

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 278**

51 Int. Cl.:

C08G 18/08 (2006.01)

B29C 45/00 (2006.01)

B29C 67/24 (2006.01)

A61F 2/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2003 E 03753751 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **20.07.2005 EP 1554325**

54 Título: **Fabricación de alta precisión de productos de poliuretano tales como implantes de discos espinales que tienen variación gradual de módulos**

30 Prioridad:

08.10.2002 GB 0223327

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

30.01.2013

73 Titular/es:

**RANIER LIMITED (100.0%)
GREENHOUSE PARK INNOVATION CENTRE
NEWMARKET ROAD
CAMBRIDGE, CAMBRIDGESHIRE CB1, GB**

72 Inventor/es:

**SNELL, ROBERT;
ANDREWS, GEOFFREY;
CABLE, MARTIN y
JOHNSON, SCOTT**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 278 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

Fabricación de alta precisión de productos de poliuretano tales como implantes de discos espinales que tienen variación gradual de módulos

5 La presente invención se refiere a un método para fabricar un producto polímero y a un producto para uso médico preparado de acuerdo con el método. Un ejemplo de un componente preparado a partir del material y usando el método de la invención es un disco espinal artificial o separador de discos usados para sustituir un disco intervertebral desplazado o deteriorado en la columna vertebral de un paciente, aunque la invención es aplicable también a la fabricación de uniones de sustitución además de otra instrumentación quirúrgica y componentes para la industria de la atención sanitaria.

10 Aunque se hará referencia seguidamente de forma principal a la aplicación de la invención en la fabricación de un disco espinal artificial, la invención no está limitada a un disco espinal artificial o el método específico para preparar este disco, como ya se ha mencionado con anterioridad.

15 Aproximadamente un tercio a un cuarto de la longitud de una columna vertebral adulta está ocupada por los discos vertebrales. Cada disco comprende una pared anular (anillo fibroso) que rodea y contiene un núcleo central (núcleo pulposo) relleno con material gelatinoso que ocupa aproximadamente 30 a 50% del área en sección transversal del disco. La pared anular es una estructura concéntricamente estratificada que contiene fibras de colágeno alineadas y fibrocartilago y proporciona la estructura estabilizante principal para resistir las fuerzas de torsión y pliegue aplicadas al disco. Los discos están contenidos entre placas terminales vertebrales comprendidas por cartilago hialino que actúa como una capa intermedia entre las vértebras duras y el material más blando del disco.

20 Las uniones y tejidos musculoesqueléticos del cuerpo humano son objeto de lesión traumática y enfermedad y procesos degenerativos que al cabo de un período de tiempo pueden conducir al deterioro o fallo de la unión, provocando un dolor grave o inmovilidad. Generalmente, la capacidad de una unión que porta una carga para proporcionar una articulación exenta de dolor y soportar la carga depende de la presencia de un hueso, cartilago y tejidos musculoesqueléticos asociados sanos, que proporcionen una unión estable. Con referencia a la columna vertebral, la degeneración de discos espinales, caracterizada por factores como pérdida de fluido, desgarramientos anulares y cambios mixomatosos puede dar lugar a un dolor discogénico y/o prominencias o hernias del núcleo en que el disco sobresale en un conducto intervertebral que comprende nervios espinales, dando lugar a dolor de espalda y/o ciática. Este estado es más comúnmente denominado como un disco "desplazado".

25 Para aliviar el estado anteriormente descrito, el disco espinal deteriorado puede ser quirúrgicamente extirpado de la columna vertebral y las dos vértebras adyacentes a cada lado del disco deteriorado conjuntamente fusionadas (artrodesis). Aunque esta técnica elimina satisfactoriamente los síntomas del dolor e incomodidad y mejora la estabilidad de la unión, da lugar a una pérdida total de movimiento de la unión vertebral fusionada y aumenta la tensión ejercida sobre las uniones adyacentes, conduciendo a un deterioro colateral de estas uniones y tejidos blandos asociados. Comienza así nuevamente el ciclo degenerativo.

30 Una solución más deseable es sustituir el disco espinal deteriorado con un implante artificial (artroplastia) que permite un movimiento completo y exento de dolor de las vértebras y que emula la función de un disco espinal sano. Existen actualmente discos espinales artificiales para ser usados en este procedimiento. Sin embargo, el desarrollo de los discos artificiales existentes ha sido limitado, a pesar de los avances en biomateriales, porque carecen de la complejidad de estructura y no pueden emular adecuadamente las características biomecánicas de un disco espinal humano sano normal. Véase, por ejemplo, el documento US-A-5545229.

35 Los discos artificiales convencionales se articulan usando una superficie de soporte fabricada usando metales, aleaciones o polímeros duraderos que incluyen polietileno de peso molecular ultra-elevado. Sin embargo, el uso de superficies de soporte duras no deformables hace que el implante sea no fiable e incapaz de reproducir la capacidad de soportar una carga fiable proporcionada por el disco natural. Como consecuencia, los niveles espinales adyacentes están todavía expuestos a tensiones mecánicas aumentadas que dan lugar a un riesgo elevado de degeneración adicional.

40 Los discos espinales artificiales fiables son generalmente fabricados usando un material de dureza uniforme única (durómetro único) o usando dos durezas diferentes (durómetro dual), en cuyo caso el material tiene un núcleo de módulo inferior contenido en una corteza de módulo superior. El primero requiere un compromiso en las especificaciones del material para equilibrar la dureza y la resistencia al agua con fiabilidad mientras que el último a menudo genera problemas provocados por un fallo progresivo a lo largo de la superficie interfacial entre los dos materiales durante un período de uso. Un disco espinal artificial de este último tipo es conocido a partir de la patente de EE.UU. nº 5.171.281.

45 Por lo tanto, continúa habiendo una necesidad de un implante de disco espinal artificial que pueda ser quirúrgicamente insertado en el lugar de un disco espinal deteriorado y que haga posible un movimiento completo, exento de dolor, de la unión vertebral afectada, que sea suficientemente duradero para soportar las cargas y el

desgaste impuestos tras su uso sin fallar y que, al mismo tiempo, exhiba características biomecánicas que sean tan similares como sea posible a las de los propios discos espinales del cuerpo y, por tanto, pueden resistir las cargas tanto de compresión como de torsión. Si estos requisitos no se cumplen adecuadamente, y el disco artificial es demasiado rígido, no se deformará suficientemente durante el movimiento y se producirá una deformación excesiva de los discos naturales adyacentes. Por el contrario, si el disco no tiene el grado necesario de rigidez, se producirá un movimiento excesivo del disco, provocando que se abombe, dando lugar a dolor e incomodidades para el paciente.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un producto polímero que tenga una variación gradual del módulo a través de al menos una parte del producto, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un isocianato multifuncional, un poliol y, opcionalmente, un prolongador de cadena, en que al menos dos reactivos seleccionados entre el isocianato, el poliol, el prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir del mismo, se mezclan intensivamente para formar un primer poliuretano que tiene una estequiometría y un historial térmico predeterminados;

(b) hacer reaccionar un isocianato multifuncional, un poliol y, opcionalmente, un prolongador de cadena, en que al menos dos reactivos seleccionados entre el isocianato, el poliol, el prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos, se mezclan intensivamente para formar un segundo poliuretano que tenga una estequiometría y un historial térmico predeterminados que son diferentes de la estequiometría y el historial térmico del primer poliuretano; y

(c) inyectar el primero y segundo poliuretanos en un molde que define el producto polímero antes de que se completen de las reacciones de polimerización asociadas con la producción del primero y segundo poliuretanos con lo que esas reacciones de polimerización entre el primero y segundo poliuretanos se producen en el molde.

Aunque se hace referencia al primero y segundo poliuretanos, se apreciará que la invención incluye también dentro de su alcance un procedimiento que incluya más de dos poliuretanos, cada uno de los cuales tiene una estequiometría y un historial térmico predeterminados diferentes.

El módulo indicado es el módulo de elasticidad o módulo de tracción, también denominado módulo de Young, y es la relación de tensión a deformación por debajo del límite elástico. El módulo de Young se calcula dividiendo la deformación por la tensión y proporciona una medición de la rigidez del material.

El procedimiento incluye preferentemente la etapa de inyectar el primero y segundo poliuretanos en el molde de forma simultánea. Los poliuretanos pueden ser inyectados a la misma velocidad en el molde, o la velocidad relativa de inyección de los dos poliuretanos en el molde puede ser alterada de forma que se inyecte más de un poliuretano en el molde que de otro, proporcionando así un material que exhiba una graduación en el módulo.

En una realización, el procedimiento incluye la etapa de mezclar el primero y segundo poliuretanos antes de la inyección en el molde a través de un orificio de inyección común. Incluso cuando los poliuretanos se mezclen antes de la inyección, es posible variar las velocidades relativas de inyección variando la velocidad de suministro de cada poliuretano.

Ventajosamente, la longitud del orificio de inyección común puede ser alterada para controlar el grado de mezcla interfacial del primero y segundo poliuretanos antes de la inyección en el molde.

En una realización, el primero y segundo poliuretanos se pueden formar de forma simultánea en aparatos separados. En este método, conocido como la técnica de cabezales duales, dos corrientes de aporte, que tienen composiciones diferentes, de dos máquinas PPM (descritas más en detalle con posterioridad), son alimentadas a un molde con dos entradas separadas al mismo tiempo. Los orificios de entrada del modo están ordenados para provocar que el molde se rellene de una manera predispuesta, de forma que se produzca la mezcla interfacial de las dos corrientes, dando lugar a la formación de una estructura de módulo graduado. Alternativamente, las dos corrientes separadas pueden ser mezcladas antes de la inyección en el molde, en cuyo caso son inyectadas a través de un orificio de inyección común.

Puede ser empleada también una máquina PPM única para producir el poliuretano, en cuyo caso el método incluye la etapa de formar el primer poliuretano, suministrarlo a un recipiente intermedio y alterar las cantidades relativas de los reactivos que están siendo mezclados por la máquina para formar el segundo poliuretano con una estequiometría diferente.

El método puede incluir la etapa de suministrar el segundo poliuretano a un recipiente intermedio.

El primero y segundo poliuretanos son inyectados preferentemente en el molde de dichos recipientes intermedios de forma simultánea.

