

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 586**

51 Int. Cl.:

C08F 8/00 (2006.01)

C08J 5/10 (2006.01)

C08K 5/00 (2006.01)

C08L 23/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2008 E 08758493 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2013 EP 2291417**

54 Título: **UHMWPE altamente reticulado resistente a la oxidación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2014

73 Titular/es:

**SMITH & NEPHEW ORTHOPAEDICS AG (100.0%)
Erlenstrasse 4a
6343 Rotkreuz, CH**

72 Inventor/es:

**BRUNNER, LORENZ;
DIRIX, YVO y
SCHMOTZER, HANS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 586 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

UHMWPE altamente reticulado resistente a la oxidación

Antecedentes de la invención

5 El polietileno de peso molecular ultra-alto (UHMWPE, por sus siglas en inglés) es el material de cojinetes más comúnmente usado en reemplazos totales de articulaciones, y fue introducido por John Charnley a principios de los 60 (The UHMWPE Handbook, editado, S. Kurtz, Elsevier, 2004). Desde entonces, se ha desarrollado una amplia variedad de aplicaciones en la artroplastia total de articulaciones, como resultado de la alta tenacidad y buenas propiedades mecánicas del material. Aunque el UHMWPE "convencional" tiene un excelente registro clínico, la vida útil máxima de los sistemas de implante está restringida debido a las partículas de desgaste liberadas de la superficie del cojinete de UHMWPE (Willert H.G., Bertram H., Buchhorn G.H., Clin Orthop 258, 95, 1900). Estas partículas de desgaste pueden inducir una respuesta osteolítica en el cuerpo humano, conduciendo a resorción ósea local y finalmente a aflojamiento aséptico de la articulación artificial. Un segundo problema asociado con el UHMWPE esterilizado con rayos gamma convencional es la degradación oxidativa que se produce durante el envejecimiento en reposo. La energía de los rayos gamma es suficiente para romper algunos de los enlaces carbono-carbono o carbono-hidrógeno de las cadenas de polietileno, dando como resultado la formación de radicales libres. Estos radicales se recombinan parcialmente, pero algunos de ellos son de vida larga y pueden reaccionar con el oxígeno presente en, o difundirse dentro de, el envase que rodea al implante (Costa L., Jacobson K., Bracco P., Brach del Prever E.M., Biomaterials 23, 1613, 2002). Las reacciones de degradación oxidativa conducen a fragilización del material, y con ello reducen las propiedades mecánicas del material y podrían conducir a la fractura del implante (Kurtz S.M., Hozack W., Marcolongo M., Turner J., Rinnac C., Edidin A., J Arthroplasty 18, 68-78, 2003).

En los años 70, se introdujeron UHMWPEs altamente reticulados con la intención de mejorar la resistencia al desgaste del material (Oonishi H., Kadoya Y., Masuda S., Journal of Biomedical Materials Research, 58, 167, 2001; Grobbelaar C.J., du Plessis T.A., Marais F., The Journal of Bone and Joint Surgery, 60-B, 370, 1978). Los materiales de UHMWPE fueron irradiados con rayos gamma a altas dosis (hasta 100 Mrad, esto en contraste con la esterilización gamma a ~2,5 Mrad) para promover el proceso de reticulación en el material y de este modo aumentar la resistencia al desgaste. La cantidad de radicales libres en las cadenas de polietileno no se reduce o se reduce sólo localmente, sin embargo, y por lo tanto estos materiales son propensos a la degradación oxidativa durante el envejecimiento en reposo o el uso in-vivo.

Más recientemente, los procedimientos de reticulación por irradiación se han extendido mediante un tratamiento térmico para reducir o eliminar el número de radicales libres. Estos procedimientos pueden ser subdivididos en tres grupos:

- Irradiación por debajo de la temperatura de fusión seguido de recocido por debajo de la temperatura de fusión (patente de EE.UU. 5.414.049, patente europea EP 0722973). La principal desventaja de esta vía es el hecho de que las cadenas de UHMWPE todavía contienen radicales libres residuales que conducen a degradación oxidativa (Wannomae, K.K., Bhattacharyya S., Freiberg A., Estok D., Harris W.H., Muratoglu O.J., Arthroplasty, 21, 1005, 2006).

