

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 794**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/50** (2006.01)

**C08K 5/1545** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61K 31/355** (2006.01)

**C08L 23/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2005 E 10012589 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2012 EP 2277561**

54 Título: **Artículos de polietileno de peso molecular ultra-alto y métodos para formar artículos de polietileno de peso molecular ultra-alto**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2013**

73 Titular/es:

**ZIMMER GMBH (100.0%)**  
**Sulzer Allee 8**  
**8404 Winterthur, CH**

72 Inventor/es:

**ABT, NIELS A. y**  
**SCHNEIDER-STORRER, WERNER**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 396 794 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

Artículos de polietileno de peso molecular ultra-alto y métodos para formar artículos de polietileno de peso molecular ultra-alto

## ANTECEDENTES

5 Muchas artroplastias endoprotésicas actualmente implantadas en pacientes incluyen un componente metálico o cerámico muy pulido que se articula sobre un material o una combinación de materiales de polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE). La resistencia al desgaste y la abrasión, el coeficiente de fricción, la resistencia a los impactos, la tenacidad, la densidad, la biocompatibilidad y la bioestabilidad son algunas de las propiedades que hacen al UHMWPE un material adecuado para tales implantes. Aunque el UHMWPE se ha usado en implantes durante muchos años, hay un interés vigente en las características de desgaste y durabilidad de los implantes que incorporan UHMWPE.

10 Un método empleado para mejorar la durabilidad y otras características físicas de los implantes de UHMWPE ha sido exponer tales implantes a radiación, por ejemplo radiación  $\gamma$  o radiación por haz de electrones, para inducir reticulación en el UHMWPE. También se han usado fuentes de radiación similares para esterilizar implantes de UHMWPE antes de la distribución.

15 A pesar de los beneficios de irradiar implantes de UHMWPE, el procedimiento de irradiación puede conducir a grados incrementados de oxidación en el implante de UHMWPE. En particular, se ha mostrado que la irradiación genera radicales libres, que reaccionan en presencia de oxígeno para formar radicales peroxilo. Estos radicales libres y radicales peroxilo pueden reaccionar con la cadena principal de polietileno y entre sí para formar productos de degradación oxidativa y especies radicálicas adicionales. Este ciclo de formación de productos de oxidación y especies radicálicas puede producirse durante varios años (tanto antes como después de la implantación) a medida que se incrementan los niveles de oxidación en el implante.

20 Un método que se ha utilizado para reducir la oxidación en materiales de UHMWPE irradiados es la adición de un componente estabilizante al material de UHMWPE para inhibir el ciclo de oxidación. Sin embargo, se ha mostrado que la adición de un estabilizador o componentes estabilizantes, tales como vitamina E, a UHMWPE antes de la irradiación tiene un efecto adverso sobre la reticulación durante la irradiación. Véase Parth et ál., "Studies on the effect of electron beam radiation on the molecular structure of ultra-high molecular weight polyethylene under the influence of  $\alpha$ -tocopherol with respect to its application in medical implants," *Journal of Materials Science: Materials In Medicine*, 13 (2002), págs. 917-921.

25 Por esta razón, se ha propuesto la adición de estabilizadores a materiales de UHMWPE después de la formación y la irradiación a través de difusión. Véase, p. ej., la Solicitud Publicada PCT n° WO 2004/101009. Sin embargo, la adición de estabilizadores después de la irradiación tiene varias limitaciones. Por ejemplo, la difusión de vitamina E puede proporcionar una distribución menos uniforme de estabilizador en el UHMWPE que la mezcladura anterior a la irradiación. La difusión de la vitamina E también puede requerir etapas de irradiación separadas para inducir la reticulación antes de añadir la vitamina E y a continuación esterilizar el implante después de añadir la vitamina E.

30 El documento WO 2004/064618 A2 divulga un método para elaborar un implante médico que comprende las etapas de consolidar polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE), irradiar el UHMWPE consolidado con radiación ionizante, maquinar el UHMWPE consolidado y reticulado e impurificarlo mediante difusión con un antioxidante, tal como vitamina E.

35 El documento WO 2004/101009 A1 se refiere a un método para producir un artículo de UHMWPE estabilizando UHMWPE reticulado con  $\alpha$ -tocoferol difundiendo el  $\alpha$ -tocoferol en UHMWPE ya reticulado.

Parth et ál. describen en *Journal of Material Science: Materials and Medicine*, 13, 2002, páginas 917 a 921 un método para producir un artículo de UHMWPE combinando  $\alpha$ -tocoferol con UHMWPE, antes de que esta combinación se irradie con radiación por haz de electrones.

40 Tomita et ál. describen en *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol. 48, 1999, páginas 474 a 478 la prevención de grietas por fatiga en componentes de articulaciones de UHMWPE mediante la adición de vitamina E, donde una combinación de vitamina E y UHMWPE se somete a irradiación  $\gamma$ .

Shibata y Tomita se refieren en *Biomaterials Elsevier Science Publishers*, Vol. 26, n° 29, 2005, páginas 5755 a 5762 a una prueba de fatiga de UHMWPE irradiado con radiación  $\gamma$ , que se impurifica con vitamina E.

45 Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar un método para formar un material de UHMWPE reticulado para el uso en artículos implantados que venciera una o más de estas limitaciones.

SUMARIO

La presente invención se refiere a un método para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultraalto reticulado que comprende:

- 5
- combinar vitamina E y polietileno de peso molecular ultra-alto para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto e
  - irradiar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto con radiación por haz de electrones a una dosis absorbida de al menos 60 kilograys y una velocidad de dosificación de al menos 1 megagray por hora para formar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado.

10 Por otra parte, la presente invención se refiere a un artículo implantable que comprende una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado, donde la combinación puede obtenerse mediante un método que comprende:

- 15
- combinar vitamina E y polietileno de peso molecular ultra-alto para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto; e
  - irradiar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto con radiación por haz de electrones con una dosis absorbida de al menos 60 kilograys y una velocidad de dosificación de al menos 1 megagray por hora para formar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado.

20 La combinación de UHMWPE reticulado resultante puede tener una relación de hinchamiento de menos de aproximadamente 4, y al menos aproximadamente 0,02% p/p de vitamina E está dispersado uniformemente dentro de al menos una región superficial de un artículo formado a partir de la combinación. Según esta invención, la vitamina B puede estar distribuida uniformemente desde la superficie del artículo hasta una profundidad de al menos aproximadamente 5 mm. La combinación de UHMWPE reticulado de la presente invención se puede incorporar en una variedad de implantes, y, en particular, en artroplastias endoprotésicas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

25 Las Figs. 1A-1C son diagramas de flujo que ilustran métodos para preparar implantes de UHMWPE según realizaciones de la presente invención.

