualquier fluido, un gas inerte, o un gas no inerte, o un fluido supercrítico. También se puede aplicar presión de forma mecánica.

60 En una realización, se sella la malla metálica del implante usando un sellante para evitar o reducir la infusión de  $\alpha$ -tocoferol en el interior de los poros de la malla durante la impurificación selectiva del implante. Preferentemente, el sellante es soluble en agua. Pero también se pueden usar otros sellantes. La etapa final de limpieza a la que se somete el implante también eliminar el sellante. De manera alternativa, se usa una etapa de eliminación de sellante adicional. Se usan dichos sellantes tales como agua, disolución salina, disoluciones acuosas de polímeros solubles en agua tales como poli(alcohol vinílico), ceras solubles en agua, plastificantes de Paris u otros. Además, se puede

65

curar un agente fotoresistente tal como SU-8, u otro, en el interior de los poros del componente de metal poroso. Tras el procesado, se puede eliminar el sellante por medio de ataque químico con ácido o ataque químico con plasma.

5 En otra realización, se impurifica el mono-bloque metálico poroso-polietileno de manera que el polietileno se encuentre completamente sumergido en  $\alpha$ -tocoferol, pero que el metal poroso se encuentre bien completamente por encima de la superficie de  $\alpha$ -tocoferol o únicamente parcialmente sumergido durante la impurificación. Esto reduce la infusión de  $\alpha$ -tocoferol hacia el interior de los poros de la malla metálica.

10 En otra realización, se somete a maquinizado el producto de polietileno impurificado para formar un implante médico. En algunas realizaciones, se lleva a cabo el maquinizado sobre los lados sin pieza metálica si es que hay alguno presente.

En la mayoría de las realizaciones, los dispositivos médicos se envasan y se esterilizan.

15 En otro aspecto de la invención, se limpia el dispositivo médico antes del envasado y la esterilización.

En otras realizaciones, se pueden controlar los perfiles de concentración del antioxidante, por ejemplo, vitamina E, en los componentes del implante de varias formas diferentes, siguiendo varias etapas de procesado con diferente orden, por ejemplo:

I. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de los implantes, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico) e impurificación con el antioxidantes;

25 II. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de los implantes, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), impurificación con el antioxidante y homogeneización;

30 III. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de los implantes, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), impurificación con el antioxidante y homogeneización, extracción/elución del exceso de antioxidante o de al menos una parte de antioxidante;

35 IV. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de las preformas, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), impurificación con el antioxidante y maquinizado de los implantes;

40 V. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de las preformas, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), impurificación con el antioxidante y homogeneización, maquinizado de los implantes;

45 VI. Mezcla del antioxidante y la resina de polietileno, polvo, o escamas, consolidación de la mezcla, maquinizado de las preformas, reticulación por radiación (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), impurificación con el antioxidante y homogeneización, maquinizado de los implantes, extracción del antioxidante;

50 VII. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado del implante, impurificación con el antioxidante, extracción/elución del exceso de antioxidante;

55 VIII. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado de los implantes, impurificación con el antioxidante y homogeneización, extracción/elución del exceso de antioxidante o de al menos una parte del antioxidante;

60 IX. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado del implante, impurificación con el antioxidante, extracción del antioxidante, maquinizado de los implantes;

65 X. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado de las preformas, impurificación con el antioxidante y homogeneización, extracción/elución del exceso de antioxidante o de al menos una parte del antioxidante, maquinizado de los implantes;

XI. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado de las preformas, impurificación con el antioxidante, maquinizado de los implantes, extracción/elución del exceso de antioxidante o de al menos una parte del antioxidante; y/o

XII. Reticulación por radiación del material polimérico consolidado (a una temperatura por encima o por debajo del punto de fusión del material polimérico), maquinizado de las preformas, impurificación con el antioxidante y homogeneización, maquinizado de los implantes, homogeneización, extracción/elución del exceso de antioxidante o de al menos una parte del antioxidantes.

En otra realización, todos los procesos anteriores van seguidos además del limpieza, envasado y esterilización (irradiación gamma, irradiación con haz de electrones, óxido de etileno o esterilización con gas de plasma).

De acuerdo con otra realización, en todas las etapas anteriores, la extracción se puede llevar a cabo con un disolvente compatible que disuelve el antioxidante. Dichos disolventes incluyen un disolvente hidrófobo, tal como hexano, heptano o un alcano de cadena más larga; un alcohol tal como etanol, cualquier miembro de la familia de propanol o butanol o un alcohol de cadena más larga; o una disolución acuosa en la que el antioxidante sea soluble. Dichos disolventes se pueden preparar usando un agente de emulsión, tal como Tween 80 o etanol.

En algunas realizaciones, el antioxidante se extrae/eluye a partir del material polimérico consolidado que contiene/impurificado con antioxidante poniendo en contacto el material polimérico con un disolvente en el que el antioxidante es soluble o es al menos parcialmente soluble.

De manera general, la cristalización a presión elevada es denominada con todos los métodos que permite la formación de cristales de cadena ampliados en la fase hexagonal. Esta transformación se puede usar sola o en combinación con cualquiera de los métodos descritos anteriormente. Un método usado para la cristalización a presión elevada es el calentamiento a una temperatura por encima del punto de fusión del polietileno a presión ambiental, posteriormente presurizando de manera que la muestra se encuentre en estado fundido durante la presurización hasta que se satisfagan las condiciones se para que tenga lugar la transformación desde el estado fundido hasta la fase hexagonal. De igual forma, se puede llevar a cabo el calentamiento por pasos y la presurización de manera que la muestra no siempre se encuentra en estado fundido hasta que se halle próxima a la fase hexagonal. El calentamiento de la muestra y la presurización se pueden realizar de varias maneras de forma que cuando tiene lugar la fase hexagonal, el UHMWPE no presenta una cantidad importante de cristales y se considera que se encuentra en la fase fundida.

Una vez que se han satisfecho las condiciones de la fase hexagonal a lograr y se forman los cristales de cadena ampliados, no se puede dejar que la mezcla se funda por completo debido a que se perdería la estructura cristalina deseada. Por tanto, se podría usar cualquier esquema de enfriamiento y despresurización que permita que la muestra permanezca en las regiones hexagonal y ortorrómbica. Por ejemplo, se puede enfriar una muestra cristalizada a presión elevada a 200 °C y 380 MPa (55.000 psi) hasta aproximadamente por debajo del punto de fusión de polietileno a temperatura de 135-140 °C, liberando posteriormente la presión. De igual forma, se puede usar un método de enfriamiento por pasos y despresurización con tal de que la mezcla no se funda sustancialmente.

La proporción de cristales plegados con respecto a ampliados puede depender del tiempo transcurrido en fase hexagonal y de si la muestra se ha fundido o no. Si se cristaliza por completo la muestra en fase hexagonal, se enfría y/o se despresuriza hasta una presión tal que encuentre la fase fundida de manera parcial o completa, y únicamente la disminución de la temperatura al valor nuevo de presión no provocaría que la muestra se encontrase en fase hexagonal, entonces parte o la totalidad de los cristales serían convertidos en cristales de cadena plegados cuando la muestra se enfríe de manera adicional y se despresurice.

1. La cristalización a presión elevada de polietileno se puede conseguir a través de la fase fundida (cristalización a presión elevada) o a través de la fase sólida (atemperado a presión elevada);

A. Cristalización a presión elevada (Ruta I): se calienta hasta la temperatura deseada, por ejemplo, por encima de fusión (por ejemplo, 140 °C, 160 °C, aproximadamente 180 °C, 200 °C, 250 °C ó 300 °C); posteriormente se presuriza; a continuación se mantiene la presión en aproximadamente el mismo valor de presión, durante un minuto hasta un día o más, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas, más preferentemente de 1 a 6 horas; posteriormente se libera la presión (se tiene que liberar la presión tras enfriar hasta por debajo del punto de fusión del material polimérico con el fin de evitar la fusión de los cristales logrados a presión elevada).

B. Atemperado a presión elevada (Ruta II): se presuriza a la presión deseada; posteriormente se calienta hasta la temperatura deseada, por ejemplo, por debajo de fusión del polietileno presurizado (por ejemplo, 150 °C, 160 °C, 180 °C, 195 °C, aproximadamente 225 °C, 300 °C y 320 °C); posteriormente se mantiene la presión en aproximadamente el mismo valor de presión, durante un minuto a un día o más, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas, más preferentemente

de 1 a 6 horas; posteriormente se enfría hasta temperatura ambiente; posteriormente se libera la presión (la presión se tiene que liberar tras el enfriamiento por debajo del punto de fusión del material polimérico con el fin de evitar la fusión de los cristales logrados a presión elevada).

## 5 **Métodos y secuencia de irradiación:**

La manipulación controlada y selectiva de los polímeros y de las aleaciones de polímeros usando química de radiación puede, en otro aspecto, conseguirse por medio de la selección del método por el cual se irradia el polímero. El método particular de irradiación empleado, bien solo o en combinación con otros aspectos de la invención, tal como el polímero o la aleación de polímero escogida, contribuye a las propiedades totales del polímero irradiado.

Se puede usar radiación gamma o radiación de electrones. En general, los resultados de irradiación gamma dan lugar a una profundidad mayor de penetración de la radiación que la irradiación de electrones. No obstante, la irradiación gamma generalmente proporciona una tasa reducida de dosificación de la radiación y requiere un tiempo mayor, lo que puede dar como resultado una profundidad mayor y una oxidación extensiva, en particular si se lleva a cabo la irradiación gamma en presencia de aire. Se puede reducir la oxidación o evitar llevando a cabo la irradiación gamma en un presencia de un gas inerte, tal como nitrógeno, argón, o helio, o a vacío. En general, la irradiación de electrones, da lugar a una profundidad más limitada de penetración de la dosificación, pero requiere menos tiempo y, por tanto, reduce el riesgo de oxidación extensiva si la irradiación se lleva a cabo al aire. Además, si los niveles de dosificación deseados son elevados, por ejemplo de 20 Mrad, la irradiación con gamma puede tener lugar durante un día, conduciendo a tiempos de producción que no son prácticos. Por otra parte, se puede ajustar la tasa de dosificación del haz de electrones variando los parámetros de irradiación, tal como la velocidad de la cinta transportadora, la anchura de barrido y/o la energía del haz. Con los parámetros apropiados, se puede completar una irradiación en masa fundida de 20 Mrad, por ejemplo, en menos que 10 minutos. La penetración del haz de electrones depende de la energía del haz medida por millones de electrón voltios (MeV). La mayoría de los polímeros exhiben una densidad de aproximadamente  $1 \text{ g/cm}^3$ , lo que conduce a la penetración de aproximadamente 1 cm con una energía de haz de 2-3 MeV y de aproximadamente 4 cm con una energía de haz de 10 MeV. Si se prefiere la irradiación, se puede ajustar la profundidad deseada de penetración basándose en la energía del haz. Por consiguiente, se puede usar la irradiación gamma o la irradiación de electrones basándose en la profundidad de penetración preferida, las limitaciones de tiempo y los niveles de oxidación tolerables.

De acuerdo con determinadas realizaciones, el material polimérico reticulado puede tener una historia en masa fundida, lo que significa que el material polimérico se funde de manera concurrente con o después de la irradiación para la reticulación. De acuerdo con otras realizaciones, el material polimérico reticulado no presenta dicha historia de fusión.

Se definen y se describe con más detalle a continuación varios métodos de irradiación que incluyen IMS, CIR, CISM, WIR y WIAM, para materiales poliméricos reticulados con historia de fusión, que se irradian con fusión posterior o concurrente:

### (i) Irradiación en Estado Fundido (IMS)

La irradiación en masa fundida (MIR) o la irradiación en estado fundido ("IMS"), se describe con detalle en la patente de EE.UU. N°. 5.879.400. En el proceso de IMS, se calienta el polímero objeto de irradiación a la temperatura del punto de fusión o por encima. Posteriormente, se irradia el polímero. Tras la irradiación, se enfría el polímero.

Antes de la irradiación, se calienta el polímero a su temperatura de fusión o por encima y se mantiene a esta temperatura durante el tiempo suficiente para permitir que las cadenas de polímero alcancen el estado de entrecruzamiento. El período de tiempo suficiente puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 3 horas. Para UHMWPE, se puede calentar el polímero a una temperatura entre 145 °C y 230 °C, preferentemente de 150 °C a 200 °C.

Se puede usar irradiación gamma o radiación de electrones. En general, la irradiación gamma da como resultado una profundidad mayor de penetración de la radiación que la irradiación electrónica. No obstante, la irradiación gamma de manera general proporciona una tasa de radiación reducida y requiere un duración de tiempo mayor, lo que da como resultado una oxidación más en profundidad, en particular si la irradiación gamma se lleva a cabo al aire. Se puede reducir la oxidación o evitar llevando a cabo la irradiación gamma en un gas inerte, tal como nitrógeno, argón, o helio, o a vacío. En general, la irradiación de electrones, da lugar a una profundidad de penetración de la dosificación más limitada, pero requiere menos tiempo y, por tanto, reduce el riesgo de oxidación extensiva si la irradiación se lleva a cabo al aire. Además, si los niveles de dosificación deseados son elevados, por ejemplo de 20 Mrad, la irradiación gamma puede tener lugar durante un día, conduciendo a tiempos de producción que no son prácticos. Por otra parte, se puede ajustar la tasa de dosificación del haz de electrones variando los parámetros de irradiación, tal como la velocidad de la cinta transportadora, la anchura de barrido y/o la energía del haz. Con los parámetros apropiados, se puede completar una irradiación en masa fundida de 20 Mrad por ejemplo en menos que 10 minutos. La penetración del haz de electrones depende de la energía del haz medida en millones

de electrón voltios (MeV). La mayoría de los polímeros exhiben una densidad de aproximadamente 1 g/cm. sup 3, lo que conduce a una penetración de aproximadamente 1 cm con una energía del haz de 2-3 MeV y de aproximadamente 4 cm con una energía de haz de 10 MeV. Se sabe que la penetración del haz de electrones aumenta ligeramente con temperaturas de irradiación mayores. Si se prefiere la irradiación de electrones, se puede  
 5 ajustar la profundidad de penetración deseada en base a la energía del haz. Por consiguiente, se puede usar la irradiación gamma o la irradiación de electrones basándose en la profundidad de penetración preferida, las limitaciones de tiempo y los niveles de oxidación tolerables.

La temperatura de la irradiación en masa fundida para un polímero dado depende de la temperatura de fusión máxima DSC (medido a una tasa de calentamiento de 10 °C/min durante el primer ciclo de calentamiento) ("PMT")  
 10 para ese polímero. En general, la temperatura de irradiación del proceso de IMS es de al menos aproximadamente 2 °C mayor que PMT, más preferentemente entre 2 °C y 20 °C mayor que PMT, y del modo más preferido entre 5 °C y 10 °C mayor que PMT.

La dosificación total de irradiación también se puede escoger como parámetro para controlar las propiedades del polímero irradiado. En particular, la dosificación de irradiación se puede variar para controlar el grado de reticulación y la cristalinidad del polímero irradiado. La dosificación total puede variar de 0-1 Mrad hasta un valor tan elevado como en nivel de irradiación en el que los cambios en las características del polímero inducidos por la irradiación alcanzan un punto de saturación. Por ejemplo, el extremo elevado del intervalo de dosificación podría ser de 20  
 20 Mrad para la irradiación en masa fundida de UHMWPE, por encima del cual el nivel de dosificación, la densidad de reticulación y la cristalinidad no se ven afectados de manera apreciable con una dosificación adicional. El nivel de dosificación preferido depende de las propiedades deseadas que se pueden conseguir después de la irradiación. De manera adicional, el nivel de cristalinidad del polietileno es función del nivel de dosificación de la radiación. Véase Dijkstra et al., Polymer 30: 866-73 (1989). Por ejemplo con la irradiación IMS, un nivel de dosificación de  
 25 aproximadamente 20 Mrad reduciría el nivel de cristalinidad de UHMWPE de 55 % a aproximadamente 30 %. La disminución de cristalinidad puede resultar deseable ya que también conduce a una disminución del módulo elástico del polímero y por consiguiente a una disminución del esfuerzo de contacto cuando la prótesis médica preparada de UHMWPE tratado con IMS entra en contacto con otra superficie durante el uso in vivo. Se prefieren esfuerzos de contacto menores con el fin de evitar el fallo del polímero a través, por ejemplo, de fisuración sub-superficial, deslaminado, fatiga, etc. El aumento de la densidad de reticulación también resulta deseable ya que conduce a un  
 30 aumento de la resistencia al desgaste del polímero, lo que a su vez reduce el desgaste de las prótesis medicas fabricadas a partir del polímero reticulado y reduce sustancialmente la cantidad de restos de desgastes formados in vivo durante la articulación frente a la contra-superficie. En general, la irradiación en masa fundida y el posterior enfriamiento conducen a una disminución de la cristalinidad del polímero irradiado.

Intervalos ejemplares de dosificaciones totales aceptables se describen con mayor detalle en la patente de EE.UU. N°. 5.879.400 y en la Solicitud Internacional WO 97/29793. Por ejemplo, preferentemente se usa una dosificación total de 1 o más que 1 Mrad. Más preferentemente, se usa una dosificación mayor que 20 Mrad.  
 35

En MS de haz de electrones, la energía depositada por los electrones es convertida en calor. Esto depende principalmente del modo en el que la muestra se aísla térmicamente durante la irradiación. Con un buen aislamiento térmico, no se pierde la mayoría del calor deseado en los alrededores y conduce al calentamiento adiabático del polímero a una temperatura más elevada que la temperatura de irradiación. También se podría inducir el calentamiento usando una tasa de dosificación suficientemente elevada con el fin de minimizar la pérdida de calor hacia los alrededores. En alguna circunstancia, el calentamiento puede resultar negativo para la muestra que está  
 45 siendo objeto de irradiación. Se forman sub-productos gaseosos, tales como gas de hidrógeno cuando PE está siendo irradiado, durante la irradiación. Durante la irradiación, si el calentamiento es rápido y suficientemente elevado para provocar la expansión rápida de los sub-productos gaseosos, no permitiendo por tanto que se produzca la difusión de estos fuera del polímero, el polímero puede experimentar cavitación. La cavitación no resulta deseable ya que conduce a la formación de defectos (tales como huecos de aire, fisuras) en la estructura lo que, a su vez, puede afectar de manera negativa a las propiedades mecánicas del polímero y al rendimiento in vivo del dispositivo preparado a partir del mismo.  
 50

El aumento de temperatura depende del nivel de dosificación, del nivel de aislamiento y/o de la tasa de dosificación. El nivel de dosificación usado en la etapa de irradiación se determina basándose en las propiedades deseadas. En general, el aislamiento térmico se usa para evitar el enfriamiento del polímero y mantener la temperatura del polímero y la temperatura de irradiación deseada. Por tanto, se puede controlar el aumento de temperatura determinando una tasa de dosificación superior para la irradiación. Por ejemplo, para el IMS del UHMWPE, la tasa de dosificación debería ser menor que aproximadamente 5 Mrad/paso (únicamente aplicable para el haz de electrones y la radiación no gamma, ya que la radiación gamma es de manera inherente un proceso de tasa de dosificación reducida). Las considerables para la optimización para un polímero dado de un tamaño dado pueden ser determinadas de forma sencilla por parte de la persona experta a la vista de las consideraciones incorporadas en el presente documento.  
 55  
 60

65

En las realizaciones de la presente invención en las que se utiliza la radiación de electrones, se puede variar la energía de los electrones con el fin de alterar la profundidad de penetración de los electrones, controlando de este modo el grado de reticulación y la cristalinidad tras la irradiación. El intervalo de energías de electrón apropiadas se describe con más detalle en la Solicitud Internacional 97/29793. En una realización, la energía es de 0,5 MeV a aproximadamente 12 MeV. En otra realización, la energía es de 1 MeV a 10 MeV. En otra realización, la energía es de aproximadamente 10 MeV.

(ii) Irradiación Fría (CIR):

La irradiación fría se describe con detalle en el documento WO 97/29273. En el proceso de irradiación fría, se proporciona un polímero a temperatura ambiente o por debajo de temperatura ambiente. Preferentemente, la temperatura del polímero es de aproximadamente 20 °C. Posteriormente, se irradia el polímero. En una realización de irradiación fría, se puede irradiar el polímero a una dosificación total suficientemente elevada y/o a una tasa de dosificación suficientemente rápida para generar suficiente calor en el polímero dando como resultado la fusión al menos parcial de los cristales del polímero.

Se puede usar la irradiación gamma o la radiación de electrones. En general, la irradiación gamma da como resultado una profundidad de penetración de dosificación mayor que en el caso de la irradiación de electrones. No obstante, de manera general, la irradiación gamma requiere una duración de tiempo mayor, lo que puede tener como resultado una oxidación más en profundidad, en particular si la irradiación gamma se lleva a cabo al aire. Se puede reducir o evitar la oxidación llevando a cabo la irradiación gamma en un gas inerte, tal como nitrógeno, argón o helio, o a vacío. En general, la irradiación de electrones da lugar a profundidades de penetración de la dosificación limitadas, pero requiere menos tiempo y, por tanto, reduce el riesgo de oxidación extensiva. Por consiguiente, la irradiación gamma o la irradiación de electrones se puede usar basándose en la profundidad de penetración preferida, las limitaciones de tiempo y los niveles tolerables de oxidación.

Se puede escoger la dosificación total de irradiación como parámetro para controlar las propiedades del polímero irradiado. En particular, se puede variar la dosificación de irradiación con el fin de controlar la reticulación y la cristalinidad del polímero irradiado. El nivel de dosificación preferido depende del peso molecular del polímero y de las propiedades deseadas que se consiguen tras la irradiación. Por ejemplo, para conseguir una mejora máxima de las resistencia al desgaste usando UHMWPE y procesos de WIAM (irradiación caliente y fusión adiabática) o CISM (irradiación fría y posterior fusión), se sugiere una dosificación de radiación de aproximadamente 10 Mrad. Con el fin de conseguir la mejora máxima de la resistencia al desgaste usando LDPE y LLDPE, se sugiere un nivel de dosificación más elevado que 10 Mrad. En general, aumentando el nivel de dosificación con CIR conduce a un aumento de la resistencia al desgaste. Si se lleva a cabo CIR sin fusión de pos-irradiación adicional, se produce un aumento del módulo elástico del polímero. No obstante, tras la fusión, se produciría una disminución hasta valores menores que los que existían antes de la irradiación.

Intervalos ejemplares de dosificación total aceptable se describen con más detalle en la Solicitud Internación WO 97/29793. En las realizaciones siguientes, se usa UHMWPE como polímero de partida. En una realización, la dosificación total es de 0,5 Mrad a 1.000 Mrad. En otra realización, la dosificación total es de 1 Mrad a 100 Mrad. En otra realización, la dosificación total es de 4 Mrad a 30 Mrad. En otras realizaciones, la dosificación total es de 20 Mrad ó 15 Mrad.

Si se utiliza radiación de electrones, la energía de los electrones también es un parámetro que se puede variar para adaptar las propiedades del polímero irradiado. En particular, diferentes energías electrónicas dan como resultado profundidades diferentes de penetración de los electrones en el polímero. Las energías de electrón prácticas varían de 0,1 MeV a 16 MeV, dando niveles de penetración de la dosificación de 0,5 mm a 8 cm, respectivamente. Una energía de electrón preferida para una penetración máxima es de 10 MeV, que se encuentra disponibles comercialmente a través de comercializadores tales como Studer (Daniken, Suiza) o E-Beam Services (New Jersey, EE.UU.). Las energías de electrón reducidas pueden resultar preferidas para realizaciones en las cuales, preferentemente, se reticula una capa superficial del polímero con un gradiente de densidad de reticulación que es función de la distancia desde la superficie.

(iii) Irradiación caliente (WIR):

La irradiación caliente se describe con detalla en WO 97/29793. En el proceso de irradiación caliente, se proporciona un polímero a una temperatura por encima de temperatura ambiente y por debajo de la temperatura de fusión del polímero. Posteriormente, se irradia el polímero. En una realización de irradiación caliente, que se ha denominado "fusión adiabática de irradiación caliente" o "WIAM". En sentido teórico, el calentamiento adiabático significa ausencia de transferencia de calor hacia los alrededores. En sentido práctico, dicho calentamiento se puede conseguir mediante al combinación de aislamiento, tasas de dosificación de irradiación y períodos de tiempo de irradiación, como se describe en el presente documento y en los documentos citados en el presente documento. No obstante, existen situaciones en las que la irradiación provoca calentamiento, pero existe todavía una pérdida de energía hacia los alrededores. De igual forma, no todas la irradiación caliente se refiere al calentamiento adiabático. La irradiación caliente también puede presentar un calentamiento no adiabático o parcialmente adiabático (tal como

de 10-75 % del calor generado se pierde hacia los alrededores). En todas las realizaciones de WIR, se puede irradiar el polímero a una dosificación total suficientemente elevada y/o a una tasa de dosificación suficientemente elevada para generar suficiente calor en el polímero, lo que da como resultado la fusión al menos parcial de los cristales del polímero.

5 Se puede proporcionar el polímero a cualquier temperatura por debajo de su punto de fusión, pero preferentemente por encima de temperatura ambiente. La selección de la temperatura depende del calor específico y de la entalpía de fusión del polímero, así como del nivel de dosificación total que se use. Se puede usar la ecuación proporcionada en la Solicitud Internacional WO 97/29793 para calcular el intervalo de temperatura preferido con el criterio de que la temperatura final del polímero puede estar por debajo o por encima del punto de fusión. El precalentamiento del polímero hasta la temperatura deseada, por ejemplo, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 85 °C, 90 °C, 95 °C, 105 °C, 110 °C, 115 °C o 125 °C se puede llevar a cabo en un medio inerte o no inerte.

15 La Solicitud Internacional WO 97/29793 describe con más detalle intervalos ejemplares de dosificaciones totales aceptables. En una realización, se precalienta UHMWPE hasta temperatura ambiente (25 °C) hasta 135 °C. En una realización de WIAM, se precalienta UHMWPE hasta aproximadamente 100 °C hasta justo por debajo de la temperatura de fusión del polímero. En otra realización de WIAM, se precalienta UHMWPE hasta una temperatura de 100 °C a 135 °C. En otras realizaciones de WIAM, se precalienta el polímero hasta 120 °C o 130 °C.

20 En términos generales, se puede ajustar la temperatura de calentamiento de pre-irradiación del polímero sobre la medida de temperatura de fusión máxima (PMT) sobre el DSC, con una tasa de calentamiento de 10 °C/min durante el primer calentamiento. En una realización, se calienta el polímero hasta 20 °C hasta PMT. En otra realización, se precalienta el polímero hasta 90 °C. En otra realización, se calienta el polímero hasta 100 °C. En otra realización, se precalienta el polímero hasta 30 °C por debajo de PMT y 2 °C por debajo de PMT. En otra realización, se precalienta el polímero hasta 12 °C por debajo PMT.

30 En la realización de WIAM de WIR, la temperatura del polímero tras la irradiación se encuentra en o por encima de la temperatura de fusión del polímero. Los intervalos ejemplares de temperaturas aceptables tras la irradiación se describen con más detalle en la Solicitud Internacional WO 97/29793. En una realización, la temperatura tras la irradiación es de aproximadamente temperatura ambiente hasta PMT, o de 40 °C a PMT, o de 100 °C hasta PMT, o de 120 °C hasta PMT o de PMT hasta 200 °C. En otra realización, la temperatura tras la irradiación es de 145 °C a 190 °C. En otra realización, la temperatura tras la irradiación es de 145 °C a 190 °C. En otra realización, la temperatura tras la irradiación es de 150 °C.

35 En WIR, se puede usar irradiación gamma o irradiación de electrones. En general, la irradiación gamma resulta en una profundidad de penetración de dosificación mayor que la de la irradiación de electrones. No obstante, de manera general, la irradiación gamma requiere una duración de tiempo mayor, lo que da como resultado una oxidación más en profundidad, en particular si la irradiación gamma se lleva a cabo al aire. Se puede reducir la oxidación o se puede evitar llevando a cabo la irradiación gamma en un gas inerte, tal como nitrógeno, argón, o helio, o a vacío. En general, la irradiación de electrones da como resultado profundidades de penetración de la dosificación más limitadas, pero requiere menos tiempo y, por tanto, reduce el riesgo de oxidación extensiva. Por consiguiente, se puede usar la irradiación gamma y la irradiación de electrones con la profundidad de penetración preferida, las limitaciones de tiempo y los niveles de oxidación tolerables. En la realización WIAM de WIR, se usa la radiación de electrones.

45 También se puede escoger la dosificación total de irradiación como parámetro para controlar las propiedades del polímero irradiado. En particular, se puede variar la dosificación de irradiación para controlar el grado de reticulación y la cristalinidad del polímero irradiado. Intervalos ejemplares de dosificaciones totales aceptables se describen con más detalle en la Solicitud Internacional WO 97/29793.

50 También se puede variar la tasa de dosificación de la irradiación para conseguir el resultado deseado. La tasa de dosificación es una variable prominente en el proceso de WIAM. En el caso de irradiación WIAM de UHMWPE, tasas de dosificación más elevadas proporcionarían la menor cantidad o reducción en cuanto a tenacidad y estiramiento hasta rotura. La tasa de dosificación preferida sería para administrar el nivel de dosificación total deseado en un paso bajo haz de electrones. También se puede suministrar el nivel de dosificación total con múltiples pasos bajo el haz, suministrando una parte (igual o desigual) de la dosificación total en cada momento. Esto conduciría a una tasa de dosificación eficaz menor.

60 Intervalos de tasas de dosificación aceptables se ejemplifican con más detalle en la Solicitud Internacional WO 97/29793. En general, las tasas de dosificación varían entre 0,5 Mrad/paso y 50 Mrad/paso. El límite superior de la tasa de dosificación depende de la resistencia del polímero a la cavitación/fisuración producida por la irradiación.

65 Si se utiliza radiación de electrones, la energía de los electrones también es un parámetro que se puede variar para adaptar las propiedades del polímero irradiado. En particular, diferentes energías de electrones tienen como resultado diferentes profundidades de penetración de los electrones en el polímero. Las energías de electrón típicas varían de 0,1 MeV a 16 MeV, dando como resultado niveles de penetración de iso-dosificación aproximados de 0,5

mm a 8 cm, respectivamente. La energía de los electrones preferida para una penetración máxima es de aproximadamente 10 MeV, lo que se encuentra comercialmente disponible a partir de comercializadores tales como Studer (Daniken, Suiza) o E-Beam Services (New Jersey, EE.UU.). Se pueden preferir energías de electrones más reducidas para realizaciones en las que la capa superficial del polímero, preferentemente, se reticula con un gradiente en la densidad de reticulación como función de la distancia desde la superficie.

(iv) Fusión posterior (SM) - Eliminación considerable de los Radicales Libres Residuales Detectables:

Dependiendo del polímero o de la aleación de polímero usada, y de si el polímero ha sido irradiado por debajo de su punto de fusión, pueden existir radicales libres residuales de sobra en el material tras el proceso de irradiación. Un polímero irradiado por debajo de su punto de fusión con radiación ionizante contiene reticulaciones así como también radicales libres atrapados de larga duración. Algunos de los radicales libres generados durante la irradiación quedan atrapados en las regiones cristalinas y/o en las superficies lamelares cristalinas, lo que conduce a inestabilidades inducidas por oxidación a largo plazo (véase Kashiwabara, H. S. Shimada y Y. Hori, Free Radicals and Cross-linking in Irradiated Polyethylene, Radiat., Phys. Chem. 1991, 37(1): p. 43-46; Jahan, M.S. and C. Wang., Combined Chemical and Mechanical Effect of Free Radicals in UHMWPE Joints During Implantation, Journal of Biomedical Materials Research, 1991, 25: p. 1005-1017; Sutula, L.C., et. al., Impact o gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the hip", Clinical Orthopedic Related Research, 1995, 3129: p 1681-1689). Por tanto, la eliminación de estos radicales, radicales libres atrapados por medio de calentamiento, puede resulta deseable a la hora de impedir la inestabilidad oxidativa a largo plazo del polímero. Jahan M. S. y C. Wang "Combined chemical and mechanical effects on free radicals in UHMWPE joints during implantation", Journal of Biomedical Materials Research, 1991, 25: p. 1005-1017; Stutula, L.C., et al., "Impact of gamma sterilization on clinical performance o polyethylene in the hip", Clinical Orthopedic Related Research, 1995, 319: p. 28-4.

Se pueden reducir los radicales libres residuales por medio de calentamiento del polímero por encima del punto de fusión del polímero usado. El calentamiento permite que los radicales libres se recombinen unos con otros. Si para un sistema dado, la preforma no presenta ninguno de los radicales libres residuales detectables de forma considerable tras la irradiación, entonces se puede omitir la etapa de calentamiento posterior. De igual forma, si para un sistema dado, la concentración de radicales libres residuales es suficientemente baja como para no conducir a la degradación del rendimiento del dispositivo, se puede omitir la etapa de calentamiento. En algunos de los polietilenos de bajo peso molecular y de los polietilenos de baja densidad, se pueden recombinar los radicales libres residuales unos con otros a temperatura ambiente durante cortos períodos de tiempo, por ejemplo, de unas pocas horas a unos pocos días, hasta unos pocos meses. En dichos casos, se puede omitir el calentamiento posterior si se prefiere una mayor cristalinidad y módulo resultante de la irradiación. De otro modo, se puede llevar a cabo el calentamiento posterior con el fin de disminuir la cristalinidad y el módulo. En el caso en el que se omita el calentamiento, se puede someter la preforma irradiada a maquinizado de manera directa para dar lugar al dispositivo médico final. También se omite el calentamiento posterior si el polímero contiene suficiente antioxidante para evitar la oxidación a largo plazo.

La reducción de los radicales libres hasta el punto en el que no existan sustancialmente radicales libres detectables se puede conseguir por medio de calentamiento del polímero por encima del punto de fusión. El calentamiento proporciona las moléculas con suficiente movilidad al tiempo que elimina las restricciones procedentes de los cristales del polímero, permitiendo de este modo la recombinación de básicamente todos los radicales libres residuales. Preferentemente, el polímero se calienta hasta una temperatura entre la temperatura de fusión máxima (PMT) y la temperatura de degradación ( $T_d$ ) del polímero, más preferentemente entre aproximadamente 3 °C por encima de PMT y  $T_d$ , más preferentemente entre 10 °C por encima de PMT y 50 °C por encima de PMT, más preferentemente entre 10 °C y 12 °C por encima de PMT y del modo más preferido 15 °C por encima de PMT.

Preferentemente, para UHMWPE el polímero se calienta a una temperatura de 137 °C a 300 °C, más preferentemente de 140 °C a 300 °C, incluso más preferentemente de 140 °C a 190 °C, todavía más preferentemente de 145 °C a 300 °C, todavía más preferentemente de 145 °C a 190 °C, todavía más preferentemente de 145 °C a 190 °C y del modo más preferido de 150 °C. Preferentemente, la temperatura de la etapa de calentamiento se mantiene durante 0,5 minutos a 24 horas, más preferentemente de 1 hora a 3 horas, y del modo más preferido de 2 horas. El calentamiento se lleva a cabo, por ejemplo, al aire, en un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno, argón o helio, en una atmósfera de sensibilización, por ejemplo, acetileno, o a vacío. Es preferible que para tiempos de calentamientos prolongados, el calentamiento se lleve a cabo en un gas inerte o a vacío con el fin de evitar la oxidación en profundidad.

En determinadas realizaciones, puede haber un nivel aceptable de radicales libres residuales en cuyo caso el atemperado mediante pos-irradiación también se puede llevar a cabo por debajo del punto de fusión del polímero, pudiéndose minimizar o eliminar los efectos de dichos radicales libres por medio de un oxidante.

(v) Irradiación Secuencial:

Se irradia el polímero bien con radiación gamma o bien con radiación de haz de electrones de forma secuencial. Con el haz de electrones, la irradiación se lleva a cabo con múltiples pases bajo el haz y con la radiación gamma, se lleva

a cabo la irradiación en múltiples pases a través de la fuente gamma. De manera opcional, el polímero se trata térmicamente entre cada uno o alguno de los pases de irradiación. El tratamiento térmico puede ser un calentamiento por debajo del punto de fusión o en el punto de fusión del polímero. La irradiación en cualesquiera de las etapas puede ser irradiación caliente, irradiación fría, o irradiación en masa fundida, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el polímero se irradia con 30 kGy en cada etapa de la reticulación y se calienta en primer lugar hasta 120 °C y posteriormente se atempera a 120 °C durante 5 horas tras cada ciclo de irradiación.

(vi) Mezcla e impurificación:

Como se ha comentado anteriormente, de manera opcional, el material polimérico reticulado puede presentar historia de fusión, lo que significa que se funde de manera concurrente con o después de la irradiación. Se puede mezclar el material polimérico con un antioxidante antes de la consolidación y la irradiación. De igual forma, el material polimérico se puede impurificar con un antioxidante antes de o después de la irradiación, y de manera opcional se puede haber fundido de manera concurrente con o después de la irradiación. Además, el material polimérico se puede mezclar con un antioxidante antes de la consolidación y se puede impurificar con un antioxidante después de la consolidación (antes o después de la irradiación y de la fusión opcional). El material polimérico se puede someter a extracción en momentos diferentes durante el proceso, y también se puede extraer varias veces.

## Definiciones

"Antioxidante" se refiere a lo que se conoce en la técnica como (véase por ejemplo el documento WO 01/80778, el documento US 6.448.315) alfa- y delta- tocoferol; galatos de propilo, octilo, o dedocilo; ácidos láctico, cítrico, ascórbico y tartárico y ácidos orgánicos y sus sales; ortofosfatos, acetato de tocoferol. La vitamina E es un antioxidante preferido.

"Cristalización a presión elevada" se refiere a un método para preparar polietileno cristalizado a presión elevada, de acuerdo con la invención, como se ha descrito anteriormente.

"Atemperado a presión elevada" se refiere a un método para preparar polietileno cristalizado a presión elevada, de acuerdo con la invención, como se ha descrito en el presente documento.

La frase "distribución de antioxidante espacialmente controlada" se refiere a una distribución de antioxidante de forma controlada, tal como que se difunde o se mezcla la cantidad deseada de un antioxidante o mezcla de antioxidantes con el material polimérico, con el fin de disponer de un gradiente de distribución de antioxidante. La distribución espacial de antioxidante permite la formación de regiones dentro del material polimérico que presentan algunas regiones ricas y otras regiones pobres en el contenido de antioxidante, lo que también se puede denominar implante médico o preforma que contiene la distribución de antioxidante controlada espacialmente.

"Fluido supercrítico" se refiere a lo que se conoce en la técnica, por ejemplo, como propano supercrítico, acetileno, dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). En este sentido, la temperatura crítica es la temperatura por encima de la cual el gas no se puede licuar únicamente por medio de presión. La presión a la cual la sustancia puede existir en forma de gas en equilibrio con el líquido a la temperatura crítica es la presión crítica. De manera general, la condición de fluido supercrítico significa que el fluido se encuentra sometido a una temperatura y presión tales que se obtiene el fluido supercrítico y por tanto una mezcla de fluido supercrítico, estando la temperatura por encima de la temperatura supercrítica, siendo para CO<sub>2</sub> de 31,3 °C, y estando la presión por encima de la presión supercrítica, que para CO<sub>2</sub> es de 73,8 bar. De manera más específica, la condición supercrítica se refiere a una condición de la mezcla, por ejemplo, UHMWPE con antioxidante, a una temperatura y presión elevadas, cuando se forma la mezcla supercrítica; y posteriormente se evapora el CO<sub>2</sub> de la mezcla, se obtiene UHMWPE impurificado con un antioxidante (véase, por ejemplo, el documento de EE.UU. 6.448.315 y el documento WO 02/26464).