- Irradiación por debajo de la temperatura de fusión seguido de refusión por encima de la temperatura de fusión (patente de EE.UU. 6.228.900). La principal desventaja de este plan de procesamiento es que, en comparación con el procedimiento de recocido, las propiedades mecánicas son reducidas por la etapa de refusión (Ries M.D., Pruitt L., Clinical Orthopaedics and Related Research, 440, 149, 2005).

- Irradiación en el fundido (patente de EE.UU. 5.879.400, Dijkstra D.J., PhD Thesis, University of Groningen, 1988). La desventaja de este procedimiento es que la cristalinidad es reducida sustancialmente y con ello el rendimiento mecánico.

Como una siguiente etapa, se han introducido antioxidantes químicos en UHMWPE de calidad médica para obtener un material resistente al desgaste que combina una buena estabilidad oxidativa con propiedades mecánicas suficientes. La mayoría de los antioxidantes comunes exhiben poca o ninguna biocompatibilidad, y por lo tanto se buscaron sustancias químicas ya existentes en el cuerpo humano o en productos nutricionales. En 1982, Dolezel y Adamirova describieron un procedimiento para aumentar la estabilidad de poliolefinas para implantes médicos contra la degradación biológica en organismos vivos (patente checa 221404). Añadieron alfa-, beta-, gamma- o delta-tocoferol (vitamina E), o una mezcla de los mismos, a resina de polietileno, y posteriormente procesaron las mezclas resultantes. Además de vitamina E, se introdujo otra clase de sustancias biológicamente inocuas como estabilizantes de la oxidación en polietilenos: Hahn describió el dopaje de UHMWPE con carotenoides (p.ej., β -caroteno) para producir implantes médicos estables y resistentes a la oxidación (patente de EE.UU. 5.827.904). Sin embargo, las propiedades de desgaste y oxidación de productos que contienen β -caroteno, reticulados por irradiación, no han sido investigadas hasta la fecha.

Recientemente, varios grupos establecieron diferentes procedimientos de procesamiento y combinaron la adición de vitamina E con una etapa de reticulación por radiación para mejorar la resistencia al desgaste del material (solicitud

de patente internacional WO 2005/074619). Varios investigadores añadieron la vitamina E antes de la consolidación del polvo de UHMWPE (patente japonesa JP 11239611, patente de EE.UU. 6.277.390, patente de EE.UU. 6.448.315, solicitud de patente internacional WO 0180778); otros difundieron la vitamina E líquida en productos maquinizados, ocasionalmente con la ayuda de temperaturas elevadas (patente canadiense 256129, solicitud de patente internacional WO 2004064618, solicitud de patente internacional WO 2005110276).

Las desventajas de la primera de estas técnicas es la producción de un material con una densidad de retículos más baja (que conduce a productos con resistencia al desgaste reducida) en comparación con UHMWPE no estabilizado, debido a las propiedades absorbentes de radicales de la vitamina E añadida durante el procedimiento de reticulación real. Otra desventaja de los procedimientos en la solicitud de patente internacional WO0180778 es el hecho de que el implante es maquinizado a partir de una preforma que contiene vitamina E, este implante es envasado y posteriormente irradiado a dosis relativamente altas (> 4 Mrad), lo que conducirá a una densidad aumentada del envase es expuesto a dosis de irradiación más altas, lo que podría disminuir las propiedades mecánicas o de barrera a largo plazo del envase. Más preferiblemente, el bloque o barra preformado es irradiado a dosis más altas y posteriormente el implante es maquinizado con alta precisión a partir de ese material y finalmente envasado. Además, la fabricación de productos homogéneos con polvo de UHMWPE y la líquida y altamente viscosa vitamina E sigue siendo un desafío.

La segunda técnica también comprende varios inconvenientes: debido al dopaje de difusión controlada de productos de UHMWPE, la profundidad del nivel de vitamina E queda incontrolada, no homogénea y limitada en sus dimensiones espaciales. Aunque las etapas de recocido después del procedimiento de dopaje real (que también se lleva a cabo a temperaturas elevadas) solucionan parcialmente el problema de los gradientes de concentración, la cantidad final de vitamina E en los productos acabados queda sin conocer.