Las Figs. 2A-2B son diagramas de flujo que ilustran métodos para preparar implantes de UHMWPE según realizaciones adicionales de la presente invención.

La Fig. 3 es un gráfico de líneas que ilustra la relación de hinchamiento de varias muestras de UHMWPE, descritas en el Ejemplo, a diversas velocidades de dosificación de la radiación.

30 Las Figs. 4A-4C son gráficos de barras que ilustran el TVI (4A), la relación de hinchamiento (4B) y la fracción soluble (4C) de varias muestras de UHMWPE.

La Fig. 5 es un gráfico de líneas que ilustra la concentración de vitamina B de varias muestras de UBMWPE a un intervalo de profundidades.

35 La Fig. 6 es un gráfico de líneas de la técnica anterior que muestra el índice de vitamina E de muestras preparadas de acuerdo con la Solicitud Publicada de EE. UU. n° 2004/0156879.

La Fig. 7 es un gráfico de líneas que muestra los niveles de oxidación de varias muestras de UHMWPE a un intervalo de profundidades.

La Fig. 8 es un gráfico de barras que muestra la resistencia a la tracción de varias muestras de UHMWPE.

40 La Fig. 9 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de elongación en la rotura de varias muestras de UBMWPE.

La Fig. 10 es un gráfico de barras que muestra la resistencia a los impactos de Charpy de varias muestras de UHMWPE.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 El UHMWPE es un homopolímero lineal semicristalino de etileno, que se puede producir mediante polimerización estereoespecífica con un catalizador de Ziegler-Natta a baja presión (6-8 bar) y baja temperatura (66-80°C). La síntesis de UHMWPE naciente da como resultado un polvo granular fino. El peso molecular y su distribución pueden controlarse mediante parámetros de procedimiento tales como temperatura, tiempo y presión. El UHMWPE tiene generalmente un peso molecular de al menos aproximadamente 2.000.000 g/mol.

Materiales de UHMWPE adecuados para el uso como materias primas en la presente invención pueden estar en la forma de un polvo o una mezcla de polvos. El material de UHMWPE se puede preparar casi totalmente a partir de

polvo de UHMWPE, o se puede formar combinando polvo de UHMWPE con otros materiales poliméricos adecuados. En una realización, el material de UHMWPE puede incluir al menos aproximadamente 50% p/p de UHMWPE. Ejemplos de materiales de UHMWPE adecuados incluyen GUR 1020 y GUR 1050 disponibles de Ticona Engineering Polymers. Materiales poliméricos adecuados para el uso en combinación con los materiales de UHMWPE pueden incluir polietileno desenmarañado, polietileno cristalizado a alta presión y otros diversos derivados de polietileno "supertenaces". Además, polímeros no polietilénicos biocompatibles también pueden ser adecuados para el uso en ciertas realizaciones.

Aditivos adecuados para el material de UHMWPE incluyen materiales radiopacos, materiales antimicrobianos tales como iones plata, antibióticos, y micropartículas y/o nanopartículas que cumplen diversas funciones. También se pueden usar conservantes, colorantes y otros aditivos convencionales.

Según se usa en la presente memoria, "vitamina E" se refiere generalmente a derivados de tocoferol incluyendo  $\alpha$ -tocoferol.

El estabilizador de vitamina E y el material de UHMWPE se pueden combinar a través de un número de procedimientos conocidos para formar una combinación de UHMWPE. Tales procedimientos incluyen mezcla física, mezcla con la ayuda de un disolvente, mezcla con la ayuda de un disolvente (p. ej.  $\text{CO}_2$ ) bajo condiciones de temperatura y presión supercríticas, y mezcla ultrasónica. Procedimientos de mezcla adecuados de estos tipos también se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. n° 6.448.315 y 6.277.390. En una realización, la vitamina E se disuelve en etanol y se añade gota a gota a un material de UHMWPE en polvo mientras se mezclan. El etanol se puede retirar a continuación a través de un secador de vacío o aparato similar.

Las Figuras 1A-1C y 2A-2B son diagramas de flujo que ilustran métodos para preparar implantes a partir de combinaciones de UHMWPE según realizaciones de la presente invención. Las etapas generales para procesar el implante incluyen consolidar/comprimir la combinación de UHMWPE, reticular la combinación de UHMWPE, fabricar un implante a partir de la combinación de UHMWPE comprimida, envasar el implante, y esterilizar el implante envasado. Según se refleja en las Figs. 1A-C y 2A-2B, estas etapas se pueden llevar a cabo en orden variable, en múltiples etapas, o simultáneamente según realizaciones de la presente invención.

En primer lugar, la combinación de UHMWPE se puede consolidar y/o comprimir en una forma adecuada para el uso como (o como parte de) un dispositivo protésico u otro implante. Técnicas de compresión y/o consolidación adecuadas incluyen, por ejemplo, moldeo por compresión, moldeo por compresión directo, prensado isostático en caliente, extrusión con pistón, cristalización a alta presión, moldeo por inyección, sinterización u otros métodos convencionales para comprimir y/o consolidar UHMWPE. Si se desea, la combinación de UHMWPE se puede procesar adicionalmente o fabricar mediante molienda, maquinado, taladrado, corte, montaje con otros componentes y/u otras etapas de fabricación o prefabricación empleadas convencionalmente para fabricar implantes a partir de UHMWPE.

Antes y/o después de procesar el implante según se presenta anteriormente, la combinación de UHMWPE se reticula mediante exposición a radiación con una alta dosis de radiación y/o velocidad de dosificación para formar una combinación de UHMWPE reticulado. Según la invención, la combinación de UHMWPE se expone a radiación por haz de electrones en una dosis de al menos aproximadamente 60 kilograys, particularmente al menos aproximadamente 80 kilograys, y aún más particularmente al menos aproximadamente 95 kilograys. Por otra parte, la combinación de UHMWPE se expone a radiación en una velocidad de dosificación de al menos 1 megagray por hora, particularmente al menos aproximadamente 15 megagrays por hora, y aún más particularmente aproximadamente 18 megagrays por hora. En ciertas realizaciones, la dosis de radiación deseada puede alcanzarse en una sola etapa de exposición. En otras realizaciones, se puede emplear una serie de etapas de irradiación de alta velocidad de dosificación para exponer la combinación de UHMWPE a una dosis de radiación deseada.