La expresión "moldeo por compresión" según se hace referencia en el presente documento se refiere de manera general a lo que se conoce en la técnica y de manera específica a material polimérico de moldeo a temperatura elevada en el que el material polimérico se encuentra en cualquier estado físico, incluyendo forma de polvo, se comprime para formar una forma de placa o molde de un implante médico, por ejemplo, se puede someter a maquinizado un inserto tibial, un revestimiento acetabular, un revestimiento glenoide, una rótula o un inserto unicompartimental, un dispositivo interposicional para cualquier articulación.

La expresión "moldeo por compresión directa" (DCM) se refiere en el presente documento de manera general a lo que se conoce en la técnica y de manera específica se refiere a moldeo aplicable a dispositivos basados en polietileno, por ejemplo, implantes médicos en los que polietileno en cualquier estado físico, incluyendo forma de polvo, se comprime hasta un soporte sólido, por ejemplo, un dorso metálico, malla metálica o superficie metálica que contiene hendiduras, sobre hendiduras o cortes. El moldeo por compresión también incluye moldeo por compresión a temperatura elevada de polietileno en varios estados, incluyendo polvo de resina, escamas y partículas, para preparar un componente de un implante médico, por ejemplo, un inserto tibial, un revestimiento acetabular, un revestimiento glenoide, una rótula, un dispositivo inter-posicional para cualquier articulación o un inserto uni-

compartimental.

De manera general, la expresión "mecánicamente entrecruzado" se refiere a un entrecruzamiento de polietileno y la contra-superficie, que se produce por varios métodos, incluyendo moldeo por compresión, calor e irradiación, formándose de este modo una interfase de entrecruzamiento, dando lugar a una "memoria de forma" del polietileno entrecruzado. Los componentes del dispositivo que presentan dicha interfase de entrecruzamiento se pueden denominar "material híbrido". Los implantes médicos que presentan dicho material híbrido contienen una interfase sustancialmente estéril.

La expresión "sustancialmente estéril" se refiere a una condición de un objeto, por ejemplo, una interfase o un material híbrido o un implante médico que contiene interfase(s), en el que la interfase es suficientemente estéril para ser aceptable desde el punto de vista médico, es decir, no provoca infección alguna o requiere cirugía de revisión.

"Malla metálica" se refiere a una superficie metálica porosa de varios tamaños de poro, por ejemplo, de 0,1-3 mm. Se puede obtener la superficie porosa a través de varios métodos diferentes, por ejemplo, sinterizando el polvo metálico con un aglutinante que posteriormente se elimina para dejar atrás una superficie porosa; sinterizando fibras metálicas cortas de diámetro de 0,1-3 mm; o sinterizando mallas metálicas de tamaño diferente sobre la parte superior de cada una de ellas para proporcionar una estructura de poro continua y abierta.

"Cemento óseo" se refiere a lo que se conoce en la técnica como adhesivo usado en dispositivos médicos de unión al hueso. Típicamente, el cemento óseo está formado por polimetilmetacrilato (PMMA).

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

"Memoria de forma" se refiere a lo que se conoce en la técnica como propiedad del polietileno, por ejemplo, un UHMWPE, que conserva una forma de entropía elevada preferida cuando se funde. La forma de entropía elevada preferida se consigue cuando el polvo de resina se consolida por medio de moldeo por compresión.

La frase "radicales libres residuales sustancialmente no detectables" se refiere a un estado del componente de polietileno, en el que se eliminan los radicales libres para evitar la degradación oxidativa, lo que se puede evaluar por medio de resonancia de espín electrónico (ESR). La frase "radicales libres residuales detectables" se refiere al nivel más bajo de radicales libres detectable por medio de ESR o más. El nivel más bajo de radicales libres detectable con los instrumentos del estado del arte es de aproximadamente  $10^{14}$  spins/gramo y de este modo el término "detectable" se refiere al límite de detección de  $10^{14}$  spins/gramo por medio de ESR.

El término "aproximadamente" en el contexto de los valores numéricos y de los intervalos se refiere a valores o intervalos que se aproximan o se encuentran próximos a los valores o intervalos citados de manera que la invención se pueda llevar a cabo como se pretende, tal como presentando un grado deseado de reticulación y/o una carencia deseada de inactivación de radicales libres, como resulta evidente para la persona experta a partir de las consideraciones contenidas en el presente documento. Esto se debe, al menos en parte, a las diferentes propiedades de las composiciones poliméricas. De este modo, este término engloba valores más allá de los que resultan del error sistemático. Estos términos convierten en explícito lo que es implícito.

"Material poliméricos" incluyen polietileno, por ejemplo. Polietileno de peso molecular ultra-elevado (UHMWPE) se refiere a cadenas no ramificadas de etileno que presentan pesos moleculares en exceso de 500.000, preferentemente por encima de 1.000.000 y más preferentemente por encima de 2.000.000. Con frecuencia, los pesos moleculares pueden alcanzar 8.000.000 o más. Por peso molecular medio inicial se entiende el peso molecular medio del material de partida de UHMWPE, antes de cualquier irradiación. Véase la patente de EE.UU. 5.879.400, el documento PCTIUS 99/16070, expedido el 16 de julio de 1999 y el documento PCT/US97/02220, expedido el 11 de febrero de 1997. La expresión "producto de polietileno" o "producto polimérico" se refiere a productos que comprenden cualquier "material polimérico" descrito en el presente documento.

"Materiales poliméricos" también incluye hidrogeles, tales como poli(alcohol vinílico), poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), poli(etilenglicol), sus mezclas, o sus redes interpenetrantes, que pueden absorber agua de manera que el agua constituya al menos de 1 a 10.000 % del peso original, típicamente 100 % de su peso original o 99 % o menos de su peso original tras el equilibrado con agua.

El "material polimérico" puede estar en forma de resina, escamas, polvo, material de reserva consolidado y puede contener aditivos tales como un(unos) antioxidante(s). El "material polimérico" también puede ser una mezcla de una o más resinas diferentes, escamas o polvo que contiene concentraciones diferentes de un aditivo tal como un antioxidante. La mezcla de resina, escamas o polvo se puede conseguir por medio de técnicas de mezcla conocidas en la técnica. El "material polimérico" también puede ser un material de reserva consolidado de estas mezclas.

- En una realización, la escamas de UHMWPE se mezclan con  $\alpha$ -tocoferol; preferentemente, la mezcla de UHMWPE/ $\alpha$ -tocoferol se calienta para difundir el  $\alpha$ -tocoferol en el interior de las escamas. La mezcla de UHMWPE/ $\alpha$ -tocoferol se homogeneiza de manera adicional con escamas de UHMWPE virgen para obtener una mezcla de escamas de UHMWPE en la que algunas escamas son pobres en  $\alpha$ -tocoferol y otras son ricas en  $\alpha$ -tocoferol. Posteriormente, se consolida esta mezcla y se irradia. Durante la irradiación, las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol presentan un reticulación mayor que las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol. Tras la irradiación, la mezcla se homogeneiza para difundir  $\alpha$ -tocoferol desde la regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol hasta las regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol y conseguir la estabilidad oxidativa a lo largo de todo el polímero.
- 10 Los productos y procesos de la presente invención también se aplican a varios tipos de materiales poliméricos, por ejemplo, cualquier polipropileno, cualquier poliamida, cualquier poliéter cetona o cualquier poliolefina, incluyendo polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietileno de peso molecular ultra-elevado (UHMWPE) sus copolímeros o sus mezclas. Los productos y procesos de la presente invención también se aplican a varios tipos de hidrogeles, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(acrilamida), sus copolímeros y sus mezclas, o copolímeros o mezclas de estos con cualquier poliolefina. Materiales poliméricos, según se usa en el presente documento, también se aplica a polietileno de varias formas, por ejemplo, polvo de resina, escamas, partículas, polvo, o una de sus mezclas, o una forma consolidada procedente de cualquiera de los anteriores. Los materiales poliméricos, según se usa en el presente documento, también se aplican a hidrogeles de varias formas, por ejemplo, película, fracción extruída, escamas, partículas, polvo o una de sus mezclas, o una forma consolidada procedente de cualquiera de las anteriores.
- 15 "Materiales poliméricos de reticulación" se refiere a materiales poliméricos, por ejemplo, se puede reticular UHMWPE por medio de varios enfoques, incluyendo los que emplean sustancias químicas de reticulación (tales como peróxidos y/o silano) y/o irradiación. Enfoques preferidos para la reticulación emplean irradiación. También se puede obtener UHMWPE reticulado por medio de irradiación fría, irradiación caliente, o irradiación en masa fundida de acuerdo con las consideraciones de la patente de EE.UU. 5.879.400, la patente de EE.UU. 6.641.617 y el documento PCT/US97/02220.
- 20 "Material polimérico consolidado" se refiere a un material de reserva de barra, consolidado y sólido, un material sólido maquinizado a partir del material de reserva, o una forma semi-sólida de material polimérico procedente de cualesquiera formas descritas en el presente documento, por ejemplo, polvo de resina, escamas, partículas o una de sus mezclas, que se puede someter a consolidación. El material polimérico consolidado puede estar en forma de placa, bloque, material de reserva de barra sólido, componente maquinizado, película, tubo, globo, pre-forma, implante, dispositivo médico acabado dispositivo inacabado.
- 25 La expresión "dispositivo no permanente" se refiere a lo que se conoce en la técnica como dispositivo destinado a la implantación en el cuerpo durante un período de tiempo más corto que varios meses. Algunos dispositivos no permanentes puede estar en el cuerpo durante varios segundos a varios minutos, mientras que otros se pueden implantar durante días, semanas o hasta varios meses. Los dispositivos no permanentes incluyen catéteres, entubaciones, entubaciones intravenosas y suturas, por ejemplo.
- 30 "Compuesto farmacéutico", según se describe en el presente documento, se refiere a un fármaco en forma de polvo, suspensión, emulsión, partícula, película, torta o forma moldeada. El fármaco se puede encontrar libre o se puede incorporar como componente de un dispositivo médico.
- 35 La expresión "cámara de presión" se refiere a un recipiente o cámara en la que se puede aumentar la presión interior hasta niveles por encima de presión atmosférica.
- 40 El término "envase" se refiere al recipiente o recipientes en los que se envasa y/o se transporta el dispositivo médico. El envase puede incluir varios niveles de materiales, incluyendo bolsas, envases blíster, envases termo-retráctiles, cajas, ampollas, botellas, tubos, bandejas o similares o una de sus combinaciones. Se puede transportar un componente sencillo en varios tipos de envases individuales, por ejemplo, se puede colocar el componente en una bolsa, que a su vez se coloca en una bandeja, que a su vez se coloca en una caja. Se puede esterilizar y transportar todo el conjunto Los materiales de envasado incluyen, pero sin limitarse a, parches vegetales, polietileno de multi-capa, nailon 6, poli(tereftalato de etileno) (PET) y películas de copolímero de poli(cloruro de vinilo)-acetato de vinilo, polipropileno, poliestireno y copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA).
- 45 El término "sellar" se refiere a un proceso para aislar una cámara o envase de al atmósfera exterior por medio de cierre de una abertura de la cámara o envase. Se puede conseguir el sellado por medio de una variedad de medios, que incluyen la aplicación de calor (por ejemplo, termo-sellado), el uso de un adhesivo, corrugación, moldeo en frío, grapado o aplicación de presión.
- 50 La expresión "envases blíster" se refiere a una envase que comprende un cuenco de plástico rígido con una tapa o similar que se pela o se agujerea para eliminar los contenidos del envase. Con frecuencia, la tapa está hecha de
- 55
- 60
- 65

aluminio, o de una membrana permeable a gases tal como Tyvek. Con frecuencia, los envases de blíster están moldeados por soplado, un proceso en el que el plástico se calienta por encima de su temperatura de deformación, en cuyo momento el gas presurizado fuerza a plástico a adoptar la forma deseada.

5 La expresión "envase termo-retráctil" se refiere a películas de plástico, bolsas o tubos que presentan un elevado grado de orientación en los mismos. Tras la aplicación de calor, el envase se retrae a medida que se produce la retracción de las cadenas orientadas, con frecuencia enrollándose de manera hermética alrededor del dispositivo médico.

10 La expresión "sistema de disco intervertebral" se refiere a un disco artificial que se separa de la vértebra en la columna vertebral. El presente sistema puede estar formado bien por un tipo de material, o puede ser una estructura compuesta, por ejemplo, UHMWPE reticulado con bordes metálicos.

15 La expresión "catéteres de globo" se refiere a lo que se conoce en la técnica como dispositivo usado para expandir el espacio interior de los vasos sanguíneos o similar. Normalmente, los catéteres de globo son dispositivos poliméricos de pared fina con una punta inflable, y que pueden expandir arterias bloqueadas, endoprótesis vasculares, o se pueden usar para medir la presión sanguínea. Los globos poliméricos usados comúnmente incluyen, por ejemplo, globos de polímero de poliéter-bloque-co-poliamida (PeBAX®), nailon y poli(tereftalato de etileno (PET). El material polimérico comúnmente usado en los globos y catéteres incluye, por ejemplo, co-polímeros o poliéter y poliamida (por ejemplo, PeBAX®), poliamidas, poliésteres (por ejemplo, PET) y alcohol etilen vinílico (EVA) usado en la fabricación de catéteres.

25 Entubación de dispositivo médico: materiales usados en la entubación de dispositivos médicos, incluyendo una entubación intravenosa que incluye poli(cloruro de vinilo) (PVC), poliuretano, poliolefinas y mezclas o aleaciones tales como elastómeros termoplásticos, poliamida/imida, poliéster, policarbonato o varios fluoropolímeros.

30 La expresión "endoprótesis vascular" se refiere a lo que se conoce en la técnica como dispositivo de tipo jaula polimérico o metálico que se usa para albergar vasos corporales, tales como vasos sanguíneos, abiertos. Normalmente, las endoprótesis se introducen en el interior del cuerpo en estado colapsado y se inflan en el punto deseado en el cuerpo con un catéter de globo, en el que permanecen.

"Temperatura de transición en masa fundida" se refiere a la temperatura más baja a la cual desaparece todo el dominio cristalino del material.

35 El término "interfase" de la presente invención se define como un nicho en los dispositivos médicos formados cuando un implante se encuentra en una configuración en la que el componente se encuentra en contacto con otra pieza (tal como un componente metálico o no metálico), que forma una interfase entre el polímero y el metal u otro material polimérico. Por ejemplo, las interfases de polímero-polímero o polímero-metal son en las prótesis médicas, tales como articulaciones ortopédicas y partes de artroplastia ósea, por ejemplo, artroplastias de cadera, rodillo, codo o tobillo.

45 Los implantes médicos que contienen piezas de montaje en fábrica que se encuentran en estrecho contacto con el polietileno forman interfases. En la mayoría de los casos, la interfases no son fácilmente accesibles al gas de óxido de etileno o al plasma de gas durante el proceso de esterilización de gas.

"Irradiación", en un aspecto de la invención, se usa el tipo de radiación, preferentemente ionizante. De acuerdo con otro aspecto de la invención, se usa una dosificación de radiación ionizante que varía de aproximadamente 25 kGy a aproximadamente 1000 kGy. La dosificación de la radiación puede ser de 25 kGy, 50 kGy, 65 kGy, 75 kGy, 100 kGy, 150 kGy, 200 kGy, 300 kGy, 400 kGy, 500 kGy, 600 kGy, 700 kGy, 800 kGy, 900 kGy ó 1000 kGy, o por encima de 100 kGy, o cualquier valor que se encuentre próximo o entre ellos. Preferentemente, la dosificación de radiación puede estar entre 25 kGy y 150 kGy o entre 50 kGy y 100 kGy. Estos tipos de radiación, incluyendo gamma y/o haz de electrones, mata o inactiva las bacterias, virus u otros agentes microbianos que potencialmente contaminan los implantes médicos, incluyendo las interfases, consiguiendo de este modo esterilidad del producto. La irradiación, que puede ser irradiación de electrones o gamma, de acuerdo con la presente invención, se puede llevar a cabo en atmósfera de aire que contiene oxígeno, en el que la concentración de oxígeno en la atmósfera es de al menos 1 %, 2 %, 4 % o hasta 22 %, o cualquier valor que se encuentre próximo o entre los mismos. En otro aspecto, la irradiación se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte, en el que la atmósfera contiene gas escogido entre el grupo que consiste en nitrógeno, argón, helio, neón, o similar, o una de sus combinaciones. La irradiación también se puede llevar a cabo a vacío. La irradiación también se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, o una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de fusión del material polimérico, o por encima del punto de fusión del material polimérico.

65 De acuerdo con una característica preferida de la invención, la irradiación se puede llevar a cabo en una atmósfera de sensibilización. Esta puede comprender una sustancia gaseosa de tamaño molecular suficientemente pequeño para difundir al interior del polímero y que, tras la irradiación, actúa como resto de injerto polifuncional. Ejemplos incluyen hidrocarburos poli-insaturados sustituidos o no sustituidos; por ejemplo, hidrocarburos acetilénicos tales

como acetileno; hidrocarburos olefínicos conjugados o no conjugados tales como butadieno y monómeros de (met)acrilato; monocloruro de azufre, siendo cloro-tri-fluoroetileno (CTFE) o acetileno particularmente preferidos. Por "gaseoso" se entiende en el presente documento que la temperatura de sensibilización se encuentra en fase gas, bien por encima o por debajo de su temperatura crítica, a la temperatura de irradiación.

5 "Pieza de metal", de acuerdo con la invención, la pieza que forma una interfase con el material polimérico es, por ejemplo, un metal. La pieza de metal es relación funcional con polietileno, de acuerdo con la presente invención, puede estar fabricada de aleación de cobalto y cromo, acero inoxidable, titanio, aleación de titanio o aleación de níquel y cobalto, por ejemplo.

10 "Pieza no metálica", de acuerdo con la invención, la pieza que forma una interfase con el material polimérico es, por ejemplo, un no metal. La pieza no metálica en relación funcional con polietileno, de acuerdo con la presente invención, puede estar fabricada de material cerámico, por ejemplo.

15 La expresión "atmósfera inerte" se refiere a un medio que presenta no más que 1 % de oxígeno y más preferentemente una condición libre de oxidante que permite que los radicales libres de los materiales poliméricos formen reticulaciones sin oxidación durante el proceso de esterilización. Se usa una atmósfera inerte para evitar O<sub>2</sub>, que de lo contrario oxidaría el dispositivo médico que comprende el material polimérico, tal como UHMWPE. Se usan condiciones inertes tales como nitrógeno, argón, helio o neón para esterilizar los implantes de material polimérico por medio de radiación ionizante.

20 También se usan condiciones atmosféricas inertes tales como nitrógeno, argón, helio, neón o vacío para esterilizar las superficies del material polimérico-metálico y/o material polimérico-polimérico en los implantes médicos por medio de radiación ionizante.

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

30 "Medio anóxico" se refiere a un medio que contiene gas, tal como nitrógeno, con menos que 21-22 % de oxígeno, preferentemente con menos que 2 % de oxígeno. La concentración de oxígeno en el medio anóxico también puede ser de al menos aproximadamente 1 %, 2 %, 4 %, 6 %, 8 %, 10 %, 12 %, 14 %, 16 %, 18 %, 20 % o hasta 22 %, o cualquier valor próximo comprendido entre ellos.

35 El término "vacío" se refiere a un medio que no tiene una cantidad apreciable de gas, que de lo contrario permitiría que los radicales libres de los materiales poliméricos formasen reticulaciones sin oxidación durante el proceso de esterilización. Se usa un vacío para evitar O<sub>2</sub>, que de lo contrario oxidaría el dispositivo médico que comprende el material polimérico, tal como un UHMWPE. Se puede usar una condición de vacío para esterilizar implantes de material polimérico por medio de radiación ionizante.

40 Se puede crear la condición de vacío usando una bomba de vacío disponible comercialmente. También se puede usar la condición de vacío cuando se esterilizan interfases de material metálico polimérico y/o material polimérico-material polimérico en implantes médicos por medio de radiación ionizante.

45 "Radicales libres residuales" se refiere a radicales libres que se generan cuando el polímero se expone a radiación ionizante tal como gamma o irradiación con haz de electrones. Mientras que algunos radicales libres se recombinan unos con otros para formar reticulaciones, algunos quedan atrapados en los dominios cristalinos. Los radicales libres atrapados también se conocen como radiales libres residuales.

50 De acuerdo con un aspecto de la invención, los niveles de radicales libres residuales en el polímero generados durante la radiación ionizante (tal como gamma o haz de electrones) se determinan preferentemente usando resonancia de espín electrónico y se tratan de forma apropiada para reducir los radicales libres.

55 La "esterilización", en un aspecto de la presente invención, describe un proceso de esterilización de implantes médicos que contienen material polimérico, tal como UHMWPE reticulado. El proceso comprende esterilizar los implantes médicos por medio de esterilización ionizante con radiación gamma o radiación de haz de electrones, por ejemplo, a un nivel de dosificación que varía de 25-70 kGy, o por medio de esterilización de gas con óxido de etileno o plasma de gas.

60 Otro aspecto de la presente invención describe un proceso de esterilización de implantes médicos que contiene material polimérico, tal como UNHWPE reticulado. El proceso comprende esterilizar los implantes médicos por medio de esterilización ionizante con radiación gamma o de haz de electrones, por ejemplo, a un nivel de dosificación que varía de 25-200 kGy. El nivel de dosificación de esterilización es mayor que los niveles estándar usados en la irradiación. Esto es para permitir la reticulación o la reticulación adicional de los implantes médicos durante la esterilización.

65 En otro aspecto, la invención describe un proceso de esterilización de implantes médicos que contiene material polimérico, tal como UNHWPE reticulado, que se encuentra en contacto con otra pieza, incluyendo material

polimérico consolidado por medio de moldeo por compresión sobre otra pieza, formando de este modo una interfase y un material híbrido entrecruzado, que comprende esterilizar una superficie por medio de radiación ionizante; calentar el medio por encima del punto de fusión del UNHWPE irradiado (por encima de 137 °C) para eliminar la materia cristalina y permitir la recombinación/eliminación de radicales libres residuales; y esterilizar el implante médico con un gas, por ejemplo, óxido de etileno o plasma de gas.

Un aspecto de la presente invención describe un proceso para aumentar la uniformidad del antioxidante tras la impurificación del componente polimérico del implante médico durante el proceso de fabricación por medio de calentamiento durante un período de tiempo dependiendo de la temperatura de fusión del material polimérico. Por ejemplo, la temperatura preferida es de 137 °C o menos. Otro aspecto de la invención describe una etapa de calentamiento que se puede llevar a cabo al aire, en una atmósfera que contiene oxígeno, en la que la concentración de oxígeno es de al menos 1 %, 2 %, 4 % o hasta 22 %, o cualquier valor que se encuentre próximo o entre ellos. En otro aspecto, la invención describe una etapa de calentamiento que se puede llevar a cabo mientras que el implante se encuentra en contacto con una atmósfera inerte, en el que la atmósfera inerte contiene gas que se escoge entre el grupo que consiste nitrógeno, argón, helio, neón o similar, o una de sus combinaciones. En otro aspecto, la invención describe una etapa de calentamiento que se puede llevar a cabo al tiempo que el implante se encuentra en contacto con un medio no oxidante, tal como un medio fluido inerte, en el que el medio contiene no más que aproximadamente 1 % de oxígeno. En otro aspecto, la invención describe una etapa de calentamiento que se puede llevar a cabo mientras que el implante se encuentra a vacío.

En termodinámica teórica, "calentamiento adiabático" se refiere a la ausencia de transferencia de calor hacia los alrededores. En la práctica, tal como en la creación de nuevos materiales poliméricos, calentamiento adiabático se refiere a situaciones en las que la gran mayoría de la energía térmica se imparte sobre el material de partida y no es transferida a los alrededores. Tal situación se puede conseguir mediante combinación de aislamiento, tasas de dosificación de irradiación y períodos de tiempo de irradiación, como se describe en el presente documento y en los documentos citados en el presente documento. De este modo, lo que se puede aproximar al calentamiento adiabático en sentido teórico se aproxima también en sentido práctico. No obstante, no toda la irradiación caliente se refiere a calentamiento adiabático. La irradiación caliente también puede tener un calentamiento adiabático o parcialmente no adiabático (tal como 10-75 % del calor generado se pierde hacia los alrededores).

En otro aspecto de la presente invención, se describe un método de calentamiento de implantes para aumentar la uniformidad del antioxidante. De manera general, el dispositivo médico que comprende una materia prima polimérica, tal como UNHWPE, se calienta hasta una temperatura de 137 °C o menos tras la etapa de impurificación con el antioxidante. Se mantiene el dispositivo médico caliente 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 fusión" se refiere a una temperatura por debajo del punto de fusión del material polimérico, por ejemplo, polietileno tal como UNHWPE. La expresión "por debajo del punto de fusión" o "por debajo de fusión" se refiere a una temperatura menor que 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 tratado, por ejemplo, peso molecular medio e intervalos, variaciones de lote, etc. Típicamente, la temperatura de fusión de mide usando un calorímetro de barrido diferencial (DSC) a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto. De este modo, la temperatura de fusión máxima medida es denominada punto de fusión, también denominada intervalo de transición de temperatura desde la fase cristalina hasta la fase amorfa, y tiene lugar, por ejemplo, a aproximadamente 137 °C para algunos grados de UHMWPE. Puede resultar deseable llevar a cabo un estudio de fusión sobre el material de polietileno de partida con el fin de determinar la temperatura de fusión y decidir sobre la temperatura de irradiación y de atemperado. De manera general, se aumenta la temperatura de fusión del material polimérico cuando el material polimérico se encuentra bajo presión.

El término "atemperado" se refiere a una condición de tratamiento térmico de acuerdo con la invención. De manera general, el atemperado se refiere a calentamiento del material polimérico a una temperatura por debajo de su punto de fusión máximo. El tiempo de atemperado puede ser de al menos 1 minuto a varias semanas de duración. En un aspecto, el tiempo de atemperado es de aproximadamente 4 horas a 48 horas, preferentemente de 24 a 48 horas y más preferentemente de 24 horas. "Temperatura de atemperado" se refiere a la condición térmica para atemperado de acuerdo con la invención.

La expresión "puesto en contacto" se refiere a proximidad física con o en contacto de manera que el agente de sensibilización puede llevar a cabo su función deseada. Preferentemente, la composición de polietileno o la preforma se pone en contacto de manera suficiente de manera que se sumerge en el agente de sensibilización, lo que garantiza que el contacto resulta suficiente. La inmersión se define como la colocación de la muestra en un medio específico durante un período de tiempo suficiente a una temperatura apropiada, por ejemplo, sumergiendo la muestra en una disolución de antioxidante. El medio se calienta hasta una temperatura que varía de temperatura ambiente a una temperatura por debajo del punto de fusión del material. El período de contacto varía de al menos 1 minuto a varias semanas y la duración depende de la temperatura del medio.

La expresión "no oxidante" se refiere a un estado del material polimérico que presenta un índice de oxidación (A.U.) de menos que 0,5 tras el envejecimiento de los materiales poliméricos durante 5 semanas al aire a 80 °C en un

horno. De este modo, de manera general, un material polimérico reticulado no oxidante muestra un índice de oxidación (A.U.) de menos que 0,5 tras el período de envejecimiento.

5 El término "superficie" de un material polimérico se refiere de manera general a la región exterior del material que presenta un espesor de 1,0  $\mu\text{m}$  a 2 cm, preferentemente de 1 mm a 5 mm, más preferentemente de 2 mm de un material polimérico o de una muestra polimérica o de un dispositivo médico que comprende un material polimérico.

10 El término "volumen" de un material polimérico se refiere de manera general a una región interior del material que presenta un espesor de 1,0  $\mu\text{m}$  a 2 cm, preferentemente de 1,0 mm a 5 mm, más preferentemente de 2 mm, desde la superficie del material polimérico hasta el centro del material polimérico. No obstante, el volumen pueden incluir lados escogidos o caras del material polimérico que incluyen cualquier superficie escogida, que se puede poner en contacto con una concentración más elevada de antioxidante.

15 Aunque los términos "superficie" y "volumen" de un material polimérico de manera general se refieren a las regiones exteriores y las regiones interiores, respectivamente, generalmente no existe frontera discreta entre las dos regiones. En lugar de ello, las regiones con más como una transición de tipo gradiente. Esto puede variar basándose en el tamaño y en la forma del objeto y la resina usados.

20 El término "impurificación" se refiere a un proceso general bien conocido en la técnica (véase por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6.448.315 y 5.827.904). En general, se refiere a la incorporación de un "agente de impurificación" aditivo al material polimérico en cantidades menores que 50 %. A este respecto, de manera general, la impurificación se refiere a poner en contacto un material polimérico con un antioxidante bajo determinadas condiciones, como se explica en el presente documento, por ejemplo, impurificación de UNMWPE con un antioxidante en condiciones supercríticas.

25 En determinadas realizaciones de la presente invención en las que la impurificación del antioxidante se lleva a cabo a una temperatura por encima del punto de fusión del material polimérico, el material polimérico impurificado con el antioxidante se calienta de manera adicional por encima de la fusión o se atempera para eliminar los radicales libres residuales tras la irradiación. La irradiación en masa fundida del material polimérico en presencia del antioxidante, tal como vitamina E, puede modificar la distribución de la concentración de vitamina E y también puede modificar las propiedades mecánicas del material polimérico. Estos cambios pueden estar inducidos por medio de cambios en la cristalinidad y/o por medio del efecto de plastificado de la vitamina E a determinadas concentraciones.

30 De acuerdo con una realización, la superficie del material polimérico se pone en contacto con poco o con nada de antioxidante y el volumen del material polimérico se pone en contacto con una concentración más elevada de antioxidante.

35 De acuerdo con otras realización, la superficie del material polimérico no se pone en contacto con antioxidante y el volumen del material polimérico se pone en contacto con una concentración más elevada de antioxidante.

40 De acuerdo con una realización, el volumen del material polimérico se pone en contacto con poco o con nada de antioxidante y la superficie del material polimérico se pone en contacto con una concentración más elevada de antioxidante.

45 De acuerdo con otra realización, el volumen del material polimérico no se pone en contacto con antioxidante y la superficie del material polimérico se pone en contacto con una concentración más elevada de antioxidante.

50 De acuerdo con otra realización, la superficie del material polimérico y el volumen del material polimérico se ponen en contacto con la misma concentración de antioxidante.

55 De acuerdo con una realización, la superficie del material polimérico puede contener de 0 % en peso a 50 % en peso de antioxidante, preferentemente de 0,001 % en peso a 10 % en peso, preferentemente entre 0,01 % en peso a 0,5 % en peso, más preferentemente 0,2 % en peso. De acuerdo con otra realización, el volumen del material polimérico puede contener de 0 % en peso a 50 % en peso, preferentemente de 0,2 % en peso a 1 % en peso, preferentemente 0,5 % en peso.

De acuerdo con otra realización, la superficie del material polimérico y el volumen del material polimérico contienen la misma concentración de antioxidante.

60 De manera más específica, el material polimérico consolidado se puede impurificar con un antioxidante sumergiendo el material en una disolución de antioxidante. Esto permite que el antioxidante se difunda hacia el interior del polímero. Por ejemplo, el material se puede sumergir en 100 % de antioxidante. El material también se puede sumergir en una disolución de antioxidante en la que el disolvente de vehículo se puede usar para diluir la concentración de antioxidante. Con el fin de aumentar la profundidad o la difusión del antioxidante, se puede impurificar el material durante duraciones más prolongadas, a temperaturas más elevadas, a presiones más elevadas y/o en presencia de un fluido supercrítico.

Se puede difundir el antioxidante hasta una profundidad de aproximadamente 5 mm o más desde la superficie, por ejemplo, hasta una profundidad de 3-5 mm, 1-3 mm o hasta cualquier profundidad alrededor o entre las mismas.

5 El proceso de impurificación puede implicar sumergir el material polimérico, el implante médico o el dispositivo en un antioxidante, tal como vitamina E, durante media hora a varios días, preferentemente de aproximadamente una hora a 24 horas, más preferentemente durante una hora a 16 horas. El antioxidante puede estar a temperatura ambiente o se puede calentar hasta 137 °C y la impurificación se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta 137 °C. Preferentemente, la disolución de antioxidante se calienta hasta una temperatura entre 100 °C y 135 °C o entre 110 °C y 130 °C, y la impurificación se lleva a cabo a una temperatura entre 100 °C y 135 °C  
10 o entre 110 °C y 130 °C. Más preferentemente, la disolución de antioxidante se calienta hasta aproximadamente 120 °C y la impurificación se lleva a cabo a 120 °C.

15 La impurificación con  $\alpha$ -tocoferol a través de difusión a una temperatura por encima del punto de fusión del polietileno irradiado (por ejemplo, a una temperatura por encima de 137 °C) se puede llevar a cabo a presión reducida, a presión ambiental, presión elevada y/o en una cámara sellada, durante 0,1 horas hasta varios días, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas o más, más preferentemente durante 1 hora a 5 horas. El antioxidante puede estar a una temperatura de 137 °C a 400 °C, más preferentemente de 137 °C a 200 °C, más preferentemente de 137 °C a 160 °C.

20 Las etapas de impurificación y/o irradiación pueden estar seguidas de una etapa adicional de "homogeneización", que se refiere a una etapa de calentamiento al aire en un medio anóxico para mejorar la uniformidad espacial de la concentración de antioxidante en el interior del material polimérico, implante médico o dispositivo. La homogeneización también se puede llevar a cabo antes y/o después de la etapa de irradiación. El calentamiento se puede llevar a cabo por encima o por debajo de o en el punto de fusión máximo. El material polimérico mezclado o impurificado con el antioxidante se puede homogeneizar a una temperatura por debajo o por encima del punto de fusión máximo del material polimérico durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, el material polimérico mezclado o impurificado se puede homogeneizar durante aproximadamente una hora a varios días de temperatura ambiente a 400 °C. Preferentemente, la homogeneización se lleva a cabo a una temperatura de 90 °C a 180 °C, más preferentemente de 100 °C a 137 °C, más preferentemente de 120 °C a 135 °C, del modo más preferido de 130 °C.  
25 Preferentemente, la homogeneización se lleva a cabo durante aproximadamente una hora a varios días a dos semanas o más, más preferentemente la homogeneización se lleva a cabo a 130 °C durante 36 horas o a 120 °C durante 24 horas. El material polimérico, implante médico o dispositivo se mantiene en una atmósfera inerte (nitrógeno, argón y/o similar), a vacío, o en aire durante el proceso de homogeneización. La homogeneización también se puede llevar a cabo en una cámara con fluidos supercríticos tales como dióxido de carbono o similares.  
30 La presión del fluido supercrítico puede ser de 6894,76 kPa a 20684,27 kPa o más, más preferentemente de 10342,13 kPa. También se sabe que la presurización aumenta el punto de fusión de UHMWPE. Se puede usar una temperatura mayor que 137 °C para la homogeneización por debajo del punto de fusión si la presión aplicada aumenta el punto de fusión de UHMWPE.

40 Se mantiene el material polimérico, implante médico o dispositivo en una atmósfera inerte (nitrógeno, argón y/o similar) a vacío, o al aire durante el proceso de homogeneización. La homogeneización también se puede llevar a cabo en una cámara con fluidos supercríticos tales como dióxido de carbono o similares. La presión del fluido supercrítico puede ser de 6894,76 a 20684,27 kPa o más, más preferentemente de 10342,13 kPa. La homogeneización se puede llevar a cabo antes y/o después y/o durante la difusión del antioxidante.  
45

Los términos "extracción" o "elución" de antioxidante a partir del material polimérico consolidado que contiene antioxidante se refieren a la eliminación completa o parcial del antioxidante, por ejemplo, vitamina E, a partir del material polimérico consolidado por medio de varios procesos descritos en el presente documento. Por ejemplo, la extracción o elución del antioxidante se puede hacer con un disolvente compatible que disuelva el antioxidante presente en el material polimérico consolidado. Dichos disolventes incluyen, pero no se encuentran limitados a, un disolvente hidrófobo, tal como hexano, heptano o una alcano de cadena más larga; un alcohol tal como etanol, cualquier miembro de la familia de propanol o butanol o un alcohol de cadena más larga; o una disolución acuosa en la que un antioxidante, tal como vitamina E, es soluble. Dicho disolvente se puede preparar usando un agente emulsionante tal como Tween 80 o etanol. De manera general, la extracción o elución del antioxidante a partir del material polimérico consolidado que contiene antioxidante se hace antes de la colocación y/o implante del material polimérico, o el implante médico que comprende el material polimérico consolidado que contiene antioxidante, en el cuerpo.  
50  
55

60 La extracción de  $\alpha$ -tocoferol del polietileno a una temperatura por debajo del punto de fusión del polietileno se puede conseguir colocando el polietileno en una cámara abierta o en una cámara sellada. Se puede añadir un disolvente o una disolución acuosa con el fin de extraer el  $\alpha$ -tocoferol del polietileno. Posteriormente se coloca la cámara por debajo del punto de fusión del polietileno, preferentemente entre aproximadamente temperatura ambiente hasta cerca del punto de fusión, más preferentemente de 100 °C a 137 °C, más preferentemente de aproximadamente 120 °C, o más preferentemente 130 °C. Si se usa la cámara escalada, habrá un aumento de presión durante el calentamiento. Debido a que el polietileno es reticulado, únicamente se funden las regiones cristalinas. Las reticulaciones químicas entre las cadenas permanecen intactas y permiten que el polietileno mantenga su forma a lo  
65

largo del proceso a pesar de sobrepasar su temperatura de fusión. El aumento de la presión aumenta la temperatura de fusión del material polimérico. En este caso, la homogeneización por debajo de fusión se lleva a cabo a una presión por encima de 137 °C, por ejemplo a 145 °C.

5 La extracción de  $\alpha$ -tocoferol de polietileno a una temperatura por encima de la temperatura de fusión del polietileno se puede conseguir colocando el polietileno en una cámara abierta o en una cámara sellada. Se puede añadir un disolvente o una disolución acuosa con el fin de extraer  $\alpha$ -tocoferol del polietileno. Posteriormente, se calienta la cámara por encima del punto de fusión del polietileno, preferentemente entre 137 °C y 400 °C, más preferentemente de 137 °C a 200 °C, más preferentemente 137 °C, o más preferentemente 160 °C. Si se usa una cámara sellada, se  
10 producirá un aumento de la presión durante el calentamiento. Debido a que el polietileno se reticula, únicamente se produce la fusión de las regiones cristalinas. Las reticulaciones químicas entre las cadenas permanecen intactas y permiten que el polietileno mantenga su forma a lo largo de todo el proceso a pesar de sobrepasar su temperatura de fusión. Debido a que los cristales poseen impedimento frente a la difusión de  $\alpha$ -tocoferol en polietileno, el aumento de la temperatura por encima del punto de fusión aumenta la tasa de extracción de  $\alpha$ -tocoferol. El aumento  
15 de la presión aumenta la temperatura de fusión del material polimérico.

La expresión "agente plastificante" se refiere a lo que se conoce en la técnica, un material con un peso molecular menor que el polímero de base, por ejemplo vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) en polietileno no irradiado o de peso molecular ultra-elevado reticulado o polietileno de peso molecular bajo en polietileno de peso molecular elevado, en ambos  
20 casos siendo el polímero de base polietileno de peso molecular ultra-elevado. Típicamente, se añade el agente plastificante al polímero de base en menos que 20 % en peso. Generalmente, el agente plastificante aumenta la flexibilidad y suaviza el material polimérico.

El término "plastificado" o "plastificante" se refiere a propiedades que un agente plastificante confiere al material polimérico con el cual se ha producido el contacto. Estas propiedades pueden incluir, pero sin limitarse a, un  
25 estiramiento mayor hasta rotura, menor tenacidad y mayor ductilidad.

A continuación, se describe más la invención por medio de los siguientes ejemplos, que no limitan la invención en modo alguno.  
30

### Ejemplos

**Vitamina E:** se usó vitamina E (Across™ D- $\alpha$ -tocoferol 99 %, Fisher Brand) en los experimentos descritos en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario. La vitamina E usada es de color amarillo muy claro y  
35 es un fluido viscoso a temperatura ambiente. Su punto de fusión es 2-3 °C.