La estabilización de poliolefinas no está restringida a aplicaciones de articulaciones artificiales. Las aplicaciones podrían ser también en otros dispositivos médicos como jeringuillas, bolsas para sangre, viales para fármacos, envases médicos y similares. Pero también son posibles aplicaciones para el contacto con alimentos, como envases para alimentos, platos de plástico, o aplicaciones agrícolas y nutricionales como invernaderos, forros para recipientes de alimentos y otros productos duraderos para el consumidor. Incluso otras aplicaciones como tubos, fibras, monofilamentos o productos para la industria textil, pero también aplicaciones en la industria de la construcción, del automóvil o eléctrica contienen diferentes estabilizantes. En estos productos, se usan ampliamente poliolefinas tales como polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) y polipropileno, y son estabilizados usando hidroxitolueno butilado (BHT), Irganox 1010, Irganox B 215 o similares. Estos aditivos impiden que el sistema polimérico envejezca debido a, p.ej., luz UV o visible, degradación química, física, mecánica o térmica u otras influencias del entorno tales como la humedad. Para estas aplicaciones, las poliolefinas que contienen los aditivos no son sometidas necesariamente a una etapa de reticulación por rayos gamma o electrones, también se podrían usar materiales que contienen aditivos no reticulados. Para otras aplicaciones podría ser útil, sin embargo, reticular la poliolefina que contiene los antioxidantes naturales. Son ejemplos de tales aplicaciones tubos que requieren una estabilidad térmica mejorada o tubos encogibles al calor. Por supuesto, son posibles muchas otras aplicaciones.

Compendio de la invención

Dados los problemas mencionados anteriormente que se refieren a materiales de UHMWPE con reticulación aumentada, es un objetivo de la presente invención proporcionar un material de UHMWPE altamente reticulado mejorado, que no sufre las propiedades de oxidación aumentadas asociadas normalmente con el mismo. El método para formar el material anterior se da según la reivindicación 1, y conduce a un material altamente reticulado que comprende una mezcla homogénea de UHMWPE y un material aditivo, como se discute en la reivindicación 21. En particular, el método produce un material con un índice de oxidación reducido después de un envejecimiento artificial, cuando se compara con el de un material estándar de UHMWPE esterilizado con rayos gamma normal. Tal material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma, es uno usado típicamente en el campo médico para el reemplazo de articulaciones en operaciones de implantes.

El método de la reivindicación 1 comprende las etapas de combinar una cantidad de un material aditivo, típicamente un antioxidante o un eliminador de radicales, con un polvo de UHMWPE. Después, tal combinación se moldea para crear una preforma aplicando una temperatura por encima del punto de fusión del polvo de UHMWPE. Tras la formación del material de la preforma, es irradiado con radiación de rayos gamma o bien electrones a una dosis de entre 2 y 20 Mrad. Tal irradiación conducirá a un aumento en el número de retículos entre los polímeros del material de UHMWPE, lo que conducirá entonces a una resistencia al desgaste aumentada del producto final. En virtud del material aditivo incluido con el polvo de UHMWPE antes del moldeo, el material formado por este procedimiento tendrá un índice de oxidación que es el mismo o más bajo que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

Preferiblemente, el método no comprende la etapa de calentar el material de la preforma irradiado para mejorar el índice de oxidación, más bien se basa en la presencia del material aditivo.

En el pasado, algunos de los antioxidantes sintetizados químicamente han despertado preocupación respecto a su influencia sobre el metabolismo humano. Algunas de estas sustancias fueron relacionadas con el cáncer u otras enfermedades, y algunas sustancias producidas sintéticamente han sido relacionadas recientemente con cambios en el sistema hormonal humano. Por lo tanto, especialmente para dispositivos médicos o aplicaciones de contacto con alimentos, pero también para todas las demás aplicaciones, se prefieren antioxidantes naturales a sustancias que sean sintetizadas en un laboratorio. Otros aditivos sintetizados químicamente, debido a los problemas mencionados anteriormente, ni siquiera están permitidos para aplicaciones para contacto con seres humanos o alimentos.

Descripción

El método de producción del material de UHMWPE de la presente invención sigue estrechamente el método estándar para producir una preforma de UHMWPE. El término "preforma" se usa en toda la presente memoria descriptiva para hacer referencia a un bloque, lámina o barra consolidado del material de UHMWPE, y en particular uno que puede ser sometido después a procesamiento adicional y finalmente a partir del cual se puede obtener un producto final. Obtener el producto final a partir de una preforma se hace mediante cualquiera de los métodos estándar conocidos, y lo más típicamente se lleva a cabo retirando o maquinizando las partes no deseadas de la preforma para dar el producto conformado final. Como tal, el término preforma pretende abarcar cualquiera de una amplia variedad de formas generales del material de UHMWPE consolidado, y es mejor considerado quizás como un bloque rectangular simple. Esta preforma puede ser sometida a un procedimiento de recocido aliviador de tensión como se menciona en el Estándar ISO 5834-2.