Según la presente invención, la fuente de radiación es radiación por haz de electrones. La exposición a radiación por haz de electrones se puede realizar usando aceleradores de haces de electrones disponibles convencionalmente. Una fuente comercial para tal acelerador es IBA Technologies Group, Bélgica. Aceleradores adecuados pueden producir una energía del haz de electrones entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 MeV, más particularmente aproximadamente 10 MeV, y generalmente con capaces conseguir una o más de las dosis de radiación y/o velocidades de dosificación presentadas en la presente memoria. La exposición a haces de electrones puede llevarse a cabo en una atmósfera generalmente inerte, incluyendo, por ejemplo, una atmósfera de argón, nitrógeno, vacío, o eliminador de oxígeno. La exposición también se puede llevar a cabo bajo condiciones ambiente según una realización.

Opcionalmente, antes y/o después de la irradiación con haz de electrones, la combinación de UHMWPE se puede someter a uno o más tratamientos de temperatura. En una realización, la combinación de UHMWPE se puede calentar por encima de la temperatura ambiente, más particularmente por encima de aproximadamente 100°C, aún más particularmente entre aproximadamente 120°C y 130°C, antes de la irradiación. La Patente de EE. UU. n° 6.641.617 de Merrill et al. presenta métodos para emplear tales etapas de tratamiento de temperatura con mayor detalle. En otra realización, la combinación de UHMWPE puede permanecer a temperatura ambiente o incluso se puede enfriar por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, por debajo de la temperatura de transición vítrea

de la combinación de UHMWPE. Después de la irradiación, la combinación de UHMWPE reticulado se puede recocer a una temperatura de hasta aproximadamente 200°C durante hasta aproximadamente 72 horas, más particularmente a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 5 horas. Alternativamente o adicionalmente, la combinación de UHMWPE reticulado se puede someter a los procesamientos de recocido mecánico presentados en la Patente de EE. UU. nº 6.853.772 de Muratoglu. Sin embargo, en una realización, no se realizan tratamientos de temperatura y/o recocido anteriores o posteriores a la irradiación.

Como parte del procedimiento de fabricación del implante, se pueden combinar componentes adicionales con la combinación de UHMWPE en cualquier momento durante el procedimiento presentado en la presente memoria. En una realización, componentes tribológicos tales como componentes articulares metálicos y/o cerámicos y/o componentes bipolares premontados se pueden unir a la combinación de UHMWPE. En otras realizaciones, se puede añadir un refuerzo metálico (p. ej. placas o envueltas). En realizaciones adicionales, componentes superficiales tales como un metal trabecular, un metal fibroso, cuentas, un revestimiento Sulmesh®, mallas, titanio canceloso, y/o revestimientos metálicos o poliméricos se pueden añadir o unir a la combinación de UHMWPE. Es más, se pueden añadir radiomarcadores o radiopacificadores tales como bolas, alambres, tornillos o clavos de tántalo, acero y/o titanio. Por otra parte, se pueden añadir elementos de cierre tales como anillos, tornillos, clavos, resortes y/o cementos/adhesivos. Estos componentes adicionales se pueden usar para formar diseños de implante de tipo sándwich, implantes radiomarcados, implantes con refuerzo metálico para evitar el contacto directo con el hueso, superficies de crecimiento funcionales y/o implantes con elementos de cierre.

Una variedad de implantes, y en particular artroplastias endoprotésicas, se puede preparar empleando los métodos presentados en esta memoria. Ejemplos de tales implantes incluyen caderas y rodillas artificiales, copas o forros para caderas y rodillas artificiales, discos vertebrales de sustitución, articulaciones artificiales para hombros, codos, pies, tobillos y dedos, mandíbulas y cojinetes de corazones artificiales.

Después de que se haya completado la fabricación del implante, se puede envasar y esterilizar antes de la distribución. El envasado se lleva a cabo generalmente usando un envase permeable a los gases o de barrera utilizando una atmósfera de oxígeno reducido. Debido a que la presencia de vitamina E en la combinación de UHMWPE inhibe el ciclo de oxidación, un envase permeable a los gases convencional puede ser adecuado para realizaciones de la presente invención. También es adecuado un envase de barrera con un relleno de gas inerte (p. ej. argón, nitrógeno, eliminador de oxígeno).

Según se refleja en las Figs. 1A-1C y 2A-2B, la esterilización se puede efectuar bien mediante exposición a radiación durante la reticulación de la combinación de UHMWPE, o bien como parte de una etapa de procesamiento separada. Existe un número de técnicas de esterilización convencionales incluyendo esterilización con plasma gaseoso, esterilización con óxido de etileno, esterilización con radiación y radiación por haz de electrones. En las realizaciones ilustradas en las Figs. 1A, 1C y 2B, la reticulación se lleva a cabo antes del envasado. En las realizaciones ilustradas en las Figs. 1B y 2A, la esterilización y la reticulación se llevan a cabo mediante irradiación por haz de electrones en una sola etapa después de envasar el implante.

La esterilización se produce generalmente después del envasado. En ciertas realizaciones, la esterilización se lleva a cabo al mismo tiempo que la reticulación, y por lo tanto utiliza radiación por haz de electrones. En realizaciones en las que la reticulación se produce antes de la esterilización, métodos de esterilización adecuados adicionales incluyen irradiación y (bien inerte o bien en aire), exposición a plasma gaseoso o exposición a óxido de etileno.

Según se ejemplifica adicionalmente en los Ejemplos indicados posteriormente, las combinaciones de UHMWPE reticulado producidas según realizaciones de la presente invención pueden tener varias características beneficiosas. Notablemente, tales combinaciones exhiben niveles inferiores de oxidación cuando se comparan con materiales de UHMWPE no estabilizados, mientras que todavía exhiben niveles de reticulación adecuados. El uso de una alta velocidad de dosificación de radiación o una serie de altas velocidades de dosificación de radiación, al menos en parte, contribuye a densidades de reticulación mejoradas para la combinación de UHMWPE, lo que es contrario a informes de la técnica anterior que sugieren que son difíciles de alcanzar densidades de reticulación adecuadas cuando se irradian combinaciones de UHMWPE estabilizadas.