### Ejemplo de Referencia 1. DCM de discos de UNHWPE que contienen regiones ricas en $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en $\alpha$ -tocoferol

40 Se sometieron a moldeo por compresión directa (DCM) dos piezas con forma de disco de UHMWPE de 6,35 cm de diámetro. Una pieza presentó un espesor de 3,81 cm. Se produjo la pieza de 3,81 cm de espesor usando un ciclo de moldeo estándar en el que se llenó la mitad inferior del molde con polvo de GUR 1050 que contenía 0,5 % en peso de  $\alpha$ -tocoferol y la mitad superior con polvo de GUR 1050 virgen. Se produjo el disco de 3,81 cm de espesor usando un ciclo de moldeo modificado, en el que se llenó la mitad inferior del molde con polvo de GUR 1050 que  
45 contenía 0,5 % en peso de  $\alpha$ -tocoferol y se sometió a compresión a temperatura ambiente bajo presión de 8411,60 kPa. Tras liberar la presión, se llenó la mitad superior del molde con polvo de GUR 1050 virgen seguido de un ciclo de DCM estándar. La Figura 3A muestra un dibujo del disco de 3,81 cm de espesor.

Se sometió a microtomizado una película fina a través de la muestra a partir de ambos discos para el análisis de FTIR del Índice de vitamina E (VEI) en función de la profundidad en el interior de la muestra. Posteriormente, se analizó el corte transversal fino usando un microscopio de infrarrojos. Se recogieron los espectros infrarrojos como  
50 función de la profundidad a partir de uno de los bordes que coincidieron con la superficie libre de la muestra. La absorbancia entre 1226 y 1295  $\text{cm}^{-1}$  es característica de  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) y el polietileno no absorbe cerca de estas frecuencias. Para polietileno, el número de onda de 1895  $\text{cm}^{-1}$  para el modo de balanceo de  $\text{CH}_2$  es una elección típica como referencia interna. El valor normalizado, que es la proporción de las absorbancias integradas de 1260  $\text{cm}^{-1}$  y 1895  $\text{cm}^{-1}$  es un índice que proporciona una medición relativa de la composición de  $\alpha$ -tocoferol en el polietileno y se denomina índice de vitamina E.  
55

La Figura 3B muestra una representación de VEI en función de la profundidad (medido a través del espesor del disco). Para ambas muestras, los datos muestran una transición lineal suave desde un VEI constante ( $\approx 0,12$ ) a la izquierda de la representación hasta un valor de VEI de cero a la derecha de la representación. La distancia a la cual se produce la transición de VEI hasta cero es de aproximadamente 3 mm, que es relativamente pequeña e indica que se pueden moldear las partes con regiones ricas en  $\alpha$ -tocoferol y regiones pobres en  $\alpha$ -tocoferol usando un ciclo de DCM estándar sin sangrado excesivo de  $\alpha$ -tocoferol desde las regiones mezcladas hasta las regiones vírgenes.  
60

65

Se sometieron los discos a una serie de etapas de procesado, que incluyeron:

1. Irradiación por medio de haz de electrones a una dosificación de 100 kGy;
  - 5 2. Atemperado (disco de 3,81 cm) o impurificación/homogeneización (disco de 2,54 cm) para infundir regiones de polietileno virgen con  $\alpha$ -tocoferol; y
  3. Envejecimiento acelerado durante 2 semanas en oxígeno a una presión de 5 atm (ASTM F2003-02).
- 10 Tras el envejecimiento, se sometieron las muestras a un ensayo de desgaste de patilla sobre disco, correspondiendo la superficie de articulación de la patilla al lado de polietileno inicialmente virgen del disco.

En la Figura 4A, se muestra el Índice de Vitamina E (VEI) para el disco de 3,81 cm de espesor en varias etapas de procesado. El efecto de irradiación a 100 kGy es reducir de manera significativa el Índice de Vitamina E medido en la región con  $\alpha$ -tocoferol, desde un valor de 0,11-0,12 antes de la irradiación hasta un valor de aproximadamente 0,04 después de la irradiación. El sometimiento de la muestra a una etapa de atemperado, en el que se calentó la muestra hasta 130 °C bajo argón y se mantuvo durante 62 horas, no condujo a una penetración importante de  $\alpha$ -tocoferol en el interior de la región de polietileno virgen. Esto indica que la irradiación puede facilitar la unión de  $\alpha$ -tocoferol con las cadenas de UHMWPE, deteniendo de este modo la difusión de  $\alpha$ -tocoferol en la presente muestra.

15 En la Figura 4B, se representa los datos de VEI para el disco de 2,54 cm de espesor, que se sometió a irradiación, seguido de impurificación en  $\alpha$ -tocoferol a 120 °C durante 3 horas y homogeneización a 130 °C durante 36 horas. Los datos de VEI muestran que el  $\alpha$ -tocoferol difundió hacia el interior de la muestra desde ambos lados, y el lado que ya contenía  $\alpha$ -tocoferol presenta valores de VEI más elevados tras la impurificación. Existe una penetración completa de la parte de  $\alpha$ -tocoferol tras esta impurificación relativamente corta y ciclo de homogeneización. (A modo de comparación, la penetración completa de un disco inicialmente virgen de UHMWPE requeriría aproximadamente 200 horas de homogeneización). El efecto de envejecimiento, en este caso, consiste en reducir de manera considerable los valores del índice de Vitamina E a lo largo de toda la muestra.

Con el fin de determinar el alcance de la oxidación en las muestras, se utilizó un protocolo de cálculo modificado, que se ilustra en la Figura 5. Existen tres espectros de FTIR representados en la Figura 5: uno muestra un espectro típico de una muestra de UHMWPE no envejecida, uno ilustra una muestra de UHMWPE envejecida que no contiene  $\alpha$ -tocoferol y finalmente uno ilustra una muestra envejecida que contiene una cantidad importante de  $\alpha$ -tocoferol. El efecto de oxidación del espectro de FTIR de UHMWPE en ausencia de  $\alpha$ -tocoferol se manifiesta en forma de pico ancho en el número de longitud de onda de  $1680\text{ cm}^{-1}$  -  $1780\text{ cm}^{-1}$  (debido a la formación de grupos carbonilo de las cadenas de UHMWPE). En la muestra no envejecida, no se observan picos dentro de este intervalo de número de onda, lo que indica que no se produce oxidación medible. En la muestra envejecida que no contiene  $\alpha$ -tocoferol, se observa un pico ancho dentro del intervalo de  $1680\text{ cm}^{-1}$  -  $1780\text{ cm}^{-1}$ . El espectro para la muestra de UHMWPE que contiene  $\alpha$ -tocoferol presenta un pico adicional a  $1680\text{ cm}^{-1}$ , que se debe a la formación de la versión de quinona de  $\alpha$ -tocoferol (como se muestra en la Figura 5). El menor número de onda asociado con la quinona se debe a la naturaleza conjugada de sus grupos carbonilo. Se determinó el valor de índice de oxidación de UHMWPE era la región integrada entre  $1705\text{ cm}^{-1}$  -  $1780\text{ cm}^{-1}$ , evitando de este modo el pico de quinona. Se calculó un parámetro adicional, referido en el presente documento como Índice de Quinona de Vitamina E (VEQI), que fue la región integrada entre  $1660\text{ cm}^{-1}$  -  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

En la Figura 6, se representan los valores del índice de oxidación (OI) de UHMWPE, el Índice de Vitamina E (VEI) y el Índice de Quinona de Vitamina E (VEQI) por un lado para la muestra atemperada de 3,81 cm tras el envejecimiento (véase Figura 6A) como para la muestra impurificada de 2,54 cm tras el envejecimiento (véase la Figura 6B). En la Figura 6A, los valores de VEI, como se ha mostrado anteriormente, son relativamente constante para los primeros 15 mm, seguido de una caída gradual hasta cero y la posterior región de UHMWPE virgen. el efecto de envejecimiento acelerado de OI parece resultar insignificante. En la región que contiene  $\alpha$ -tocoferol de la muestra, los valores de OI son relativamente constantes, se encuentran centrados alrededor de un valor de  $\approx 0,03$ . Únicamente en el borde la muestra que no contiene  $\alpha$ -tocoferol (19-22 mm) existe una tendencia en OI. Esta es la parte de la muestra que no contiene  $\alpha$ -tocoferol, por lo que un aumento de OI no resulta sorprendente, no obstante no es grande. Con respecto a los valores de VEQI, todos los valores son muy pequeños ( $\leq 0,01$ ), no obstante hay una tendencia desde un valor elevado, ligeramente positivo en la zona que contiene  $\alpha$ -tocoferol, hasta un valor ligeramente negativo en la zona sin  $\alpha$ -tocoferol. De este modo, parece que existe conversión de  $\alpha$ -tocoferol en su quinona con una tasa relativamente pequeña durante el proceso de envejecimiento.

En la Figura 6B, los valores QEI muestran una correlación más importante con los valores VEI. En particular, en la zona en la que los valores de VEI son los más elevados, cercas de las superficies, los valores de VEQI también son los más elevados, lo que indica una conversión mayor en quinona a partir de  $\alpha$ -tocoferol con concentraciones mayores de  $\alpha$ -tocoferol. Los valores de OI no muestran una tendencia significativa; existe una tendencia ligeramente más elevada hacia el lado derecho de la representación, en el que la región de UHMWPE virgen fue inicialmente, pero sobre todo son pequeños, mucho más como el valor de la Figura 6A para la muestra atemperada. Quizás el

resultado más importante es que la oxidación de UHMWPE no tiene lugar en las regiones que contienen  $\alpha$ -tocoferol, incluso después del envejecimiento acelerado.

- 5 En la Figura 7, se representan los espectros de FTIR para la muestra atemperada de 3,81 cm tras el envejecimiento para mostrar el tamaño del pico de quinona como función de la profundidad. Se puede observar una tendencia monotónica en el tamaño de pico, a medida que aumenta la distancia en el interior de la muestra. También resulta evidente que el pico de oxidación típico para UHMWPE ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ) no es importante, lo que muestra de manera definitiva la eficacia de la estabilización de UHMWPE con  $\alpha$ -tocoferol.
- 10 La Tabla 1 muestra los datos de ensayo de patilla sobre disco para patillas envejecidas tras 0,5 millones de ciclos. Se muestran los datos para la muestra atemperada a  $130\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la muestra que impurificada y homogeneizada. También se muestra una muestra adicional, que se atemperó a  $145\text{ }^{\circ}\text{C}$ , seguido de envejecimiento. Sobre todo, las tasas de desgaste son relativamente similares, con los valores cerca de una pérdida de peso de  $2\text{ mg/MC}$ . Estos valores son comparables con los que se observan en UHMWPE altamente reticulado sin  $\alpha$ -tocoferol (S.M. Kurtz; O.K. Muratoglu; M. Evans; A.A. Eddiin, "Advances in the processing, sterilization and cross-linking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty". Biomaterials, 20 (1999) 1659-1688).

<b>Tabla 1. Datos de ensayo de patilla sobre disco tras 0,5 millones de ciclos</b>		
<b>Etapas de procesado</b>	<b>Pérdida de peso</b>	<b>Tasad de desgaste proyectado</b>
Atemperado a $130\text{ }^{\circ}\text{C}$	-0,80 mg	-1,60 mg/MC
Impurificado y homogeneizado	-0,90 mg	-1,80 mg/MC
Atemperado de fusión a $145\text{ }^{\circ}\text{C}$	-1,03 mg	-2,06 mg/MC

#### 20 **Ejemplo de Referencia 2. DCM de Componente Acetabular con Superficie Portante Resistente al Desgaste Interior Tenaz.**

Se usa una cubierta acetabular de metal poroso tal como tántalo, titanio u otro, o un metal no poroso. Se consolida parcial o totalmente polvo de UHMWPE GUR 1050 mezclado  $\alpha$ -tocoferol para dar lugar a una cubierta de metal. La difusión de UHMWPE en el interior del metal es auto-limitante. También se usan otras resinas de UHMWPE tal como GUR 1020. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en la mezcla de polvo se encuentra entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 20 % en peso, preferentemente entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferentemente de aproximadamente 0,3 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso, o preferentemente de aproximadamente 1 % en peso. El punzón usado para introducir el polvo mezclado en el interior del componente de metal es suficientemente grande para permitir la adición de polvo adicional en un segundo proceso de consolidación, durante el cual se añade polvo virgen de GUR 1050 o GUR1050 con una cantidad baja de vitamina E sobre la capa de GUR 1050 mezclada ya en la cubierta. Posteriormente, se lleva a cabo el segundo proceso de consolidación usando un punzón que es más pequeño que el tamaño de la copa final del componente. El tiempo de consolidación y el espesor de la capa de UHMWPE virgen se controlan de manera que el espesor de la capa virgen se encuentre entre aproximadamente 0,1 mm y 10 mm, preferentemente 1 mm, preferentemente 2 mm, preferentemente 3 mm o preferentemente 5 mm o preferentemente más que 10 mm.

Se irradia el componente completamente consolidado usando radiación ionizante tal como rayos gamma, haz de electrones o rayos-x a una nivel de dosificación entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.000 kGy, preferentemente de 25 a 200 kGy, preferentemente de 50 a 150 kGy, preferentemente de 65 kGy, preferentemente 85 kGy o preferentemente 100 kGy. A continuación, se impurifica el componente acetabular irradiado con  $\alpha$ -tocoferol colocando el componente en un baño de  $\alpha$ -tocoferol a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante un cantidad de tiempo dada, seguido de una etapa de homogeneización bajo gas inerte a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante un cantidad de tiempo dada. La Tabla 2 es una lista de los tiempos preferidos de impurificación y homogeneización para escoger los espesores de capa de UHMWPE virgen impurificada y homogeneizada a  $T = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A temperaturas más elevadas los tiempos de impurificación son más reducidos y los tiempos de homogeneización también son más reducidos. Si se desea disponer de más  $\alpha$ -tocoferol en el polietileno, los tiempos de impurificación y homogeneización son más largos.

Tras la impurificación/homogeneización, el UHMWPE se somete a maquinizado hasta su etapa final. El maquinizado se lleva a cabo de tal manera que el espesor de la capa de UHMWPE reticulado y resistente al desgaste en la superficie de copa acetabular sea de al menos 0,1 mm, al menos 0,2 mm, al menos 1 mm, al menos 2 mm, o al menos 5 mm. El espesor de la capa de volumen, tenaz y no reticulada es de al menos 0,5 mm, al menos 1 mm, al menos 2 mm, al menos 5 mm, al menos 10 mm o al menos 15 mm.

Posteriormente, se envasa el componente final bajo gas inerte o a vacío y se somete a esterilización. La esterilización se lleva a cabo usando radiación ionizante tal como radiación gamma, haz de electrones o rayos-x a un nivel de dosificación entre 1 y 1000 kGy, preferentemente de 10 a 200 kGy, preferentemente de 25 kGy, preferentemente de 40 kGy, o preferentemente de 50 kGy. De manera alternativa, el implante se envasa con un envase permeable a gases y se esteriliza usando un gas tal como óxido de etileno o plasma de gas.

60

<b>Tabla 2. Tiempos de impurificación y homogeneización para diferente espesor de capa de UHMPE virgen (para la impurificación y la homogeneización llevadas a cabo a 120 °C)</b>		
<b>Espesor de capa virgen (mm)</b>	<b>Tiempo de impurificación (h)</b>	<b>Tiempo de homogeneización (h)</b>
1	0,17	4
3	0,33	9
6	2,5	40
9	3	45

### **Ejemplo 3. DCM de Componente Tibial con Superficie Portante Resistente al Desgaste e Interior Tenaz.**

Se usa una placa de base tibial preparada a partir de un metal poroso tal como tántalo, titanio u otro, o una metal no poroso. Se consolida parcial o totalmente polvo de UHMWPE GUR 1050 mezclado  $\alpha$ -tocoferol sobre la placa de base. La difusión de UHMWPE en el interior del metal poroso es auto-limitante. También se usan otras resinas de UHMWPE tal como GUR 1020. La concentración de  $\alpha$ -tocoferol en la mezcla de polvo se encuentra entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 20 % en peso, preferentemente entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,3 % en peso, preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso, o preferentemente de aproximadamente 1 % en peso. Posteriormente se añade polvo de GUR 1050 virgen o polvo de GUR 1050 mezclado con una cantidad baja de vitamina E sobre la capa de GUR 1050 mezclada ya presente en la cubierta. Posteriormente, se lleva a cabo el segundo proceso de consolidación para producir un capa de UHMWPE total que es más grande que el espesor de UHMWPE final del componente acabado. El tiempo de consolidación y el espesor de la capa de UHMWPE virgen se controlan de manera que el espesor de la capa virgen se encuentre entre aproximadamente 0,1 mm y 10 mm, preferentemente 1 mm, preferentemente 2 mm, preferentemente 3 mm o preferentemente 5 mm o preferentemente más que 10 mm.

Se irradia el componente completamente consolidado usando radiación ionizante tal como rayos gamma, haz de electrones o rayos-x a una nivel de dosificación entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.000 kGy, preferentemente de 25 a 200 kGy, preferentemente de 50 a 150 kGy, preferentemente 65 kGy, preferentemente 85 kGy o preferentemente 100 kGy. A continuación, se impurifica el componente tibial irradiado con  $\alpha$ -tocoferol colocando el componente en un baño de  $\alpha$ -tocoferol a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante un cantidad de tiempo dada, seguido de una etapa de homogeneización bajo gas inerte a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante un cantidad de tiempo dada. La Tabla 1 es una lista de los tiempos preferidos de impurificación y homogeneización para escoger los espesores de capa de UHMWPE virgen impurificada y homogeneizada a T = 120 °C. A temperaturas más elevadas los tiempos de impurificación son más reducidos y los tiempos de homogeneización también son más reducidos. Si se desea disponer de más  $\alpha$ -tocoferol en el polietileno, los tiempos de impurificación y homogeneización son más largos.

Tras la impurificación/homogeneización, el UHMWPE se somete a maquinizado hasta su etapa final. El maquinizado se lleva a cabo de tal manera que el espesor de la capa de UHMWPE reticulado y resistente al desgaste en la superficie articular del componente tibial sea de al menos 0,1 mm, al menos 0,2 mm, al menos 1 mm, al menos 2 mm, o al menos 5 mm. El espesor de la capa de volumen, tenaz y no reticulada es de al menos 0,5 mm, al menos 1 mm, al menos 2 mm, al menos 5 mm, al menos 10 mm, al menos 15 mm o al menos 25 mm.

Posteriormente, se envasa el componente terminado bajo gas inerte o a vacío y se somete a esterilización. La esterilización se lleva a cabo usando radiación ionizante tal como radiación gamma, haz de electrones o rayos-x a un nivel de dosificación entre 1 y 1000 kGy, preferentemente de 10 a 200 kGy, preferentemente de 25 kGy, preferentemente de 40 kGy, o preferentemente de 50 kGy. De manera alternativa, el implante se envasa con un envase permeable a gases y se esteriliza usando un gas tal como óxido de etileno o plasma de gas.

### **Ejemplo de Referencia 4. Consolidación de UHMWPE/vitamina E en un medio anóxico.**

Se disuelve  $\alpha$ -tocoferol en etanol para crear una disolución. Se desgasifica resina de polietileno GUR1050 bien a vacío o bien se mantiene en un medio anóxico para eliminar sustancialmente el oxígeno disuelto. Posteriormente, se mezcla en seco la disolución de  $\alpha$ -tocoferol-etanol con resina de polietileno de GUR1050. Se preparan dos lotes, uno con GUR1050 desgasificado y el otro con resina de polietileno de GUR1050 tal y como se recibió. Posteriormente, se consolidaron las mezclas homogeneizadas en seco sobre una prensa de mesa de laboratorio Carver. La consolidación se lleva a cabo en un medio anóxico para minimizar la decoloración del material de reserva consolidado.

### **Ejemplo de Referencia 5. Densidad de reticulación de UHMWPE mezclado e irradiado (2003).**

Se mezcló polvo de GUR1050 con  $\alpha$ -tocoferol y se consolidó. Se usó polvo de UHMWPE GUR 1050 consolidado (consolidado sin  $\alpha$ -tocoferol) en forma de material (control) virgen. Las concentraciones con las cuales se incorporó  $\alpha$ -tocoferol a UHMWPE fueron de 0,02, 0,05, 0,1 0,3 y 1,0 % en peso. En primer lugar se prepararon las muestras con 5 % de consistencia, después de lo cual se diluyeron hasta sus respectivas concentraciones mediante la adición de polvo de UHMWPE. Se envasaron los bloques moldeados que contenían 0,1, 0,3 y 1,0 % en peso a vacío y se irradiaron- $\gamma$  a 25, 65, 100, 150 y 200 kGy y se envasaron los bloques moldeados que contenían 0,02 y 0,05 % en

peso y se irradiaron- $\gamma$  hasta 150 y 200 kGy.

Se llevaron a cabo las mediciones de densidad de reticulación con un analizador termo-mecánico (TMA) (DMA 7e, Perkin Elmer, Wellesley, MA). Se sometieron secciones finas a maquinizado de UHMWPE irradiado y mezclado con  $\alpha$ -tocoferol y virgen (espesores de 3,2 mm). Se fundieron estas secciones finas a 170 °C, bajo nitrógeno fluyente para eliminar las tensiones residuales del proceso de consolidación que podrían dar como resultado un hinchamiento adicional. Se cortaron secciones pequeñas con una cuchilla de afeitar a partir de las secciones finas para el análisis (aproximadamente 3 mm por 3 mm). Se colocaron estas piezas pequeñas en una sonda de cuarzo del TMA y se registró la altura inicial de la muestra. Posteriormente, se sumergió la sonda en xileno, que posteriormente se calentó hasta 130 °C y se mantuvo durante aproximadamente 100 minutos. Las muestras de UHMWPE se hincharon en xileno caliente hasta que se alcanzó el equilibrio. Se registró el peso final. Se calculó la densidad de reticulación de las mezclas como se ha descrito previamente (véase Muratoglu et al., Unified Wear Model for Highly Crosslinked Ultra-High Molecular Weight Polyethylenes (UHMWPE). *Biomaterials*, 1999, 20(16): p. 1463-1470) y se presentaron en forma de mol/m<sup>3</sup>.

La Figura 8 muestra la densidad de reticulación de estos UHMWPE virgen y mezclado y posteriormente irradiado. Estos resultados muestran claramente que las concentraciones crecientes de vitamina E disminuyen la reticulación de UHMWPE cuando se encuentran presentes durante la irradiación. También se muestra que a 0,05 % en peso, la presencia de vitamina E no afecta de forma significativa a la reticulación a 150 y 200 kGy en comparación de UHMWPE virgen ( $p = 0,6$  y  $0,3$ , respectivamente). Debido a que la tasa de desgaste depende de la densidad de reticulación, cabría esperar que la tasa de desgaste del presente UHMWPE sea similar a la de UHMWPE virgen e irradiado.

#### **Ejemplo de Referencia 6. Tasa de desgaste de UHMWPE mezclado e irradiado.**

Se mezcló polvo de GUR 1050 con  $\alpha$ -tocoferol y se consolidó. Se usó polvo de UHMWPE GUR 1050 consolidado (consolidado con  $\alpha$ -tocoferol) como material virgen (control). Las concentraciones con las cuales se incorporó  $\alpha$ -tocoferol a UHMWPE fueron 0,1 y 3,0 % en peso. En primer lugar se prepararon las muestras con 5 % de consistencia, después de lo cual se diluyeron hasta sus respectivas concentraciones mediante la adición de polvo de UHMWPE. Se envasaron los bloques moldeados y se irradiaron- $\gamma$  a 100 kGy.

Se usaron muestras cilíndricas (9 mm de diámetro y 13 mm de longitud) de cada uno de los tres bloques irradiados (virgen, 0,1 % y 0,3 % en peso) para el ensayo de desgaste POD. Se sometieron estas patillas a envejecimiento acelerado a 80 °C al aire durante 5 semanas y se sometieron a ensayo en un dispositivo de ensayo POD bidireccional a una frecuencia de 2 Hz durante 2 millones de ciclos con evaluación gravimétrica de desgaste cada 0,5 millones de ciclos. Se usó suero bovino no diluido como lubricante con azida de sodio de 0,3 % como agente antibacteriano y EDTA 1 mM como agente quelante. Se determinó la tasa de desgaste por medio de regresión lineal del cambio de peso de cada patilla con respecto al número de ciclos de 0,5 a 2 millones de ciclos.

Las tasas de desgaste de la patilla sobre el disco (POD) de UHMWPE irradiado y mezclado de 0,1 y 0,3 % en peso fueron mayores que las tasas de desgaste publicadas para UHMWPE fundido e irradiado con 100 kGy (véase Muratoglu et al., Effect of Radiation, Heat, and Aging of In Vitro Wear Resistance of Polyethylene. *Clinical Orthopaedics & Related Research*, 2003, 417; p 253-262). Las tasas in vitro obtenidas para el ensayo de POD para UHMWPE irradiado con 100 kGy y mezclado con  $\alpha$ -tocoferol 0,1 y 0,3 % en peso tras el envejecimiento acelerado fueron de  $2,10 \pm 0,17$  y  $5,01 \pm 0,76$  mg/millón de ciclos (MC), respectivamente. La tasa de desgaste para el UHMWPE mezclado de 0,3 % en peso fue mayor que la de UHMWPE mezclado de 0,1 % en peso ( $p = 0,018$ ).

#### **Ejemplo de Referencia 7. Propiedades mecánicas de UHMWPE mezclado e irradiado como función de la concentración de vitamina E y la dosificación de radiación.**

Se mezcló polvo de GUR 1050 con  $\alpha$ -tocoferol y se consolidó. Se usó polvo de UHMWPE GUR 1050 consolidado (consolidado con  $\alpha$ -tocoferol) como material virgen (control). Las concentraciones con las cuales se incorporó  $\alpha$ -tocoferol a UHMWPE fueron 0,02, 0,05, 0,1, 0,3 y 1,0 % en peso. En primer lugar se prepararon las muestras con 5 % de consistencia, después de lo cual se diluyeron hasta sus respectivas concentraciones mediante la adición de polvo de UHMWPE. Los bloques moldeados que contenían 0,1, 0,3 y 1,0 % en peso se envasaron a vacío y se irradiaron- $\gamma$  hasta 25, 65, 100, 150 y 200 kGy.

Se sometieron a estampación muestras con forma de hueso de perro ( $n = 5$ ) a partir de UHMWPE virgen e irradiado y mezclado con  $\alpha$ -tocoferol de 0,1 y 0,3 % en peso de acuerdo con el método de ensayo estándar ASTM D638 para propiedades de tracción de plásticos. Posteriormente, se sometieron a ensayo estas muestras de acuerdo con ASTM D-638 usando una máquina de MTS II (Eden Prairie, MN) a una velocidad de cabecera de 10 mm/min.

La resistencia mecánica de UHMWPE virgen (los indicadores son resistencia a la tracción final (UTS), estiramiento hasta rotura (EAG) y trabajo hasta el fallo (WF)) disminuyó con dosificación creciente de radiación (Figuras 9A, 9B y 9C). Por el contrario, estos indicadores permanecieron iguales o aumentaron al aumentar la dosificación de radiación

hasta aproximadamente una irradiación de 100 kGy para UHMWPEs irradiados y mezclados con vitamina E. Estos resultados sugirieron que la presencia de vitamina E durante la irradiación no solo disminuyó la reticulación sino también el fraccionamiento de las cadenas de polietileno. Esto dio lugar a un valor mayor de estiramiento hasta rotura que en el caso de UHMWPE vírgenes.

5 Estos resultados sugieren de manera adicional que se pueden manipular las propiedades mecánicas de UHMWPE por medio de la presencia y la concentración de vitamina E en UHMWPE durante la irradiación así como también la dosificación de radiación.

#### 10 **Ejemplo de Referencia 8. Reticulación de gradiente mediante irradiación de UHMWPE convencional impurificado con vitamina E.**

Se sometieron a maquinizado cilindros (3 cm de diámetro, 3,75 cm de longitud) a partir de una placa moldeada por compresión de UHMWPE GUR1050.

15 Se calentó un baño de vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol) a 170 °C. Se colocó un cilindro en el baño de vitamina E y se mantuvo durante 15 minutos. Durante este tiempo, la superficie del cilindro (aproximadamente 2-3 mm) se volvió transparente mostrando fusión en la superficie. De este modo, se impurificó la superficie del bloque de UHMWPE con vitamina E en la fase fundida, mejorando la tasa de difusión por encima de la cual tendría lugar por debajo del punto de fusión (aproximadamente 137 °C).

Se envasó el bloque a vacío tras la impurificación y se irradió con radiación gamma a 100 kGy.

25 Se llevó a cabo Espectroscopia de Infrarrojos de Transformada de Fourier (FTIR) sobre secciones finas (de aproximadamente 150  $\mu$ m) cortadas usando un microtomo de patín. Se recogieron los espectros infrarrojos desde un lado de la muestra hasta el otro en intervalos de 100  $\mu$ m y 500  $\mu$ m, registrándose cada espectro como media de 32 barridos individuales. Se analizaron el espectro de infrarrojos para calcular el índice de vitamina E como la proporción de las áreas por debajo de la absorbancia de  $\alpha$ -tocoferol a 1262  $\text{cm}^{-1}$  (1245-1275  $\text{cm}^{-1}$ ) y la absorción de la cadena principal de polietileno a 1895  $\text{cm}^{-1}$  (1850-1985  $\text{cm}^{-1}$ ). Se representó el índice de vitamina E como función de la distancia desde la superficie para presentar los perfiles de concentración de vitamina E de las muestras impurificadas.

30 De igual forma, se calculó el índice de transvinilideno (TVI) como la proporción de áreas bajo la absorbancia de transvinilideno a 965  $\text{cm}^{-1}$  y la absorbancia de la cadena principal de polietileno a 1895  $\text{cm}^{-1}$  (1850-1985  $\text{cm}^{-1}$ ). Se ha comprobado que TIV aumenta cuando aumenta la dosificación de radiación y es de aproximadamente 0,12-0,15 para UHMWPE virgen e irradiado a 100 kGy.

La Figura 10 muestra el perfil de concentración de vitamina E del bloque antes de la irradiación y de los grupos de transvinilideno tras la irradiación.

40 La vitamina E inhibe la reticulación de UHMWPE impurificado, como se muestra por medio de la disminución de TVI en la región superficial rica en vitamina E del bloque de UHMWPE impurificado e irradiado. La penetración de vitamina E, definida como el nivel de índice de 0,02 fue hasta aproximadamente 2 mm hacia el interior de la muestra y TVI alcanzó los observados para UHMWPE virgen a aproximadamente 2-3,0 mm.

45 Estos resultados muestran que la densidad de reticulación de UHMWPE se puede manipular por la presencia de la vitamina E difundida.

50 De manera similar, se impurificó un cilindro en el baño de vitamina E a 132 °C por debajo del punto de fusión de UHMWPE durante 4 horas y posteriormente se irradió con radiación gamma a 100 kGy.

#### **Ejemplo 9. Propiedades mecánicas de UHMWPE impurificado con irradiación fría posterior, e irradiación fría y fusión.**

55 Se sometió a maquinizado GUR 1050 consolidado (7,62 cm de diámetro) para dar lugar a secciones finas (de espesor de 3,2 mm). Posteriormente, se impurificaron estas muestras con vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol) en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 132 °C. Tras la impurificación, se sacaron de la vitamina E, se limpiaron frotando con etanol para eliminar el exceso, y se colocaron en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 132 °C para homogeneización. La Tabla 3 muestra las condiciones de impurificación y homogeneización de los cuatro grupos de estudio así como también los niveles medios de índice de vitamina E a lo largo de la profundidad de muestra. Se determinó el índice de vitamina E usando espectroscopia de FTIR como se describe en el Ejemplo 8.

60

**Tabla 3.** Parámetros de procesado y cantidad de  $\alpha$ -tocoferol en las muestras I-IV.

Muestra ID	Temperatura de impurificación (°C)	Duración de la impurificación (h)	Temperatura de homogeneización (°C)	Duración de la homogeneización (h)	Índice medio de vitamina E
I	132	5	132	48	0,92 ± 0,10
II	132	24	132	48	1,98 ± 0,07
III	132	48	132	72	3,80 ± 0,13
IV	132	96	132	96	4,62 ± 0,12

Tras la impurificación y la homogeneización, se procesaron secciones finas de la siguiente forma:

- 5 1. Sin irradiación.
2. Irradiación fría con haz de electrones hasta 100 kGy en aire.
- 10 3. Irradiación fría con haz de electrones hasta 100 kGy al aire con fusión posterior a 155 °C.

Se sometieron a ensayo previamente otros dos controles usados en el presente estudio, GUR 1050 irradiado- $\gamma$  en N<sub>2</sub> a 100 kGy (CI) y GUR 1050 irradiado con haz de electrones en N<sub>2</sub> a 100 kGy (CISM). Se llevó a cabo la irradiación de electrones en High Voltage Laboratories de Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, MA) usando un generador de Van der Graaf de 2,5 MeV.

15 Para las muestras impurificadas/homogeneizadas e irradiadas, se estableció que los perfiles de  $\alpha$ -tocoferol tras la irradiación fueron uniformes mediante el uso de espectroscopia de FTIR.

20 Se sometieron a estampación muestras con forma de hueso de perro (n= 5) de secciones finas de acuerdo con el método de ensayo estándar ASTM D638 para propiedades de tracción de plásticos. Posteriormente, se sometieron a ensayo estas muestras de tracción usando una máquina de MTS II (Eden Prairie, MN) a una velocidad de cabecera de 10 mm/min. hasta el fallo.

La Tabla 4 muestra algunas propiedades mecánicas importantes.

**Tabla 4.** Propiedades mecánicas de muestras impurificadas con  $\alpha$ -tocoferol y controles

No irradiado				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería a rotura (%)	YS (MPa)
GUR 1050	-	54 ± 7	970 ± 66	23 ± 3
Irradiado a 100 kGy (CI)				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería a rotura (%)	YS (MPa)
100 kGy	-	45 ± 1	NA	24 ± 1
Impurificado con vitamina E/no irradiado				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería a rotura (%)	YS (MPa)
I	0,92 ± 0,10	59 ± 2	1107 ± 36	21,8 ± 0,4
II	1,98 ± 0,07	56 ± 2	1046 ± 43	21,2 ± 0,8
III	3,80 ± 0,13	54 ± 1	988 ± 24	20 ± 0
IV	14,62 ± 0,12	53 ± 1	953 ± 22	19 ± 0
Impurificado con vitamina E/irradiado con 100 kGy				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería a rotura (%)	YS (MPa)
I	0,92 ± 0,10	53 ± 3	1072 ± 60	23 ± 0
II	1,98 ± 0,07	53 ± 4	1081 ± 87	22 ± 0,7
III	3,80 ± 0,13	48 ± 3	1013 ± 78	20,8 ± 0,4
IV	4,62 ± 0,12	48 ± 2	1058 ± 66	19,6 ± 0,5
Impurificado con vitamina E/irradiado con 100 kGy/fundido				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería a rotura (%)	YS (MPa)
I	0,92 ± 0,10	59 ± 2	1505 ± 87	21 ± 0
II	1,98 ± 0,07	54 ± 4	1493 ± 136	19,6 ± 0,5
III	3,80 ± 0,13	50 ± 3	1397 ± 94	18,8 ± 0,4
IV	4,62 ± 0,12	50 ± 5	1440 ± 162	18,8 ± 0,45

\*UTS: resistencia a la tracción final, EAB; estiramiento hasta rotura, YS: resistencia de flujo

Se observó el efecto de la irradiación únicamente comparando UHMWPE no irradiado e irradiado con 100 kGy. Mientras que la resistencia al flujo permanece similar, todas las propiedades mecánicas disminuyeron como resultado de la irradiación hasta su nivel de dosificación elevado. Se comparó UHMWPE impurificado/no irradiado con UHMWPE no irradiado para observar el efecto de la vitamina E sobre UHMWPE no irradiado. La tensión de ingeniería hasta rotura, que es un indicador de la plasticidad, fue similar a la del GUR 1050 no irradiado ( $p > 0,05$ ).

Todas las propiedades mecánicas de UHMWPE impurificado/no irradiado presentan valores más elevados que para el material irradiado. La tensión de ingeniería es especialmente importante mostrando que UHMWPE impurificado/irradiado muestra una plasticidad más elevada que UHMWPE irradiado.

La tensión de ingeniería de UHMWPE impurificado/irradiado/fundido fue considerablemente más elevada que para las muestras irradiadas/fundidas ( $p < 0,0001$ ).

**Ejemplo de Referencia 10. Propiedades mecánicas de UHMWPE que contiene vitamina E con irradiación en masa fundida posterior.**

Se sometió a maquinizado GUR 1050 consolidado (7,62 cm de diámetro) para dar lugar a secciones finas (de espesor de 3,2 mm). Posteriormente, se impurificaron estas muestras con vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol) en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 132 °C. Tras la impurificación, se sacaron de la vitamina E, se limpiaron frotando con etanol para eliminar el exceso, y se colocaron en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 132 °C para homogeneización. La Tabla 3 muestra las condiciones de impurificación y homogeneización de los cuatro grupos de estudio así como también los niveles medios de índice de vitamina E a lo largo de la profundidad de muestra. Se determinó el índice de vitamina E usando espectroscopia de FTIR como se describe en el Ejemplo 8.

Posteriormente, se irradiaron estas muestras hasta 100 kGy por medio de radiación con haz de electrones bajo nitrógeno fluyente (12,5 kGy/paso, HVRL, MIT, Cambridge, MA) a 180 °C.

La Tabla 5 muestra las propiedades mecánicas de UHMWPE impurificado con vitamina W e irradiado en masa fundida. El estiramiento hasta rotura de UHMWPE impurificado e irradiado en masa fundida fue similar al de UHMWPE virgen.

**Tabla 5.** Propiedades mecánicas de muestras impurificadas con  $\alpha$ -tocoferol y controles

No irradiado				
Muestra	Índice de Vitamina E antes de la irradiación	UTS* (MPa)	EAB (%)	YS (MPa)
GUR 1050	-	54 ± 7	481	23 ± 3
Irradiado a 100 kGy (CI)				
100 kGy	-	145 ± 1		24 ± 1
Impurificado con vitamina E/irradiado en masa fundida 100 kGy				
I	0,92 ± 0,10	40 ± 1	481 ± 7	20 ± 1
II	1,98 ± 0,07	42 ± 1	506 ± 16	20 ± 1
III	3,80 ± 0,13	40 ± 2	515 ± 24	18 ± 0
IV	4,62 ± 0,12	42 ± 4	507 ± 17	18 ± 0

**Ejemplo de Referencia 11. Propiedades mecánicas de UHMWPE impurificado en masa fundida e irradiado**

Se sometió a maquinizado GUR 1050 consolidado (7,62 cm de diámetro) para dar lugar a secciones finas (de espesor de 3,2 mm). Posteriormente, se impurificaron estas muestras con vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol) en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 170 °C durante 22 horas. Tras la impurificación, se sacaron de la vitamina E, se limpiaron frotando con etanol para eliminar el exceso, y se colocaron en nitrógeno parcial de 0,5 atm/vacío a 132 °C para homogeneización durante 48 horas.