El procedimiento incluye preferentemente la etapa de controlar la temperatura de cada recipiente intermedio para

conferir un historial térmico conocido a cada primero y segundo poliuretanos contenidos en el mismo.

En la presente memoria descriptiva se describe un aparato para preparar un producto polímero que tiene una variación gradual en el módulo a través de al menos una parte del producto, que comprende:

(a) un primer sistema de suministro para suministrar cuantitativamente al menos dos reactivos seleccionados entre un isocianato, un polioliol, un prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos; medios de mezclado para mezclar intensivamente dichos al menos dos reactivos para formar un primer poliuretano que tiene una estequiometría predeterminada;

(b) un segundo sistema de suministro para suministrar cuantitativamente al menos dos reactivos seleccionados entre un isocianato, un polioliol, un prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos; medios de mezclado para mezclar intensivamente dichos al menos dos reactivos y medios de extrusión de reactivos para formar un segundo poliuretano que tenga una estequiometría predeterminada diferente a la del primer poliuretano, y

(c) medios para inyectar el primero y segundo poliuretanos en un molde antes de que se completen las reacciones de polimerización asociadas con la formación del primero y segundo poliuretanos, de forma que las reacciones de polimerización entre el primero y el segundo poliuretanos se produzcan en el molde.

El aparato se puede realizar con un orificio de inyección común para inyectar el primero y segundo poliuretanos en el molde de forma simultánea.

El aparato puede incluir también medios para variar las cantidades relativas del primero y segundo poliuretanos inyectados en el molde, o las velocidades relativas de inyección del primero y segundo poliuretanos en el molde.

También se describe en la presente memoria descriptiva un aparato para preparar un producto polímero que tiene una variación gradual en el módulo a través de al menos una parte del producto que comprende:

(a) un sistema de suministro para aportar cuantitativamente al menos dos reactivos seleccionados entre un isocianato, un polioliol, un prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y un prepolímero formado a partir de los mismos; medios de mezclado para mezclar intensamente dichos al menos dos reactivos y medios de extrusión de los reactivos para formar un segundo poliuretano que tenga una estequiometría predeterminada diferente a la del primer poliuretano, y

(c) medios para inyectar el primero y segundo poliuretanos en un molde antes de que se completen las reacciones de polimerización asociadas con la formación del primero y segundo poliuretanos, de forma que las reacciones de polimerización entre el primero y segundo poliuretanos se produzcan en el molde.

En una realización, el aparato incluye un segundo recipiente intermedio al que se dirige el segundo poliuretano, de forma que el primero y segundo poliuretanos sean inyectados desde sus respectivos recipientes en el molde de forma simultánea. Alternativamente, el primero poliuretano es inyectado en el molde desde un recipiente intermedio y el segundo poliuretano es inyectado en el molde directamente desde el sistema de suministro.

El aparato puede incluir un cabezal de mezcla para mezclar el primero y segundo poliuretanos antes de la inyección en el molde. El cabezal de mezcla puede comprender también medios para alterar la velocidad de inyección en el molde, o velocidad de mezclado, de cada uno de los poliuretanos.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un disco espinal artificial que comprende una estructura sólida de material de poliuretano moldeado que exhibe al menos una parte que tiene una variación gradual en el módulo.

En una realización preferida, el módulo varía de forma sustancialmente lineal a través de dicha parte.

El disco espinal artificial comprende preferentemente un núcleo rodeado por una zona anular, estando colocada dicha parte en una zona entre el núcleo y las zonas anulares.

La invención proporciona también un disco espinal artificial elaborado según el procedimiento de la invención.

En una forma preferida de preparar el disco espinal artificial, el molde en dos partes tiene una parte central retraíble, siendo retraída la parte central después de la inyección de poliuretano que tiene una primera estequiometría e historial térmico en la primera parte del molde con el fin de formar la zona anular, de forma que el poliuretano que tiene una segunda estequiometría e historial térmico puede ser inyectado en la segunda parte de dicho molde, de manera que las reacciones de polimerización entre los poliuretanos inyectados en la primera y segunda partes del molde se pueden producir en el molde para formar una zona entre los dos poliuretanos que exhibe una variación gradual en el módulo.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del procedimiento según la invención en la fabricación de un disco espinal artificial o cualquier dispositivo o implante quirúrgico.

5 Un método para fabricar un poliuretano que tiene un elevado grado de consistencia que lo hace adecuado para ser usado en la industria de productos médicos es conocido como fabricación de poliuretano de precisión (PPM) y se describe en detalle en la solicitud internacional anterior del propio solicitante nº PCT/GB01/03441 (publicación nº WO 02/11975), a la que se hace referencia en la presente memoria descriptiva.

10 El procedimiento PPM hace posible que la estequiometría de los reactivos y el perfil térmico sean dinámicamente controlados para reducir la variación de propiedades de una tanda a otra y el documento WO/11975 establece específicamente que la estequiometría de la reacción puede ser controlada en 0,0-2%, preferentemente en 0,05-1% y, lo más preferentemente, en 0,1-0,2% y que el perfil térmico del poliuretano resultante puede ser controlado en 0,01-2°C, preferentemente en 0,05-1°C y, lo más preferentemente, en 0,1-0,5°C, usando preferentemente un ordenador. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha hecho ninguna referencia a la aplicación del procedimiento PPM
15 en la fabricación de un producto polímero en el que la estequiometría de los reactivos y el perfil térmico se varíen a propósito con el fin de obtener un producto polímero que exhiba una variación gradual en su módulo a través de la totalidad o parte de ese producto.

20 En una realización, el producto polímero comprende un disco espinal artificial. La graduación en el módulo del material proporciona un disco artificial que tiene todas las ventajas de un diseño de material dual sin ninguno de los problemas asociados con la unión de dos componentes desiguales y separados. El disco contiene y fuerza una deformación excesiva mientras mantiene los movimientos fisiológicos normales del segmento espinal.

25 En una realización preferida, el disco artificial incorpora un conjunto de placas terminales polímeras que exhiben una superficie convexa que se asocia con la superficie de una estructura vertebral adyacente. En esta realización preferida, las placas terminales son fabricadas como parte del dispositivo completo. Por tanto, una parte del dispositivo exhibe un cambio gradual en el módulo como una función de la distancia desde la superficie de la estructura en una dirección axial, de forma que no hay uniones interfaciales entre las placas terminales y la zona del núcleo flexible del disco espinal.
30

En una realización alternativa, las placas terminales están hechas de materiales rígidos como un metal o polímero biocompatible. En una realización, el núcleo del módulo variable puede estar firmemente unido a las placas terminales, de forma que las placas terminales son incorporadas en el procedimiento del molde y no son partes separadas, sino en realidad covalentemente unidas al núcleo para proporcionar un dispositivo completo.
35 Inversamente, el módulo variable puede estar colocado, pero no fijado, entre dos placas terminales para hacer posible que el núcleo se deslice entre las placas terminales.

Se describirán seguidamente realizaciones de la presente invención, a modo solamente de ejemplo, con referencia a los siguientes dibujos, en los cuales:

40 la figura 1 ilustra una vista frontal de un aparato de moldeo por inyección reactiva que comprende cuatro chorros de inyección;

45 la figura 2 ilustra una vista lateral de los chorros de inyección del aparato de moldeo por inyección de reacción de la figura 1;

la figura 3 ilustra una vista frontal de un aparato PPM que incluye chorros y extrusor;

50 la figura 4 muestra una vista en perspectiva de un disco espinal artificial según una realización de la invención, junto con placas de extremos por encima y por debajo del disco;

la figura 5 muestra una vista plana del disco mostrado en la figura 4;

55 la figura 6 muestra una vista en sección transversal a lo largo de la línea X-X en la figura 5;

la figura 7 es un gráfico que muestra la relación entre el módulo y la distancia a través del disco en una dirección radial indicada mediante X-X;

60 la figura 8 es un gráfico que muestra la relación entre el módulo y la distancia a través del disco en una dirección radial indicada mediante Y-Y en la figura 5;

la figura 9 es un gráfico que muestra la relación entre el módulo y la distancia a través del disco en una dirección axial indicada mediante Z-Z en la figura 6;

65 las figuras 10A, 10B y 10C muestran la distribución de las propiedades del material en un molde durante la fabricación de un disco espinal artificial según algunos ejemplos específicos;

la figura 11 es un gráfico que muestra el modo en que un material que tiene un módulo gradual puede ser formado variando las cantidades de dos materiales inyectados en un molde; y

- 5 la figura 12 es un gráfico que muestra el modo en que un material que tiene un módulo gradual se puede formar teniendo un cambio por etapas o incremental en las cantidades relativas de materiales inyectados en el molde.

Haciendo referencia en primer lugar a la figura 4, se muestra un disco artificial 1 junto con un par de placas terminales 2 usadas conjuntamente con el disco 1. El disco 1 es un componente unitario único que tiene una zona de núcleo elastómero blando que emula la función del núcleo del disco espinal natural y varía en volumen en el volumen total del elastómero, y una zona periférica que rodea la zona del núcleo que exhibe una estructura graduada del módulo en la que el módulo aumenta como una función de la distancia desde la zona del núcleo o disminuye como una función de la distancia desde la superficie del disco 1. Se apreciará que el cambio del volumen relativo del núcleo y las regiones anulares alteran el rendimiento mecánico global del dispositivo completo. Por lo tanto, la estructura del dispositivo puede ser modificada para conseguir un rendimiento fisiológico óptimo.

En la realización ilustrada preferida, el módulo varía desde la superficie del disco hasta el núcleo. Sin embargo, se apreciará también que el módulo puede variar para solamente una parte de esa distancia. Aunque se hace referencia a un disco que tiene una zona periférica y una zona del núcleo, se apreciará que estas zonas no son separadas o discretas y que el disco está formado a partir de una estructura de material.