Además, tales combinaciones de UHMWPE pueden tener una distribución generalmente uniforme de vitamina E al menos en una región superficial de la combinación. Según se usa en la presente memoria, la expresión "región superficial" se refiere a una región de una combinación de UHMWPE reticulado que se extiende desde una superficie de la combinación hasta alguna profundidad o intervalo de profundidades por debajo de la superficie. Por ejemplo, los implantes formados a partir de la combinación de UHMWPE reticulado de ciertas realizaciones pueden exhibir una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E hasta una profundidad superficial de al menos 3 mm, más particularmente, al menos 5 mm. Otras realizaciones pueden exhibir una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E hasta una profundidad superficial de al menos 10 mm, más particularmente al menos 15 mm, aún más particularmente al menos 20 mm. En una realización adicional, la combinación de UHMWPE puede tener una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E en toda la combinación.

## Ejemplos

La Tabla 1 indica los parámetros de procesamiento de las Muestras A-I.

TABLA 1

MUESTRA	Materia Prima	Contenido de Vitamina E	Pre calentamiento Antes de la Irradiación	Velocidad de Dosificación de la Irradiación	Dosis de Irradiación	Ambiente de Irradiación	Fuente de Radiación	Procedimiento de Recocido
	GUR	% p/p	°C	kGy				
A*	1020	0,0	N/A	25-40	0,5 a 10 (kGy/h)	N <sub>2</sub>	γ	N/A
B*	1020	0,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
C*	1020	0,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
D*	1020	0,1	N/A	25-40	0,5 a 10	N <sub>2</sub>	γ	N/A
E*	1020	0,0	120	95	18 (MGy/h)	Aire	haz de e	150°C, 5 h
F	1020	0,1	120	95	18 (MGy/h)	Aire	haz de e	150°C, 5 h
G	1020	0,1	N/A	95	18 (MGy/h)	Aire	haz de e	N/A
H	1020	0,1	N/A	95	0,5 a 10 (kGy/h)	Aire	γ	N/A
I*	1020	0,0	120	95	18 (MGy/h)	Aire	haz de e	150°C, 5 h

\* no según la invención

- 5 Según se indica en la Tabla 1, los polvos de UHMWPE de marca GUR 1020 y GUR 1050 están disponibles de Ticona GmbH, Frankfurt/Main, Alemania. La vitamina E usada para las Muestras C, D y F-H era α-tocoferol obtenido de DSM Nutritional Products AG, Basilea, Suiza.

10 Para las muestras C, D y F-H, el α-tocoferol se disolvió en etanol en una concentración de 50 g/l y se mezcló en el UHMWPE gota a gota usando un mezclador de cono roscado de marca Nauta-Vrieco. A continuación, el etanol se retiró de la combinación de UHMWPE en un secador de vacío a 50°C durante 6 horas, dando como resultado una combinación de UHMWPE que tiene una concentración de α-tocoferol de aproximadamente 0,1% p/p. A continuación, la combinación de UHMWPE resultante se sintetizó durante 7 horas a 220°C y 35 bar para producir placas de UHMWPE que tenían un grosor de 60 mm y un diámetro de 600 mm. La homogeneidad del α-tocoferol en la combinación de UHMWPE se midió mediante métodos de HPLC estándar y se determinó que variaba hasta +/-2% del contenido deseado.

15 Las Muestras A, D y H se irradiaron usando un irradiador γ Studer IR-168 que utiliza una fuente de radiación de Co<sup>60</sup>. Las Muestras E-G e I se irradiaron usando un acelerador de electrones Rhodotron de 10 MeV disponible de IBA SA, Louvain-La-Neuve usando una graduación de potencia de 120 kW.

## RESULTADOS

- 20 La Fig. 3 muestra un gráfico de líneas que ilustra la relación de hinchamiento de polietileno no estabilizado frente a una combinación de polietileno estabilizado con vitamina E. La relación de hinchamiento es un indicador útil de la densidad de reticulación de un material particular. En particular, las relaciones de hinchamiento relativas menores son indicativas de niveles de reticulación superiores, y viceversa. La relación de hinchamiento se determinó según ASTM F2214-02. Específicamente, cubos de 4-6 mm de cada una de las Muestras H, F, G y E se pusieron en un recipiente relleno con o-xileno a 25°C y se pusieron en un analizador mecánico dinámico (DMA, DMA 7e disponible de Perkin Elmer) durante 10 minutos. A continuación, se tomó una primera altura de muestra (H<sub>0</sub>) para cada muestra. A continuación, las muestras se calentaron a una velocidad de 5 K/min. hasta una temperatura mantenida de 130°C. A continuación, se tomó una segunda altura de muestra (H<sub>f</sub>) después de 120 minutos a 130°C. A continuación, se calculó la relación de hinchamiento según la siguiente ecuación:

$$30 \quad q_s = (H_f/H_0)^3$$

Los puntos de datos para la línea horizontal inferior incluyen un patrón de relación de hinchamiento para UHMWPE no estabilizado (obtenido de la comparación entre laboratorios en ASTM F2214-02 a una relación de dosificación de 89 kGy) y la Muestra E no estabilizada. Estos puntos de datos indican que las velocidades de dosificación no tienen un efecto sustancial sobre la densidad de reticulación. Los puntos de datos para la línea descendente superior incluyen las Muestras H, F y G. Notablemente, las velocidades de dosificación de irradiación incrementadas usadas para las Muestras F y G daban como resultado una relación de hinchamiento disminuida cuando se comparan con la muestra H, y, por consiguiente, una densidad de reticulación incrementada.

Las Figs. 4A-4C son tres gráficos de barras que ilustran varias características de las Muestras B, C, y E-H. La Fig. 4A es un gráfico de barras que ilustran los niveles del índice de vinileno trans (TVI) de las Muestras. El TVI se determinó mediante el método descrito en Muratoglu et ál., "Identification and quantification of irradiation in UHMWPE through trans-vinylene yield". Los niveles de TVI son un indicador de la eficacia de absorción de radiación de UHMWPE. La Fig. 4A indica que las Muestras E y F, que se precalentaron antes de la irradiación y se recoció después de la irradiación, poseían una eficacia de absorción de radiación superior que otras muestras.

La Fig. 4B es un gráfico de barras que ilustra la relación de hinchamiento de las mismas muestras presentadas en la Fig. 4A. Notablemente, la Muestra H, que se irradiaba con radiación  $\gamma$ , muestra una relación de hinchamiento superior (y por lo tanto una densidad de reticulación inferior) que las Muestras E, F y G irradiadas con haz de electrones.