**Tabla 6.** Propiedades mecánicas de muestras de ensayo impurificadas con  $\alpha$ -tocoferol y controles

No irradiado				
Muestra	Índice de $\alpha$ -tocoferol	UTS* (MPa)	Tensión de ingeniería hasta rotura (%)	Resistencia de flujo (MPa)
GUR 1050	-	54 $\pm$ 7	970 $\pm$ 66	23 $\pm$ 3
Irradiado con 100 kGy (CI)				
100 kGy	-	45 $\pm$ 1		24 $\pm$ 1
Impurificado con $\alpha$ -tocoferol/no irradiado				
V	12,7 $\pm$ 1,4	27 $\pm$ 7	1116 $\pm$ 88	10 $\pm$ 2
Impurificado con $\alpha$ -tocoferol/irradiado con 100 kGy				
V	12,7 $\pm$ 1,4	27 $\pm$ 2	1174 $\pm$ 73	9 $\pm$ 1
Impurificado con $\alpha$ -tocoferol/irradiado con 100 kGy/fundido				
V	12,7 $\pm$ 1,4	24 $\pm$ 4	1406 $\pm$ 219	9 $\pm$ 1
Impurificado con $\alpha$ -tocoferol/irradiado en masa fundida con 100 kGy/fundido				
V	12,7 $\pm$ 1,4	28 $\pm$ 3	1355 $\pm$ 256	12 $\pm$ 1

5 Se irradió en frío una de dichas secciones finas homogeneizadas e impurificadas en masa fundida hasta 100 kGy por medio de radiación de haz de electrones (haz de 2,5 MeV, 12,5 kGy/paso, HVRL, MIT, Cambridge, MA). Una fue irradiada en frío hasta 100 kGy, posteriormente se fundió. Y finalmente, una se irradió hasta 100 kGy a 170 °C.

10 La resistencia final a la tracción de todos los UHMWPE impurificados en masa fundida y procesados fueron mucho menores que el de UHMWPE virgen y UHMWPE virgen irradiado (véase Tabla 6). Los resultados de la Tabla 6 sugieren que UHMWPE que se funde en masa fundida dio lugar a UHMWPE con una baja resistencia y elevada plasticidad. La fusión adicional tras la irradiación aumentó el estiramiento posterior.

#### 15 **Ejemplo de Referencia 12. Propiedades mecánicas de UHMWPE reticulado, difundido con vitamina E e irradiado (2005).**

15 Se sometió a maquinizado UHMWPE irradiado con haz de electrones (100 kGy; Longevidad en Masa No Fundida) para dar lugar a secciones finas (de espesor de 3,2 mm). Posteriormente, se impurificaron estas muestras con vitamina E a 120 °C durante 20 minutos bajo argón y posteriormente se homogeneizaron durante 24 horas en argón. Se determinó el perfil de vitamina E resultante usando Espectroscopia de Infrarrojos de Transformada de Fourier. 20 Posteriormente, se irradiaron estas secciones a 65 y 100 kGy por medio de radiación con haz de electrones (generador de Van der Graft de 2,5 MeV, HVRL, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA) a una tasa de dosificación de 12,5 kGy/paso) o 100 y 200 kGy por medio de radiación gamma (Steris Isomedix, Northborough, MA). Se sometieron a estampación muestras de ensayo de tracción con forma de hueso de perro (Tipo V) a partir de estas secciones finas y se sometieron a ensayo por ASTM D638.

25 El índice medio de vitamina E de UHMWPE impurificado con vitamina E e irradiado con 65 kGy fue de 0,13. No había cambios apreciables en las propiedades mecánicas de UHMWPE impurificado con vitamina E e irradiado con 100 kGy con posterior irradiación con dosificación elevada (Tabla 7).

#### 30 **Ejemplo de Referencia 13. Perfil de vitamina E con gradiente por medio de difusión.**

30 Se envasó UHMWPE GUR 1050 moldeado por compresión en un envase de papel de aluminio a vacío y se irradió hasta 65 kGy usando radiación gamma  $^{60}\text{Co}$  (Steris Isomedix, Northborough, MA). Se usó UHMWPE no irradiado sin radiación.

35 Se sometieron a maquinizado cubos de UHMWPE no irradiado e irradiado con 65 kGy (2 cm) a partir del material de reserva. Se impurificaron tres cubos con vitamina E por medio de inmersión en el baño a 120 °C, 2, 8 y 24 horas.

40 La concentración superficial y la profundidad de penetración aumentaron al aumentar el tiempo de impurificación. La ganancia de peso total debido a vitamina E aumentó como función del tiempo de impurificación. Las Figuras 11A y 11B muestran los perfiles de concentración de vitamina E. La concentración de vitamina E mostró un gradiente desde la superficie rica en vitamina E hasta el volumen pobre en vitamina E.

**Tabla 7.** Propiedades mecánicas de UHMWPEs reticulados, difundidos con vitamina E e irradiados con dosificación elevada

Muestra	Intervalo de UTS (Mpa)	UTS (MPa)	YS (MPa)	WF (kJ/m <sup>2</sup> )
65 kGy		49 ± 3	22 ± 0	1663 ± 191
65 kGy + vitamina E		39 ± 3	24 ± 1	1414 ± 178
65 kGy + vitamina E + haz de electrones de 65 kGy		42 ± 4	23 ± 1	1516 ± 304
65 kGy + vitamina E + haz de electrones de 100 kGy		42 ± 4	23 ± 2	1563 ± 226
100 kGy		46 ± 4	21 ± 1	1397 ± 211
100 kGy + vitamina E	33-45	40 ± 6	21 ± 2	1285 ± 287
100 kGy + vitamina E + haz de electrones de 100 kGy	36-52	44 ± 7	22 ± 1	1318 ± 355
100 kGy + vitamina E + gamma de 100 kGy	28-50	42 ± 9	24 ± 1	1242 ± 411
100 kGy + vitamina E + gamma de 200 kGy	35-46	40 ± 9	25 ± 0	1131 ± 191

5 **Ejemplo de Referencia 14. Gradiente y perfil uniforme de vitamina E por medio de impurificación y homogeneización.**

Se irradiaron un material de reserva de barra de UHMWPE GUR 1050 (espesor de 4 cm) hasta 100 kGy por medio de radiación de haz de electrones (Iotron Inc., Vancouver, BC) a vacío en un envase de papel de aluminio. Se sometieron a maquinizado aproximadamente bloques de 45 x 90 x 25 mm a partir de este material de reserva irradiado. Se impurificaron dos bloques con vitamina E a 120 °C durante 6 horas. Se limpió mediante frotación el exceso de vitamina E de las superficies. Posteriormente, uno se homogeneizó en argón durante 50 horas a 130 °C y la otra se homogeneizó en argón durante 216 horas a 130 °C.

15 La Figura 12 muestra los perfiles de concentración de vitamina E para estos dos UHMWPEs impurificados y homogeneizados. La homogeneización durante 50 horas dio lugar a un perfil de vitamina E de gradiente y la homogeneización durante 216 horas dio lugar a un perfil uniforme.

20 **Ejemplo de Referencia 15. La densidad de reticulación de disco mezclado/moldeado por compresión virgen e irradiado.**

Se moldearon por compresión directa (DCM) dos piezas con forma de disco de UHMWPE, ambas de 6,35 cm de diámetro. Un disco fue de 2,54 cm de espesor, el otro fue de 3,81 cm de espesor. Se produjo el disco de 2,54 cm de espesor usando un ciclo de moldeo estándar en el que la mitad inferior del molde se llena con polvo de GUR 1050 que contenía  $\alpha$ -tocoferol de 0,5 % en peso y la mitad superior con polvo de GUR 1050 virgen. Se produjo un disco de 3,81 cm de espesor usando un ciclo de moldeo modificado, en el que la mitad inferior del molde se llenó con polvo de GUR 1050 que contenía  $\alpha$ -tocoferol de 0,5 % en peso y se comprimió a temperatura ambiente a una presión de 6411,60 kPa. Tras la liberación de la presión, se llenó la mitad superior del molde con polvo de GUR 1050 virgen seguido de un ciclo DCM estándar. Se sometieron los discos a una irradiación de haz de electrones de 100 kGy a 5 kGy/paso a aproximadamente temperatura ambiente.

30 Se cortó una muestra de 3 mm de espesor (aproximadamente 3 mm por 3 mm de corte transversal) a partir de la superficie UHMWPE virgen y se cortó una muestra similar a partir del núcleo de volumen de UHMWPE mezclado tras la irradiación. Se sometieron a ensayo estas muestras sobre un dispositivo de ensayo de proporción de hinchamiento inyectando xileno a 130 °C en el interior de una cámara en la que se registró la altura antes de la inyección y de manera continua la muestra se hincha en xileno caliente. Se calculó la densidad de reticulación de las muestras irradiadas como se ha descrito previamente (véase Muratoglu et al., Unified Wear Model for Highly Crosslinked Ultra-High Molecular Weight Polyethylenes (UHMWPE). Biomaterials, 1999, 20(16): p. 1463-1470) y se presentaron en forma de mol/m<sup>3</sup>.

40 La densidad de reticulación de UHMWPE virgen altamente reticulado tomado a partir de la superficie fue de 271 mol/m<sup>3</sup> y de UHMWPE mezclado de reticulación baja tomado a partir de el volumen fue de 84 mol/m<sup>3</sup>.

**Ejemplo de Referencia 16. Eliminación de radicales libres en UHMWPE irradiado por medio de cristalización a presión elevada o atemperado a presión elevada.**

Se sometieron a maquinizado seis bloques (aproximadamente 3,81 por 3,81 cm y 5,08 cm de espesor) de UHMWPE GUR 1050 a partir de un material de reserva irradiado a 65 y 100 kGy. Se sometió cada bloque del material de reserva, por separado, a atemperado a presión elevada por medio de presurización en una cámara de presión a 379211,65 kPa y calentamiento a 200 °C y 220 °C hasta transición para dar lugar a una fase hexagonal a partir de la fase ortorrómbica sólida. Se cristalizaron por separado a presión elevada en primer lugar por medio de calentamiento a 200 °C, posteriormente mediante presurizado a 379211,65 kPa hasta la transición para dar lugar a la fase hexagonal a partir de la fase en masa fundida. Se usaron dos bloques sin cristalización a presión elevada o atemperado como controles.

Se sometieron a ensayo muestras pequeñas (de aproximadamente 3 por 3 mm de corte transversal, 2 cm de longitud) por medio de mediciones de resonancia de espín electrónico para determinar la cantidad de radicales libres en las muestras.

La Tabla 8 muestra la concentración de radicales libres de todas las muestras. Tanto la cristalización a presión elevada a través de la fase en masa fundida (Ruta I) como la cristalización a presión elevada a través de la fase de sólido (Ruta II) eliminaron la mayoría de los radicales libres en UHMWPE irradiado (véase Tabla 8, también véase Figura 13).

**Tabla 8.** Concentraciones de radicales libres de UHMWPE irradiado y irradiado y cristalizado a presión elevada.

Muestra	Concentración de radicales libres (spins7g) ( $\times 10^{14}$ )
control de 65 -kGy	30,8
Ruta I de 65 -kGy 55 ksi/200 °C	1,42
Ruta II de 65 -kGy 55 ksi/200 °C	0,76
Ruta II de 65 -kGy 55 ksi/220 °C	1,05
control de 100 -kGy	113
Ruta I de 100 -kGy 55 ksi/200 °C	NA
Ruta II de 100 -kGy 55 ksi/200 °C	3,82
Ruta II de 100 -kGy 55 ksi/220 °C	2,82

**Ejemplo de Referencia 17. Fusión posterior a la mezcla con vitamina E e irradiación.**

Se mezcla vitamina E con polvo de UHMWPE a una concentración de 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5 1,0 2,5 o 50 % en peso. Posteriormente, se consolida la mezcla para dar lugar a bloques mezclados con vitamina E (por ejemplo, de 5 cm por 10 cm por 12 cm) mediante moldeo por compresión. Posteriormente, los bloques son irradiados a 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 y 250 kGy usando irradiación gamma o de haz de electrones.

Algunos bloques se calientan por encima de la temperatura de fusión de UHMWPE mezclado (aproximadamente 137 °C a presión ambiental) y se mantiene. El tiempo de mantenimiento puede ser de 10 minutos a varios días. Dependiendo de la cantidad de tiempo a temperatura y del tamaño de bloque, algunos partes o todas las partes del bloque se funden.

La fusión de UHMWPE que contiene vitamina E e irradiado puede modificar la distribución de la concentración de vitamina E y también puede modificar las propiedades mecánicas de UHMWPE. Estos cambios se pueden inducir por medio de cambios en la cristalinidad y/o mediante el efecto de plastificado de la vitamina E a determinadas concentraciones. La fusión durante o después de la irradiación también reduce los radicales libres residuales en polietileno a niveles aceptables.

**Ejemplo 18. Perfil de concentración de vitamina E de UHMWPE reticulado con radiación difusa.**

Se sometieron a maquinizado bloques (de 10 mm de espesor) a partir de UHMWPE irradiado con 100 kGy (GUR 1050, Orthoplastics, Lancashire, UK). Se impurificó cada bloque con vitamina E pura a 100, 105 y 120 °C durante 24 horas. Se impurificó cada bloque con vitamina E pura a 105 °C durante 24, 48 y 72 horas.

Se calcularon los perfiles de concentración de vitamina E como se ha descrito previamente (Oral et al., Characterization of irradiated blends of  $\alpha$ -tocoferol and UHMWPE, Biomaterials, 26: 6657-6663 (2005)) por medio de Espectroscopia de Infrarrojos de Transformada de Fourier (FTIR). Brevemente, se normalizó el área bajo el pico de  $\alpha$ -tocoferol a 1265  $\text{cm}^{-1}$  (límites de 1245-1275  $\text{cm}^{-1}$ ) hasta el pico de polietileno a 1895  $\text{cm}^{-1}$  como índice de vitamina E (A.U.). Posteriormente, este  $\alpha$ -tocoferol o índice de vitamina E (A.U.) se presentó como función de la profundidad desde la superficie libre (regiones exteriores) hacia el volumen (regiones interiores) de la muestra. Se definió la profundidad de penetración como la profundidad a la cual el índice de vitamina E estaba por debajo de 0,02.

Se aumentó tanto la superficie de concentración de vitamina E como la profundidad de penetración de vitamina E a medida que aumentó la temperatura (Figura 15A). A misma temperatura de impurificación, el aumento de tiempo aumentó la profundidad de penetración (Figura 15B).

5 **Ejemplo de Referencia 19. Perfil de concentración de vitamina E de UHMWPE difundido y homogeneizado.**

Se sometieron a maquinizado bloques (de 10 mm de espesor) a partir de UHMWPE irradiado con 100 kGy (GUR 1050, Orthoplastics, Lancashire, UK). Se impurificó un bloque con vitamina E pura a 120 °C durante 4 horas. Se impurificó cada bloque con vitamina E pura a 120 °C durante 24 horas de homogeneización con argón.

10

Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E como se describe en el Ejemplo 18.

La homogeneización posterior a la impurificación con vitamina E mejoró la profundidad de penetración y disminuyó la concentración superficial debido a la difusión de vitamina E en la superficie hacia el volumen de la muestra (Figura 16).

15

**Ejemplo de Referencia 20. Perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE mezclado con vitamina E y posteriormente muestras irradiadas.**

20 Se mezcló vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol, Alfa Aesar, Ward Hill, MA) con polvo de UHMWPE GUR 1050 a una concentración de 5 % en peso, posteriormente se diluyó para consistencia con polvo de resina de UHMWPE hasta 1,0 % en peso. Se consolidó la mezcla para dar lugar a bloques mezclados con  $\alpha$ -tocoferol (5,5 cm x 10 cm x 12 cm) mediante moldeo por compresión.

25 Posteriormente, se irradió un bloque hasta 100 kGy usando irradiación gamma (Steris Isomedix, Northborough, MA). Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E de piezas irradiadas y no irradiadas de 5 cm de espesor usando espectroscopia FTIR como se ha descrito en el Ejemplo 18 y como se muestra en la Figura 17.

30 Se usó parte de vitamina E durante la irradiación a dosificación elevada (100 kGy) como se determina por medio de la disminución de absorbancia de vitamina E y concentración tras la irradiación.

**Ejemplo de Referencia 21. Extracción de perfiles de concentración de vitamina E de muestras de UHMWPE mezcladas con vitamina E.**

35 Se mezcló vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol, Alfa Aesar, Ward Hill, MA) con polvo de UHMWPE GUR 1050 a una concentración de 5 % en peso, posteriormente se diluyó para consistencia con polvo de resina de UHMWPE hasta 1,0 % en peso. Se consolidó la mezcla para dar lugar a bloques mezclados con  $\alpha$ -tocoferol (5,5 cm x 10 cm x 12 cm) mediante moldeo por compresión.

40 Posteriormente se irradió un bloque hasta 100 kGy usando radiación gamma (Steris, Isomedix, Northborough, MA).

Se redujo la concentración de vitamina E superficial usando extracción en etanol en ebullición durante 16 horas en ambas muestras. Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE irradiado y no irradiado antes y después de la extracción usando espectroscopia FTIR como se ha descrito en el Ejemplo 18 y como se muestra en la Figura 18.

45

El etanol en ebullición fue instrumental a la hora de reducir la concentración superficial de la vitamina E tanto en los bloques de UHMWPE no irradiados como en los consolidados mezclados con  $\alpha$ -tocoferol de 1 % en peso e irradiados.

50

**Ejemplo de Referencia 22. Solubilización de vitamina E en disolución acuosa o emulsión.**

Se calentaron tensioactivo Tween 80 (monooleato de sorbitán de polietilenglicol, Sigma, St. Louis, MO) y vitamina E (D, L- $\alpha$ -tocoferol, DSM Nutritional Products, Pouhkeepsie, NJ) a 60 °C. Se pesó 20 mg de vitamina E en un matraz de Erlenmeyer, posteriormente se añadió Tween 80 sobre la vitamina E en la cantidad deseada de manera que la cantidad de Tween 80 fue de 3 por ciento en peso de la disolución. Se añadió 20 ml de agua a esta mezcla. Se sometió a ebullición la mezcla a reflujo hasta obtener una disolución transparente o una emulsión estable. La presente disolución emulsionada contenía 1 mg/ml de vitamina E (disolución que contiene 3 % de Tween 80 en agua desionizada) y fue transparente. De manera alternativa, se mezcló la misma cantidad de vitamina E con 0,25 % en peso de Tween 80 en 20 ml de emulsión de 1 % en peso de etanol/agua fue turbia.

60

Se preparó una disolución de vitamina E 5 mg/ml usando Tween 80 de 10-15 % n peso en agua desionizada y se preparó una emulsión de vitamina E de 5 mg/ml usando Tween 80 de 0,25 % en peso en 20 ml de emulsión etanol/agua de 6 % en peso.

65

**Ejemplo de Referencia 23. Límites de detección de vitamina E.**

Se mezcló vitamina E (D,L- $\alpha$ -tocoferol, Alfa Aesar, Ward Hill, MA) con polvo de UHMWPE GUR 1050 a una concentración de 5 % en peso, posteriormente se diluyó para consistencia con polvo de resina de UHMWPE hasta 0,1 y 1,0 % en peso. Se consolidaron las mezclas para dar lugar a bloques mezclados con  $\alpha$ -tocoferol (5,5 cm x 10 cm x 12 cm) mediante moldeo por compresión.

Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E usando espectroscopia de FTIR como se describe en el Ejemplo 18 y como se muestra en la Figura 19, en comparación con un UHMWPE de control que no contiene vitamina E. Se fijó el límite de detección por medio de una técnica espectroscópica en 0,01 basado en estos resultados.

**Ejemplo 1. Extracción de vitamina E desde la superficie de UHMWPE difundido y homogeneizado posterior a la irradiación usando una emulsión con un tensioactivo.**

Se impurificaron bloques (cubos de 20 mm) de UHMWPE irradiado con 100 kGy con vitamina E a 120 °C durante 2 horas bajo purga de argón. Al final del período de impurificación, se sacaron las muestras de la vitamina E y se enfriaron hasta temperatura ambiente. Se limpió mediante frotado el exceso de vitamina E usando un trapo de algodón. Posteriormente, se homogeneizaron las muestras bajo purga de argón a 120 °C durante 24 horas. Al final del período de homogeneización, se enfriaron las muestras hasta temperatura ambiente bajo purga de argón.

Se preparó una disolución de Tween 80 de 10 % en peso en agua desionizada. Se calentó una cámara de presión a 120 °C en un horno de convección de aire. Se colocó la disolución en la cámara caliente con muestras de UHMWPE y se selló la cámara. La extracción de vitamina E a partir de UHMWPE impurificado y homogeneizado continuó durante 20 horas bajo la presión propiamente generada. Al final de las 20 horas, se enfrió la cámara hasta temperatura ambiente y se liberó la presión.

De manera alternativa, se preparó una disolución de Tween 80 de 20 % en peso y una emulsión de Tween 80 de 10 % en peso en etanol de 10 % en agua desionizada. Se colocó la disolución de un matraz erlenmeyer con las muestras de UHMWPE y se sometió a ebullición a reflujo a presión ambiental durante 20 horas.

Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E y UHMWPE impurificado y homogeneizado y UHMWPE sometido a extracción como se describe en el Ejemplo 18. Se redujo de manera significativa la concentración superficial de las muestras sometidas a extracción por un lado bajo la presión propiamente generada a 120 °C y por otro, a presión ambiental a la temperatura de ebullición (Figuras 20 y 21, respectivamente).

**Ejemplo 2. Extracción en hexano de UHMWPE esterilizado, homogeneizado y difundido.**

Se sometieron a ensayo dos revestimientos acetabulares diferentes: un UHMWPE esterilizado-gamma, impurificado con  $\alpha$ -tocoferol e irradiado con 85 kGy y un UHMWPE irradiado con 85 kGy. Se prepararon ambos revestimientos con un espesor nominal de 5 mm. Ambos revestimientos presentaron un diámetro interno de 36 mm.

Se sometieron a maquinizado los dos revestimientos a partir de UHMWPE GUR 1050. Se envasaron ambos revestimientos bajo gas de argón. Posteriormente se sometió el envase a radiación gamma hasta 85 kGy. Se usó uno de los revestimientos como control irradiado. El otro revestimiento se impurificó posteriormente con  $\alpha$ -tocoferol a 120 °C durante 2 horas y se homogeneizó a 120 °C durante 24 horas bajo gas de argón. Se envasó el revestimiento impurificado y atemperado en gas de argón y se esterilizó con radiación gamma.

Se cortó cada revestimiento en cuatro cuartos. Uno se analizó como control. Uno se sometió a extracción en hexano en ebullición (65-70 °C) en cámaras de reflujo separadas durante 72 horas. Una se sometió a extracción en hexano y se envejeció con bomba acelerada a 70 °C durante 2 semanas a 5 atm de O<sub>2</sub>. Una se sometió a extracción en hexano y se envejeció en horno acelerado a 80 °C durante 6 semanas al aire.

La extracción en hexano durante 72 horas dio como resultado la migración de  $\alpha$ -tocoferol detectable fuera de las piezas de revestimiento acetabular (Figura 22). Aunque UHMWPE irradiado con 85 kGy mostró una oxidación elevada tras el envejecimiento acelerado tanto sobre la superficie (Figura 23) como en volumen (Figura 24), las muestras impurificadas con vitamina E sometidas a extracción en hexano fueron todavía estables frente a la oxidación, exhibiendo niveles de línea base de oxidación tras 2 semanas de envejecimiento acelerado en oxígeno a 5 atm y 70 °C (ASTM F2003-02). La oxidación observada en dichas muestras irradiadas no se debió a la extracción en hexano.

**Ejemplo 3. El efecto de esterilización sobre el perfil de concentración de  $\alpha$ -tocoferol**

Se atemperó UHMWPE GUR1050 a 130 °C durante 5 horas, a 124 °C durante 5 horas, a 119 °C durante 5 horas, a 113 °C durante 5 horas y a 105 °C durante 5 horas, posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente durante 10 horas. Se irradiaron piezas de 4 cm de espesor de UHMWPE atemperado hasta 100 kGy a 25 kGy/paso usando un

generador de electrones de 10 MeV (Iotron Inc., Vancouver, BC) a vacío. Se impurificaron preformas hemi-esféricas (aproximadamente 6,8 mm de espesor) para revestimientos acetabulares durante 2,5 horas a 120 °C bajo purga de argón, seguido de 40 horas de homogeneización a 120 °C como se describe en el Ejemplo 19. Se sometieron a maquinizado revestimientos acetabulares caninos (aproximadamente 2,6 mm de espesor) a partir de estas preformas. Posteriormente, se envasaron de forma individual los revestimientos a vacío y se esterilizaron por medio de radiación gamma.

Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E de preformas impurificadas y homogeneizadas, se sometieron a maquinizado los revestimientos acetabulares y se determinaron los revestimientos acetabulares esterilizados como se describe en el Ejemplo 18 y como se muestra en la Figura 25.

Estos perfiles muestran que las concentraciones en superficie y en volumen se pueden controlar por medio de maquinizado tras la impurificación y homogeneización. También muestran que la radiación de dosificación de esterilización (25-40 kGy) no presentó una diferencia observable en el perfil de vitamina E a esta concentración de vitamina E.

De manera alternativa, se sometieron a maquinizado de forma directa revestimientos acetabulares caninos a partir de UHMWPE atemperado e irradiado a 100 kGy. Se impurificaron estos revestimientos con vitamina E y se homogeneizaron como se ha descrito anteriormente. Se sometió un grupo de estos revestimientos a extracción en 15 % en una disolución de Tween 80 de 15 % en peso en una emulsión de etanol/agua de 5 % en peso a 120 °C bajo la presión auto-generada como se describe en el Ejemplo 24.

Se determinaron los perfiles de concentración de vitamina E de revestimientos acetabulares impurificados y homogeneizados antes y después de la extracción como se describe en el Ejemplo 18 y como se muestra en la Figura 26.

#### **Ejemplo de Referencia 24. La potencia de $\alpha$ -tocoferol frente a la irradiación de dosificación elevada.**

Se impurificó un cubo de 3 cm de UHMWPE GUR1050 irradiado con 100 kGy con vitamina E durante 48 horas a 100 °C. Se envejeció de forma acelerada este cubo a 70 °C en 5 atm de O<sub>2</sub> durante 2 semanas. Para determinar el perfil de  $\alpha$ -tocoferol o de oxidación en el interior de polietileno, se cortaron las muestras por la mitad y se seccionaron (150  $\mu$ m) usando un LKB Sledge Mircotome (Suecia). Posteriormente, se analizaron las secciones finas usando un microscopio de infrarrojos BioRad UMA 500 (Natick, MA). Se recogieron espectros de infrarrojos con un tamaño de apertura de 50x50  $\mu$ m como función de la profundidad desde la superficie libre del cubo. Se analizaron los espectros de infrarrojos para calcular el "índice de  $\alpha$ -tocoferol sensible", como la proporción entre las áreas bajo las absorbancias de cadena principal de  $\alpha$ -tocoferol de 1265 cm<sup>-1</sup> y polietileno de 1895 cm<sup>-1</sup>. Se calculó el índice de oxidación como la proporción de áreas bajo las absorbancias de contracción de carbonilo de 1740 cm<sup>-1</sup> y metileno de 1370 cm<sup>-1</sup>.

La profundidad a la cual hubo oxidación importante fue en la que el índice de vitamina descendió por debajo de 0,01 (Figura 27). Además, el volumen de la muestra que contenía menos que esta cantidad fue susceptible de oxidación. Por tanto, resultó deseable disponer de un índice de vitamina E de al menos 0,01 a lo largo de toda la muestra.

De igual forma, la Figura 28 muestra el efecto de la irradiación con dosificación elevada de las muestras mezcladas. Los niveles de oxidación tras la irradiación aumentaron al disminuir las concentraciones de vitamina E de las mezclas.

#### **Ejemplo de Referencia 25. Perfiles de concentración de vitamina E de UHMWPE esterilizado, homogeneizado, impurificado y envejecido en tiempo real.**

Se usó un material de reserva de UHMWPE GUR1050 sometido de presión isostática en caliente (Biomet, Inc.) en todos los experimentos. Se sometieron a maquinizados bloques (30x3x10 mm) y se irradiaron con radiación  $\gamma$  a 85 kGy en un gas inerte. Se impurificaron los bloques con  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) a 120 °C durante 5 horas seguido de homogeneización a 120 °C en argón durante 64 horas. Se envasaron todas las muestras en un gas inerte y se esterilizaron con radiación  $\gamma$ .

Se envejecieron los bloques a temperatura ambiente, a 40 °C al aire y a 40 °C en agua durante 16 meses. Se cortaron cada una de las tres secciones a 1, 2, 4, 7, 12 y 16 meses para determinar los perfiles de concentración de vitamina E, que se determinaron usando espectroscopia de FTIR como se describe en el Ejemplo 18 y se muestra en las Figuras 29, 30 y 31.

Aunque la concentración de vitamina E superficial de las muestra envejecidas por desuso no disminuye de forma considerable, la concentración de vitamina E superficial de las muestras envejecidas en aire y agua a 40 °C disminuyó de forma considerable (Figuras 29, 30 y 31, respectivamente). La extracción más elevada de vitamina E a partir de la superficie de las muestras envejecidas en agua se debió a la disminución de la solubilidad de UHMWPE

a 40 °C en comparación con 120 °C, en la que produjo la impurificación y la homogeneización y el medio acuoso que transporta la vitamina E sometida a extracción fuera de la superficie, aumentando la fuerza de direccionamiento.

El presente Ejemplo muestra que cuando se almacena al aire o en agua a 40 °C, el UHMWPE impurificado con  $\alpha$ -tocoferol e irradiado pierde aproximadamente 40 % de  $\alpha$ -tocoferol durante aproximadamente los primeros seis meses. La presencia de un exceso de  $\alpha$ -tocoferol en el espacio de la articulación puede conducir, posiblemente, a una respuesta biológica adversa. Por tanto, con el fin de evitar dicha complicación, es necesario extraer  $\alpha$ -tocoferol del material polimérico antes de la colocación y/o implantación en el cuerpo. La disminución de la concentración disminuye la fuerza de direccionamiento de  $\alpha$ -tocoferol fuera del implante, minimizando la elución adicional.

#### **Ejemplo 24. Fusión posterior a la mezcla con vitamina E, extracción e irradiación.**

Se mezcla vitamina E con polvo de UHMWPE a una concentración de 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,5 o 50 % en peso. Posteriormente, se consolida esta mezcla para dar lugar a bloques mezclados con vitamina E (por ejemplo, de 5 cm por 10 cm por 12 cm) por medio de moldeo por compresión.

Se prepara una disolución de Tween 80 en agua desionizada. Se calienta una cámara de presión a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 ó 180 °C en un horno de convección de aire. Se coloca la disolución en la cámara caliente con muestras de UHMWPE y se sella la cámara. La extracción de vitamina E a partir del presente UHMWPE homogeneizado se lleva a cabo durante 5, 20, 50 o 200 horas bajo la presión auto-generada. Al final de las 20 horas, se enfría la cámara hasta temperatura ambiente y se disminuye la presión.

De manera alternativa, se prepara una emulsión de Tween 80 en etanol en agua desionizada. Se coloca la disolución en un matraz erlenmeyer con muestras de UHMWPE y se somete a ebullición bajo reflujo a presión ambiental.

De manera alternativa, se someten las muestras a ebullición en hexano, xileno o etanol durante 5, 20, 50 o 200 horas. Posteriormente, se secan a vacío o a vacío parcial a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta 137 °C, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 días o más.

Posteriormente, se irradian algunos bloques a 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 y 250 kGy usando radiación gamma o haz de electrones.

Se calientan algunos bloques por encima de la temperatura de fusión de UHMWPE mezclado (aproximadamente 137 °C a presión ambiental) y se mantiene. El tiempo de mantenimiento puede ser de 10 minutos a varios días. Dependiendo de la cantidad de tiempo a la temperatura y del tamaño del bloque, algunas partes o todas las partes del bloque se funden.

La fusión de UHMWPE que contiene vitamina E e irradiado puede modificar la distribución de la concentración de vitamina E y también puede cambiar las propiedades mecánicas de UHMWPE. Estos cambios pueden estar inducidos por cambios en la cristalinidad y/o mediante el efecto de plastificado de la vitamina E a determinadas concentraciones.

#### **Ejemplo 25. Fusión posterior a la impurificación con vitamina E, homogeneización, extracción e irradiación.**

Se mezcla UHMWPE con vitamina E y se homogeneiza. Se prepara una disolución de Tween 80 en agua desionizada. Se calienta una cámara de presión a 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170 ó 180 °C en un horno de convección de aire. Se coloca la disolución en la cámara caliente con muestras de UHMWPE y se sella la cámara. La extracción de vitamina E a partir del presente UHMWPE homogeneizado se lleva a cabo durante 5, 20, 50 o 200 horas bajo la presión auto-generada. Al final de las 20 horas, se enfría la cámara hasta temperatura ambiente y se disminuye la presión.

De manera alternativa, se prepara una emulsión de Tween 80 en etanol en agua desionizada. Se coloca la disolución en un matraz erlenmeyer con muestras de UHMWPE y se somete a ebullición bajo reflujo a presión ambiental.

De manera alternativa, se someten las muestras a ebullición en hexano, xileno o etanol durante 5, 20, 50 o 200 horas. Posteriormente, se secan a vacío o a vacío parcial a temperatura ambiente o a una temperatura de hasta 137 °C, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ó 20 días o más.

Posteriormente, se irradian algunos bloques a 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200 y 250 kGy usando radiación gamma o haz de electrones.

Se calientan algunos bloques por encima de la temperatura de fusión de UHMWPE mezclado (aproximadamente 137 °C a presión ambiental) y se mantiene. El tiempo de mantenimiento puede ser de 10 minutos a varios días.

Dependiendo de la cantidad de tiempo a la temperatura y del tamaño del bloque, algunas partes o todas las partes del bloque se funden.

5 La fusión de UHMWPE que contiene vitamina E e irradiado puede modificar la distribución de la concentración de vitamina E y también puede cambiar las propiedades mecánicas de UHMWPE. Estos cambios pueden estar inducidos por cambios en la cristalinidad y/o mediante el efecto de plastificado de la vitamina E a determinadas concentraciones.

10 **Ejemplo de Referencia 26. Reticulación de gradiente por medio de mezcla de dos concentraciones diferentes de vitamina E seguido de irradiación.**

15 Se sometieron a moldeo por compresión UHMWPE que contiene vitamina E de 0,05 % en peso y UHMWPE que contiene vitamina E de 0,5 % en peso, para obtener bloques con concentración de vitamina E de gradiente (Figura 32). Posteriormente, se irradiaron estos bloques (50 mm de diámetro paralelo al gradiente, 38 mm de altura perpendicular al gradiente) por medio de irradiación con haz de electrones a temperatura ambiente a 150 kGy al aire a 50 kGy/paso.

20 Se determinó la concentración de vitamina E usando espectroscopia de infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR) como función de la profundidad desde la superficie de el lado con concentración baja de vitamina E del bloque perpendicular al gradiente. La Figura 33 muestra los perfiles de concentración resultantes en la región del gradiente antes y después de la irradiación. Debido a que se usa la vitamina E durante la irradiación, se disminuyeron los valores de índice total tras la irradiación.

25 Se sometieron a maquinizado secciones finas de UHMWPE irradiado con gradiente hasta el gradiente. Se llevaron a cabo mediciones de densidad de reticulación de UHMWPE reticulado de gradiente ( $n = 3$ ) sobre muestras pequeñas (de aproximadamente  $3 \times 3 \times 3$  mm). Se pesaron las muestras antes del hinchamiento en xileno a  $130 \text{ }^\circ\text{C}$  y se pesaron en xileno inmediatamente después del hinchamiento en xileno. Por tanto, la cantidad de captación de xileno se determinó gravimétricamente, y posteriormente se convirtió en captación volumétrica dividiendo entre la densidad de xileno;  $0,75 \text{ g/cc}$ . Asumiendo que la densidad de polietileno es de aproximadamente  $0,99 \text{ g/cc}$ , se determinó la proporción de hinchamiento volumétrico de UHMWPE reticulado. Se calculó la densidad de reticulación usando la proporción de hinchamiento como se ha descrito previamente (véase Muratoglu et al., Unified Wear Model for Highly Crosslinked Ultra-High Molecular Weight Polyethylenes (UHMWPE). Biomaterials, 1999 20(16): p. 1463-1470) y se presentaron como  $\text{mol/m}^3$ . Se determinó la densidad de reticulación en tres puntos espaciales diferentes en la muestra; (1) en el lado de bajo contenido de vitamina E, (2) dentro de la separación del gradiente; (3) en el lado de alto contenido de vitamina E.

40 La Figura 34 muestra los resultados de densidad de reticulación. Como cabía esperar, el lado que contiene un elevado contenido de vitamina E presentó una densidad de reticulación baja debido a los radicales libres que neutralizan la vitamina E durante la irradiación, impidiendo la reticulación. El lado de bajo contenido de vitamina E presentó elevada reticulación. El nivel de reticulación en la región de gradiente estaba entre el lado de alto y bajo contenido proporcionado con la concentración de vitamina E.

45 Los presentes resultados mostraron que era posible obtener reticulación controlada espacialmente por medio de la obtención de un gradiente controlado espacialmente de concentración de vitamina E en UHMWPE antes de la irradiación.

**Ejemplo de Referencia 27. Resistencia de la interfase de UHMWPE reticulado de gradiente.**

50 Se sometieron a maquinizado las muestras preparadas que contenían la reticulación de gradiente, como se describe en el Ejemplo 31 siguiente, para dar lugar a secciones de 3,2 mm de espesor perpendiculares al gradiente. A partir de estas secciones, se sometieron a estampación muestras de ensayo de desgarramiento y de hueso de perro (Tipo V, ASTM D638) (Su usó el troquel de acuerdo con ASTM D1004; no obstante las muestras fueron únicamente de 3,8 cm de longitud).

55 La resistencia final a la tracción (UTS) de UHMWPE con elevado contenido de vitamina E fue mayor que el resto de las muestras debido a la menor densidad de reticulación tras la irradiación (Figura 35). De hecho, el UTS de la presente muestra fue comparable al de la muestra de gradiente antes de la irradiación, lo que muestra que la reticulación no resultó suficiente como para afectar a las propiedades mecánicas de manera significativa en la presente muestra. Por el contrario, el UTS de UHMWPE de bajo contenido de vitamina E disminuyó en comparación con la muestra de gradiente antes de la irradiación y fue el más bajo debido a la elevada densidad de reticulación. Los valores de UTS de las muestras de gradiente fueron mayores que el de UHMWPE altamente reticulado y de bajo contenido de vitamina E. De igual forma, todas las muestras presentaron fallo dentro de la región altamente reticulada y no en el gradiente (Figura 36).

65 La resistencia al desgarramiento de UHMWPE de elevado contenido de vitamina E fue más elevada que el resto de muestras debido a la baja densidad de reticulación tras la irradiación (Figura 37). Por el contrario, la resistencia al

desgarro de UHMPE de bajo contenido de vitamina E disminuyó en comparación con la muestra de gradiente antes de la irradiación y fue la más baja probablemente debido a la elevada densidad de reticulación. Los valores de resistencia al desgarro de las muestras de gradiente fueron mayores que los de UHMWPE altamente reticulado con un bajo contenido de vitamina E.

5 Los presentes resultados mostraron que la resistencia de la interfase fue al menos tan elevada como la resistencia de UHMWPE altamente reticulado y de bajo contenido de vitamina E y el fallo de la interfase no provoca el fallo de la muestra.

10 **Ejemplo de Referencia 28. Resistencia al desgaste de UHMWPE reticulado de gradiente.**

Para el ensayo de desgaste, se sometieron a maquinizado patillas cilíndricas (9 mm de diámetro, 13 mm de longitud) con sus superficies de desgaste lisas en la mitad del gradiente, y en el borde del gradiente y 2 mm hacia el interior de UHMWPE altamente reticulado (Figura 38).

15 Se llevó a cabo el ensayo de desgaste sobre un dispositivo de ensayo de desgaste de patilla sobre disco bidireccional diseñado a mano frente a discos de CoCr durante 1 millón de ciclos en suero bovino diluido con estreptomicina-penicilina y EDTA. Las tasas de desgaste de las muestras reticuladas de gradiente fueron  $1,59 \pm 0,08$  y  $3,52 \pm 0,91$  mg/millón de ciclos (MC), respectivamente, para las muestras 1 y 3 (Figura 38). Estos resultados mostraron que la resistencia al desgaste se encontraba estrechamente relacionada con la densidad de reticulación con la región de elevada reticulación en el desgaste bajo.