La figura 5 muestra una vista plana del disco espinal ilustrado en la figura 4 y la figura 6 muestra una sección transversal a través del disco a lo largo de la línea marcada X-X en la figura 5. Ambas vistas han sido marcadas con líneas de contorno que muestran el cambio en el módulo a través del disco, siendo mayor el módulo cuando las líneas se sitúan juntas más próximas. Como se puede observar a partir de la figura 5, el módulo aumenta como una función de la distancia desde la zona del núcleo en una dirección radial, como las direcciones indicadas mediante X-X e Y-Y en la figura 5, y esto se muestra en los gráficos de las figuras 7 y 8. La figura 7 ilustra un gráfico que muestra la relación entre el módulo (eje y) frente a la distancia a través del disco (eje x). En la figura 7, esta distancia es la distancia radial a lo largo de la línea X-X en la figura 5. En la figura 8, la distancia es la distancia radial a lo largo de la línea Y-Y en la figura 5. La figura 9 muestra también el cambio en el módulo con respecto a la distancia a través del artículo en una dirección axial a lo largo de la línea Z-Z en la figura 6. Se puede observar a partir de estos gráficos que el material del disco es anisótropo, en cuanto que el módulo depende de forma diferente de la dirección de medición del módulo a través del disco.

En la figura 4, se muestran las placas terminales 2 separadas del disco para fines únicamente del dibujo, y están en contacto íntimo con las superficies superior e inferior del disco, respectivamente, cuando el disco está en uso. Las placas terminales 2 están habitualmente unidas al disco 1. Sin embargo, pueden estar también sin unir en contacto estrecho con el disco 1. Las placas terminales 2 están construidas de cualquier material metálico o de aleación adecuado que posea una rigidez suficiente para contener el disco y una resistencia al esfuerzo adecuada para estos fines. En otras realizaciones, las placas terminales 2 pueden estar provistas con una superficie estructurada con canales y orificios adecuados para favorecer el crecimiento óseo interno. Las placas terminales 2 pueden estar también revestidas con un material cerámico osteoconductor como hidroxapatita. En una realización preferida, las placas terminales están formadas como parte del dispositivo completo, de forma que las placas terminales estén covalentemente unidas al núcleo. Por tanto, hay un cambio en el módulo entre las placas terminales y la zona del núcleo. Véase la figura 6, en la que las placas terminales incorporadas están marcadas como "X".

Un disco 1 que tiene las propiedades anteriormente descritas exhibe respuestas a ensayos de compresión-torsión bajo cargas biomecánicas simuladas que son similares a las exhibidas por el disco espinal natural durante el movimiento de un ser humano y tiene propiedades mecánicas (penetración de fuerzas, recuperación, deslizamiento) que aseguran que el disco y las placas terminales proporcionan un movimiento fisiológico apropiado (flexión, extensión y torsión) a las vértebras adyacentes similar al de un disco espinal sano.

Aunque en una realización preferida el producto polímero preparado usando el método de la invención es un disco espinal artificial, está previsto que se puedan formar también otros dispositivos o componentes para uso médico usando uno u otro de los métodos de la invención. Un componente particular es una superficie que porta un módulo variable que sustituiría al menos una parte de un cartílago articular deteriorado o degenerado en una unión sinovial. Esto puede incluir la sustitución de parte del hueso adyacente para proporcionar una superficie de soporte reconstituida. Ejemplo incluyen, pero sin estar restringidos a ellos, una taza acetabular para ser usada en procedimientos de artroplastia de caderas y una superficie de soporte para sustituir un cartílago desgastado en la plataforma tibial para procedimientos de artroplastia de la rodilla. Estas superficies de soporte de módulo variable proporcionan un acolchamiento de la unión y aumentan la congruencia entre superficies articulares durante el soporte de cargas, dando lugar a una distribución mejorada de tensiones y a tensiones de contacto reducidas, que mejorarán la vida de aguantar del implante.

Está previsto también que podría ser usado un polímero de módulo variable para sustituir o proporcionar soporte adicional a un hueso completo o parte de un hueso en procedimientos quirúrgicos llevados a cabo por razones

cosméticas así como médicas.

Una realización alternativa para uso en la industria médica es en la fabricación de un catéter intravenoso o uretral que debe tener el grado necesario de rigidez para hacer posible que pase a través de conductos corporales para alcanzar el sitio de una oclusión, pero al mismo tiempo suficientemente flexible para evitar un trauma innecesario o lesión colateral al paciente durante un procedimiento invasivo. Está previsto que al menos una parte del catéter alargado pueda estar formado a partir de un material que tenga una variación gradual en el módulo a lo largo de su longitud.

El procedimiento PPM se describirá seguidamente mediante una explicación de su aplicación a la fabricación de un producto polímero que exhiba una variación gradual en el módulo.

El procedimiento PPM comprende hacer reaccionar un isocianato multifuncional, un polioliol y, opcionalmente, un prolongador de cadena, en que al menos dos reactivos seleccionados entre el isocianato, el polioliol, el prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos, se mezclan intensivamente antes de ser reactivamente extruidos, para formar un poliuretano que tenga una estequiometría y un historial térmico predeterminados. En el contexto de la presente invención, el término "poliuretano" se entiende que incluye cualquier polímero que contenga múltiples uniones de uretano e incluye, por ejemplo, poliuretano-ureas. En una realización, al menos una parte del polioliol o el prolongador de cadena se hace reaccionar con el isocianato antes de la mezclado intensiva, con el fin de "rematar en los grupos terminales" el polioliol o el prolongador de cadena con grupos isocianatos, facilitando así la posterior reacción. En una ordenación modificada, al menos una parte del isocianato se hace reaccionar con el polioliol o el prolongador de cadena, antes de mezclar intensivamente. Preferentemente, al menos una parte del prolongador de cadena se mezcla con el polioliol antes de la mezclado intensiva. Ventajosamente, el procedimiento permite un control absoluto de la estequiometría de los reactivos, mientras la mezclado íntima de los reactivos al nivel molecular permite la fabricación de poliuretanos lineales adaptados de distribución estrecha de pesos moleculares o polidispersidad estrecha. Además de ello, puede ser conferido un historial térmico conocido y reproducible al polímero durante la síntesis, mientras la degradación térmica global puede ser minimizada reduciendo el número de ciclos de fusión para los componentes de poliuretano. Este procedimiento permite la fabricación integrada de una resina de poliuretano, producto acabado o dispersión acuosa de poliuretano.

El isocianato multifuncional puede ser cualquier poliisocianato aromático, alifático o cicloalifático adecuado, pero lo más preferentemente es un diisocianato orgánico. Los diisocianatos orgánicos preferidos incluyen 4,4'-diisocianatodifenilmetano, 2,4'-diisocianatodifenilmetano, diisocianato de isoforona, diisocianato de p-fenileno, diisocianato de 2,6-tolueno, polifenil-polimetileno-poliisocianato, 1,3-bis(isocianatometil)ciclohexano, 1,4-diisocianatociclohexano, 1,6-hexametileno-diisocianato, 1,5-naftaleno-diisocianato, 3,3'-dimetil-4,4'-bifenil-diisocianato, 4,4'-diisocianatodidiciclohexilmetano, 2,4'-diisocianatodidiciclohexilmetano y 2,4-tolueno-diisocianato, o sus combinaciones. El polioliol puede ser cualquier compuesto polihidroxiado adecuado, pero generalmente es un éster, éter o carbonato-diol terminado en hidroxilo. Los polialquilenos-éter-glicoles preferidos incluyen polietileno-éter-glicoles, poli-1,2-propileno-éter-glicoles, politetrametileno-éter-glicoles, poli-1,2-dimetileno-éter-glicoles, poli-1,2-butileno-éter-glicol y polidecametileno-éter-glicoles. Los poliéster-poliholes preferidos incluyen poli(adipato de butileno) y poli(tereftalato de etileno). Los policarbonato-dioles preferidos incluyen politetrametileno-carbonato-diol, polipentametileno-carbonato-diol, polihexametileno-carbonato-diol, polihexano-1,6-carbonato-diol y poli[1,6-hexil-1,2-etil-carbonato]diol. Sin embargo, pueden ser usados también muchos otros compuestos polihidroxiados adecuados dependiendo de la aplicación deseada. La reacción de polimerización se puede llevar a cabo en presencia de una cantidad activante de un catalizador adecuado, por ejemplo, un catalizador de organo-estaño como octanoato estannoso. Sin embargo, la presencia de un catalizador habitualmente no es necesaria, debido al menos en parte a la eficacia de la etapa de mezclado intensiva, o incluso deseable, dependiendo de la aplicación prevista del poliuretano como, por ejemplo, en dispositivos implantables. Para algunas aplicaciones, el isocianato multifuncional y el polioliol no se hacen reaccionar con un prolongador de cadena. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se incluirá un prolongador de cadena para efectuar la extensión de cadena o reticulación del prepolímero unido a uretano cuando se forma. Puede ser usado cualquier polioliol, politiol o poliamina adecuados, o mezcla de los mismos, que sea adecuado para estos fines como, por ejemplo, dioles mixtos que comprende un 2,4-dialquil-1,5-pentanodiol y un 2,2-dialquil-1,3-propanodiol. Ejemplos específicos de 2,4-dialquil-1,5-pentanodiol incluyen 2,4-dimetil-1,5-pentanodiol, 2-etil-4-metil-1,5-pentanodiol, 2-metil-4-propil-1,5-pentanodiol, 2,4-dietil-1,5-pentanodiol, 2-etil-4-propil-1,5-pentanodiol, 2,4-dipropil-1,5-pentanodiol, 2-isopropil-4-metil-1,5-pentanodiol, 2-etil-4-isopropil-1,5-pentanodiol, 2,4-diisopropil-1,5-pentanodiol, 2-isopropil-4-propil-1,5-pentanodiol, 2,4-dibutil-1,5-pentanodiol, 2,4-dipentil-1,5-pentanodiol, 2,4-dihexil-1,5-pentanodiol y similares. Ejemplos específicos de 2,2-dialquil-1,3-propanodiol incluyen 2,2-dipentil-1,3-propanodiol, 2,2-dihexil-1,3-propanodiol y similares. Prolongadores de cadenas especialmente preferidos incluyen 1,4-butanodiol, 1,2-etilendiamina, hidrazina y trietilamina. Sin embargo, muchas otras clases adecuadas de poliholes y aminas conocidas por los expertos en la técnica están también incluidas. En el contexto de la presente invención, la expresión "intensamente mezclada" significa generalmente que dos o más reactivos seleccionados entre el isocianato, el polioliol, el prolongador de cadena, cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos, son íntimamente mezclados al nivel molecular. En una realización preferida, los dos o más reactivos son íntensamente mezclados mediante centrifugación, de forma que se provoque que dos o más reactivos coincidan y fluyan conjuntamente de una forma espiral. En otra realización, los dos o más reactivos son