La Fig. 4C es un gráfico de barras de la fracción soluble de las muestras presentadas en la Fig. 4A. La fracción soluble indica el porcentaje de material completamente reticulado en la muestra. La fracción soluble para cada muestra se determinó según ASTM 2765-01. Específicamente, se tomó UHMWPE en polvo de una posición 10 mm por debajo de la superficie de la muestra mediante una técnica de raspado. Esta muestra se pesó a continuación en una malla metálica y se sometió a retroreflujo durante 12 horas en xileno. Después del retroreflujo, la porción de gel restante se colocó en un horno de vacío y se puso a una temperatura de 140°C y una presión de menos de 200 mbar, y a continuación se acondicionó en un desecador antes de pesarse de nuevo. La porción del gel y la porción soluble resultantes se computaron pesando la muestra antes y después del procedimiento. La Muestra H, que se irradiaba con radiación  $\gamma$ , muestra una fracción soluble superior que las Muestras E, F y G irradiadas con haz de electrones.

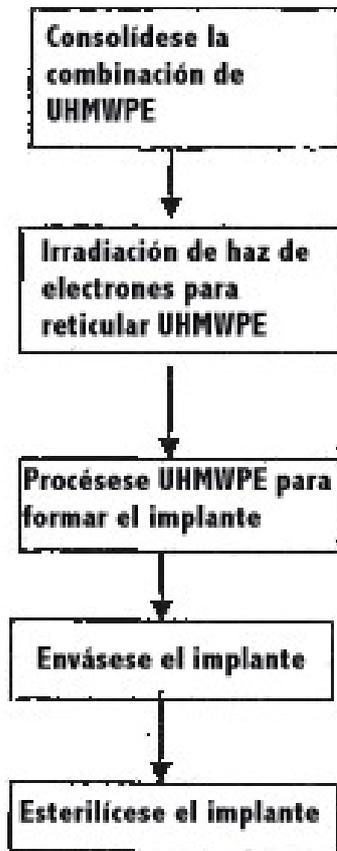
La Fig. 5 es un gráfico de líneas que indica el contenido de vitamina E a un intervalo de profundidades desde la superficie de las Muestras C, F, G y H. La Fig. 5 indica que se mantiene una concentración de vitamina E uniforme en cada Muestra en una región superficial al menos hasta la profundidad medida de 20 mm. Esta distribución uniforme de vitamina E es particularmente notable cuando se compara con la Fig. 6 de la técnica anterior presentada en la Solicitud de EE. UU. Publicada n° 2004/0156879, en la que el índice de vitamina E de muestras de vitamina E difundida disminuía establemente a medida que se incrementaba la profundidad.

La Fig. 7 es un gráfico de líneas que ilustra los niveles de oxidación de las Muestras E, F, G y H. Notablemente, los niveles de oxidación a ciertas profundidades desde la superficie del material de la muestra eran superiores para la Muestra E (no incluía vitamina E) y la Muestra H (irradiada con radiación  $\gamma$ ) en comparación con las Muestras G y F (irradiadas con haz de electrones).

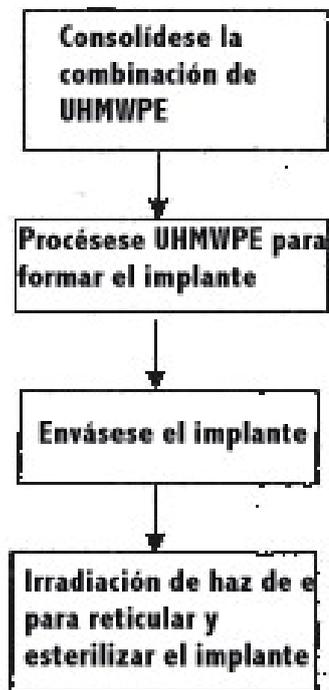
Las Figs. 8-10 son una serie de gráficos de barras que ilustran diversas propiedades mecánicas de las Muestras A, D, E, F, G, H e I. La Fig. 8 ilustra la resistencia mecánica de cada muestra, y generalmente indica que los métodos de procesamiento de precalentamiento y recocido utilizados con las muestras E, F e I daban como resultado una resistencia mecánica algo disminuida en comparación con el método de irradiación en frío usado para la Muestra G y H. La Fig. 9 ilustra el porcentaje de elongación en el punto de rotura de cada muestra. La Fig. 10 ilustra la resistencia a los impactos de cada muestra basada en la escala de impactos de Charpy ( $\text{kJ/m}^2$ ), e indica generalmente que la presencia de vitamina E incrementa la resistencia a los impactos de UHMWPE reticulado.