20 **Ejemplo de Referencia 29. Manipulación de la separación de gradiente.**

25 Se manipuló la separación del gradiente usando diferentes técnicas durante el moldeo con el proceso, como se muestra en la Figura 39(a), tal como (1) reduciendo la temperatura de moldeo sobre el lado que contiene vitamina E de 0,5 % en peso, y (2) reduciendo el tiempo de moldeo además de colocando una lámina fina de la vitamina E de 0,05 % en peso previamente moldeada entre las muestras de polvo a moldear para reducir la difusión de la vitamina E desde polvo mezclado de 0,5 % a polvo mezclado de 0,05 % en peso.

30 Otra estrategia consistió en moldear los bloques por separado, colocándolos en la cámara de moldeo y fusionándolos juntos (3). La Figura 39(b) muestra los perfiles de vitamina E de gradiente resultantes.

35 Se determinó que la separación del gradiente era de 4,3 mm para el moldeo estándar, de 3,0 mm para (1), de 3,1 mm para (2) y de 3,1 mm para (3). Estos resultados muestran que mediante el uso de las presentes estrategias, se puede reducir la separación del gradiente.

40 **Ejemplo de Referencia 30. Reticulación de gradiente por medio de irradiación de componentes moldeados por compresión preparados con una mezcla de polvo de UHMWPE virgen y polvo de UHMWPE mezclado con vitamina E.**

45 Se moldearon por compresión cuatro muestras con forma de disco (7,62 cm de diámetro y 1,27 cm de espesor) a partir de una mezcla de polvo de GUR 1050 virgen y polvo GUR 1050 mezclado con vitamina E, en un molde cilíndrico a 205 °C. La carga máxima fue de 4082,33 kg y el molde se enfrió bajo carga. La Tabla 9 recoge las muestras y sus composiciones.

**Tabla 9.** Composiciones de discos de UHMWPE-vitamina E moldados por compresión.

	Concentración de polvo mezclado con vitamina E (% en peso)	Peso de polvo mezclado (g)	Peso de polvo virgen (g)	Concentración total de vitamina E (% en peso)
Mezcla 1	10,0	1,0	49,0	0,2
Mezcla 2	5,0	2,0	48,0	0,2
Ctrl 1	0,2	50,0	0,0	0,2
Ctrl 2	0,0	0,0	50,0	0,0

50 Se prepararon dos de las muestras (Mezcla 1 y Mezcla 2) a partir de mezclas de polvo GUR 1050 virgen y polvo de GUR 1050 mezclado con vitamina E. También se prepararon dos muestras de control, una que no contenía vitamina E y la otra preparada a partir de polvo puro mezclado con vitamina E de 0,2 % en peso. Se irradiaron los cuatro discos a 100 kGy usando irradiación gamma bajo un sellado de vacío.

55 Se usó ASTM D638 (muestras de Tipo V) para determinar las propiedades mecánicas de las muestras irradiadas. El espesor de la muestra fue de 3,2 mm y la tasa de tensión fue de 100 mm/min. Se usó un extensómetro láser para registrar el estiramiento hasta rotura. La Tabla 10 muestra las propiedades de tracción de las muestras. Los valores

de resistencia final a la tracción (UTS) fueron similares para todas las muestras dentro del error experimental. Tanto la Mezcla 1 como la Mezcla 2 presentan valores similares de estiramiento hasta Ctrl 1., que contenían la misma concentración total de vitamina E, pero valores de estiramiento considerablemente más elevados que Ctrl 2, que no contenía vitamina E. A partir de estos resultados, es evidente que las propiedades mecánicas de las muestras Mezcla 1 y Mezcla 2, mezcladas de forma no homogénea, son iguales o mejores que las propiedades mecánicas de la mezcla Ctrl 1 homogénea.

**Tabla 10.** Propiedades de tracción de discos moldeados por compresión

	UTS (MPa)	±	Rendimiento (MPa)	±	Estiramiento (%)	±
Mezcla 1	40,5	1,7	22,9	0,4	260	6
Mezcla 2	43,5	1,2	23,2	0,2	274	7
Ctrl 1	42,0	1,8	22,7	0,2	271	17
Ctrl 2	41,9	2,0	22,5	0,2	211	9

**Ejemplo de Referencia 31. Reticulación de gradiente por medio de irradiación de componentes moldeados por compresión preparados con una mezcla de polvo de UHMWPE virgen y pellas de UHMWPE mezclado con vitamina E.**

Se moldearon por compresión cuatro muestras con forma de disco (7,62 cm de diámetro y 1,27 cm de espesor) preparadas a partir de una mezcla de polvo de GUR 1050 virgen (43,6 g) y pellas mezcladas con vitamina E (11,0 g de pellas que contenían 55 en peso de vitamina E) en un molde cilíndrico a 205 °C. Se prepararon las pellas mezcladas con vitamina E a partir de polvo mezclado con vitamina E (5 % en peso de vitamina E) que se consolidó para dar lugar a discos pequeños (2,54 cm de diámetro y 0,319 cm de espesor). Posteriormente, se cortaron los discos con una cuchilla de afeitar en cubos pequeños de aproximadamente 4 mm de lado (1/8 de pulgada). A continuación, se mezclaron estas pellas a mano con polvo de UHMWPE virgen y se consolidaron. La carga máxima fue de 4082,33 kg y se enfrió el molde bajo carga. El disco presentó inhomogeneidades claras en cuanto a la concentración de vitamina E que resultaron visibles a simple vista.

Se irradiaron el disco moldeado de este modo (Mezcla 3) y un control que no contenía vitamina E (Ctrl) hasta 100 kGy usando radiación gamma bajo un sellado de vacío. Tras la irradiación, se atemperaron ambos discos en argón a 130 °C durante 96 horas para homogeneizar la concentración de vitamina E en el disco. La Tabla 11 muestra las muestras y sus composiciones.

Las propiedades mecánicas de la muestra Mezcla 3, preparada a partir de polvo virgen/mezcla de pellas de UHMWPE que contienen vitamina E, son muy superiores a las propiedades mecánicas de la muestra de control, que no contiene vitamina E. En particular, el límite elástico y al estiramiento muestran ambas mejoras estadísticamente significativas.

**Tabla 11.** Propiedades de tracción de discos moldeados por compresión

	UTS (MPa)	±	Rendimiento (MPa)	±	Estiramiento (%)	±
Mezcla 3	42,9	6,1	24,4	0,3	308	33
Ctrl	41,9	2,0	22,5	0,2	211	9

**Ejemplo de Referencia 32. Preparación de gradiente mediante extracción de UHMWPE mezclado con vitamina E por medio de disolventes acuosos u orgánicos.**

Se sometió a ebullición un bloque (un cubo de aproximadamente 1 cm) que contenía UHMWPE GUR1050 mezclado con vitamina E de 0,3 y 0,5 % en peso, en hexano, durante 1, 2, 4, 6, 24 y 40 horas seguido e secado a vacío en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 7-10 días.

Se llevó a cabo espectroscopia de infrarrojos de transformada de Fourier (FTIR) sobre secciones finas (de aproximadamente 150 µm) usando un microtomo de patín. Se recogieron espectros infrarrojos a partir de un lado de la muestra hasta el otro en intervalos de 100 µm y 500 µm, estando cada espectro registrado como la media de 32 barridos individuales. Se analizaron los espectros infrarrojos para calcular el índice de vitamina E como la proporción de las áreas bajo la absorbancia de  $\alpha$ -tocoferol a 1262 cm<sup>-1</sup> (1245-1275 cm<sup>-1</sup>) y la absorbancia de la cadena principal de polietileno a 1895 cm<sup>-1</sup> (1850-1985 cm<sup>-1</sup>). Se representó el índice de vitamina E como función de la distancia desde la superficie para presentar los perfiles de concentración de vitamina E de las muestras sometidas a extracción.

Se calculó la separación del gradiente (Figura 40) a partir de la superficie hasta donde el índice de vitamina E no variaba de forma significativa para tres puntos de datos consecutivos. Los resultados de la Tabla 12 muestran que mediante el uso del presente método de extracción, es posible la creación de gradientes de vitamina E con separaciones que varían de 0,5 mm a 5 mm.

- 5 **Tabla 12.** Separación aproximada del gradiente de vitamina E de la superficie de UHMWPE mezclado y sometido a extracción con hexano

Tiempo de extracción (h)	Separación aproximada de gradiente (mm)	
	0,3 % en peso	0,5 % en peso
1	0,6	0,5
2	0,6	0,5
4	0,7	0,8-1,4
6	1,5	1,7
24	2,5	3,0
40	3-4	4,5

- 10 De manera similar, se sometió a ebullición un bloque (cubos de aproximadamente 1 cm) de UHMWPE GUR1050 mezclado con vitamina E de 0,3 y 0,5 % en peso en una disolución de Tween 80 de 10 % (polisorbato 80/monooleato de sorbitán de polioxietileno) o en una disolución de etanol de 5 %/Tween 80 de 15 % durante 6 horas seguido de secado a vacío en un horno de vacío a temperatura ambiente durante un día.
- 15 La extracción por medio de la disolución acuosa de Tween 80 dio lugar a una separación más estrecha que la de las muestras sometidas a extracción con hexano (Tablas 12 y 13).

**Tabla 13.** Separación aproximada del gradiente de vitamina E de la superficie de UHMWPE sometido a extracción con disolución acuosa de Tween 80

20

Disolvente de extracción	Tiempo de extracción (h)	Separación aproximada de gradiente (mm)	
		0,3 % en peso	0,5 % en peso
Tween 80	6	0,7	0,7
Tween 80/Etanol	6	0,8	0,9

- Los resultados experimentales indican que mediante la extracción con una disolución orgánica o acuosa a partir de la superficie de un UHMWPE mezclado, se puede obtener perfil de concentración de gradiente de vitamina E. Estas muestras se puede irradiar de manera adicional para obtener un UHMWPE reticulado con gradiente con elevada reticulación sobre la superficie y baja reticulación en volumen.
- 25

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar un material polimérico reticulado resistente a la oxidación que comprende:
  - 5 a) mezclar un material polimérico con un antioxidante,
  - b) consolidar el material polimérico mezclado con antioxidante, formando de este modo un material polimérico resistente a la oxidación;
  - c) extraer o eluir el antioxidante de las regiones superficiales del material polimérico resistente a la oxidación, evitando de este modo o minimizando la elución in vivo del antioxidante; e
  - 10 d) irradiar el material polimérico resistente a la oxidación consolidado con radiación ionizante, formando de este modo un material polimérico reticulado resistente a la oxidación.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el antioxidante es alfa- o delta-tocoferol, galatos de propilo, octilo o dedocilo, ácidos láctico, cítrico o tartárico, o cualquiera de sus sales, ortofosfatos o acetato de tocoferol.
- 15 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el antioxidante es vitamina E.
4. El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material polimérico resistente a la oxidación se impurifica de manera adicional con un antioxidante o una mezcla de antioxidantes por medio de difusión a una temperatura por debajo o por encima del punto de fusión del material polimérico resistente a la oxidación e irradiado.
- 20 5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la dosificación de radiación se encuentra entre 25 kGy y 1000 kGy.
- 25 6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la irradiación se lleva a cabo a una temperatura de 40 °C, 75 °C, 100 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C o 135 °C.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material polimérico resistente a la oxidación se cristaliza de manera adicional a presión elevada por medio de las etapas que comprenden:
  - 30 a) calentar hasta por encima del punto de fusión del material polimérico resistente a la oxidación;
  - b) presurizar el material polimérico caliente hasta al menos 0,001-1000 MPa,
  - c) mantener a esta presión y temperatura;
  - 35 d) enfriar por debajo del punto de fusión del material polimérico resistente a la oxidación bajo presión; y
  - e) liberar la presión hasta aproximadamente presión ambiental.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material polimérico resistente a la oxidación se cristaliza de manera adicional a presión elevada por medio de las etapas que comprenden:
  - 40 a) presurizar el material polimérico resistente a la oxidación hasta al menos 0,001-1000 MPa;
  - b) calentar el material polimérico presurizado por debajo del punto de fusión del material polimérico presurizado;
  - c) mantener a esta presión y temperatura;
  - 45 d) enfriar por debajo del punto de fusión del material polimérico resistente a la oxidación bajo presión; y
  - e) liberar la presión hasta aproximadamente presión ambiental.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material polimérico consolidado es sometido a maquinizado para formar una preforma de implante médico o un implante médico y el antioxidante se extrae o se eluye a partir de las regiones superficiales de la preforma de implante médico o implante médico, envasándose la preforma de implante médico o implante médico y esterilizándose, por medio de radiación ionizante o esterilización con gas, formando de este modo una preforma de implante médico reticulado y estéril o implante médico.
- 50 10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material polimérico es una poliolefina, un polipropileno, una poliamida, una cetona de poliéter, un hidrogel o una de sus mezclas.
- 55 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la poliolefina se escoge entre el grupo que consiste en polietileno de baja densidad, polietileno de alta densidad, polietileno lineal de baja densidad, polietileno de peso molecular ultra-elevado (UHMWPE) y una de sus mezclas.
- 60 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material polimérico es polvo de resina polimérica, escamas poliméricas, partículas poliméricas o una de sus mezclas.
- 65 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antioxidante se somete a extracción o se eluye poniendo en contacto el material polimérico consolidado con un disolvente.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el disolvente es un disolvente hidrófobo; un alcohol; o una disolución acuosa en la que el antioxidante es soluble.

Esquema 1: DCM de parte con regiones ricas en Vitamina E y regiones pobres en Vitamina E