transportados a través de una bomba de pistones axiales o una bomba de engranajes. Lo más preferentemente, los dos o más reactivos son intensamente mezclados a través de una técnica de tratamiento por inyección de reactivos, del tipo usado en procedimiento RIM o SRIM convencionales. En una realización preferida, la técnica de síntesis de la presente invención utiliza un cabezal de choque de flujos, análogo a los usados en una máquina RIM, y provistos con dos o más corrientes de reactivos. Cada corriente diferente puede ser programada para suministrar la cantidad necesaria de reactivo continuamente y con una elevada exactitud no asociada con las técnicas actuales RIM o REX. Además de ello, la medida que los reactivos son intensamente mezclados a un nivel molecular, la reacción generalmente comienza de forma espontánea, evitando así la necesidad de la inclusión de catalizadores para la reacción conjuntamente o reduciendo grandemente las cantidades necesarias de estos catalizadores. Como muchos de los catalizadores normalmente usados en estas reacciones de forma potencial son altamente tóxicos *in vivo*, el procedimiento de la invención es particularmente adecuado para preparar dispositivos médicos de poliuretano destinados a implantes. El cabezal de mezcla es preferentemente auto-limpiable, para evitar tener que limpiar el apartado después de cada vez que sea usado. En una realización, los dos o más reactivos son suministrados al cabezal de mezcla bajo presión, preferentemente a través de uno o más chorros de inyección. por ejemplo, un primero chorro de inyección puede contener isocianato y un segundo chorro de inyección puede contener poliol y prolongador de cadena, o un primer chorro de inyección puede contener un primer isocianato, un segundo chorro de inyección puede contener un segundo isocianato mezclado con una parte alícuota de un primero poliol para efectuar el remate de grupos terminales, un tercer chorro de inyección puede contener un segundo poliol y un cuarto chorro de inyección puede contener un prolongador de cadenas. Hay claramente muchas combinaciones y permutaciones posibles de los diversos reactivos y todas estas combinaciones está previsto que se incluyan dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, la etapa de mezcladura es sustancialmente instantánea, produciéndose lo más preferentemente en un período de tiempo de una fracción de segundo a unos pocos segundos como máximo. Es especialmente deseable que la mezcla resultante sea sustancialmente homogénea inmediatamente después de mezclar, aunque la composición subsiguiente de la mezcla cambiará obviamente a medida que tenga lugar la polimerización. En el contexto de la presente invención, la expresión "reactivamente extruido" se entiende que indica que las propiedades físicas y químicas de la mezcla de poliuretano se modifican en un reactor de depósito con flujo agitado (CSTR) o un extrusor, preferentemente por al menos una de las diversas formas de modificación anteriormente descritas en relación con procedimientos REX convencionales.

La mezcla resultante puede ser directamente alimentada a un extrusor, estando este último preferentemente acoplado de forma estrecha al cabezal de mezcla. El extrusor puede ser inmediatamente adyacente y, preferentemente, está directamente conectado al cabezal de mezcla, de forma que la mezcla de prepolímero de poliuretano resultante que sale del cabezal de mezcla pasa derecha al extrusor. La mezcla puede ser alimentada en un extrusor a través de un reómetro, un densitómetro, un espectrofotómetro o cualquier combinación de los mismos. Esto permite un "vaciado" de la viscosidad, densidad o composición de la mezcla de reacción que va a ser tomada antes de que comience el procedimiento de extrusión reactiva y permite que se hagan cualesquiera ajustes en el mismo. Alternativamente, la mezcla resultante es alimentada al extrusor a través de una cámara de reacción, preferentemente una cámara de reacción agitada, para permitir que se produzcan reacciones de polimerización adicionales. Preferentemente, la mezcla es alimentada al extrusor a una velocidad de 0,01-25 kg/s, preferentemente 0,1-10 kg/s y, lo más preferentemente, 1-5 kg/s. La función del extrusor es esencialmente doble. En primer lugar, la temperatura de las secciones a lo largo del extrusor pueden ser controladas, controlando así la temperatura de la reacción, que a su vez regula el progreso de la reacción de polimerización. En segundo lugar, a medida que están teniendo reacciones de polimerización en el extrusor, pueden ser introducidos reactivos adicionales al extrusor y pueden participar en la reacción de polimerización para proporcionar poliuretanos modificados de valor específico, como poliuretanos en los que el grupo terminal es diferente de los grupos en la cadena del polímero. Por ejemplo, un prolongador de cadena puede ser mezclado con el prepolímero en esta fase, para favorecer la prolongación o reticulación de cadenas y aumentar la viscosidad y el peso molecular. Pueden ser colocados detectores a lo largo de la longitud del depósito del extrusor para verificar la reacción a medida que progresa, mientras pueden ser usados medios de control de la temperatura para asegurar que los procedimientos de reacción se producen dentro de intervalos de temperatura definidos. Por lo tanto, en una realización preferida, el poliuretano puede ser preparado para que experimente un perfil térmico durante el procedimiento de extrusión reactivo, de forma que engu un historial térmico bien definido. El extrusor puede comprender también un reómetro, un densitómetro, un espectrofotómetro o cualquier combinación de los mismos en un punto predeterminado a lo largo de su longitud o en su salida, de forma que las propiedades físicas y químicas del polímero en formación y el poliuretano final puedan ser estrechamente verificadas y, si es necesario, ajustadas durante el procedimiento de extrusión reactiva.

Es conocido también proporcionar un aparato para preparar un poliuretano usando el procedimiento PPM que comprende: un sistema de suministro para suministrar cuantitativamente al menos dos reactivos seleccionados entre un isocianato, un poliol, un prolongador de cadena y cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos; medios de mezcladura para mezclar intensivamente dichos al menos dos reactivos; y medios de extrusión de reactivos. El sistema de suministro comprende uno o más chorros de inyección, preferentemente controlados mediante el uso de transductores lineales. Los medios de extrusión reactivos comprenden un extrusor de depósito, que tiene preferentemente uno o más orificios de entrada para la introducción de diversos reactivos. Preferentemente, los medios de extrusión reactivos son un extrusor de dos husillos, lo más preferentemente un extrusor de dos husillos de rotación solidaria. Puede ser usado cualquier extrusor de dos husillos disponible en el comercio, como un dispositivo APV Baker MP2030 con husillos dobles de rotación solidaria

con un diámetro de husillos de 30 mm (L:D = 40/1; D = 30 mm) y dieciséis zonas de calentamiento, que está disponible en la empresa APV Baker, Speedwell Road, Parkhouse East, Newcastle-under-Lyme, Reino Unido. El extrusor puede estar provisto con al menos un termopar, para verificar la temperatura del material extruido en las proximidades inmediatas del termopar. El extrusor puede estar provisto también con medios reguladores de la temperatura, para controlar la temperatura del material extruido en la zona adyacente al mismo y el aparato puede incluir medios de medición adaptados para medir un parámetro físico o químico o las propiedades de la mezcla de poliuretano. Preferentemente, los medios de medición comprenden un reómetro, un densitómetro, un espectrofotómetro o cualquier combinación de los mismos colocados entre los medios de mezcladura y los medios de extrusión reactiva, con el fin de hacer posible una valoración instantánea de las propiedades de la mezcla de poliuretano o prepolímero que va a ser preparada, antes de la extrusión reactiva. El aparato comprende también al menos un medio de medición dentro o a la salida de los medios de extrusión reactiva para verificar las propiedades de la mezcla de poliuretano y el polímero final. El aparato puede comprender adicionalmente: medios para controlar la velocidad a la que los medios de suministro proporcionan dichos al menos dos reactivos en respuesta a la primera señal de control; medios para controlar la velocidad a la que la mezcla resultante es alimentada a los medios de extrusión reactiva en respuesta a una segunda señal de control; medios para controlar la temperatura de la mezcla de poliuretano en los medios de extrusión reactiva en respuesta a una tercera señal de control; medios para detectar una propiedad de la mezcla de poliuretano durante la extrusión reactiva y que están adaptados para generar una señal detectora; un procesador adaptado para generar dicha primera, segunda y tercera señales de control en respuesta a dicha señal detectora. Esto hace posible que el procedimiento de la invención sea automatizado y cualesquiera ajustes necesarios para producir un poliuretano de estequiometría e historial térmico bien definidos o predeterminados sean exactamente controlados. En esta última realización mencionada, los medios de control y detección son preferentemente medios programables, de forma que su funcionamiento pueda ser controlado por un programa ejecutado en un ordenador.

El aparato PPM 3 es ilustrado en la figura 1 y comprende cuatro chorros de inyección 5, un cabezal 6 de mezcla de 4 corrientes de reactivos y un molde 7. Se apreciará que el procedimiento no está limitado al uso de 4 chorros y que puede haber 5 ó 6 más dependiendo del número de materiales que van a ser fabricados. Esto significa que se pueden preparar y mezclar más de solo dos poliuretanos con estequiometrías diferentes de forma conjunta para conseguir un producto de módulo variable más complejo. Se apreciará que puede incluir más de solo dos recipientes intermedios.

Cada chorro 5 está numerado para facilitar la identificación y comprende un cilindro hidráulico 8, una bomba de chorro 9, un conducto de entrada 10, una válvula sin retorno 11 y un conducto de salida 13. El cabezal de mezcla 6 está adaptado de forma que los dos pares de corrientes de reactivos de los cuatros conductos de salida 13 se pongan directamente unos a otros. El cabezal de mezcla 6 comprende un perno de mezcla cilíndrico 14 que tiene cuatro hendiduras verticales (no mostradas) que están trazadas en la superficie del cilindro a intervalos iguales y se hacen funcionar a los argos de 3/8 de su longitud desde el punto medio hasta 1/8 de su longitud desde la cara inferior del perno 14.