**REIVINDICACIONES**

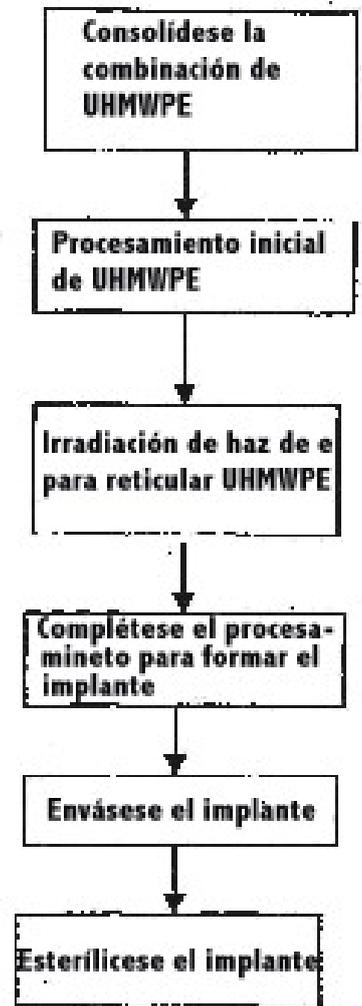
1. Un método para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado que comprende:  
combinar vitamina E y polietileno de peso molecular ultra-alto para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto; e
- 5 irradiar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto con radiación por haz de electrones con una dosis absorbida de al menos 60 kilograys y una velocidad de dosificación de al menos 1 megagray por hora para formar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado.
2. Un artículo implantable que comprende:  
una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado donde la combinación puede obtenerse mediante un método que comprende:
- 10 combinar vitamina E y polietileno de peso molecular ultra-alto para formar una combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto; e
- irradiar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto con radiación por haz de electrones con una dosis absorbida de al menos 60 kilograys y una velocidad de dosificación de al menos 1 megagray por hora para formar la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto reticulado.
- 15 3. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la cantidad de vitamina E en la combinación está entre 0,02% p/p y 2,0% p/p.
4. El método o el artículo según la reivindicación 3, en el que la cantidad de vitamina E en la combinación está entre 0,05 y 0,4% p/p.
- 20 5. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que una cantidad eficaz de la vitamina E está dispersada uniformemente dentro de una región superficial de la combinación y la región superficial se extiende desde la superficie expuesta de la combinación hasta una profundidad de al menos 5 milímetros desde la superficie de la combinación.
6. El método o el artículo según la reivindicación 5, en el que la región superficial se extiende desde la superficie expuesta de la combinación hasta una profundidad de al menos 15 milímetros desde la superficie de la combinación.
- 25 7. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que al menos 0,02 por ciento en peso de la vitamina E está dispersado uniformemente dentro de la región superficial de la combinación.
8. El método o el artículo según reivindicación 7, en el que al menos 0,04 por ciento en peso de la vitamina E está dispersado uniformemente dentro de la región superficial de la combinación.
- 30 9. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la vitamina E está dispersada de forma sustancialmente uniforme en toda la combinación.
10. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto se precalienta antes de la irradiación por encima de la temperatura ambiente.
11. El método o el artículo según la reivindicación 10, en el que la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto se precalienta antes de la irradiación hasta por encima de 100°C.
- 35 12. El método o el artículo según la reivindicación 11, en el que la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto se precalienta antes de la irradiación hasta entre 120°C y 130°C.
13. El método o el artículo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto se recuece después de la irradiación a una temperatura hasta 200°C durante hasta 72 horas.
- 40 14. El método o el artículo según la reivindicación 13, en el que la combinación de polietileno de peso molecular ultra-alto se recuece después de la irradiación a una temperatura de 150°C durante 5 horas.



1A

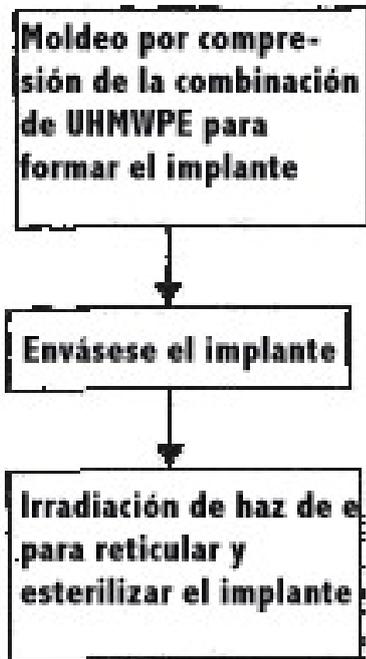


1B



1C

FIGS. 1A-1C



2A



2B

FIGS. 2A-B

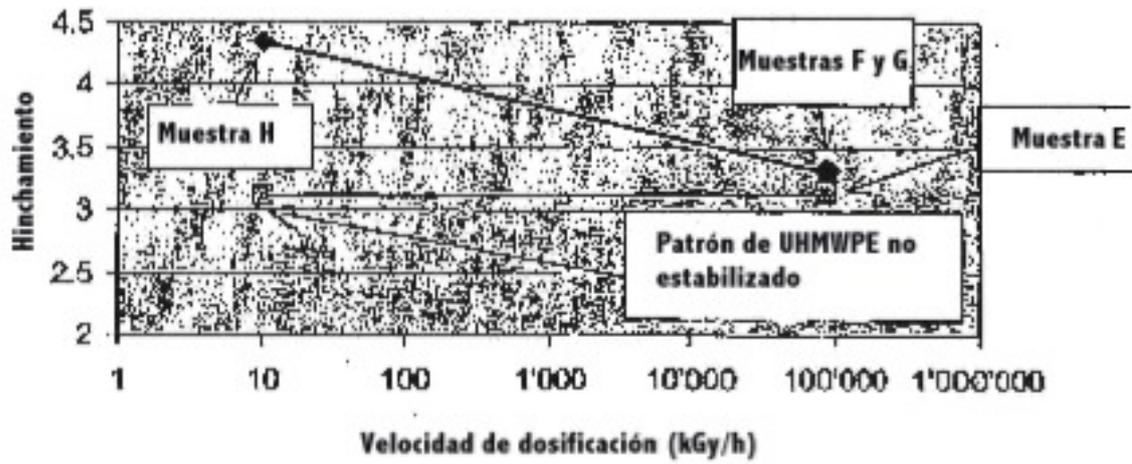
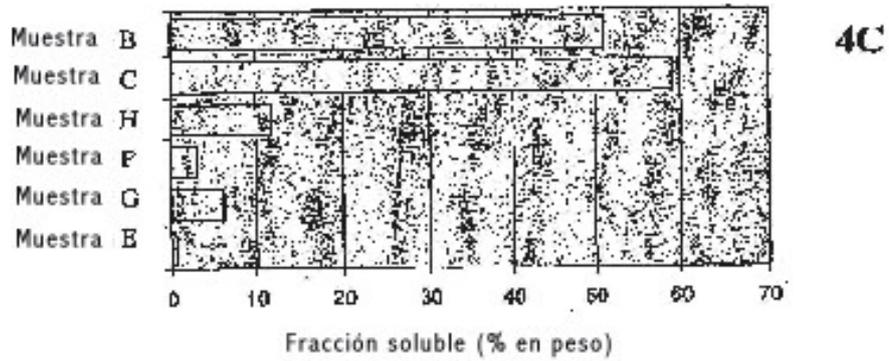
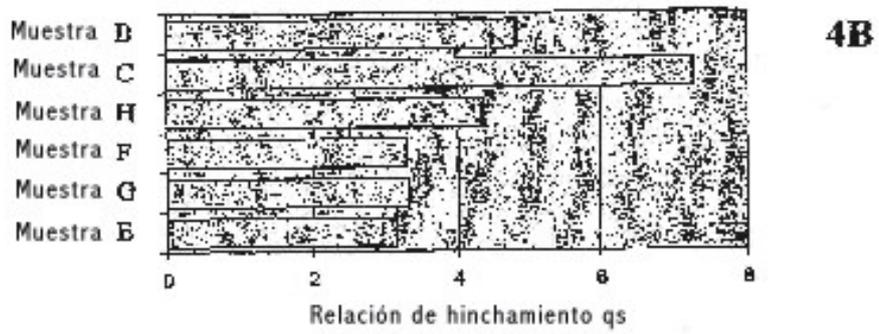
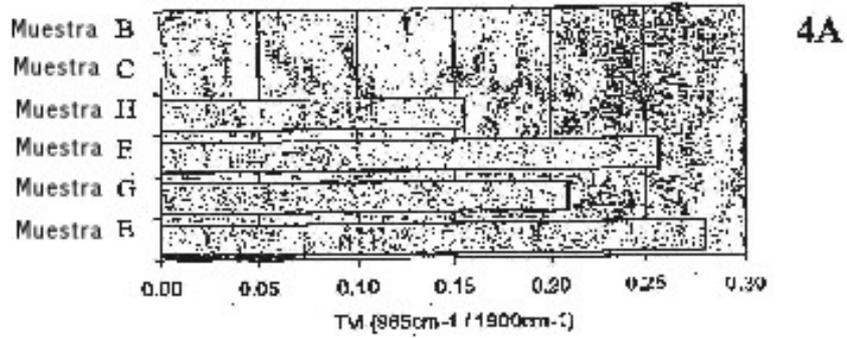