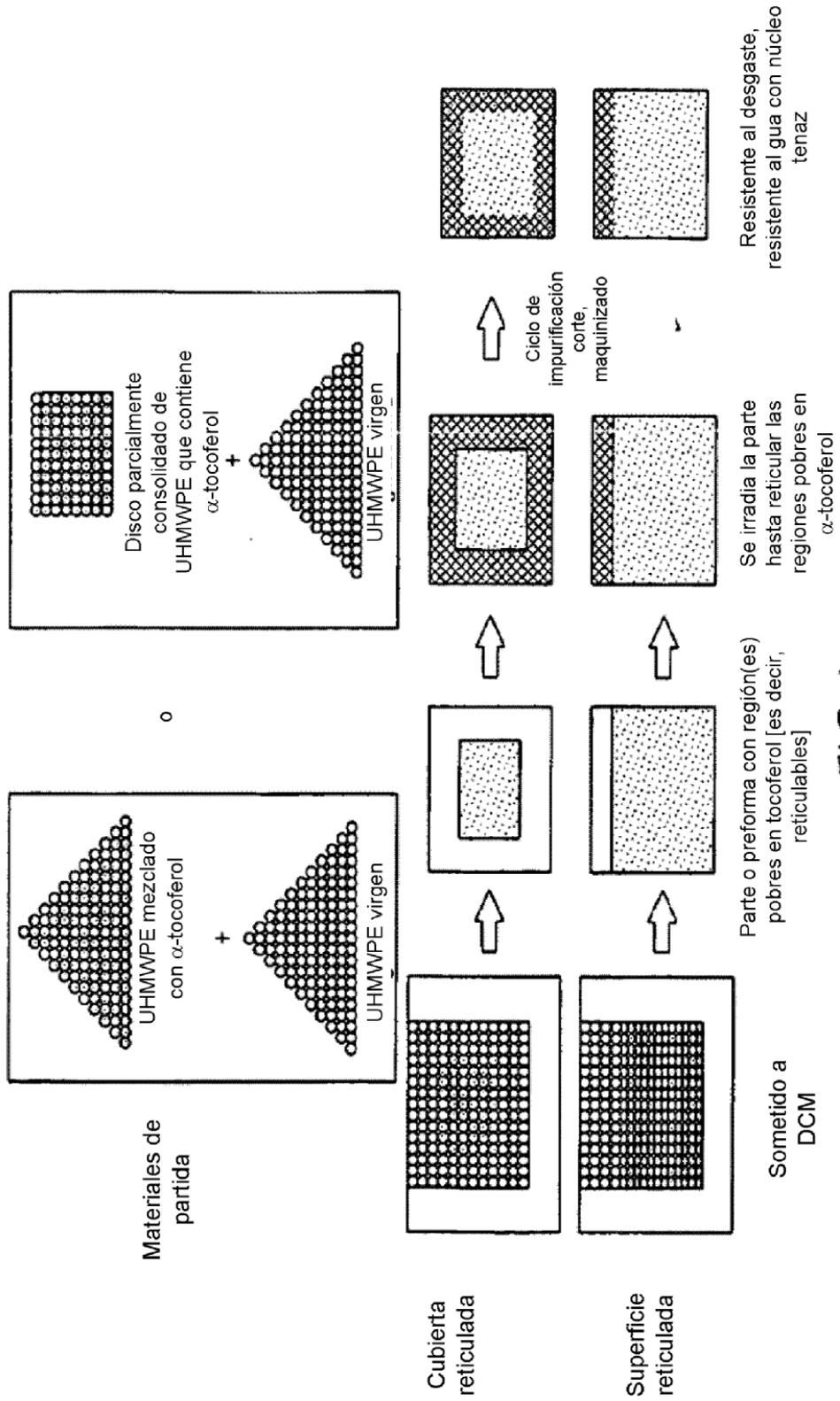


FIG. 1

Esquema 2: DCM de parte que contiene pieza de metal integral

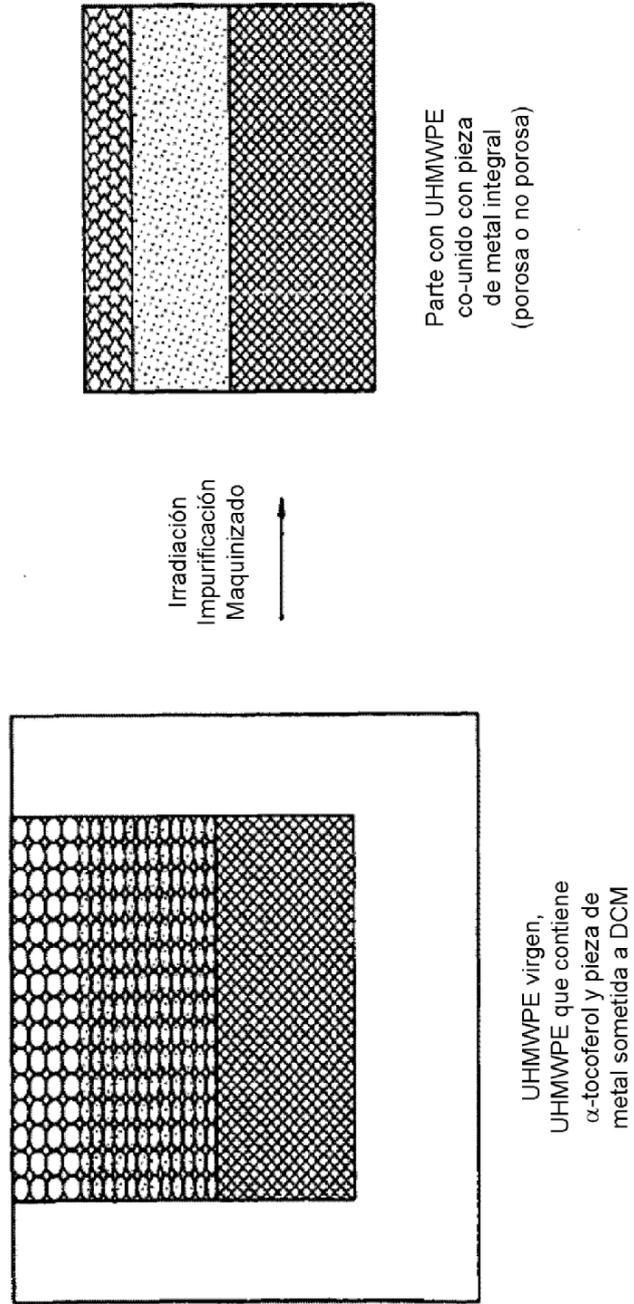


FIG. 2

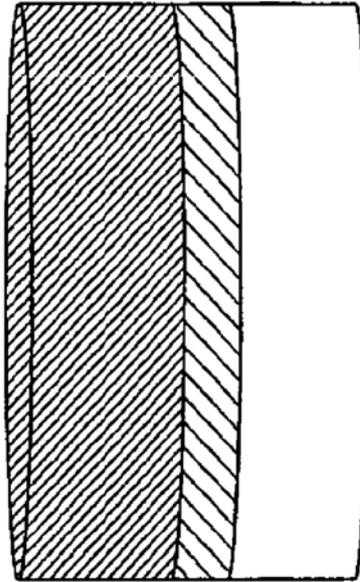


FIG. 3A

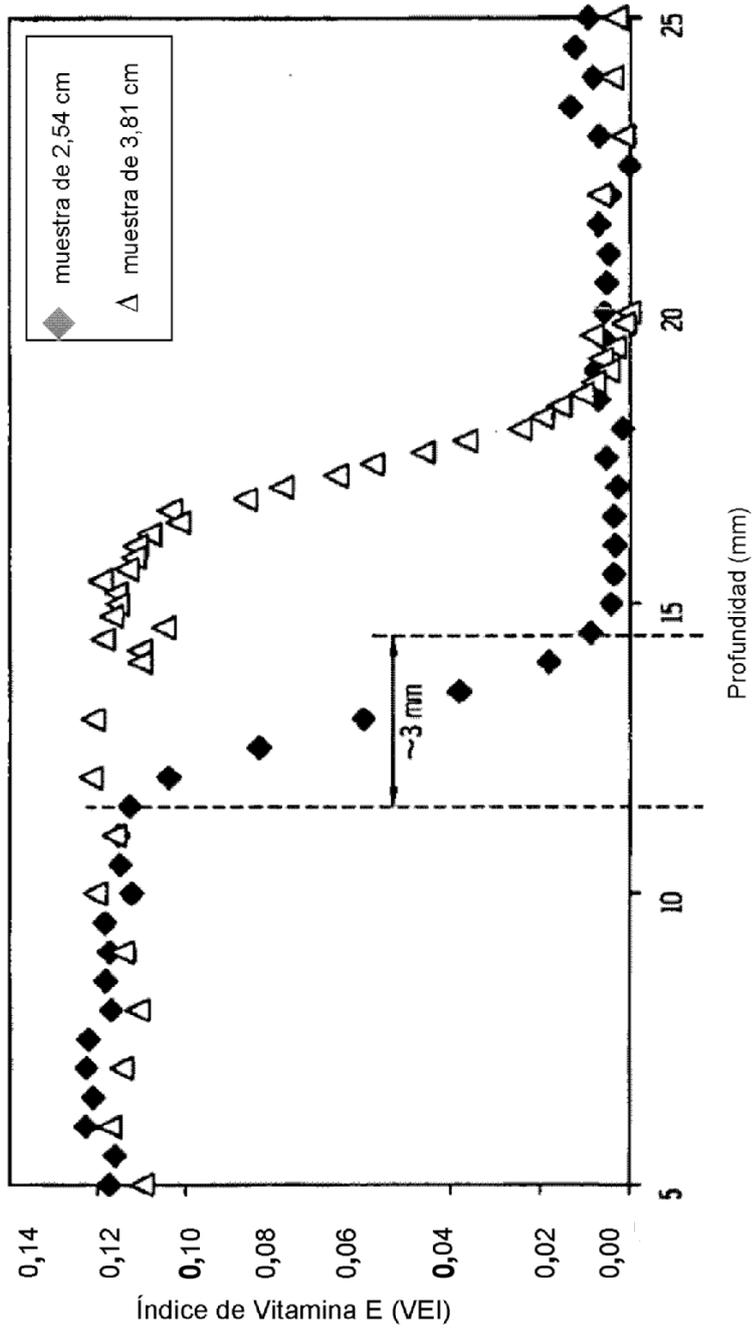


FIG. 3B

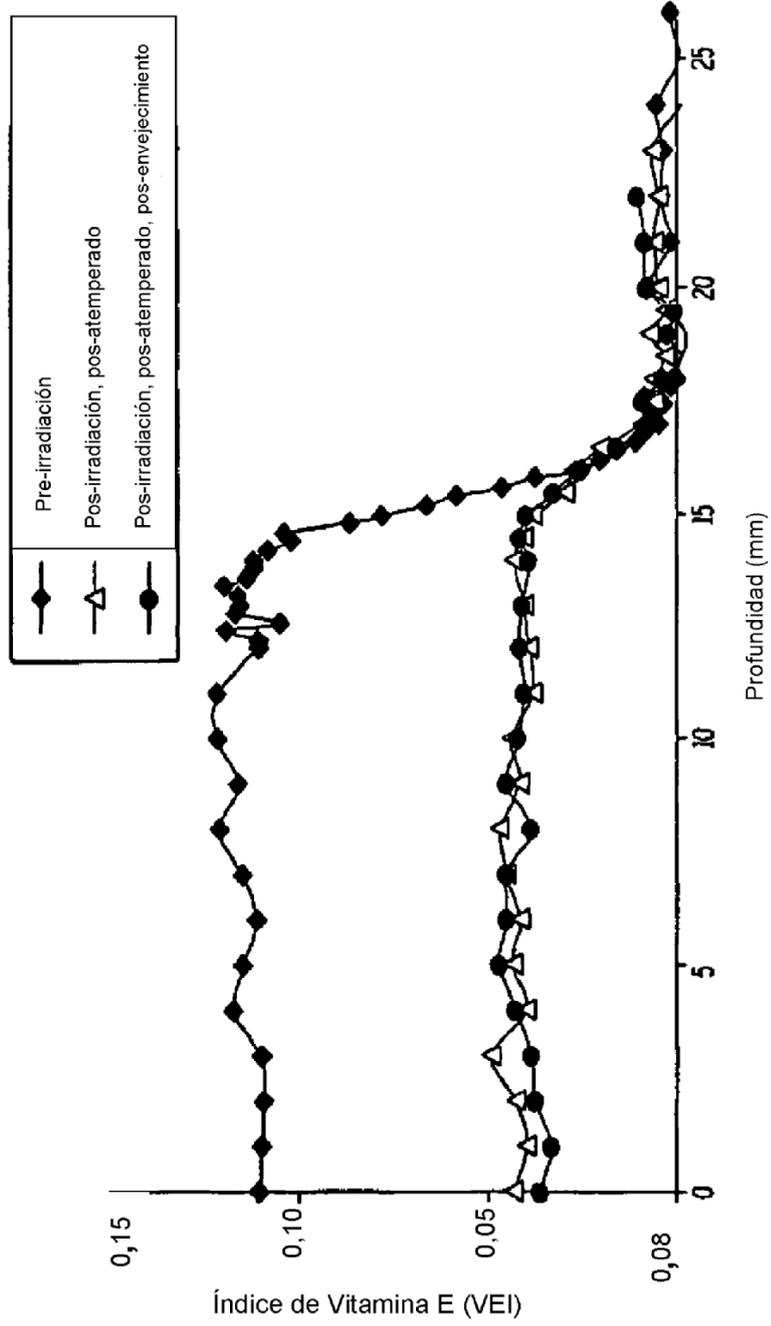


FIG. 4A

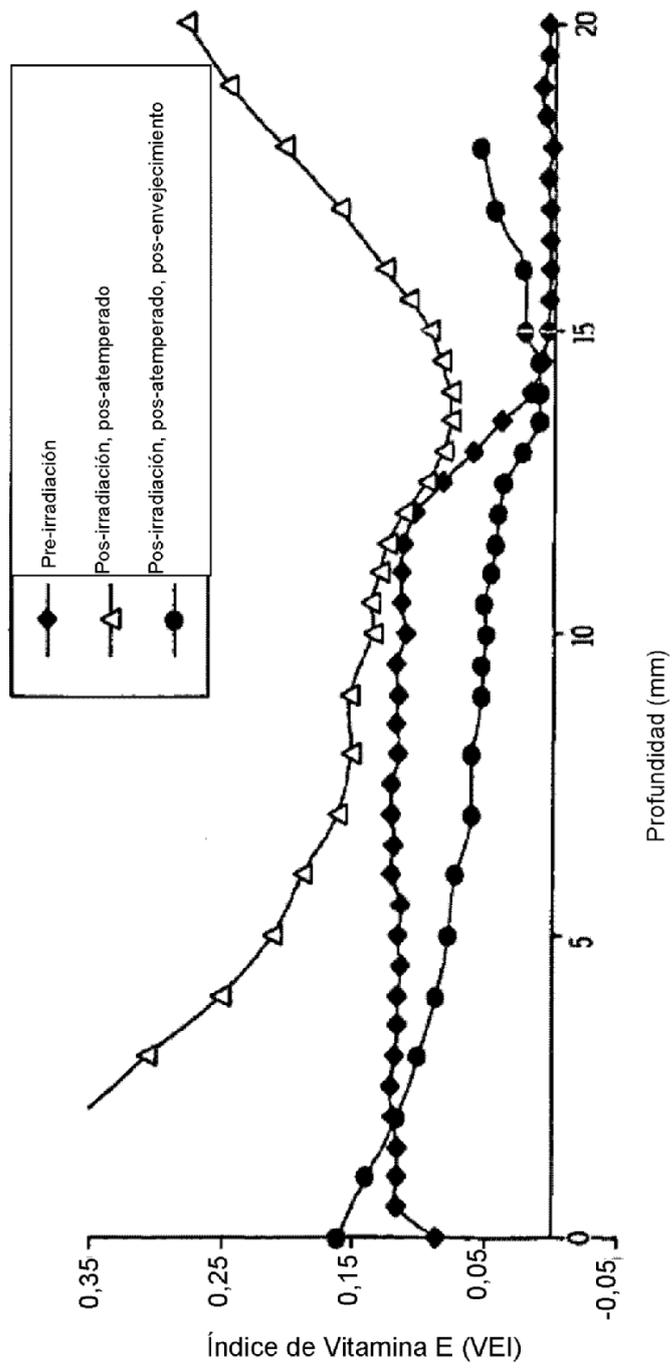


FIG. 4B

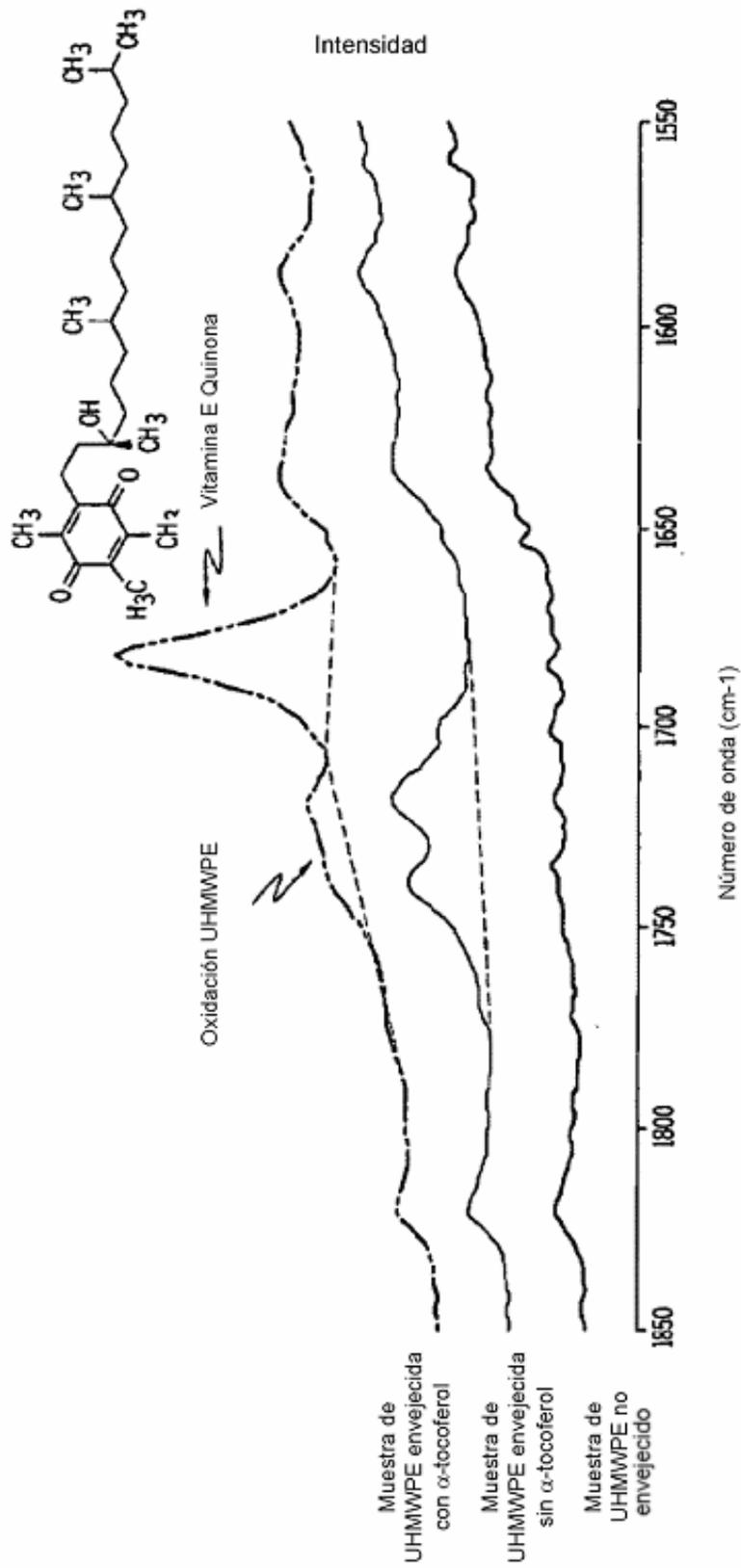


FIG. 5

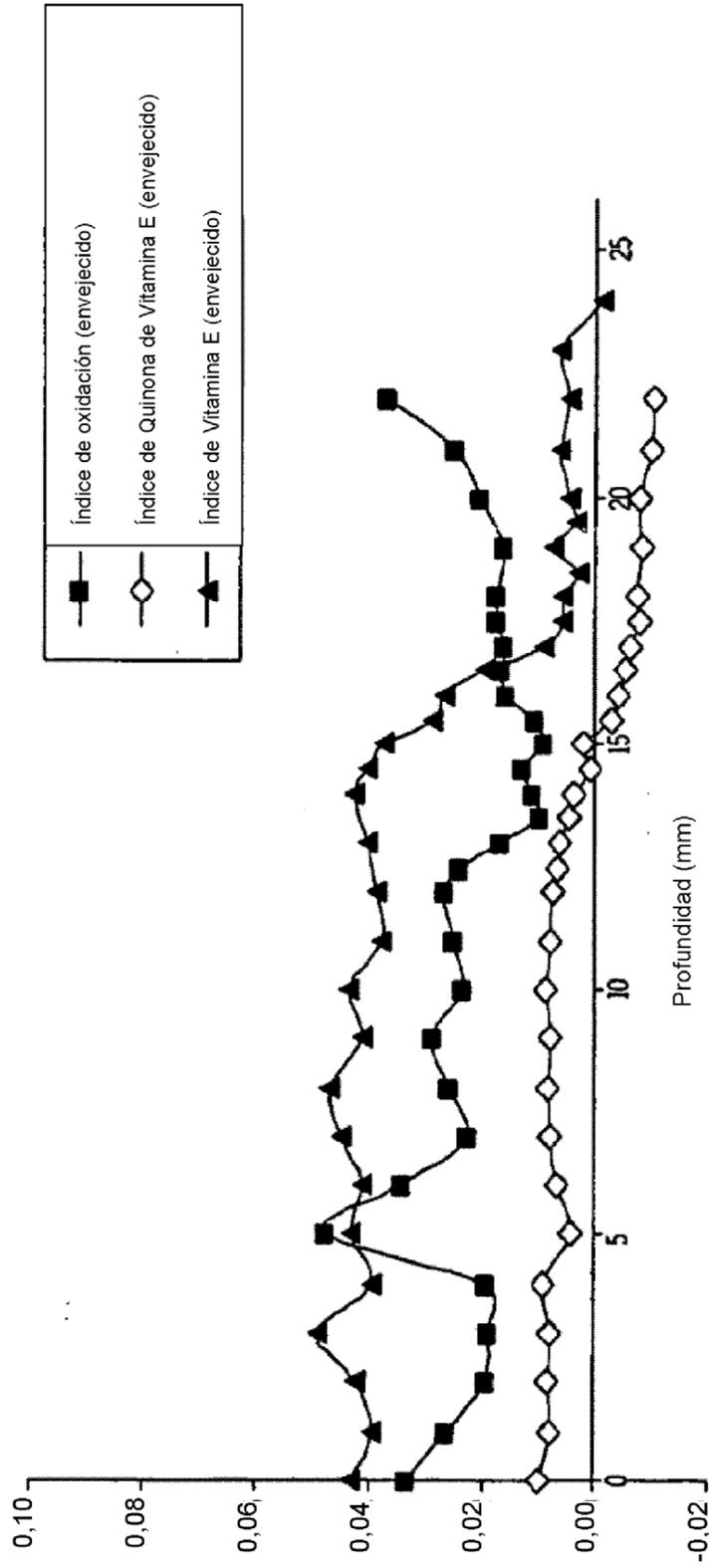


FIG. 6A

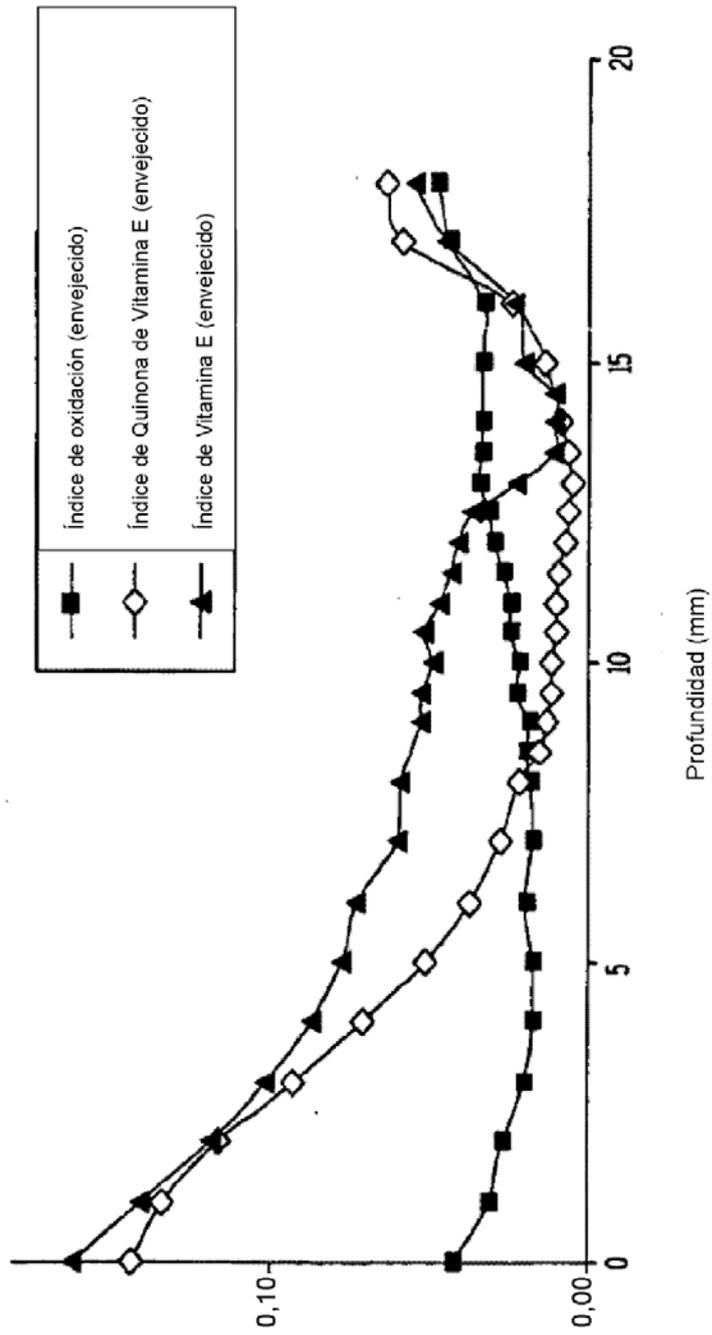


FIG. 6B



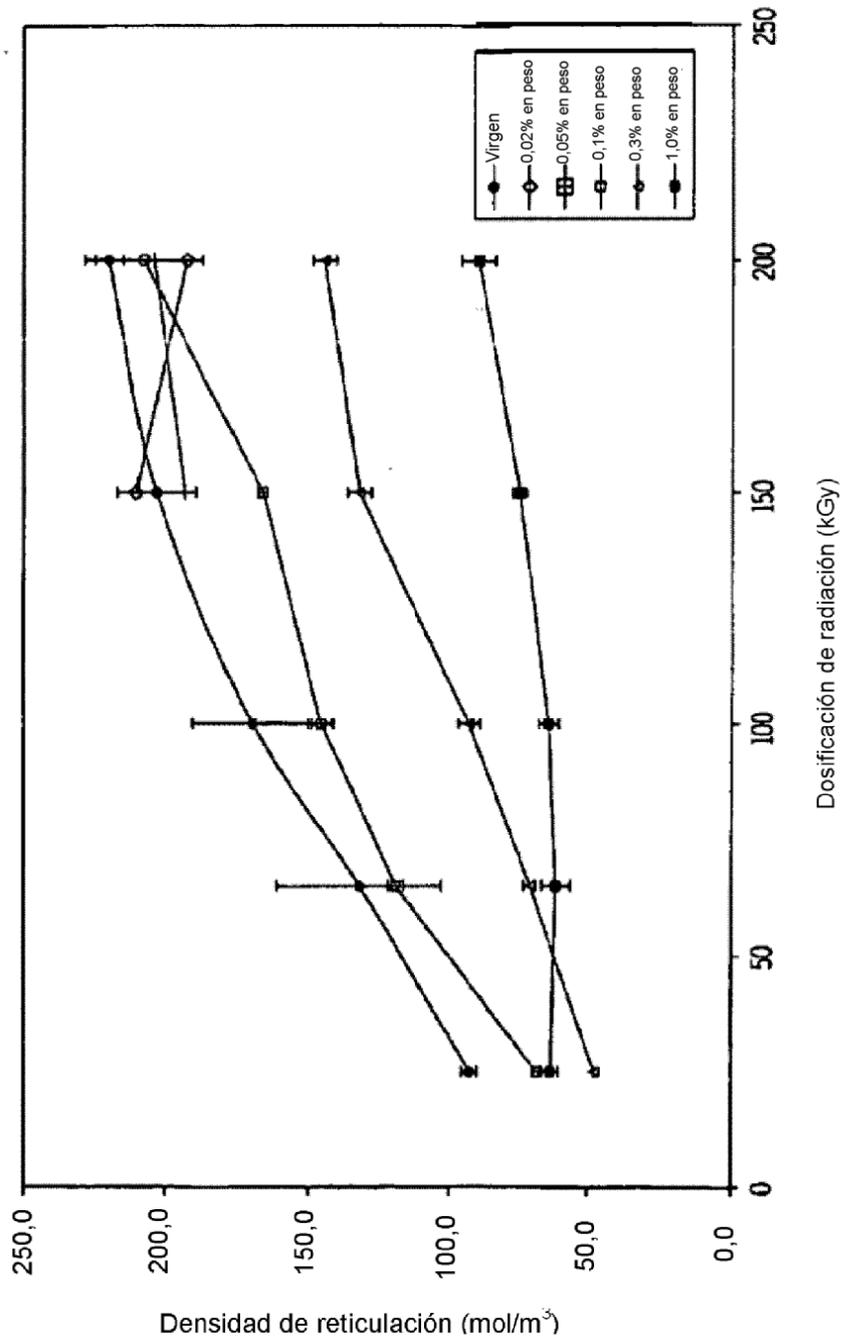


FIG. 8

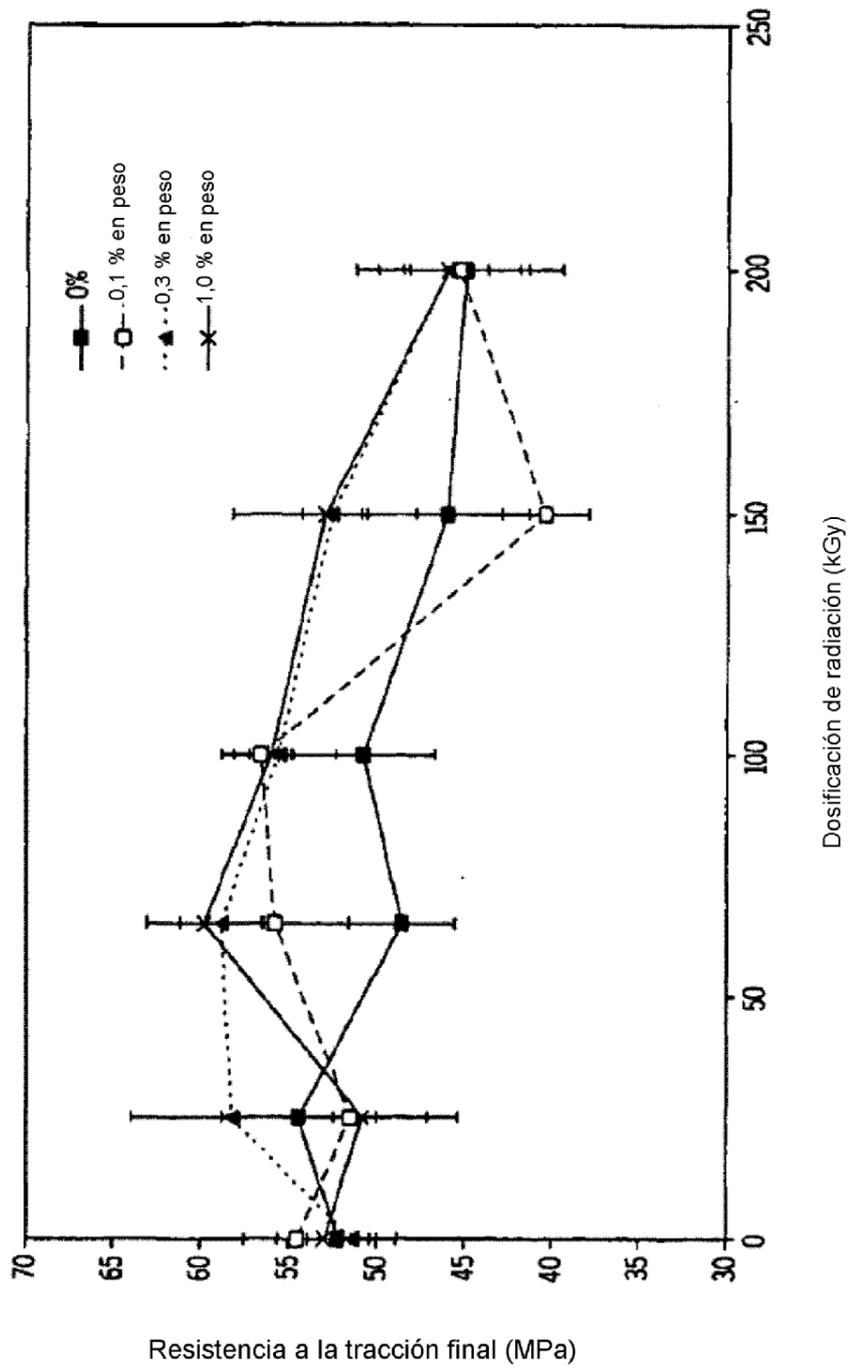


FIG. 9A

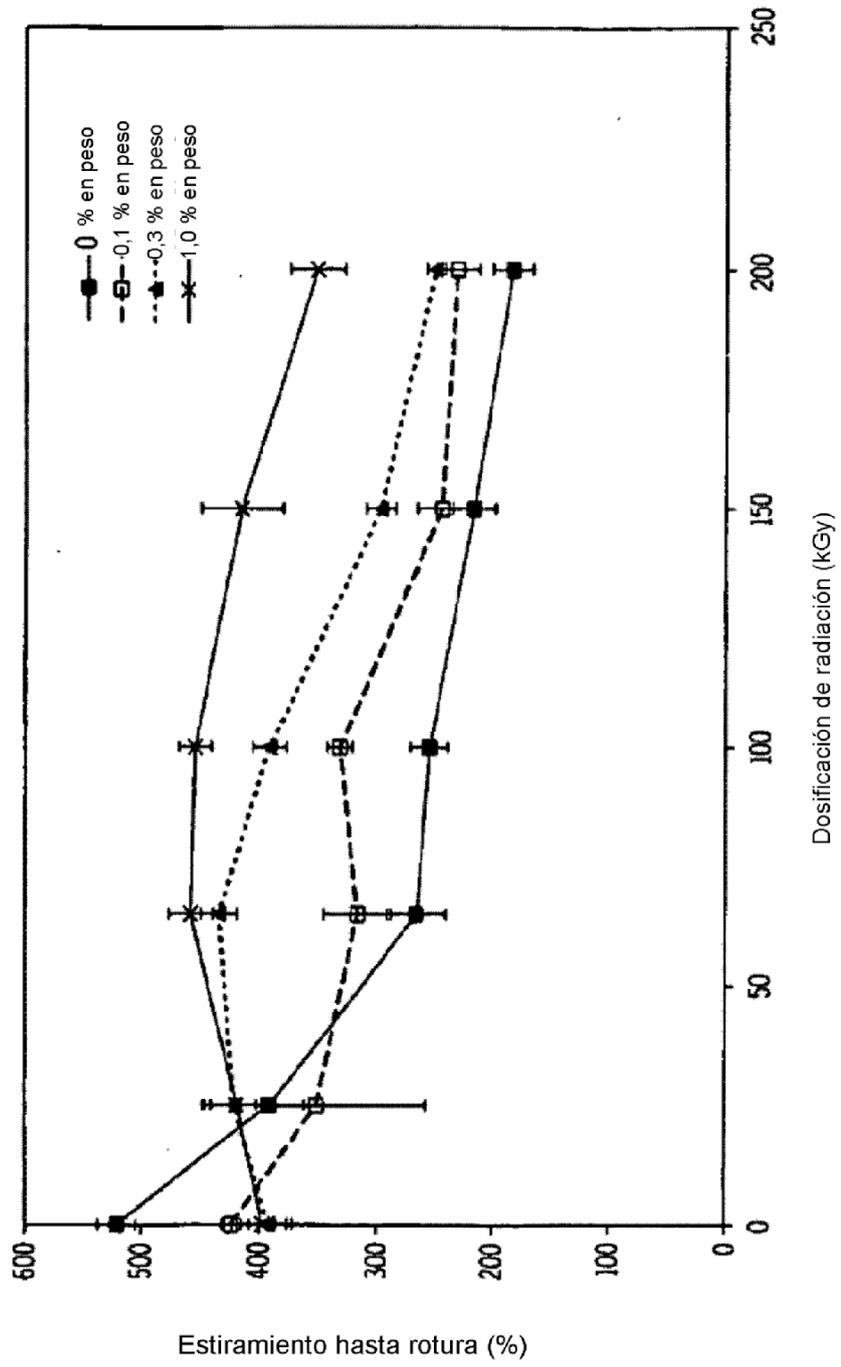


FIG. 9B

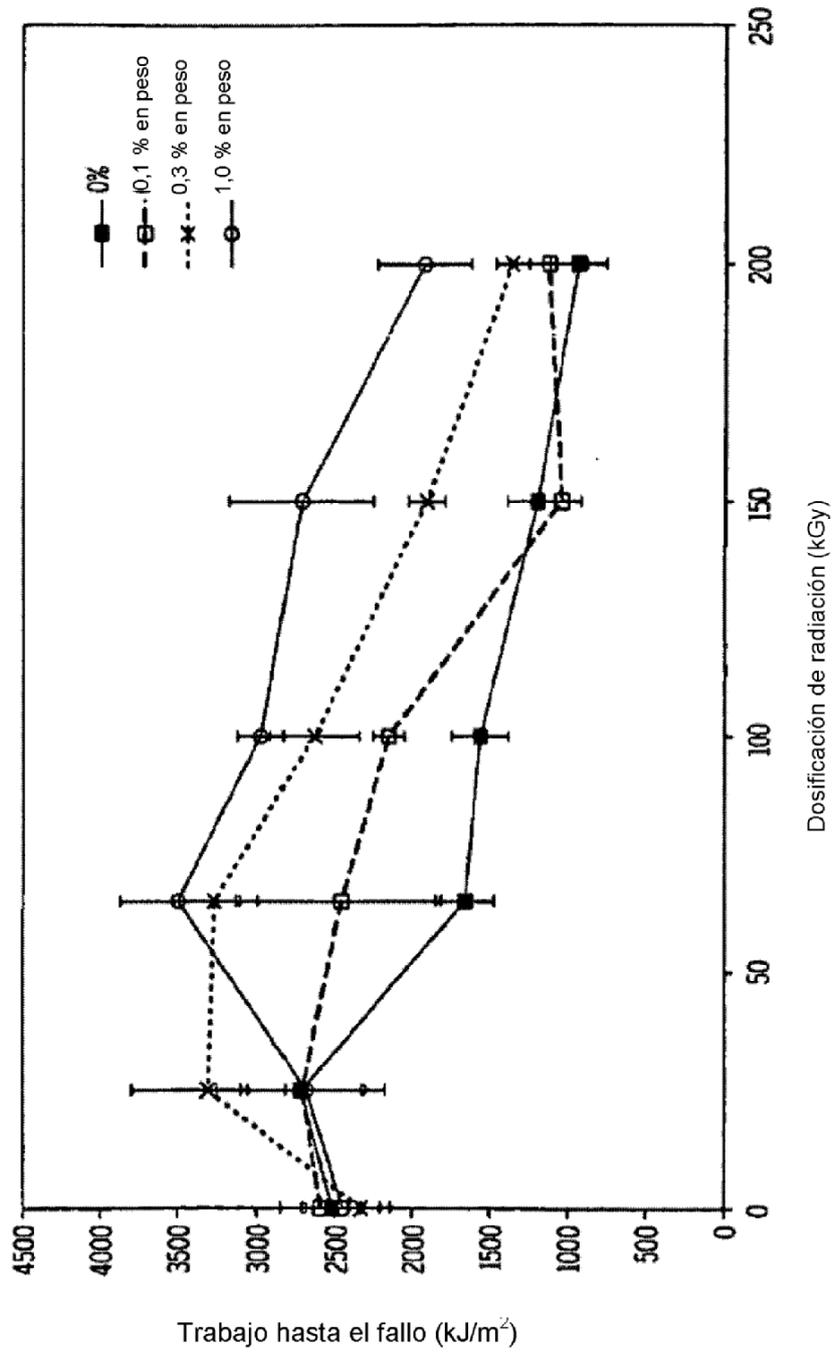


FIG. 9C

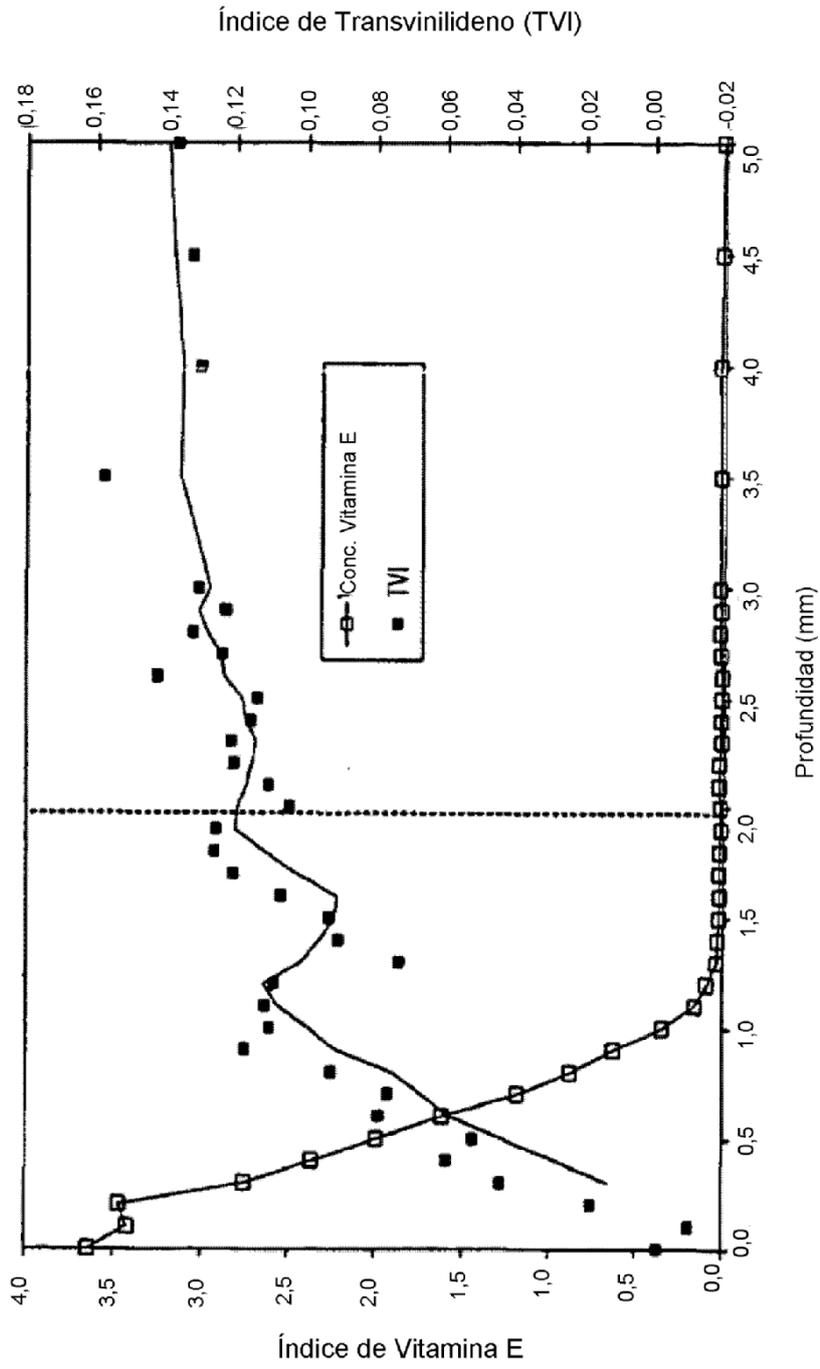


FIG. 10

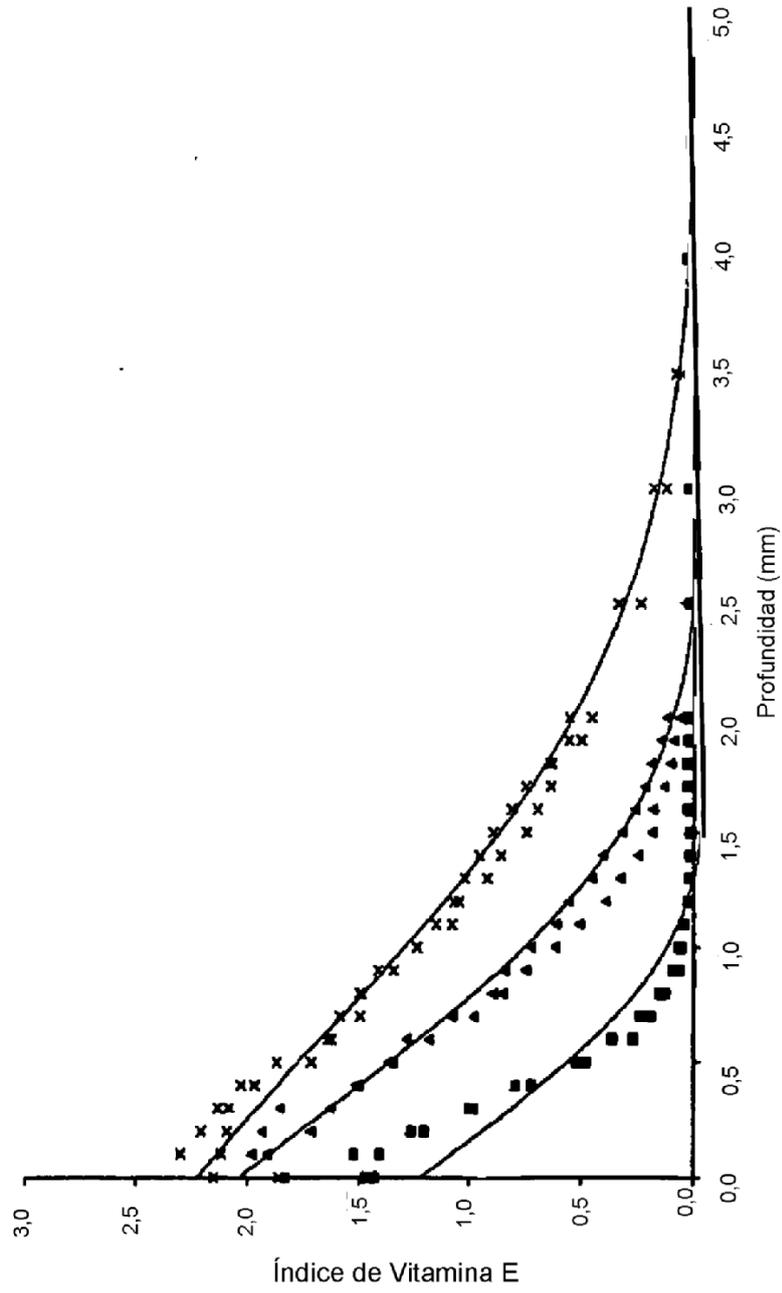


FIG. 11A

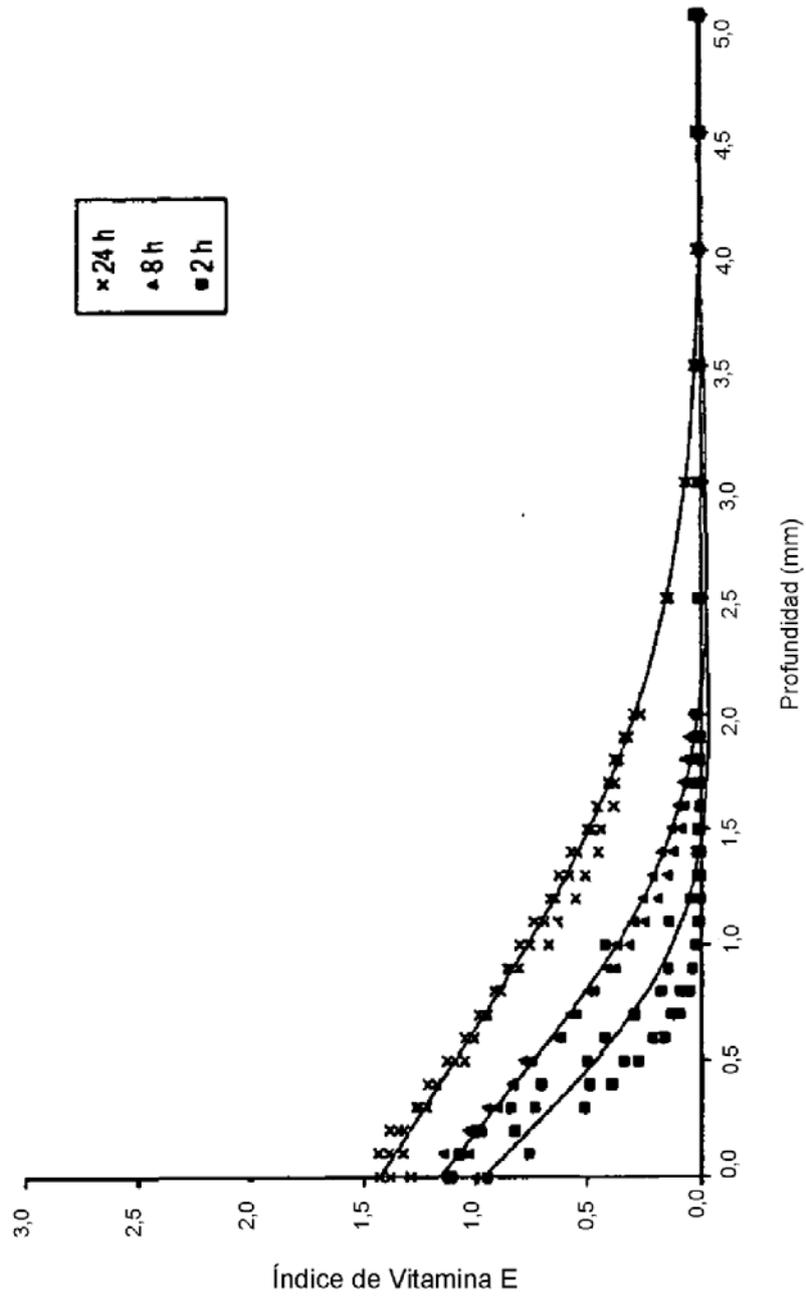


FIG. 11B

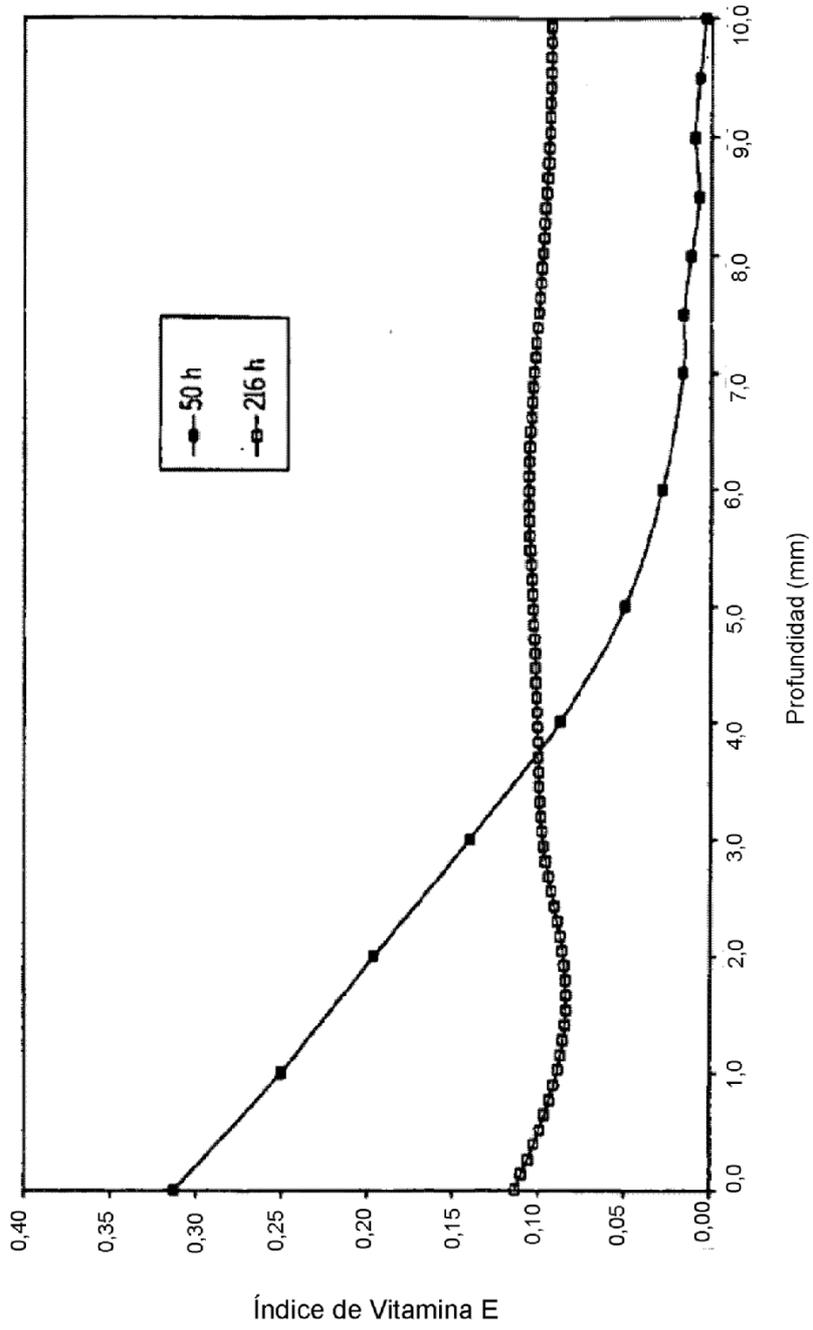
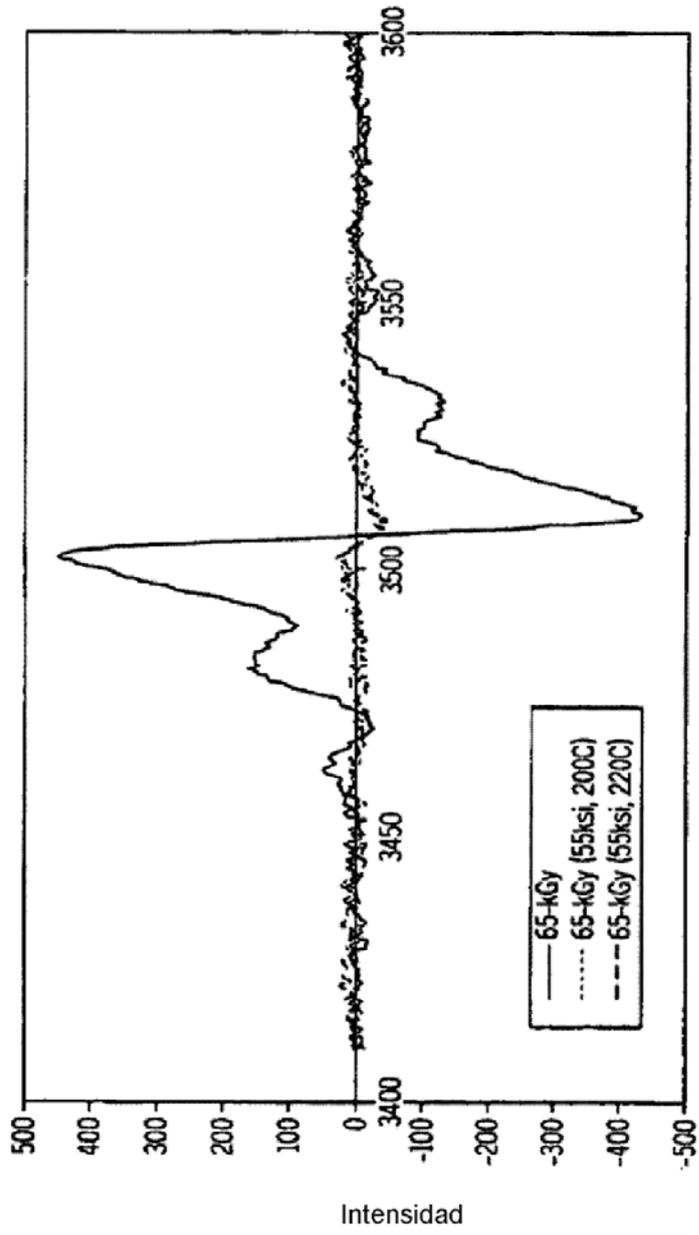
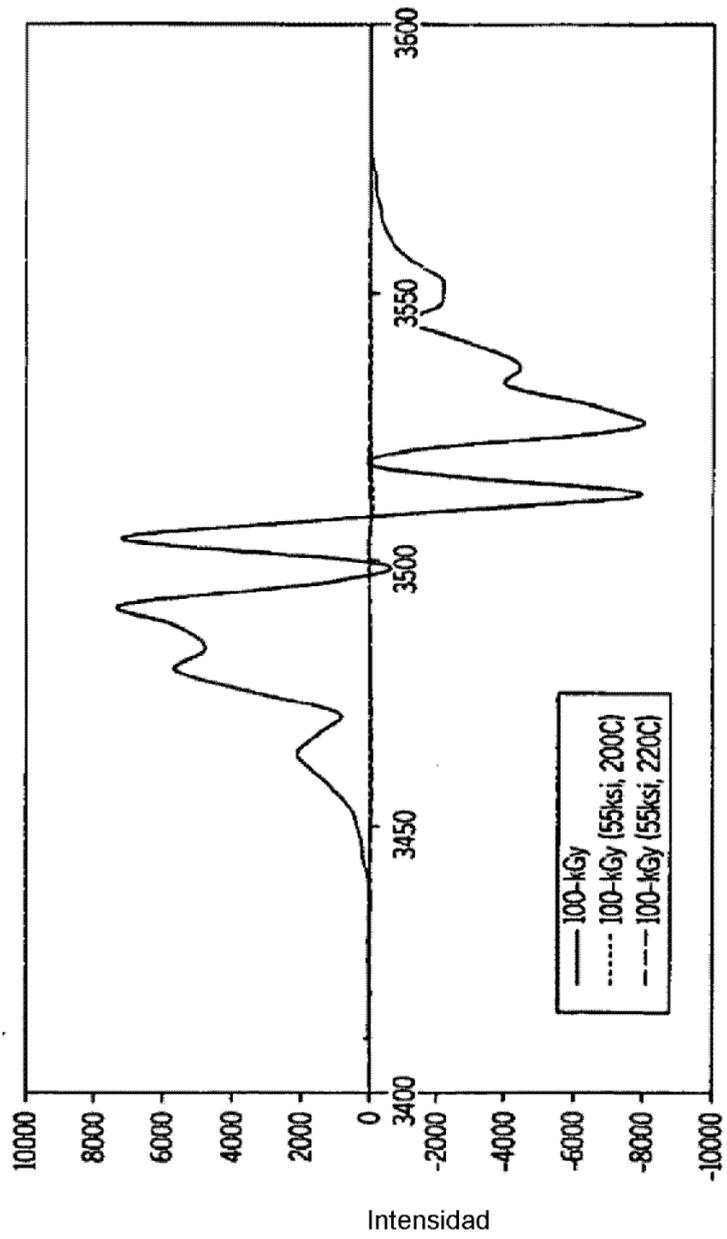


FIG. 12



Campo magnético (Gauss)

FIG. 13A



Campo magnético (Gauss)