Haciendo referencia a la figura 2, cada chorro 5 es suministrado con reactivo del depósito de mezcla 15 que es agitado mediante un agitador de paletas 16. El reactivo es suministrado al chorro 5 a través del conducto de entrada 10, pasando a través de la válvula sin retorno 11. El reactivo es extraído del depósito de mezcla 15 en el chorro 5 elevando la bomba de chorro 9 y posteriormente expulsado desde el chorro 5 mediante la depresión de la bomba de chorro 9 a través de la acción del cilindro hidráulico 8 controlado por medio de un transductor lineal 17 controlado por medio de un ordenador personal (no mostrado). El reactivo es suministrado al cabezal de mezcla 6 a través de conductos de salida 13. Cuando el perno de mezcla 10 está suficientemente insertado en el cabezal de mezcla 6, las hendiduras se alienan con los conductos de salida 9 para proporcionar canales para los conductos de retorno 18, de forma que las corrientes de reactivos son recicladas a depósitos de mezcla 15 sin que sea posible que entren en el molde 7. Cuando el perno de mezcla 10 es retraído de forma que su cara inferior se sitúa entre los conductos de salida 13 y los conductos de retorno 18, los reactivos se mezclan choque de flujos antes de pasar al molde 7. Cuando el molde 7 está lleno, el perno de mezcla 10 es nuevamente insertado por completo, permitiendo que los reactivos en exceso sean reciclados a los depósitos de mezcla 15 a través de conductos de retorno 18.

La figura 3 ilustra el aparato de fabricación PPM completo que comprende cuatro chorros de inyección 5, un cabezal de mezcla 6 y un extrusor 18. El extrusor 18 está unido al cabezal de mezcla 6 a través de un reómetro 19 y tiene husillos dobles de rotación solidaria de 30 mm de diámetro (no mostrados), dieciséis zonas de calentamiento programable 20, un segundo reómetro 21 y una matriz 22. Se apreciará que pueden ser usadas también formas alternativas de extrusores, dependiendo de la aplicación. Cuando el perno es retraído, los reactivos mezclados del cabezal de mezcla pasan a través del reómetro 19 al extrusor 18. La mezcla de reacción pasa a través de cada una de las zonas de calentamiento 20, que están programadas para mantener la mezcla a una temperatura predeterminada antes de salir del extrusor 18.

En un experimento típico, los depósitos de mezcla son precalentados hasta la temperatura necesaria y seguidamente se introduce en ellos la cantidad requerida de reactivos, determinada por los requisitos de estequiometría y distribución de secuencias y la magnitud del experimento de producción necesario. Los reactivos son continuamente agitados mediante agitadores de paletas bajo nitrógeno hasta que se hacen homogéneos a

temperatura constante. Se lleva a cabo un experimento “en seco” (en el que el perno del cabezal de mezcla no es retraído) bajo las condiciones de reacción requeridas, es decir, relaciones de mezcla de las corrientes, volumen de mezcla y tiempo de mezcla. La presión de cada corriente es verificada durante este experimento. La presión en cada corriente puede ser equilibrada si es necesario mediante el ajuste de una válvula aguja por detrás del orificio del cabezal de muestra (no mostrado). El equilibrio de la presión de cada corriente es esencial, ya que facilita una buena mezcladura así como evita que la reacción tenga lugar en los conductos de suministro, lo que ocurrirá si la presión de una corriente es significativamente mayor que las otras corrientes, llenado así el conducto de alimentación de la corriente. Los reactivos en cada depósito se hacen circular usando los chorros, extrayendo los chorros los reactivos del depósito de mantenimiento y expulsándolos alrededor del circuito y nuevamente al depósito de mantenimiento. Cuando está preparado para el experimento, se lanza el programa de ordenador de control. El tamaño (volumen) de cada chorro es programado en el programa de ordenador, y puede ser cambiado si es necesario. Se piden varias informaciones por el programa de ordenador, a saber: corrientes que van a ser usadas, volumen de mezcla, tiempo de mezcla y relación de mezcla. La información de las “corrientes que van a ser usadas” activa los chorros necesarios. El volumen de mezcla es la cantidad total de producto necesario al final del experimento, siendo el volumen máximo la suma de los volúmenes de las corrientes seleccionadas. El tiempo de mezcla determina el tiempo que el perno de mezcla es retraído y la velocidad de los chorros. La velocidad de mezcla determina la relación de las velocidades de los chorros. A partir de esta información, el programa de ordenador calcula los requisitos de suministro ideales. Por ejemplo, usando los siguientes parámetros para dos chorros de igual tamaño, 1 l de volumen de mezcla, 4 segundos de tiempo de mezcla y una relación de mezcla de 1:1, se mezclan 0,5 de cada corriente durante un período de 4 segundos. Si fuera necesaria una relación de mezcla de 3:1, se mezclarían por choque de flujos 0,75 l de la primera corriente con 0,25 l de la segunda corriente (siendo la velocidad de la primera corrientes tres veces la de la segunda corriente). El programa de ordenador se hace inservible cuando se usan más corrientes de diferentes tamaños y diferentes relaciones de mezcla. La posición de cada chorro es medida con el transductor lineal. Después de que la información anterior accede al programa de ordenador, el contenido de los chorros es expulsado y se toma la lectura “vacía” de los transductores. Los chorros seguidamente se llenan completamente, y se toma la lectura “completa”.

Cuando el aparato está preparado para funcionar, los chorros 5 expulsas los reactivos en los respectivos conductos de transferencia. La velocidad de cada chorro 5 es verificada por el programa de ordenador y, cuando es constante, el perno de mezcla 14 es retraído permitiendo la mezcla por choque de flujos de los reactivos en el cabezal de mezcla 6. Los reactivos mezclados experimentan reacciones de polimerización rápidas a medida que pasan desde el cabezal de mezcla 6 hasta el extrusor de dos husillos estrechamente acoplado en un tiempo predeterminado y sigue un perfil térmico predeterminado dictado por la combinación de la velocidad de funcionamiento del extrusor 18 y los ajustes de temperaturas de cada una de las zonas 20 de temperatura programada. Un reómetro en línea 21 es dispuesto en el extremo de salida del extrusor 18 para proporcionar una medición en tiempo real de las propiedades reológicas que son usadas como una señal para controlar aspectos del funcionamiento del procedimiento como la velocidad del extrusor, temperatura de las zonas del extrusor, velocidad de los chorros, estequiometría, temperatura de los reactivos, de acuerdo con un algoritmo manejado por un ordenador, para proporcionar un control en tiempo real de las propiedades reológicas del poliuretano.

Un producto que tiene una variación gradual en el módulo es producido según una realización de la invención formando dos poliuretanos que tienen cada uno una estequiometría y/o historial térmico diferentes y formados o cualquiera después del otro usando la misma máquina PPM, o simultáneamente usando dos máquinas PPM separadas. Si los poliuretanos así producidos se mezclan intensivamente antes de la inyección en un molde, o son inyectados separadamente en el molde de forma que se mezclan en el mismo antes de completarse las reacciones de polimerización que están teniendo lugar, las reacciones continuarán entre los dos poliuretanos una vez en el molde, dando lugar a un producto que exhibe una variación del el módulo a través del mismo. Los poliuretanos formados usando la mismas o diferentes máquinas pueden ser almacenados en un recipiente intermedio antes de la inyección en el molde. Si la misma máquina está siendo usada para producir los dos poliuretanos, el primer poliuretano puede ser almacenado en un recipiente intermedio mientras que el segundo poliuretano se forma alterando las cantidades relativas de los reactivos para cambiar la estequiometría del poliuretano que sale de la máquina. El segundo poliuretano puede ser inyectado directamente en el molde junto con el primer poliuretano del recipiente intermedio. Alternativamente, el segundo poliuretano puede ser almacenado puede ser almacenado en otro recipiente intermedio de forma que los dos poliuretanos puedan ser inyectados en el molde desde sus respectivos recipientes. La temperatura de cada recipiente puede ser independientemente controlada para conferir un historial térmico y/o viscosidad diferentes a cada uno de los poliuretanos almacenados en los recipientes intermedios. Como ya se mencionó anteriormente, cada uno de los poliuretanos puede ser alimentado a través de un extrusor que tenga secciones de temperaturas independientemente controlables de forma que la temperatura de la reacción y, por tanto, el progreso de la polimerización, pueda ser controlada. El poliuretano puede ser preparado también para experimental un perfil de temperaturas durante el procedimiento de extrusión reactiva, de forma que tenga un historial térmico bien definido.

De particular interés para los solicitantes resulta la evaluación del flujo de sistemas de poliuretanos en reacción en la cavidad del molde tridimensional (3-D) que es adecuada para la fabricación de prótesis de discos espinales. Consecuentemente, el objetivo es proporcionar una colocación 3-D exacta de material en la cavidad de moldeo siendo el resultado ideal un material periférico (anular) que rodea una zona de núcleo central (núcleo) siendo el

material del núcleo simétrico desde el punto medio en el plano vertical pero con una distribución lateral significativa, como ya ha sido descrito con referencia a las figuras 2 a 6. Se indican a continuación diversos parámetros que afectan a esta distribución:

- 5 1. Propiedades del material - Viscosidad, ángulo de contacto del material.
- 2. Velocidad de inyección - Con referencia a un disco espinal, la velocidad de inyección de los materiales anulares y del núcleo son diferentes, para conseguir la distribución correcta.
- 10 3. Geometría de los orificios de inyección - Influirá sobre el flujo de material en el molde. Con referencia a un disco espinal, la geometría de los orificios de inyección ejercerá influencia sobre la distribución del material del núcleo.

Muchos de estos parámetros se pueden variar para conseguir condiciones óptimas para el control de la distribución 3-D de materiales en un molde. Por ejemplo, la viscosidad del material puede estar influenciada por la temperatura del molde y/o recipiente intermedio, la velocidad de inyección se determina mediante la velocidad de suministro desde el recipiente intermedio y se puede diseñar una geometría óptima de los orificios de inyección para proporcionar las condiciones deseadas. Por el contrario, el ángulo de contacto depende de las propiedades del material inyectado y el material usado para fabricar el molde, por ejemplo, aluminio, acero. etc. Además de ello, un agente de desprendimiento disponible en el comercio, por ejemplo, silicona, ejercerá también influencia sobre la interacción entre el material inyectado y las paredes del molde. La comprensión de la influencia del ángulo de contacto hará posible que la velocidad de inyección y la geometría de los orificios de inyección sean modificadas de forma consecuente para conseguir la distribución 3-D deseada de las propiedades del material.