FIG. 3



FIGS. 4A-4C

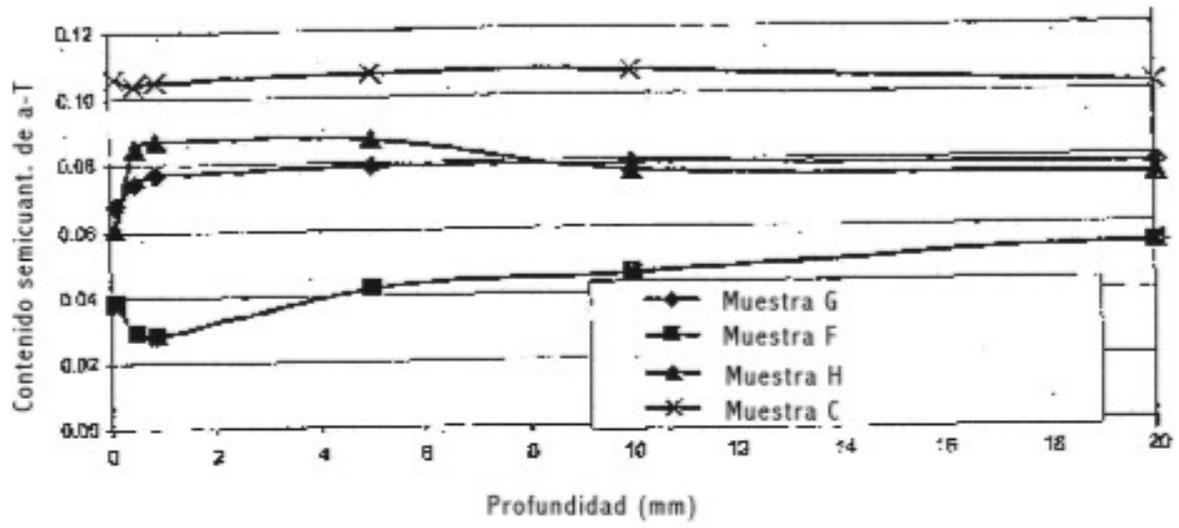
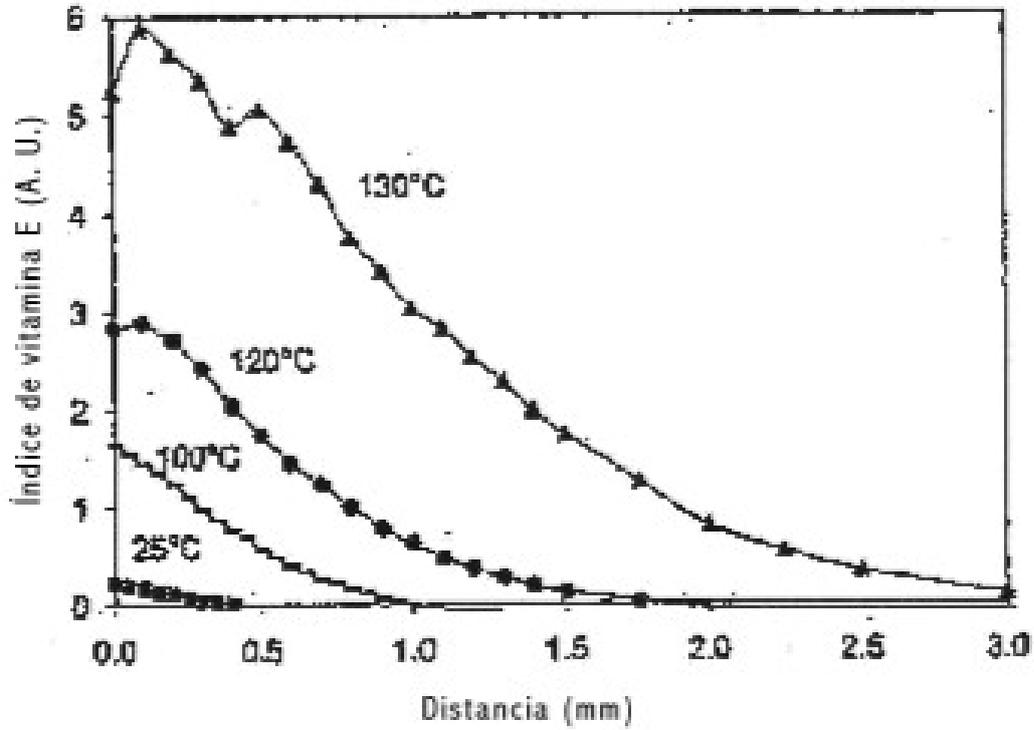
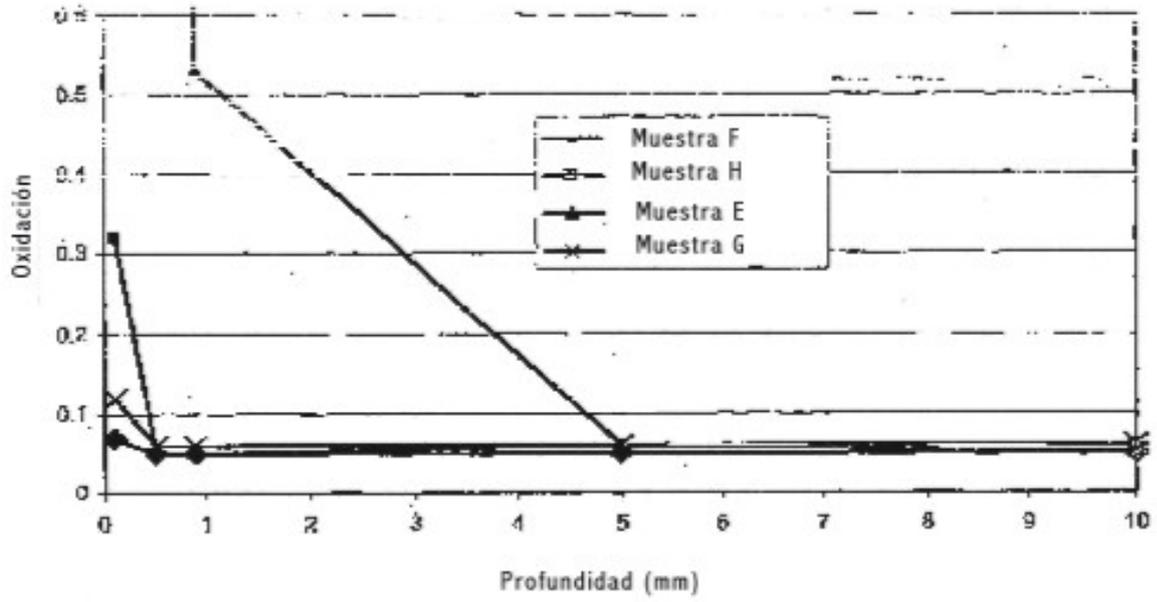