FIG. 13B

Esquema 1: Extracción de parte impurificada de manera homogénea

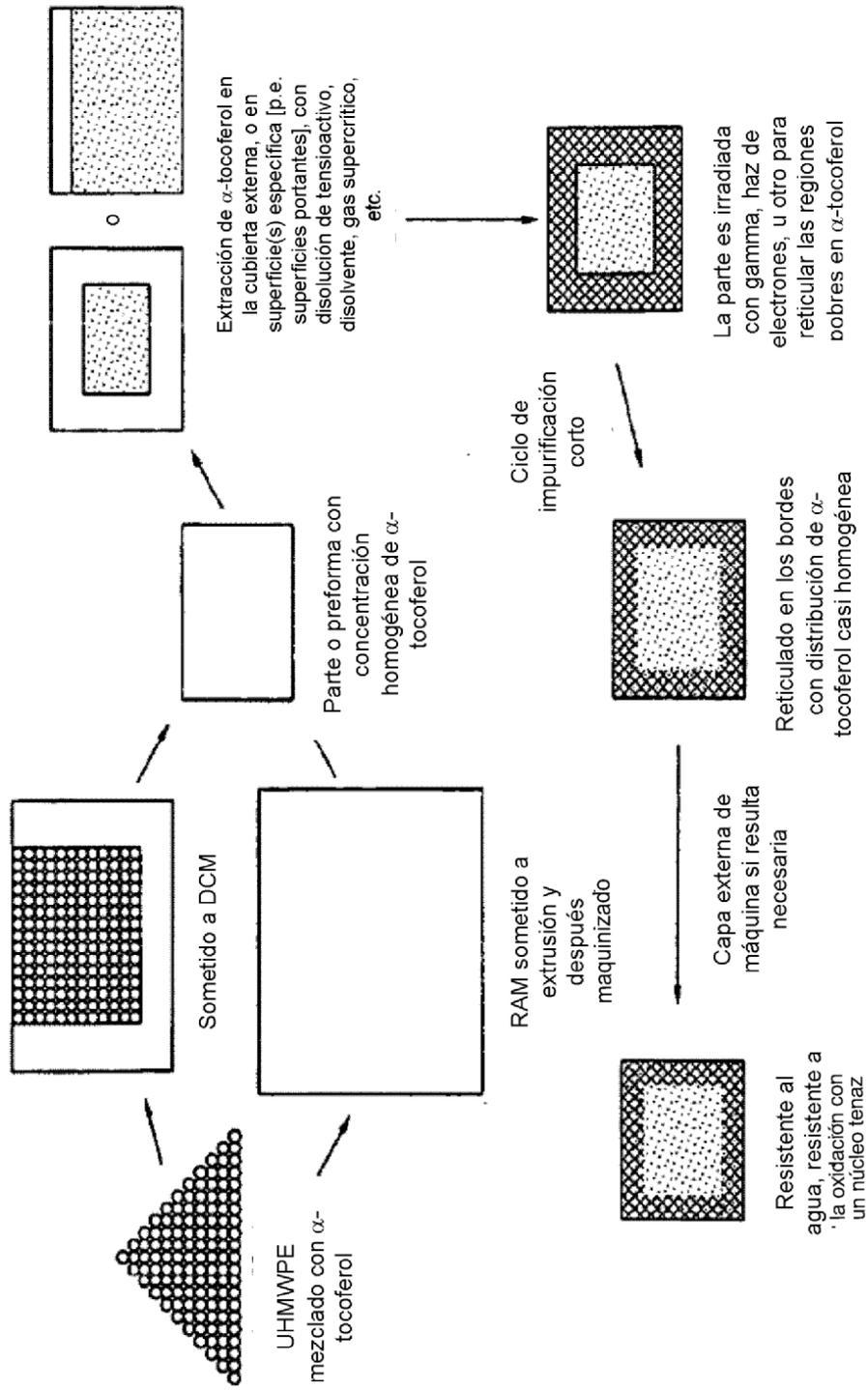


FIG. 14

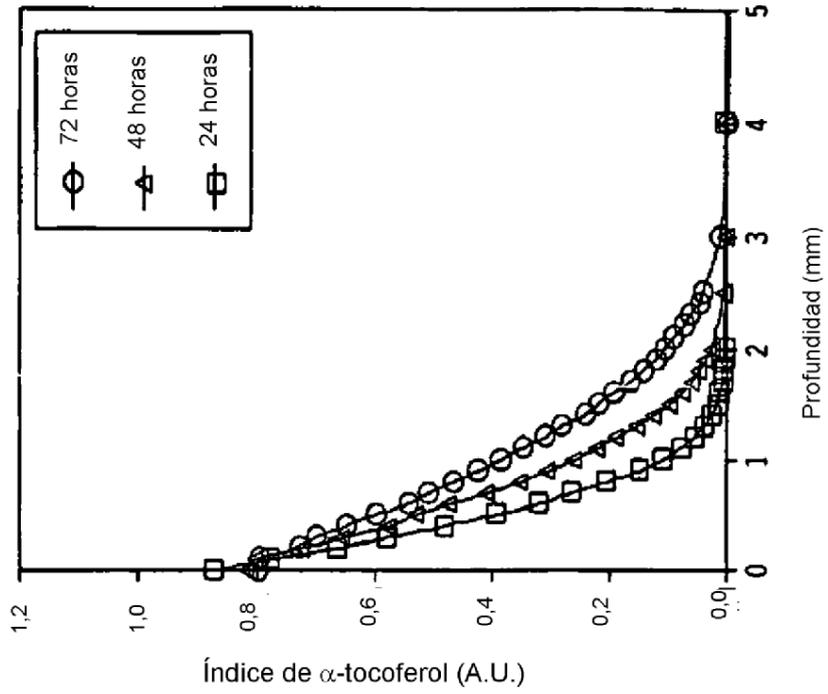


FIG. 15B

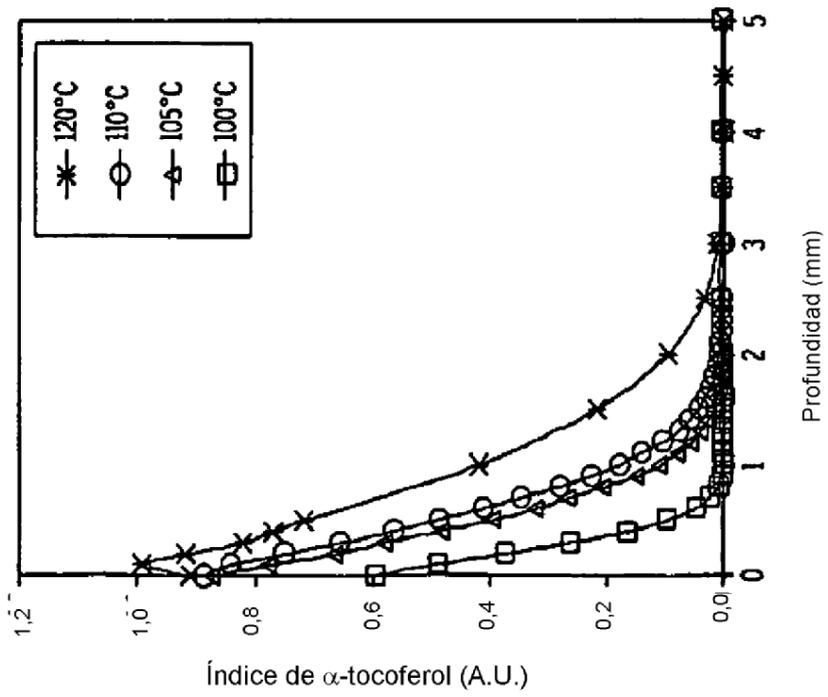


FIG. 15A

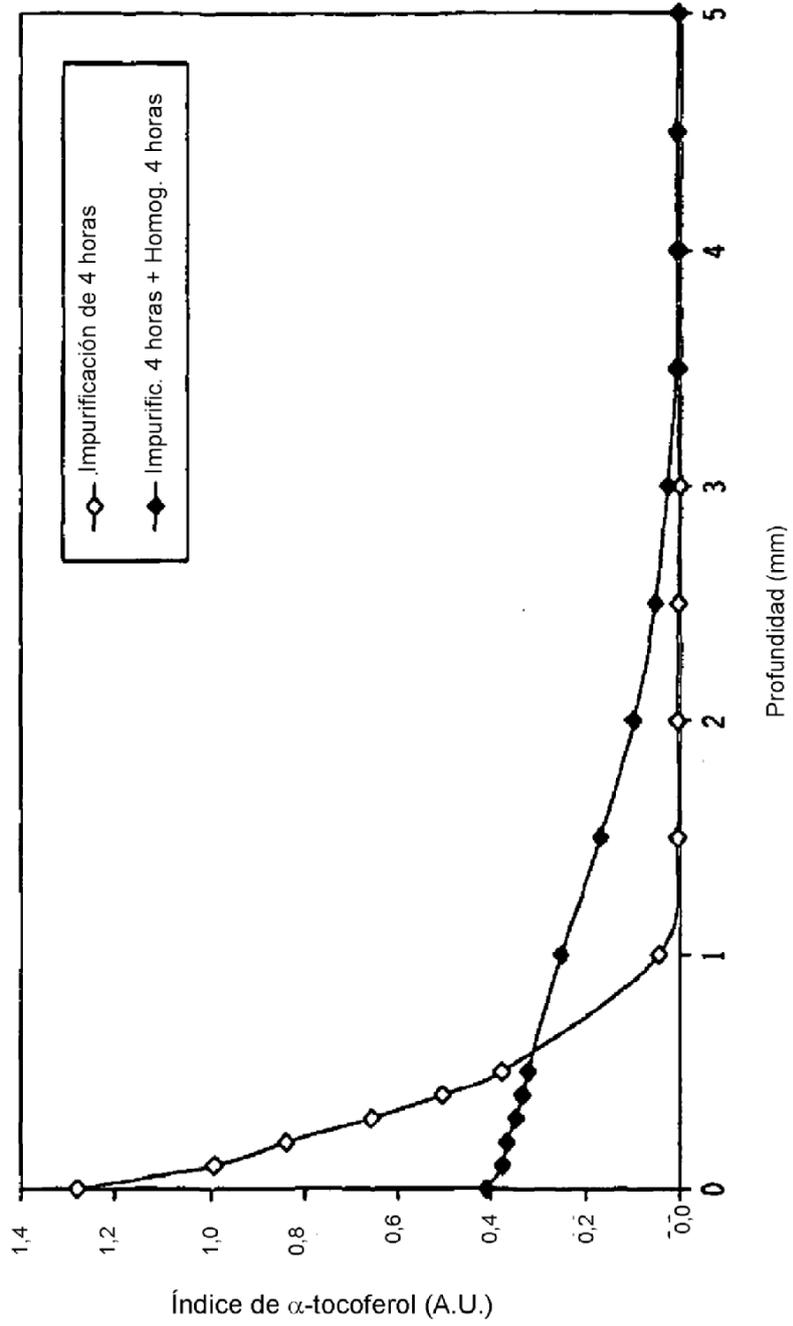


FIG. 16

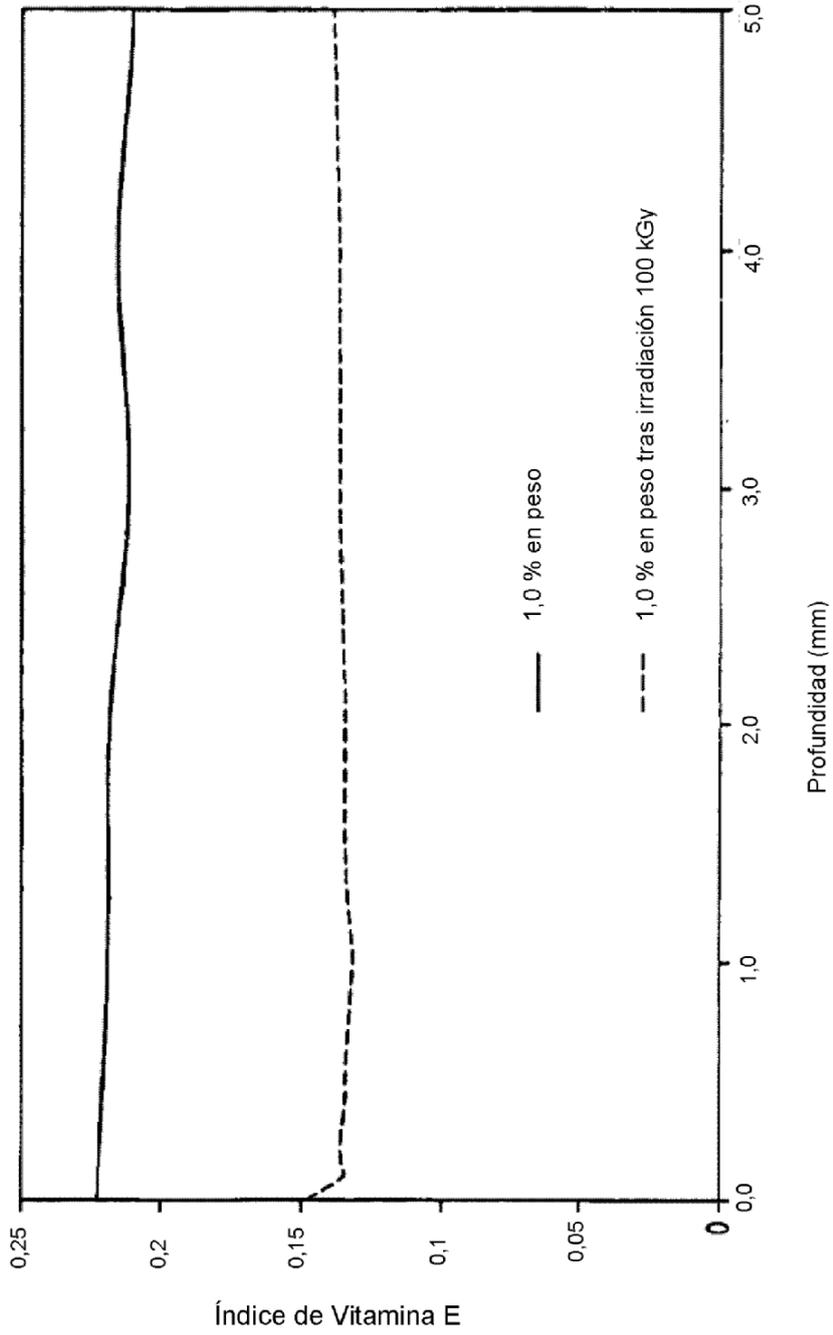


FIG. 17

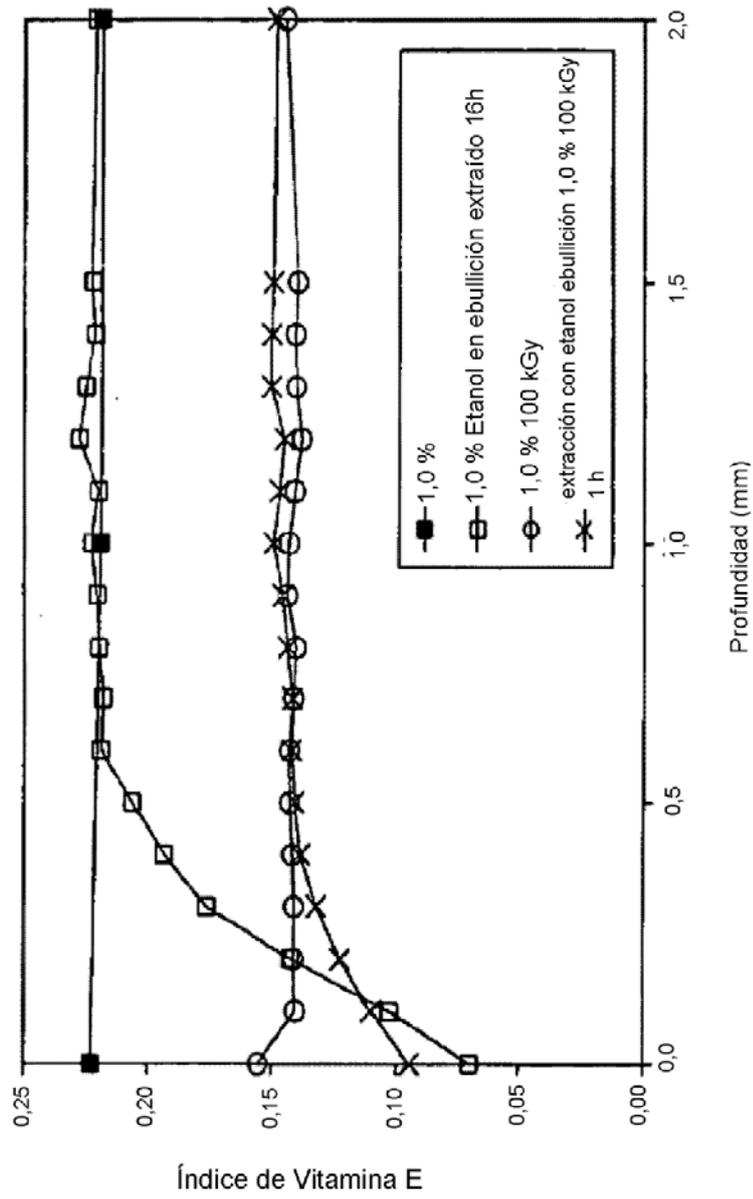


FIG. 18

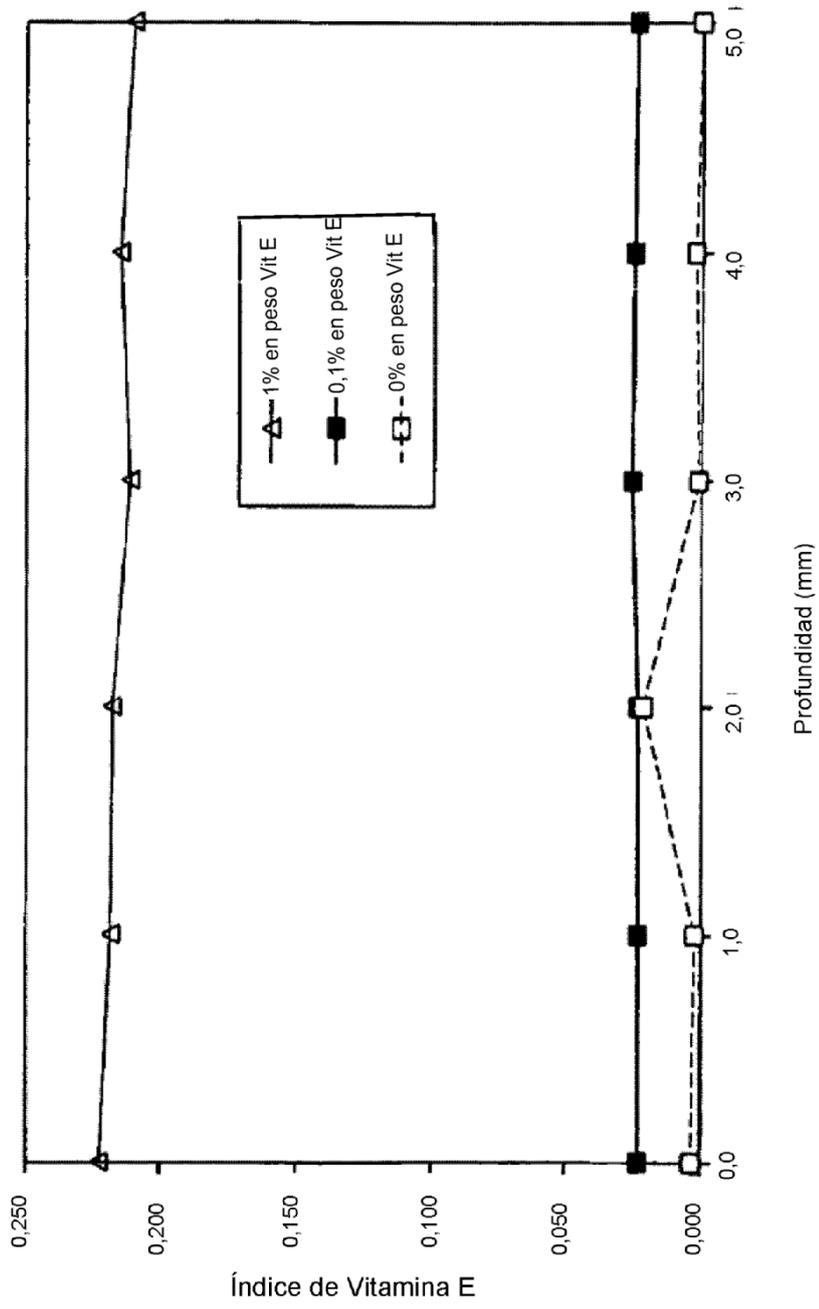


FIG. 19

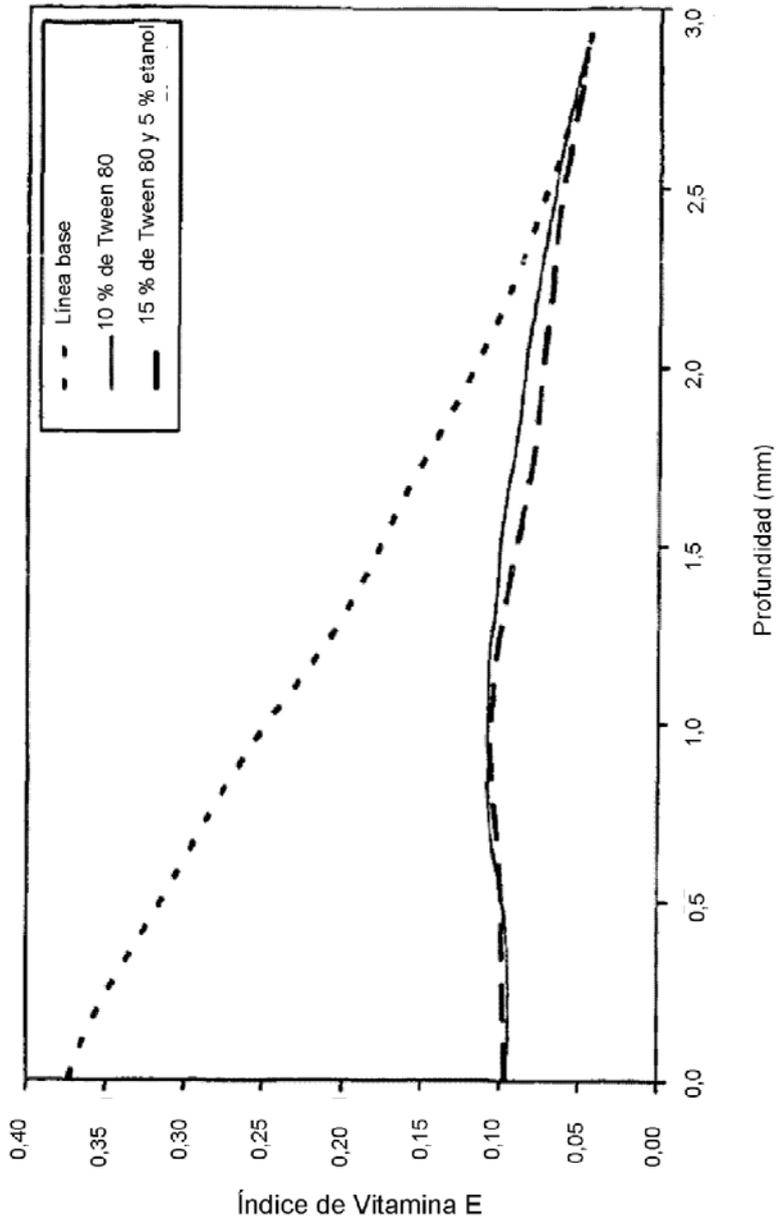


FIG. 20

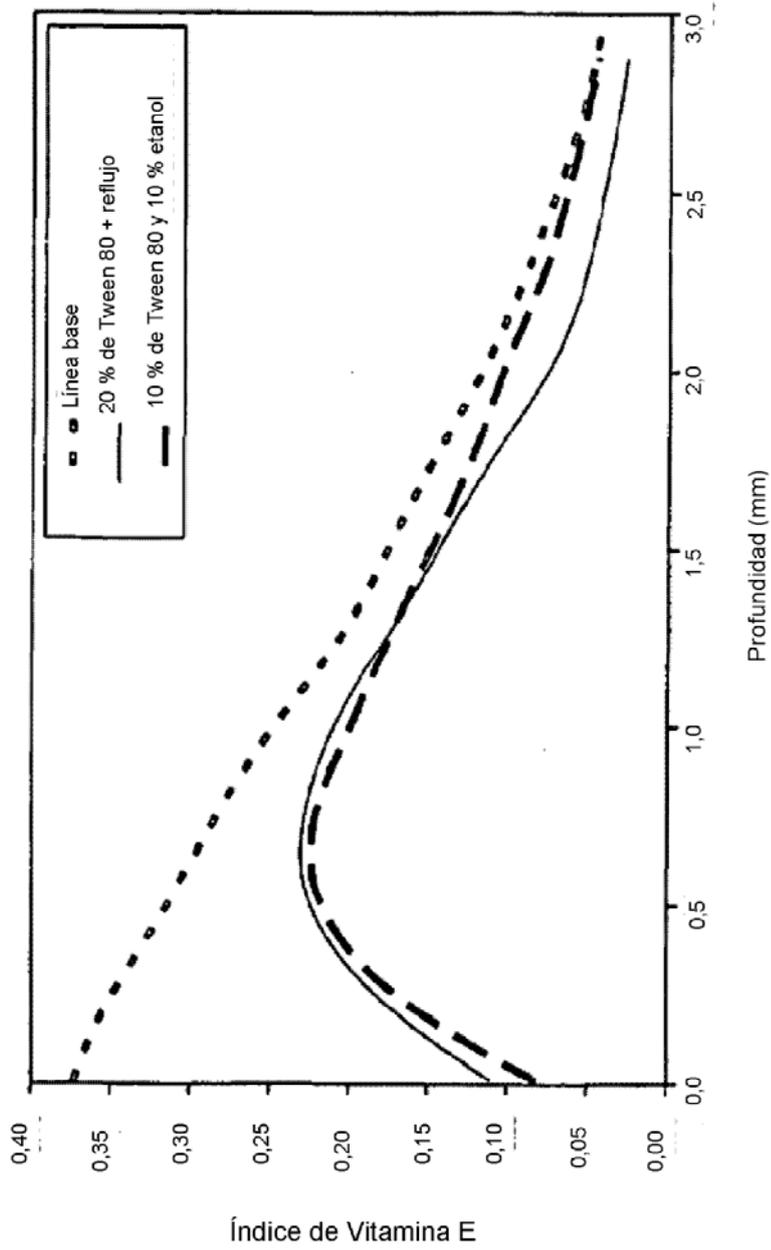


FIG. 21

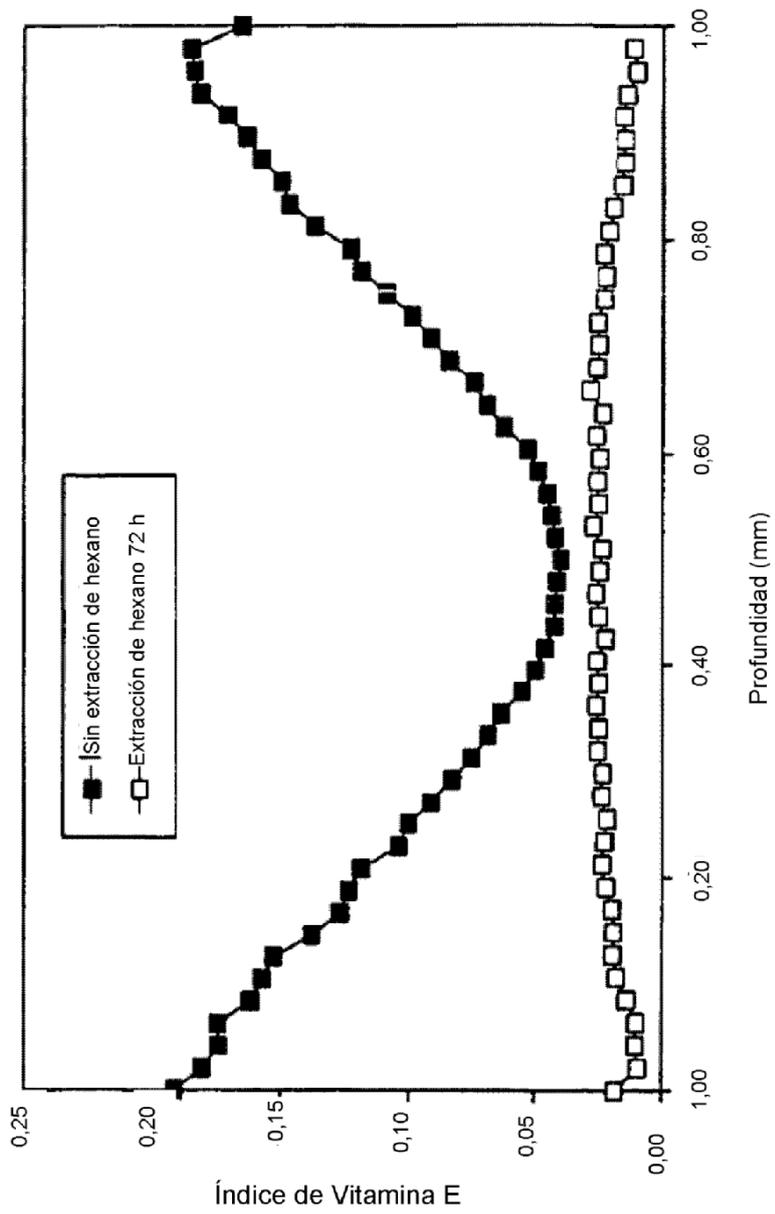


FIG. 22

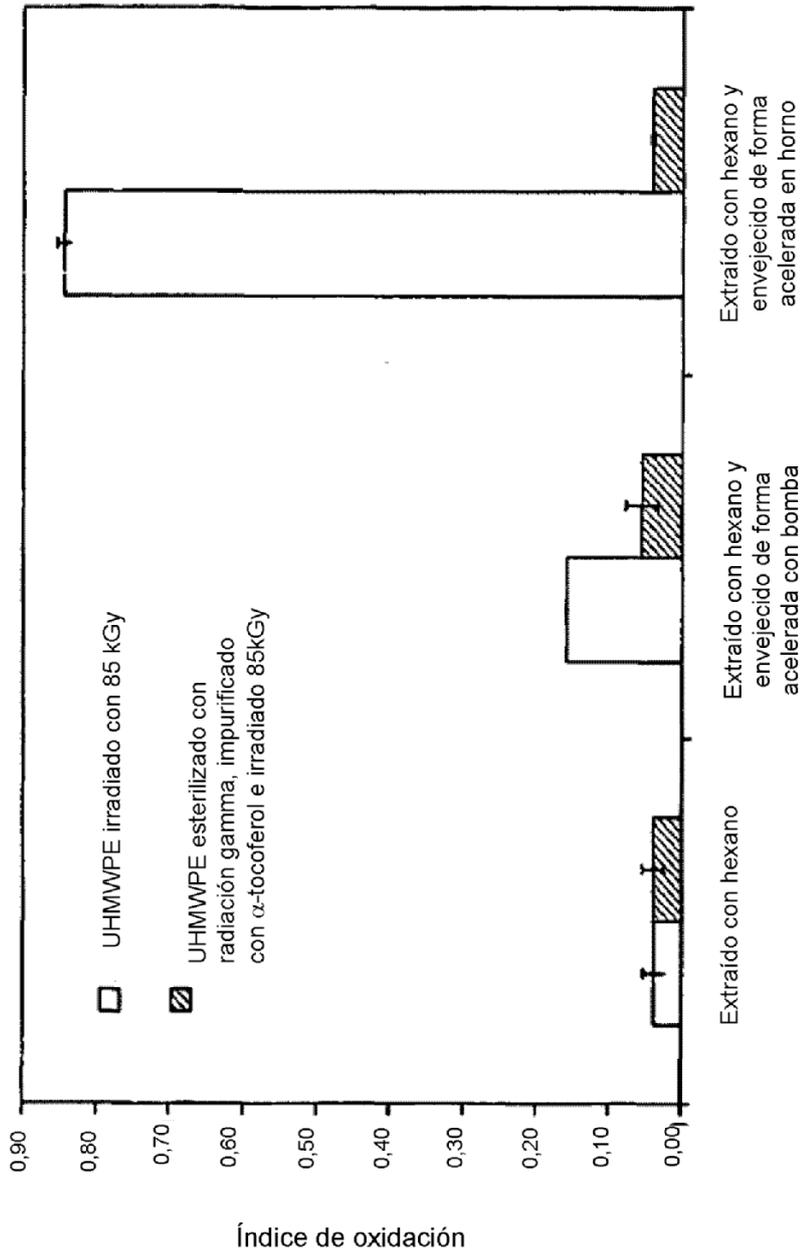


FIG. 23

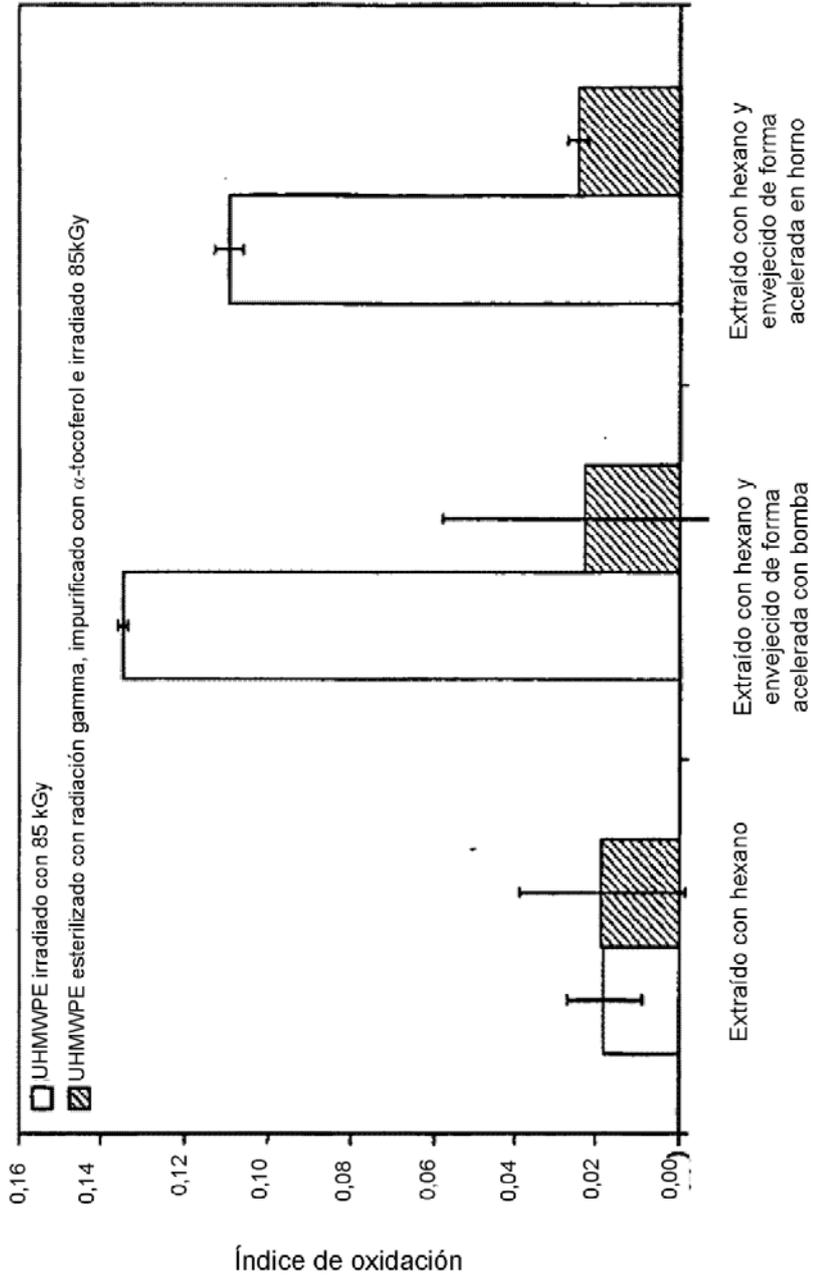


FIG. 24

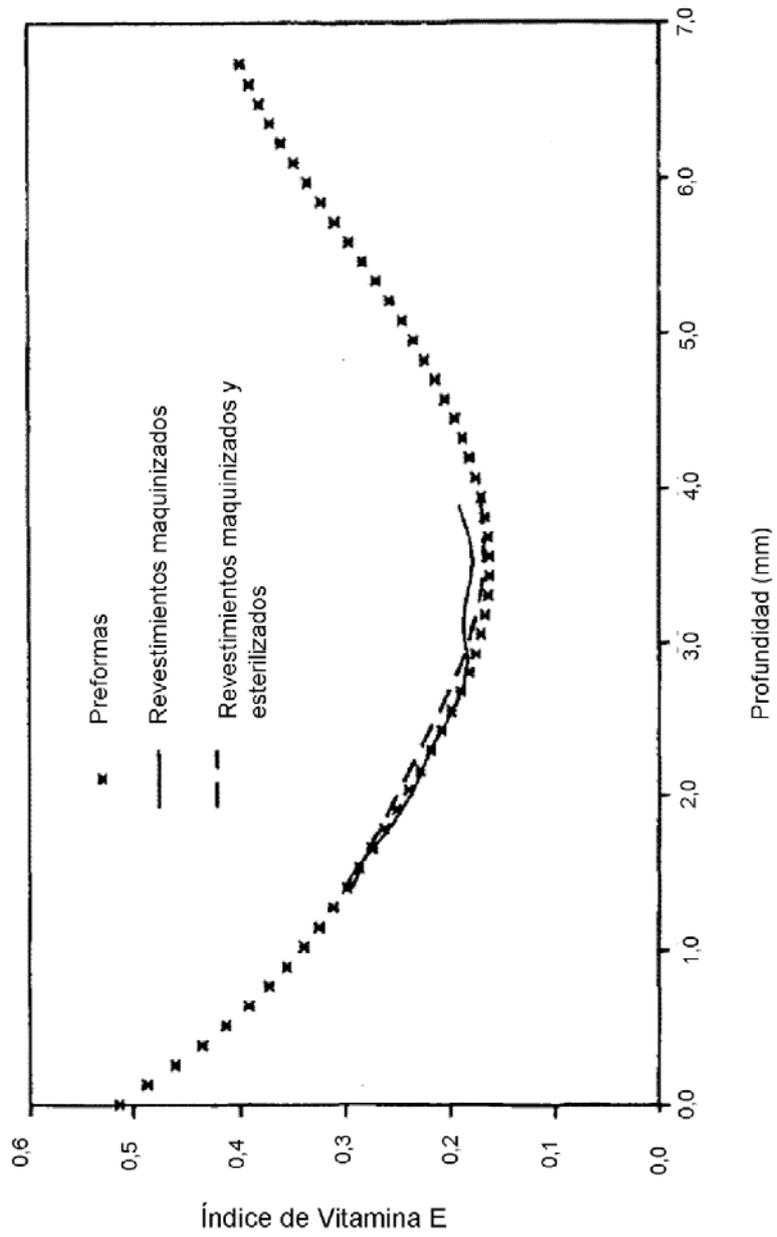


FIG. 25

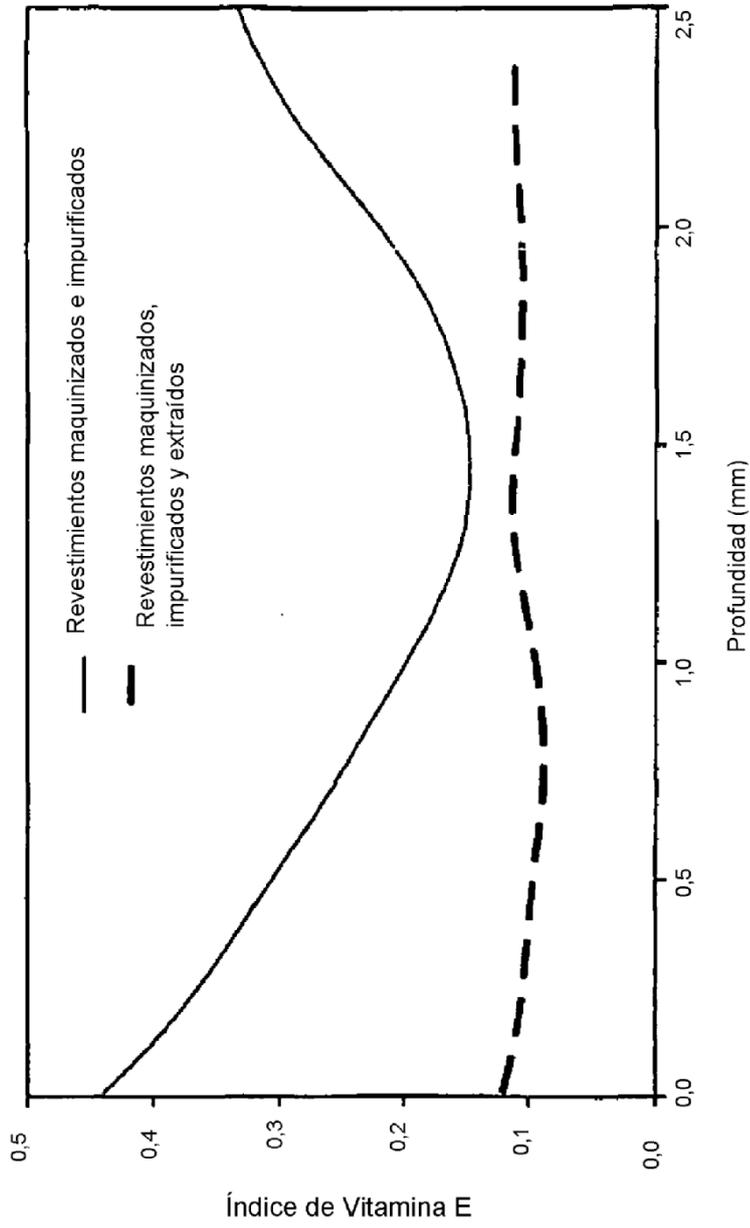


FIG. 26

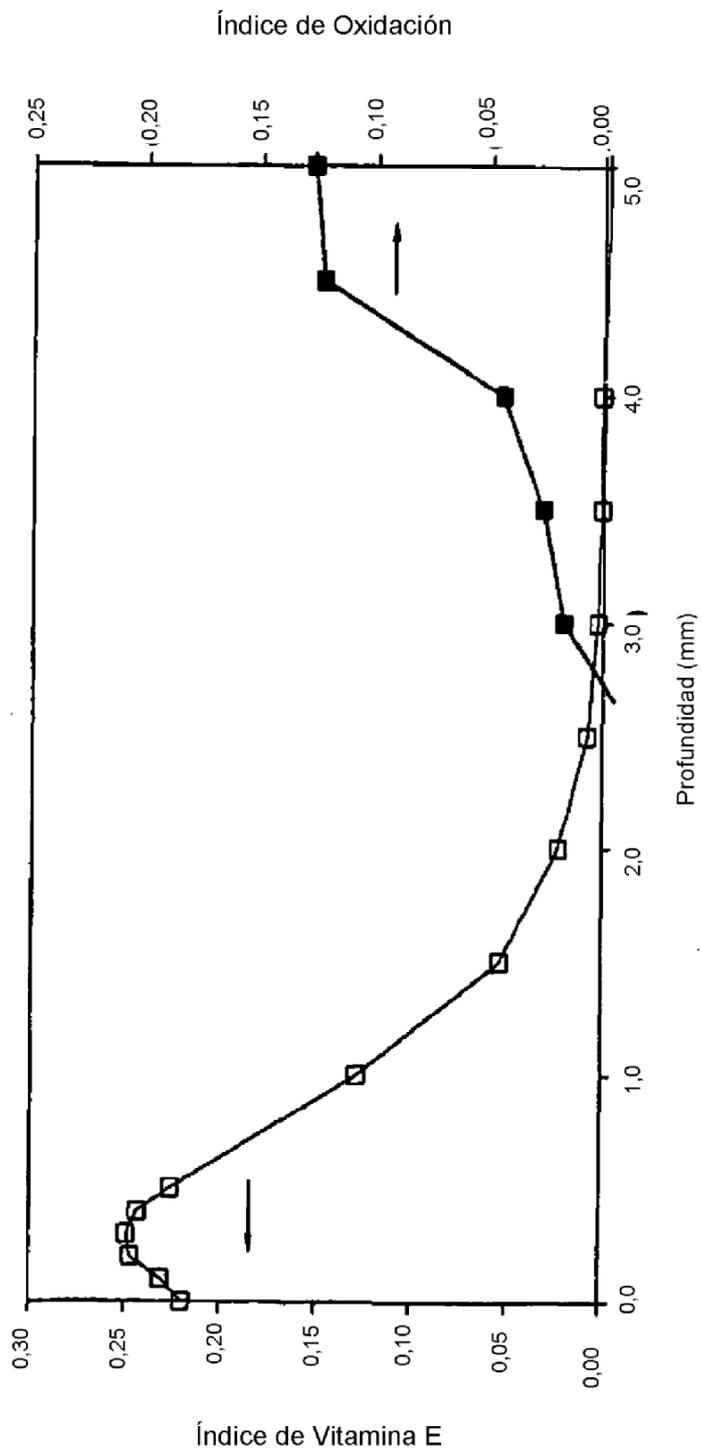


FIG. 27