Se proporcionarán seguidamente diversos ejemplos del modo en que estos parámetros ejercen influencia sobre la distribución 3-D de las propiedades del material en un molde para la fabricación de un dispositivo de módulo variable como una prótesis de disco espinal artificial.

Se construyó un modelo de elemento finito simétrico respecto al eje (FE) de un molde liso (10 mm de altura, 20 mm de radio) y fue validado experimentalmente usando moldes con la misma geometría y volumen. Se usaron los siguientes parámetros (los valores dados son aproximados):

Material de viscosidad A = 5000 cP

Material de viscosidad B = 15000 cP

Ángulo de contacto del material con la superficie del molde = 60 grados.

Velocidades de inyección = 0,100 ml/s y 0,010 ml/s

40 Para los fines de este primer ejemplo, el material "A" formará el anillo y el material "B" formará el núcleo y la velocidad de inyección será alterada para ilustrar los cambios en la distribución 3-D del material en el molde. La distribución resultante de las propiedades del material usando una velocidad de inyección constante de 0,010 ml/l y 0,100 ml/s se ilustran en la figura 10A/Tabla 1 y figura 10B/Tabla 2, respectivamente. Las zonas del anillo y el núcleo están indicadas en los diagramas junto con una zona intermedia que exhibe una variación en el módulo entre las propiedades del núcleo y el anillo. Para los fines de este ejemplo, la variación en el módulo es generada por la mezcladura interfacial en el orificio de inyección antes de que el flujo volumétrico alcance el molde (no mostrado en este ejemplo).

Viscosidad del núcleo (cP)	Viscosidad del anillo (cP)	Velocidad de inyección (ml/s)	Ángulo de contacto (grados)
15000	5000	0,010	60

Tabla 1

Viscosidad del núcleo (cP)	Viscosidad del anillo (cP)	Velocidad de inyección (ml/s)	Ángulo de contacto (grados)
15000	5000	0,100	60

Tabla 2

55 Está claro a partir de las ilustraciones que una baja velocidad de inyección del núcleo proporciona una zona del núcleo que está colocada más abajo en el molde (figura 10A), mientras que las velocidades de inyección superiores proporcionan las velocidades de inyección superiores proporciona una zona del núcleo colocada en la parte superior del molde (figura 10B). Se apreciará que una velocidad óptima para una geometría del molde y unas propiedades del material dadas proporcionarán un producto que exhibe simetría en el plano vertical. Además de ello, la velocidad

de inyección determinará también la distribución de las propiedades del material en una dirección radial. Para el ejemplo proporcionado, las velocidades de inyección más bajas proporcionan un material del núcleo que exhibe una mayor distribución radial en comparación con velocidades de inyección superiores. Con referencia a un disco espinal, la optimización de la velocidad de inyección para materiales del anillo y el núcleo proporcionarán un material del núcleo que está colocado en el centro del molde, encapsulado por el material del anillo. De la misma forma, la distribución de material que exhibe una variación gradual en el módulo entre las zonas del anillo y el núcleo puede ser también controlada de forma precisa.

Se apreciará que el alcance de la distribución de material en el producto estará influenciado también por la geometría del molde, la geometría de los orificios de inyección y las propiedades del material, y la velocidad de inyección debe ser modificada en consecuencia para conseguir la distribución de material deseada.

Un ejemplo adicional usando el mismo modelo demuestra la influencia de las propiedades del material del núcleo y el anillo. Las figuras 10C y la Tabla 3 ilustran la distribución de las propiedades del material en un molde que consiste en un núcleo (Material "A") y un anillo (Material "B") y resulta de usar una velocidad de inyección que es equivalente a la usada en la figura 10B. Se apreciará que a pesar del momento vertical proporcionado por el flujo volumétrico de material a través del orificio de inyección, el núcleo de viscosidad inferior es incapaz de penetrar a través del material del anillo de viscosidad elevada en la superficie. Consecuentemente, el material del núcleo es distribuido en una dirección radial para proporcionar una zona del núcleo que exhibe una mayor simetría vertical y radial en comparación con la distribución de material ilustrada en la figura 10B.

Viscosidad del núcleo (cP)	Viscosidad del anillo (cP)	Velocidad de inyección (ml/s)	Ángulo de contacto (grados)
5000	15000	0,100	60

Tabla 3

Se apreciará a partir de los ejemplos que anteceden que la fabricación de un producto de módulo variable requiere un control preciso de la velocidad de suministro del material; particularmente cuando se fabrican dispositivos o componentes con un volumen relativamente pequeño, como prótesis de discos espinales.

Aunque el ejemplo proporcionado describe la distribución de propiedades en un molde adecuadas para la fabricación de prótesis de módulos variables, los mismos principios y tecnología de la invención son aplicables a otras geometrías de los moldes y productos de módulos variables que requieren una colocación 3-D exacta del material.

La siguiente sección proporciona algo más en detalle el modo en que una variación en el módulo puede ser conseguida como consecuencia de variar las contribuciones relativas de diferentes materiales a partir de dos recipientes intermedios.

La fabricación de un dispositivo que exhibe una variación gradual en el módulo de un material (A) a otro (B) puede ser conseguida variando las cantidades relativas de materiales suministrados desde los recipientes intermedios. Un ejemplo de este procedimiento es representado mediante el gráfico de la figura 11, en el que el eje Y es el porcentaje de material y el eje X es el tiempo. Al comienzo del procedimiento de inyección, solamente el material A (línea continua) es inyectado en el molde. Después de un tiempo dado, la inyección de material A es retrasada, mientras comienza la inyección de material B (línea de rayas) de forma que las cantidades relativas de ambos materiales es variada continuamente. Alternativamente, la variación en el módulo entre dos o más materiales puede ser generada teniendo un cambio por etapas o incremental en las cantidades relativas de materiales inyectados en el molde, como se representa en el gráfico de la figura 12.

Se apreciará que el alcance de la zona de módulo graduado estará regulado por la velocidad a la que se varía la inyección de materiales A y B.

Con referencia a la fabricación de un disco espinal, el material A es inyectado en primer lugar desde el anillo. La inyección de material A es seguidamente retrasada a medida que se aumentada el flujo de material B para generar una variación en las propiedades del material antes de la inyección de 100% de material B para formar la zona del núcleo del disco espinal. Los parámetros de fabricación anteriormente descritos están optimizados para la geometría del molde de discos espinales y las propiedades del material y una velocidad de inyección adecuada para los materiales del anillo y el núcleo escogidas consecuentemente para proporcionar la distribución 3-D deseada de las propiedades del material en el molde.

En el método, conocida como alteración por etapas, las cantidades relativas de la menos dos reactivos son alteradas durante el transcurso de la reacción con el fin de variar continuamente el módulo del poliuretano así formado. El poliuretano es seguidamente inyectado en un molde que define el producto polímero.

En otro método propuesto, la producción de la máquina de moldeo por inyección de la reacción puede ser continua y

de una composición fija. Sin embargo, el procedimiento PPM puede incluir un extrusor a través del cual se hace pasar el polímero. El extrusor puede estar provisto con múltiples orificios a lo largo de su longitud y el molde puede ser relleno con material de muestras tomadas de cada orificio. El material de cada orificio puede ser tratado de forma diferente para proporcionar materiales que posean un módulo diferente. Seguidamente es alimentada una
 5 capa de material de cada orificio en el molde y las capas se difunden unas en otras para proporcionar un componente final que tiene un módulo variable. El componente puede experimentar también una fase posterior de compresión a temperaturas elevadas para formar el producto final y aumentar el grado de difusión de las capas unas en otras y proporcionar un producto que tenga un cambio más gradual en el módulo.

10 En los métodos de acuerdo con la invención, una zona que exhiba una variación en el módulo entre dos materiales puede surgir a través de varios procedimientos. En primero lugar, como se mencionó previamente, los materiales son inyectados uno tras otro y una variación en el módulo surge a través de la mezcla interfacial entre los materiales. En segundo lugar, los materiales son inyectados a través de un orificio de inyección común que permite la mezcla
 15 interfacial en el tubo de inyección antes de que el flujo alcance el molde. A este respecto, el alcance del módulo graduado puede ser modificado según la longitud de la boquilla de inyección que determina el alcance de mezcla entre los materiales antes de que el flujo entre en el molde. Un método alternativo incluye hacer pasar cantidades continuamente variadas de cada material a través de un mezclador estático o la longitud del tubo, para conseguir un material resultante que exhiba un cambio continuo en las propiedades. Este método se basa en el control preciso de los cilindros de suministro de material para conseguir una variación en la cantidad relativa de material suministrado
 20 desde cada corriente de suministro.

Alternativamente, el recipiente intermedio puede ser un molde o transportador continuo. El recipiente intermedio es mantenido a una temperatura adecuada y el material reacciona para formar un lingote. En el momento necesario, este lingote puede ser introducido en una cavidad del molde que tiene la forma del componente requerido. Cuando
 25 el material es mantenido en el transportador continuo, se hace posible que el reactante se consolide y se aporte un historial térmico conocido al producto.

Estos materiales pueden ser producidos usando un máquina PPM que cambia entre la fabricación de diferentes materiales para mantener el nivel de material contenido en los cilindros de suministro. Sin embargo, estos métodos
 30 no están restringidos a un uso con máquinas PPM únicas o de moldeo por inyección reactiva. Alternativamente, si se requieren mayores velocidades de flujo, pueden emplearse dos máquinas PPM para fabricar cada material separadamente para asegurar un flujo continuo de materiales en los cilindros de suministro. Se apreciará que se podrían usar otros métodos o disposiciones de fabricación de materiales para alimentar los cilindros de suministro para hacer posible la fabricación de dispositivos y componentes que exhiban una variación en el módulo.
 35

El recipiente intermedio puede ser alternativamente un depósito o jeringuilla de una máquina de moldeo por inyección. El material pueden ser inyectando entonces directamente en el molde requerido.