FIG. 5

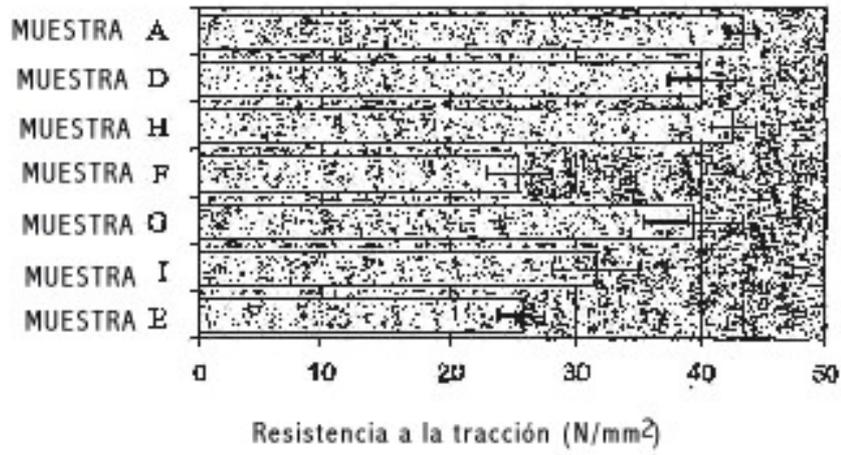


**FIG. 6**

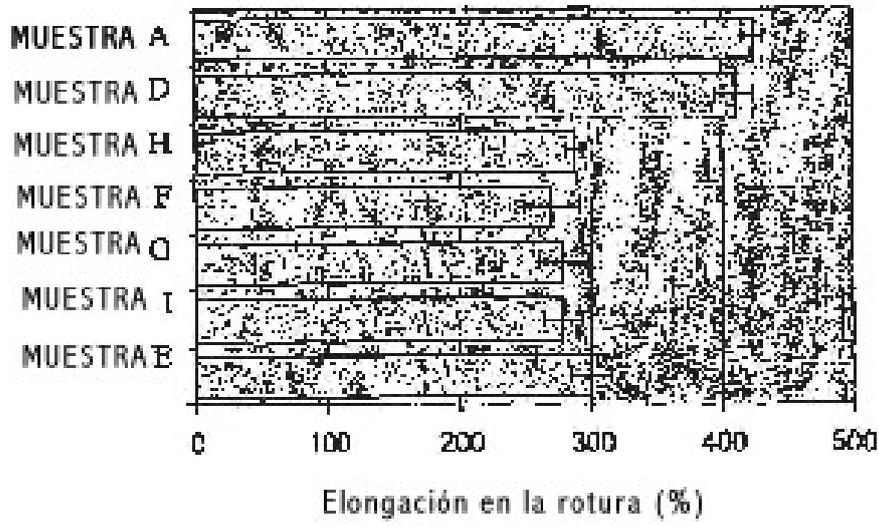
TÉCNICA ANTERIOR



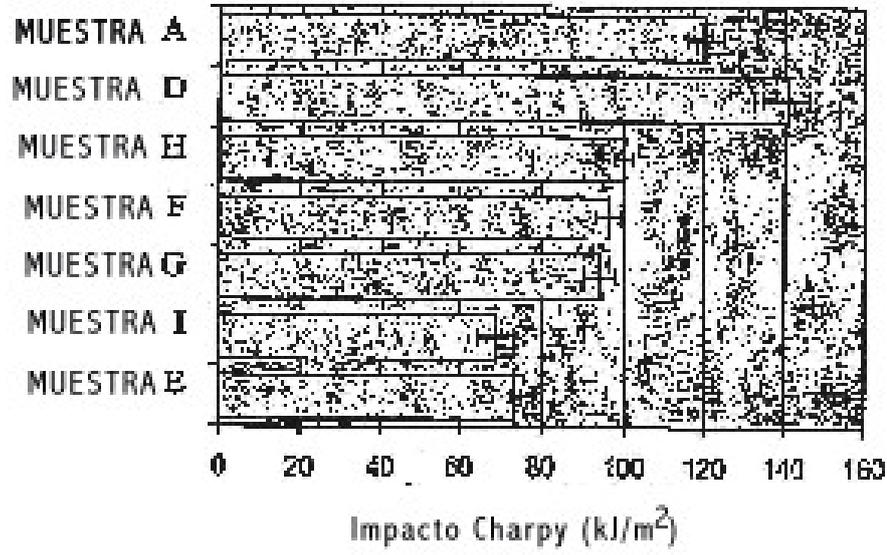
**FIG. 7**



**FIG. 8**



**FIG. 9**



**FIG. 10**