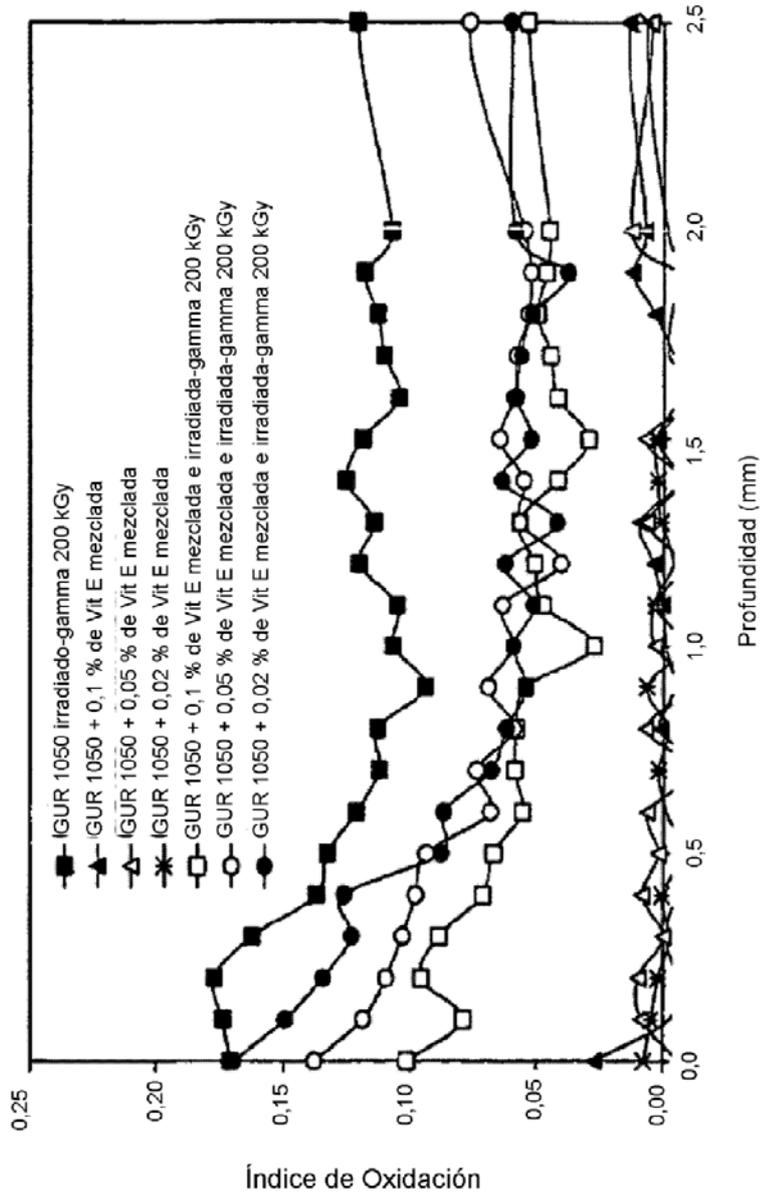


FIG. 28

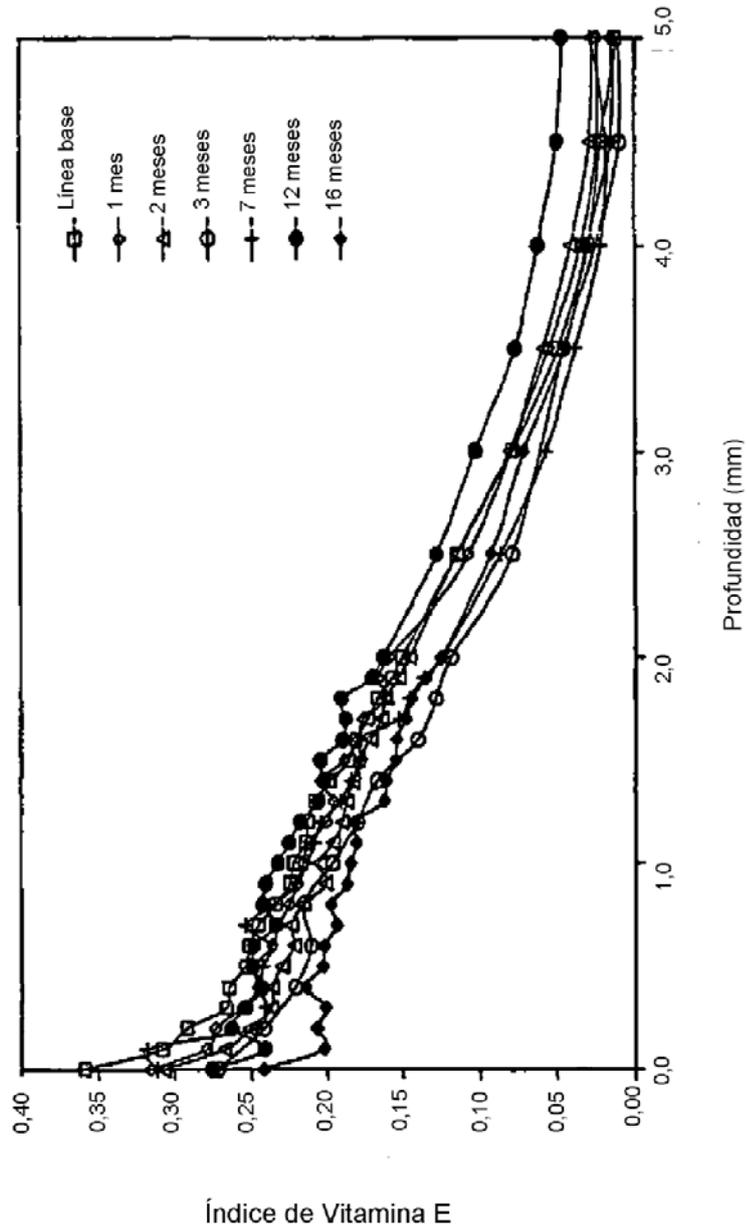


FIG. 29

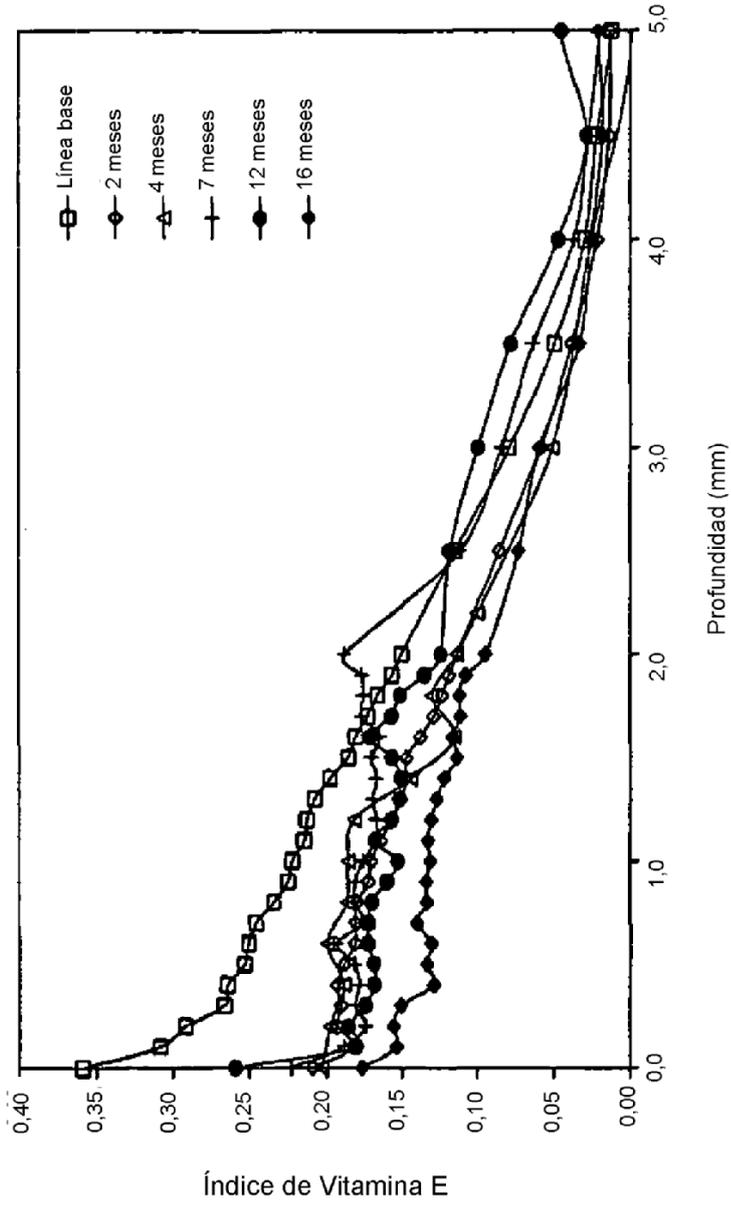


FIG. 30

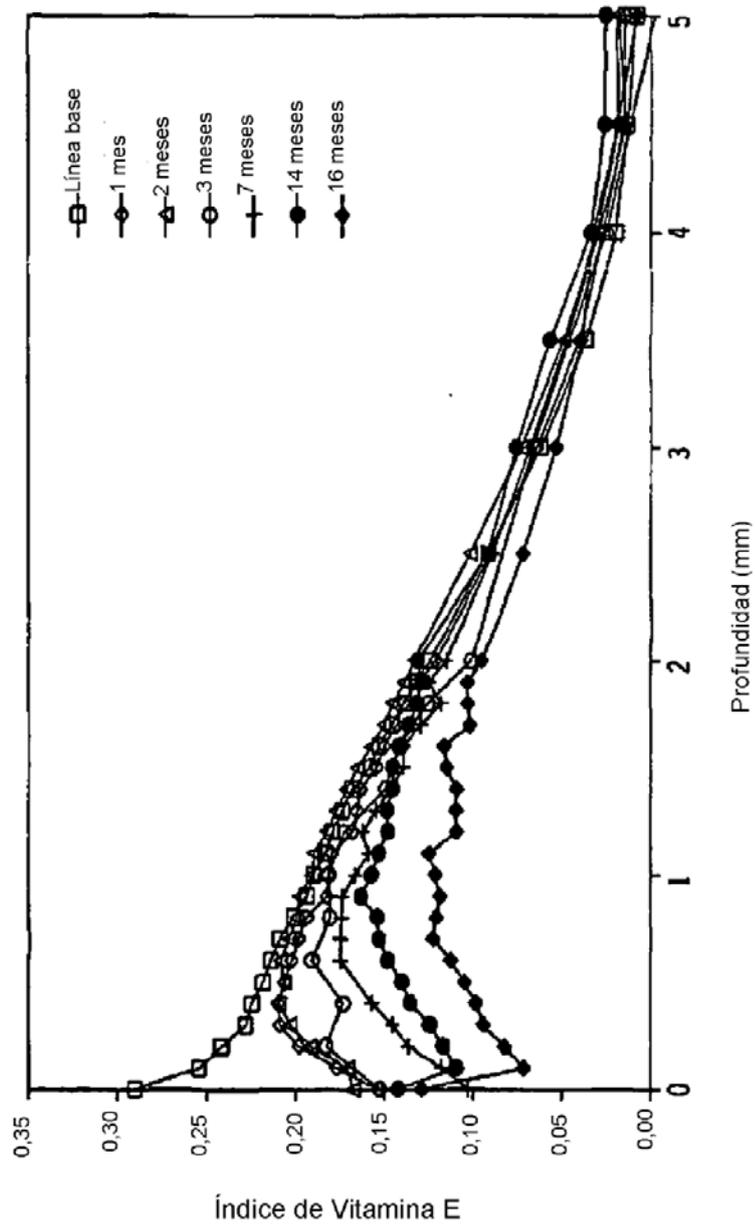


FIG. 31

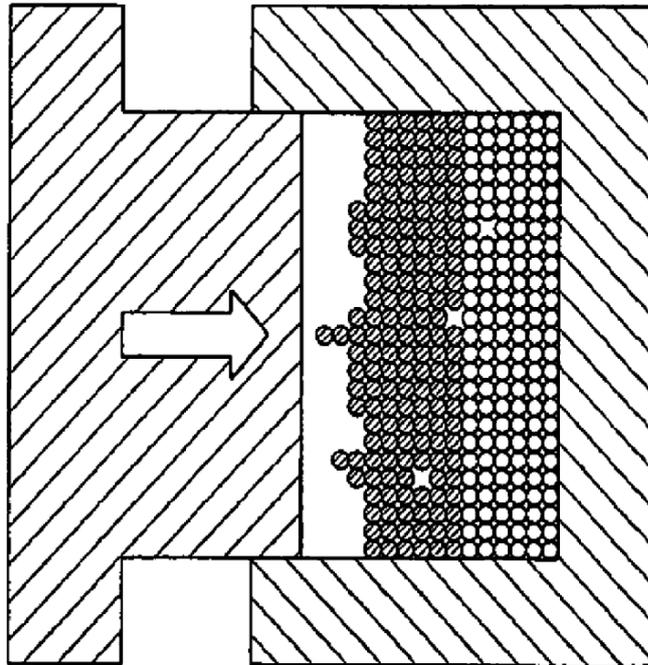


FIG. 32A

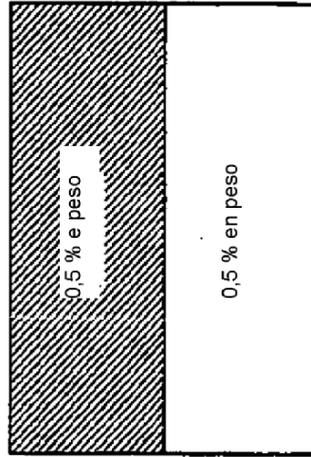


FIG. 32B

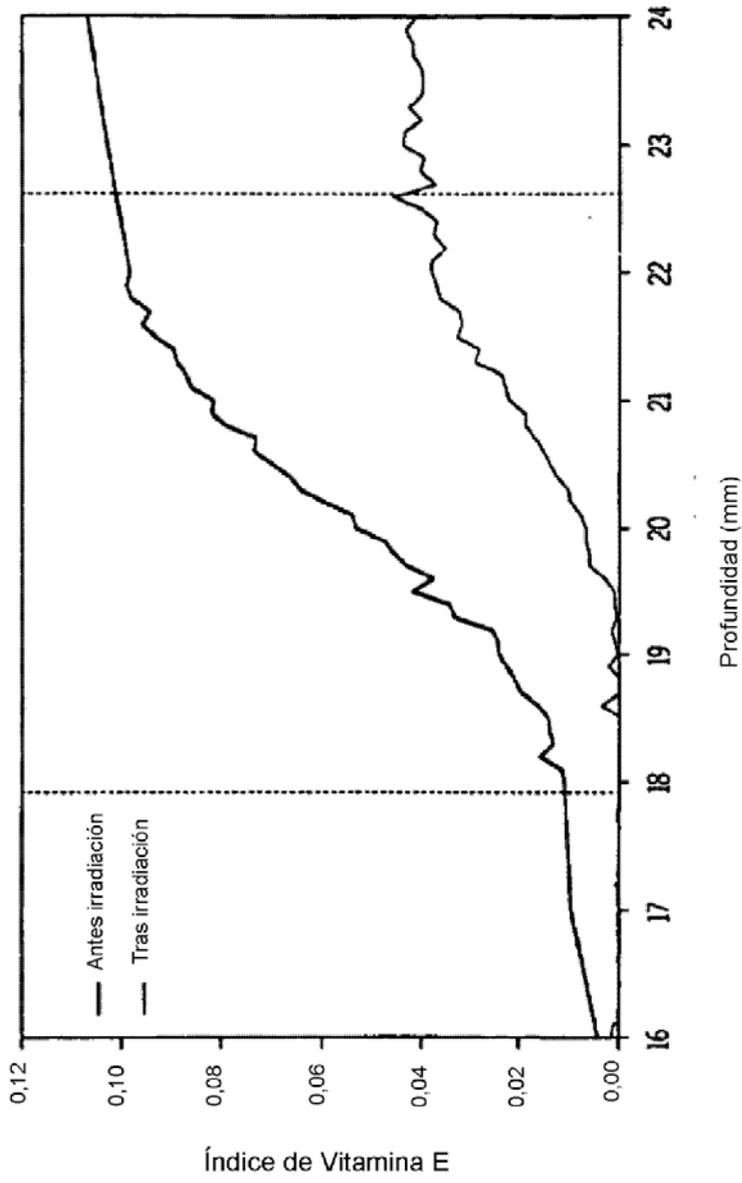


FIG. 33

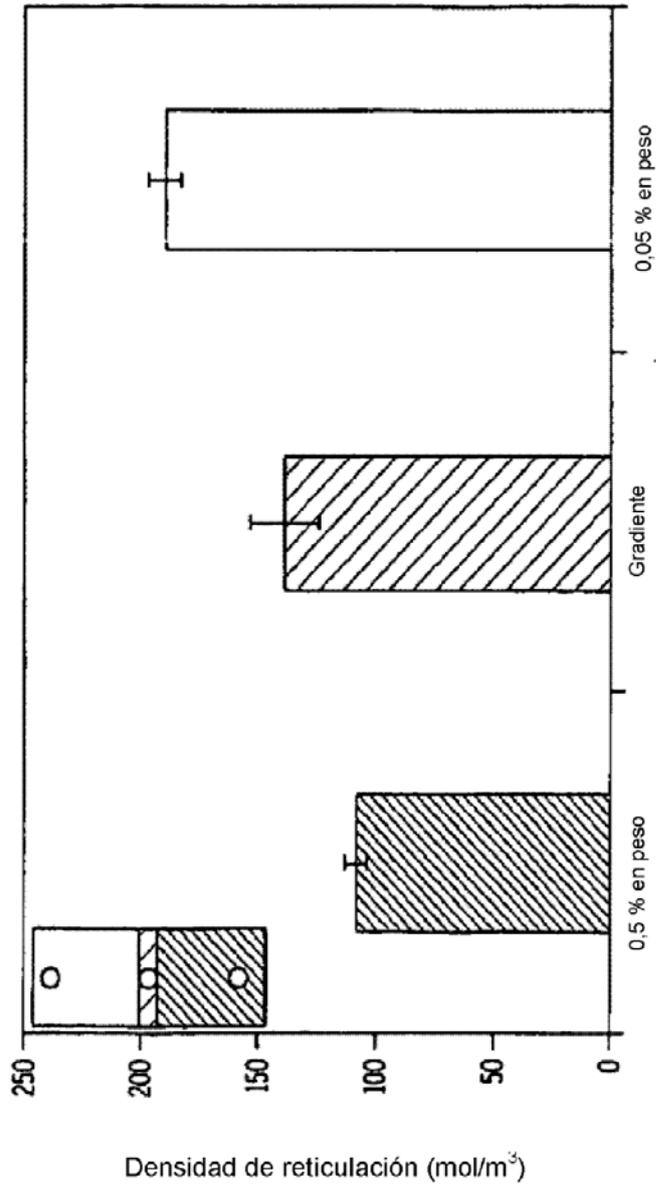


FIG. 34

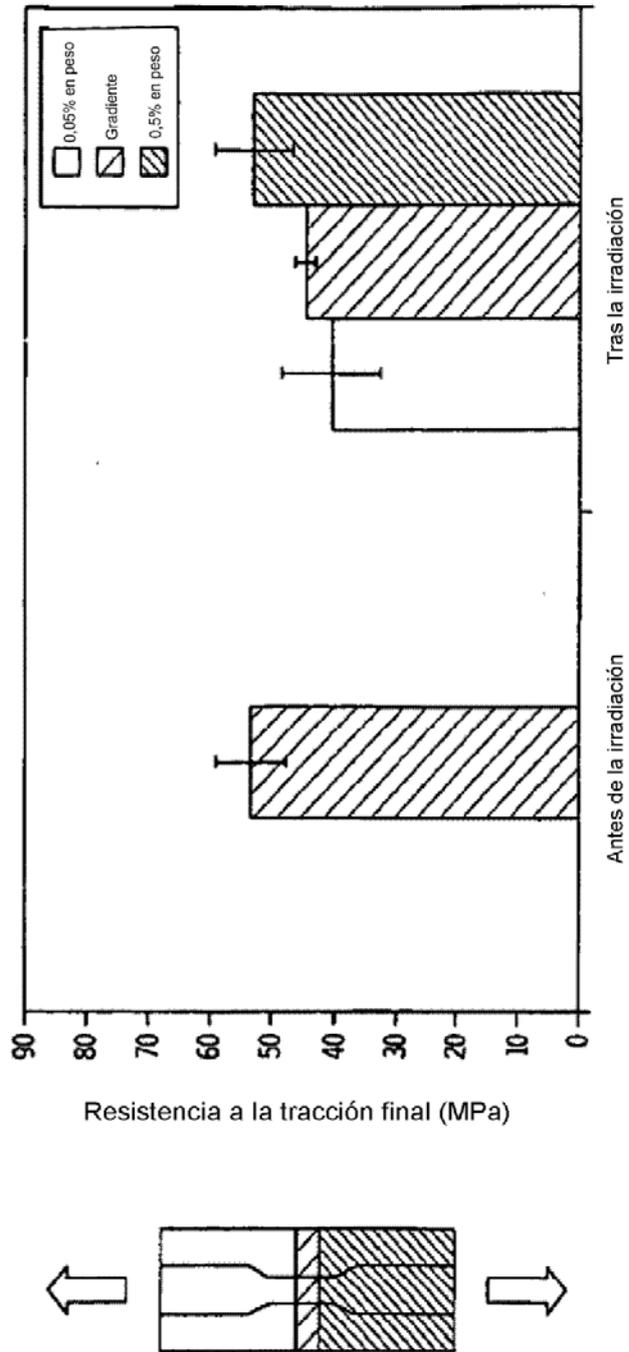


FIG. 35

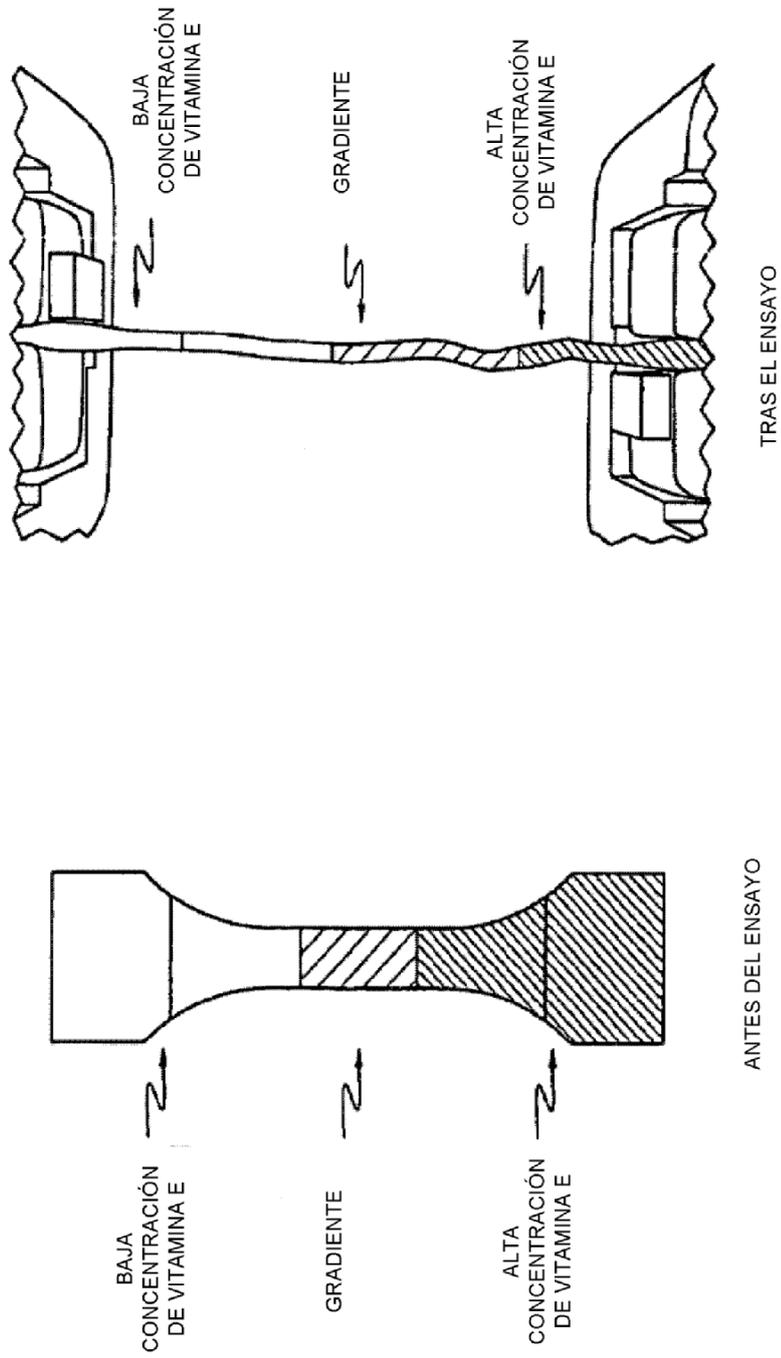


FIG. 36

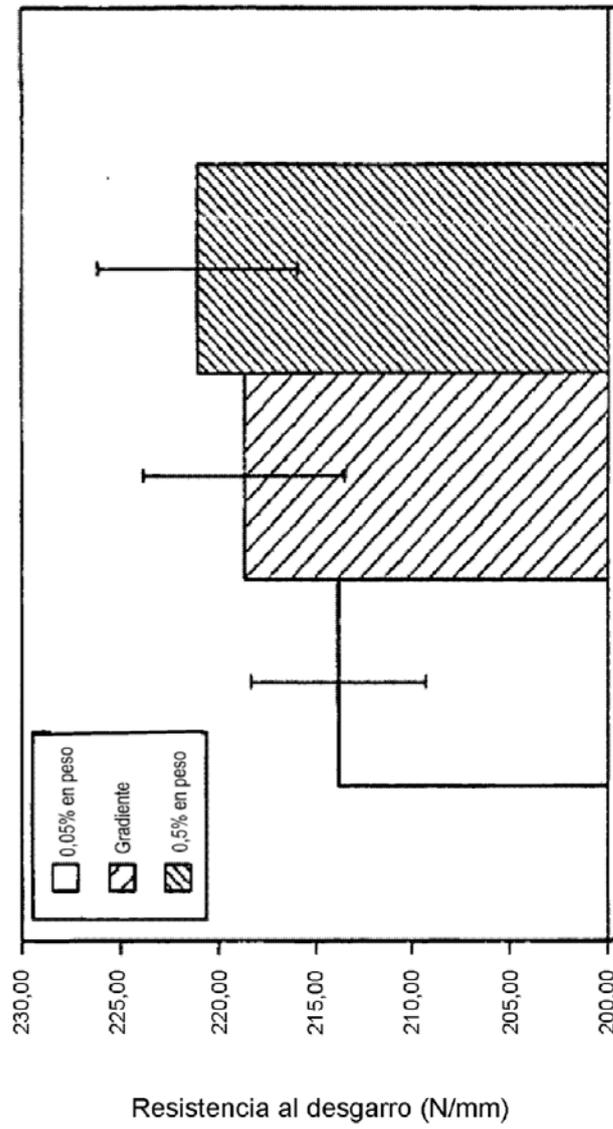


FIG. 37

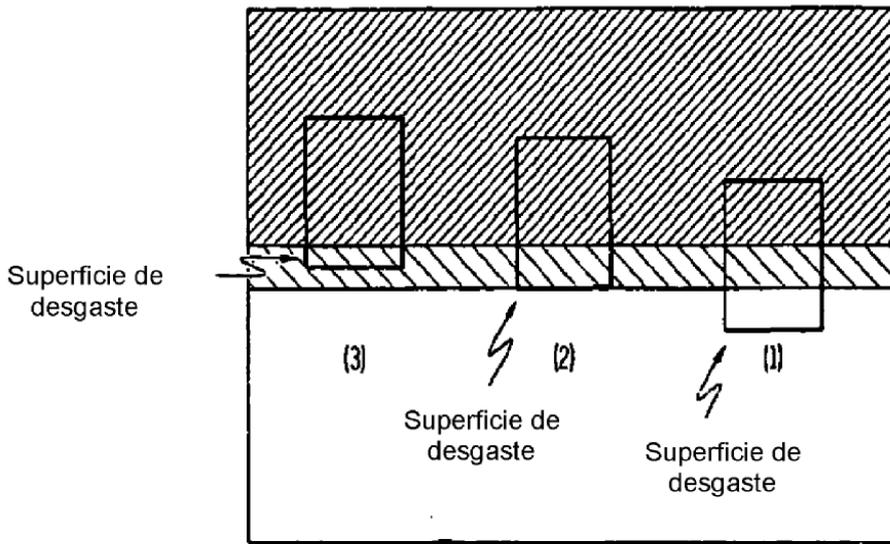


FIG. 38A

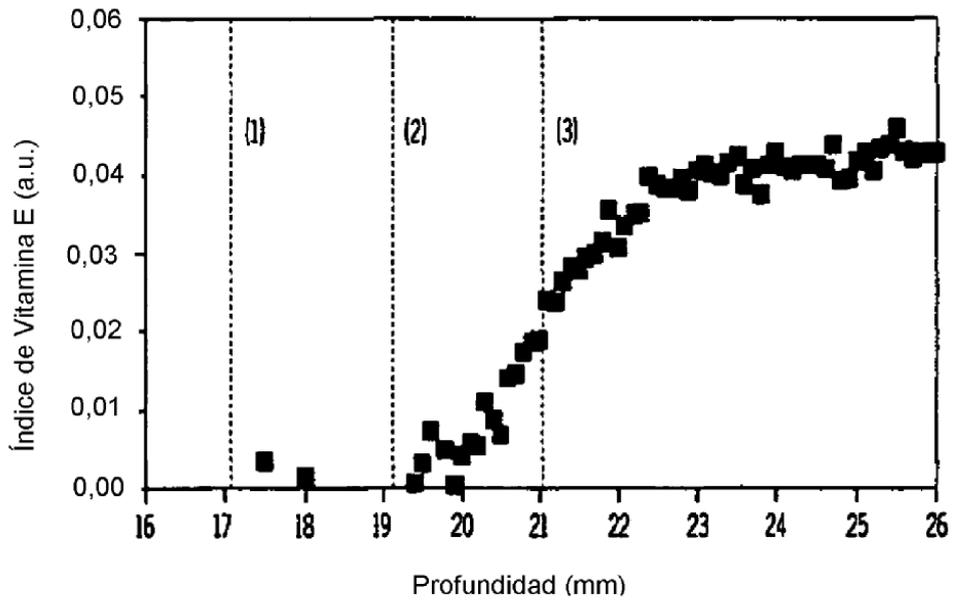


FIG. 38B

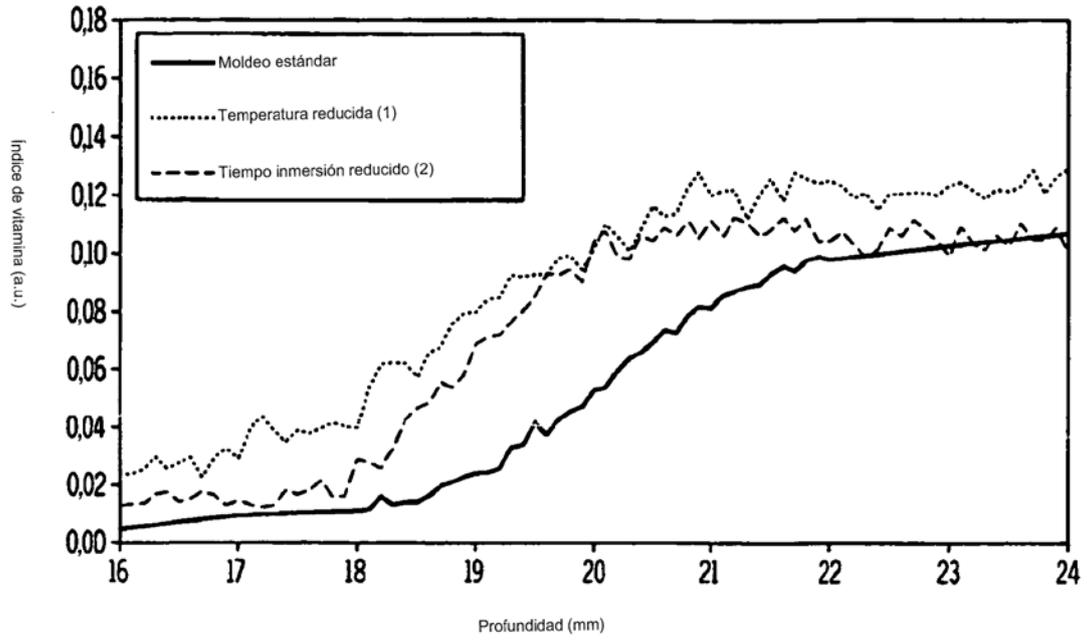


FIG. 39A

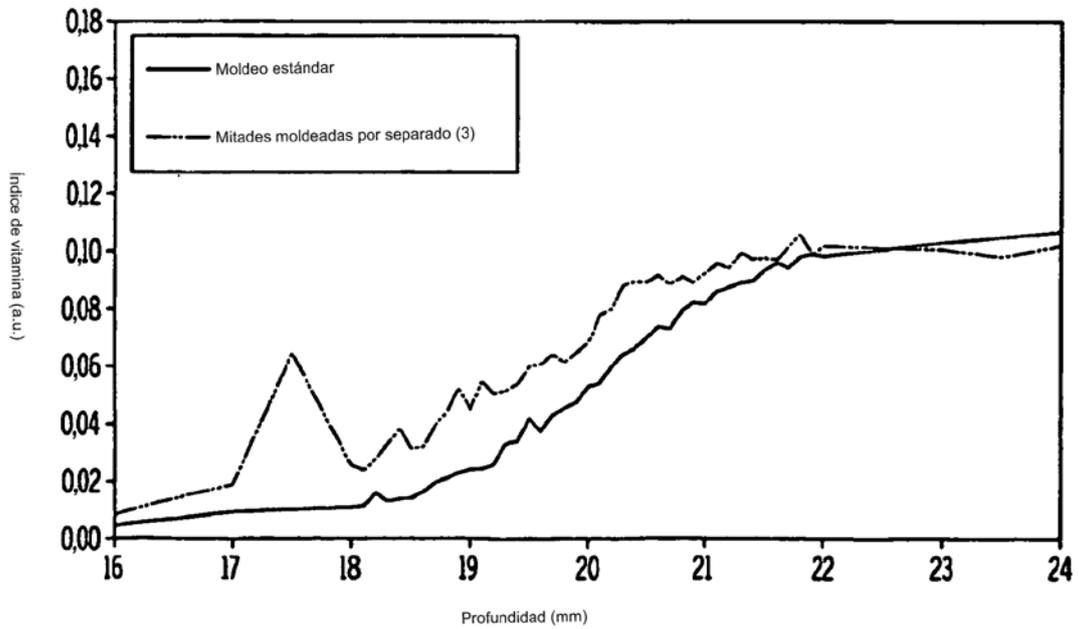


FIG. 39B

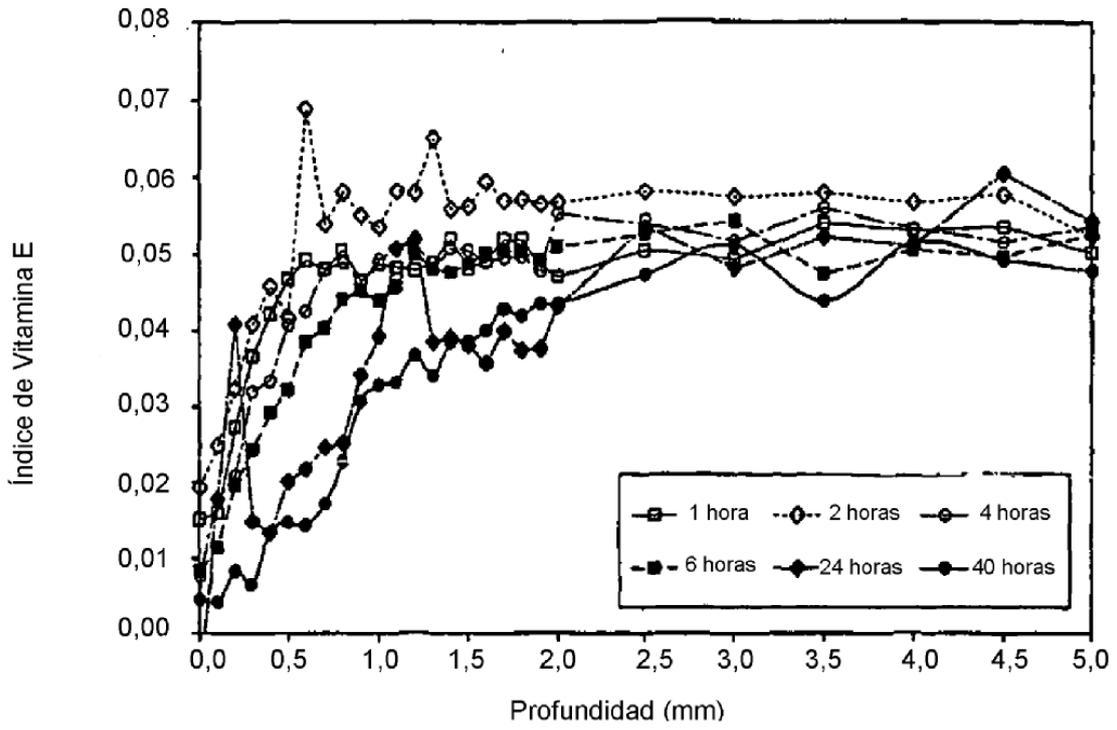


FIG. 40A

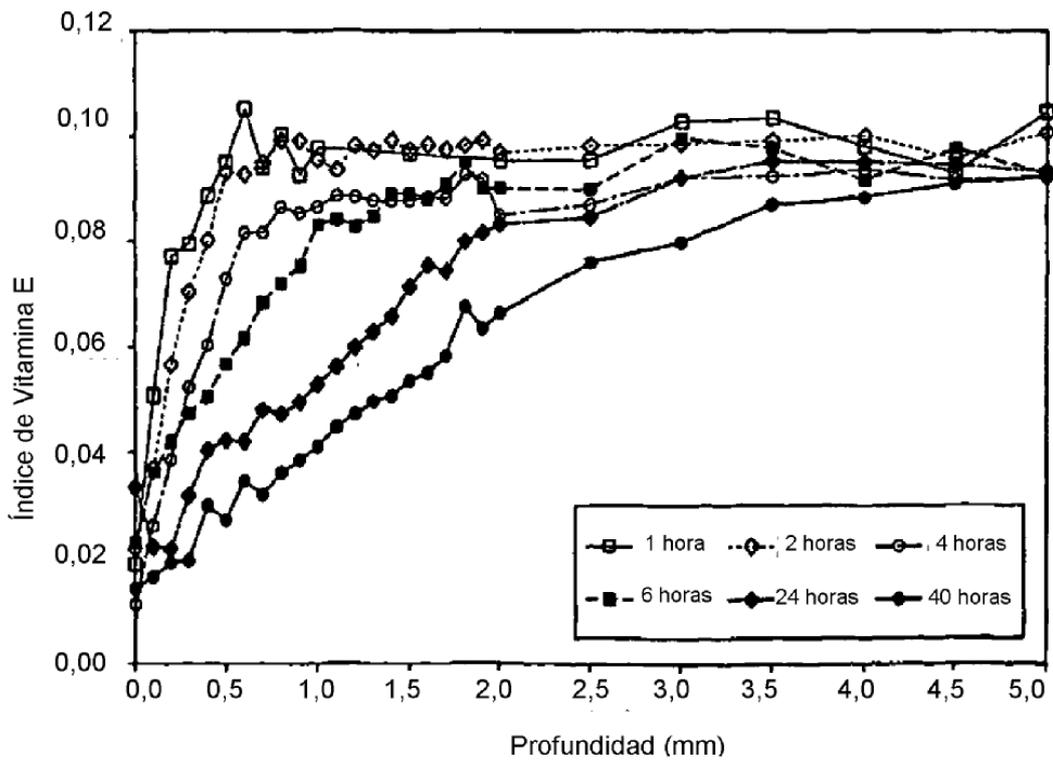


FIG. 40B