Muchas modificaciones y variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica y la descripción
 40 que antecede debe ser considerada solamente como una descripción de las realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para elaborar un producto de poliuretano (1) que tiene una variación gradual en el módulo a través de al menos una parte del producto, que comprende las etapas de:
- 5 (a) hacer reaccionar un isocianato multifuncional, un poliol y, opcionalmente, un prolongador de cadenas, en que al menos dos reactivos seleccionados entre el isocianato, el poliol, el prolongador de cadena y cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos, son intensivamente mezclados para formar un primer poliuretano que tiene una estequiometría e historial térmico predeterminados;
- 10 (b) hacer reaccionar un isocianato multifuncional, un poliol y, opcionalmente, un prolongador de cadena, en que al menos dos reactivos seleccionados entre el isocianato, el poliol, el prolongador de cadena, y cualquier mezcla de los mismos y cualquier prepolímero formado a partir de los mismos, se mezclan intensivamente para formar un segundo poliuretano que tiene una estequiometría e historial térmico predeterminados que son diferentes de la estequiometría y el historial térmico del primer poliuretano; y
- 15 (c) inyectar (5) el primero y segundo poliuretanos en un molde (7) que define el producto polímero antes de que se completen las reacciones de polimerización asociadas con la producción del primer y segundo poliuretanos, de forma que las reacciones de polimerización entre el primer y el segundo poliuretanos se produzcan en el molde.
- 20 2. Un proceso según la reivindicación 1, que comprende la etapa de inyectar el primer y segundo poliuretanos en el molde simultáneamente.
- 25 3. Un proceso según la reivindicación 2, que comprende la etapa de alterar la velocidad relativa de inyección del primer poliuretano en el molde con relación a la velocidad de inyección del segundo poliuretano en el molde.
4. Un proceso según la reivindicación 1, que incluye la etapa de mezclar el primer y el segundo poliuretanos antes de la inyección en el molde a través de un orificio de inyección común.
- 30 5. Un proceso según la reivindicación 4, que incluye la etapa de alterar la longitud del orificio de inyección común para controlar el grado de mezcladura del primero y el segundo poliuretanos antes de la inyección en el molde.
6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de controlar las cantidades relativas del primer y el segundo poliuretanos inyectados en el molde.
- 35 7. Un proceso según la reivindicación 6, que incluye la etapa de inyectar la misma cantidad del primer y el segundo poliuretanos en el molde.
8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el método incluye la etapa de formar el primer y el segundo poliuretanos de forma simultánea en un aparato separado.
- 40 9. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el método incluye la etapa de formar el primero y segundo poliuretanos usando el mismo aparato, comprendiendo el método las etapas de formar el primer poliuretano y posteriormente alterar las cantidades relativas de los reactivos para formar el segundo poliuretano.
- 45 10. Un proceso según la reivindicación 9, que incluye la etapa de hacer pasar el primer poliuretano a un recipiente intermedio antes de la formación del segundo poliuretano.
- 50 11. Un proceso según la reivindicación 10, en el que el método incluye la etapa de hacer pasar el segundo poliuretano a un recipiente intermedio.
12. Un proceso según la reivindicación 10, que incluye la etapa de inyectar simultáneamente el primer y segundo poliuretanos en el molde desde dichos recipientes intermedios.
- 55 13. Un proceso según la reivindicación 11, que incluye la etapa de inyectar el primero y segundo poliuretanos en el molde a diferentes velocidades de inyección.
14. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que método incluye la etapa de controlar la temperatura del o de cada recipiente intermedio para aportar una estequiometría y/o historial térmico diferentes al primer y segundo poliuretanos contenidos en el mismo.
- 60 15. Un disco espinal artificial, que comprende una estructura sólida de material de poliuretano moldeado, material que exhibe al menos una parte que tiene una variación gradual en el módulo, comprendiendo la estructura un núcleo rodeado por una zona anular, estando colocada dicha parte en una zona entre las zonas del núcleo y anular de la estructura.
- 65

ES 2 394 278 T3

16. Un disco espinal artificial según la reivindicación 15, en el que el módulo varía de forma sustancialmente lineal a través de dicha parte.
- 5 17. Un disco espinal artificial según la reivindicación 15 ó 16, y que incluye un par de placas terminales polímeras integrales configuradas de forma que no haya uniones interfaciales entre las placas terminales y el resto del disco espinal.
18. Uso del proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un disco espinal artificial.
- 10 19 Uso del proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la fabricación de un dispositivo quirúrgico.

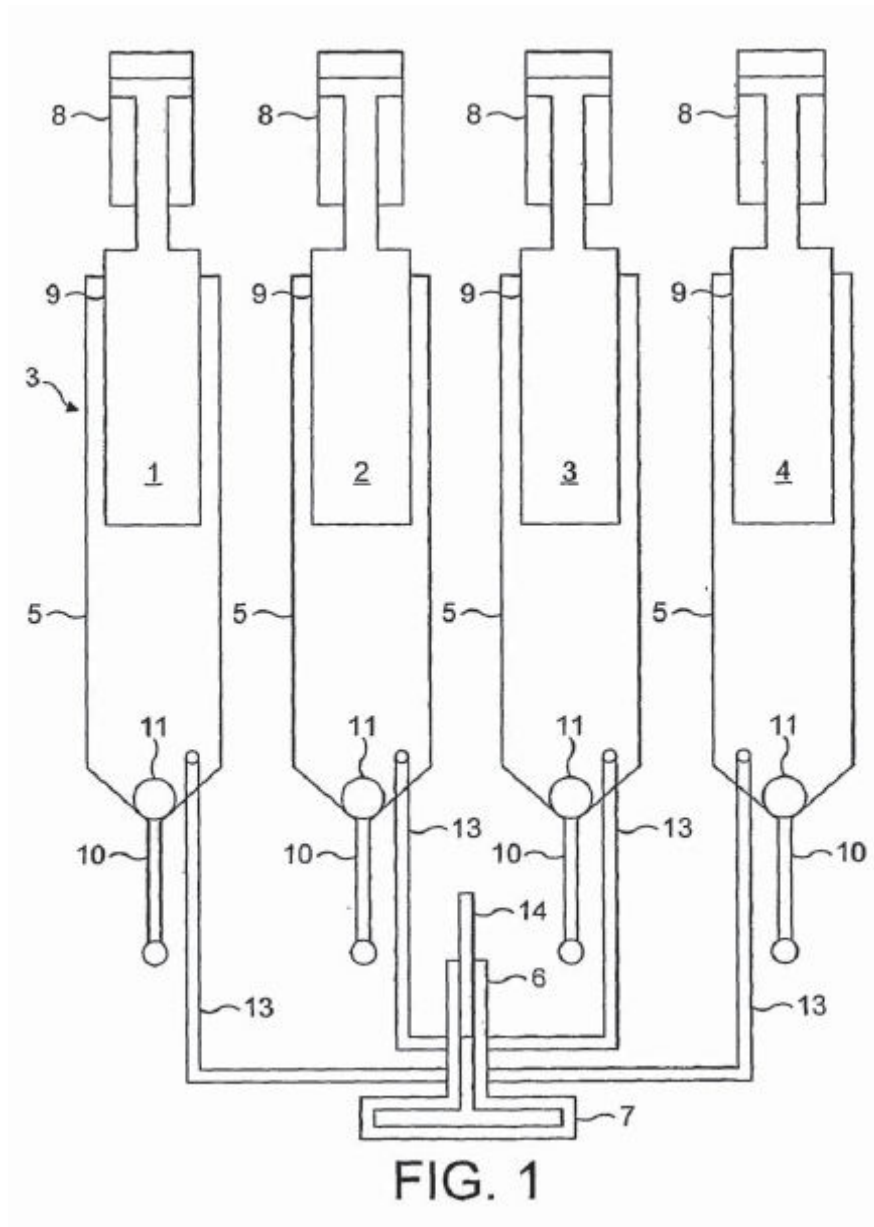


FIG. 1

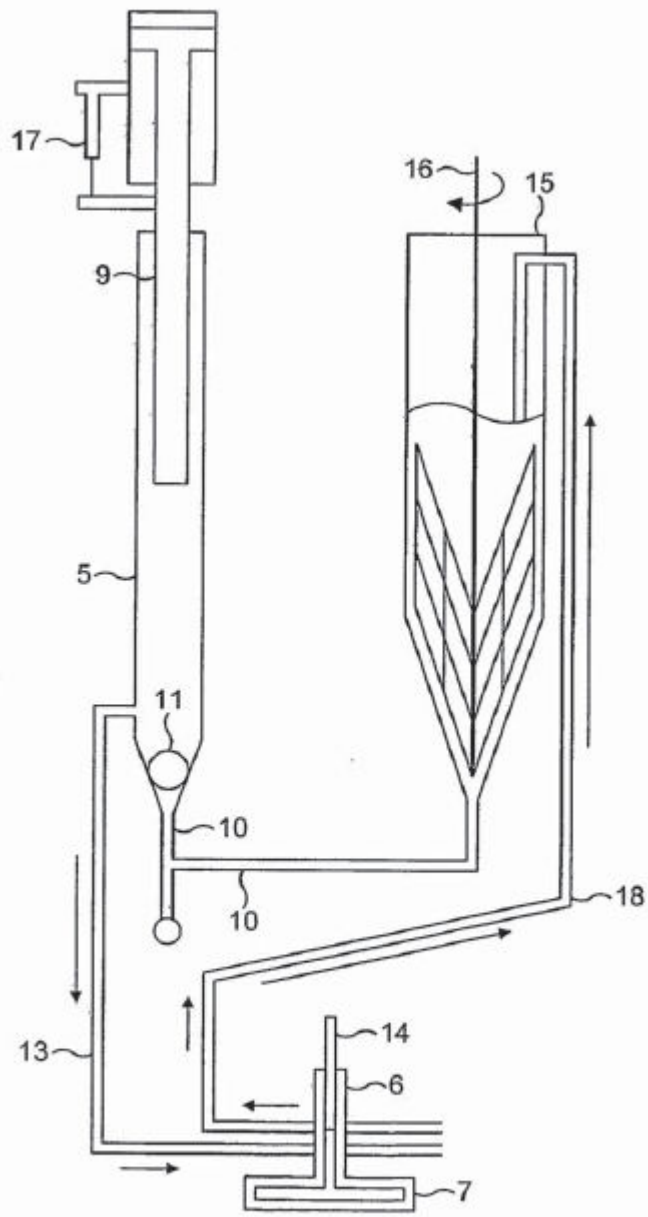


FIG. 2

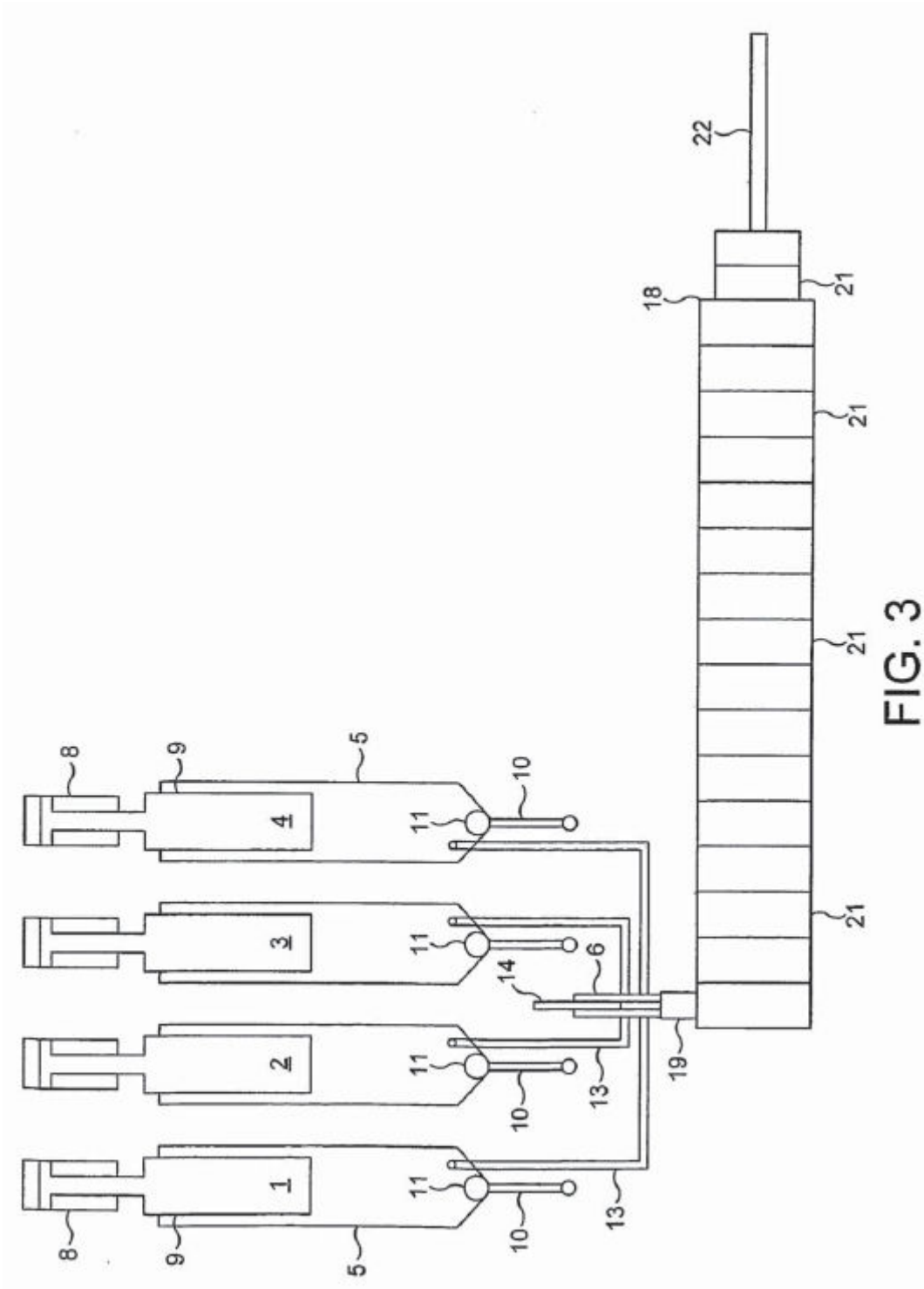


FIG. 3

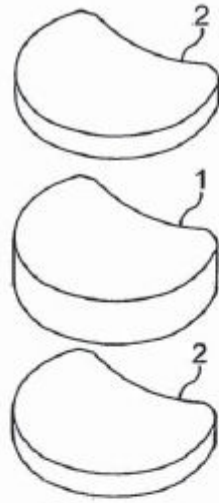


FIG. 4

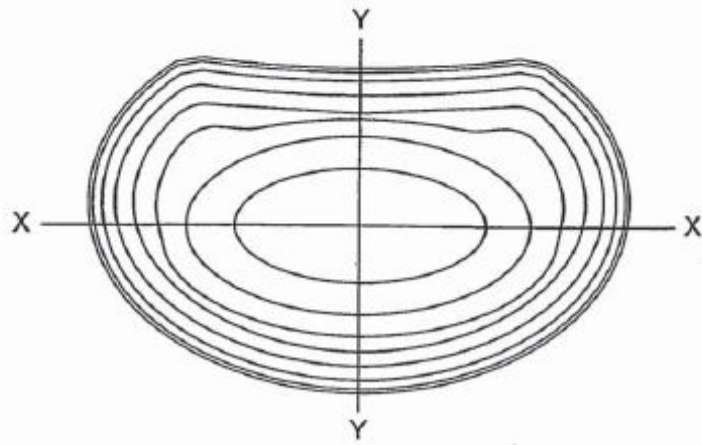


FIG. 5

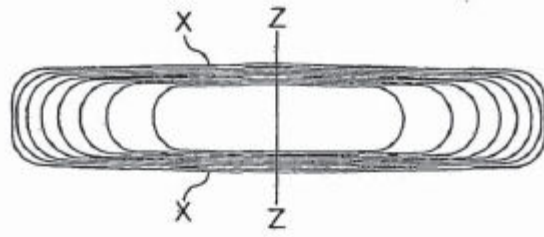


FIG. 6

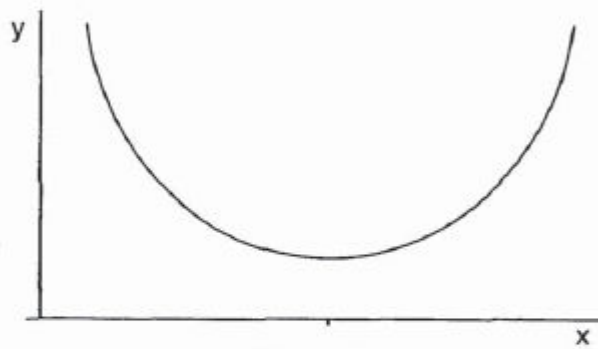


FIG. 7

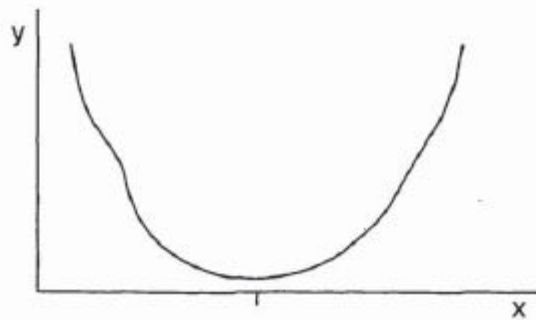
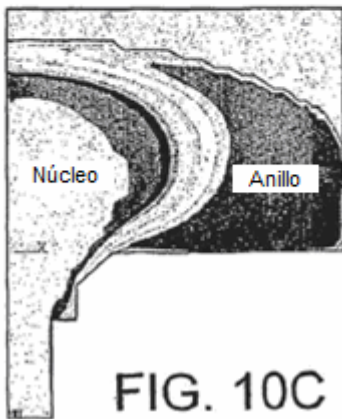
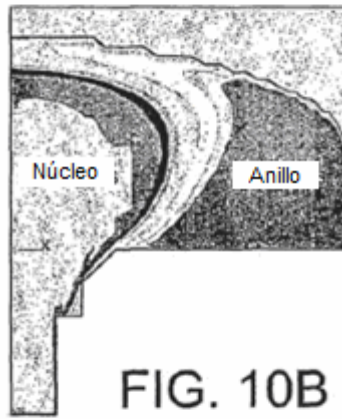
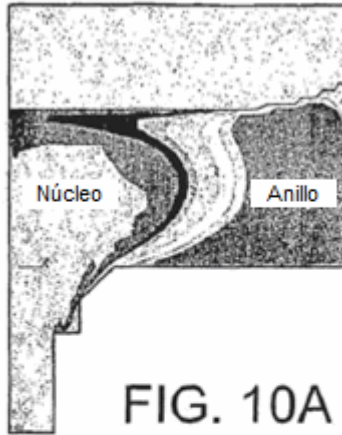


FIG. 8



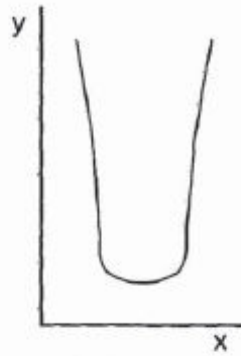


FIG. 9

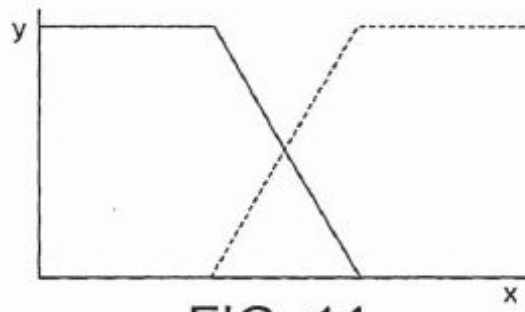


FIG. 11

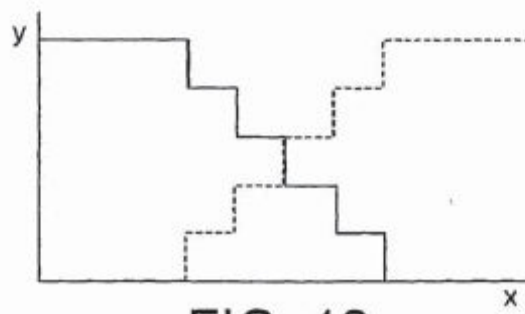


FIG. 12