La formación del material de UHMWPE acorde con la presente invención comienza con mezclar una cantidad deseada de un material aditivo con el polvo de UHMWPE. En los ejemplos descritos más adelante, el polvo de UHMWPE será de UHMWPE de calidad médica Ticona GUR[®] 1020. Tal polvo es bien conocido y se puede obtener en el mercado. Por supuesto, también se pueden usar cualesquiera otros polvos de UHMWPE (por ejemplo Ticona GUR[®] 1050, DSM UH210, Basell 1900, polvos de UHMWPE con una alta pureza). Además de UHMWPE, también se podrían usar otras poliolefinas tales como HDPE, LDPE, LLDPE o polipropileno, pero también otros polímeros tales como poli(cloruro de vinilo) (PVC), poliestireno (PS), poliésteres como poli(tereftalato de etileno) (PET), policarbonato (PC) o poli(metacrilato de metilo) (PPMA), poliamidas, polioximetileno (POM), poli(éter fenílico) (PPE), poliuretanos (PUR), poliétertercetona (PEEK), poliimidaz, poliarilsulfonas (PSU, PPSU), poli(sulfuro de fenileno) (PPS) o siliconas tales como poldimetilsiloxano (PDMS). El material aditivo que se mezcla con el polvo de UHMWPE es preferiblemente un antioxidante o un eliminador de radicales. Es preferible que durante el procedimiento de mezcla del aditivo y el polvo de UHMWPE, se obtenga una mezcla totalmente homogénea. Claramente, si se usa una mezcla de partida homogénea, el material aditivo estará distribuido uniformemente por toda la preforma de UHMWPE final.

Una vez que el aditivo y el polvo de UHMWPE han sido mezclados, se moldean a la preforma a una temperatura que está por encima del punto de fusión del polvo de UHMWPE. En esta fase, la temperatura no es especialmente crucial para la etapa de moldeo, es suficiente que esté por encima del punto de fusión del polvo de UHMWPE. Temperaturas aumentadas conducirán a un moldeo más rápido del material a la preforma, como es bien sabido en la técnica.

Típicamente, el moldeo del material aditivo y el polvo de UHMWPE será a una temperatura que está por encima del punto de fusión del polvo de UHMWPE, pero que está también preferiblemente por debajo de la temperatura de degradación del material aditivo. Claramente, la temperatura afecta a la mayoría de los compuestos, y de hecho, lo mismo puede decirse del antioxidante o los eliminadores de radicales del material aditivo. Es preferible, aunque no necesario, mantener la temperatura de la etapa de moldeo por debajo de la temperatura de degradación de este material aditivo, ya que esto conduce a un producto final mejorado. En un aspecto de la presente invención, el moldeo del polvo de UHMWPE se hace en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno.

Como es bien sabido en la técnica, la irradiación de la preforma de UHMWPE por radiación de rayos gamma o electrones conducirá a un aumento en la densidad de retículos entre los polímeros de UHMWPE individuales. Una medida equivalente a la densidad de retículos del material es la del peso molecular entre los retículos. Claramente, cuanto más alta es la densidad de retículos entre los polímeros de UHMWPE individuales, más bajo es el peso molecular entre los retículos. Claramente, lo inverso también es cierto, en donde una disminución en la densidad de reticulación es tipificada por un aumento en el peso molecular entre retículos. La irradiación con los rayos gamma o electrones es a una dosis de entre 2 y 20 Mrad, valor que puede ser elegido dependiendo de las propiedades finales del material de UHMWPE requeridas. Cambiar la dosis de irradiación conducirá a una diferencia en el peso molecular entre retículos, y se pretende que sea elegida en base al producto final deseado.

En esta fase, se ha fabricado una preforma de UHMWPE que tiene un peso molecular entre retículos disminuido. Este peso molecular disminuido, como es bien sabido en la técnica, es indicativo de un material que posee características de desgaste mejoradas. Este aumento en el número de retículos conduce a un producto final más resistente al desgaste, ya que los polímeros individuales están unidos de manera más sustancial a los de sus alrededores. Como es bien sabido en la técnica, sin embargo, el aumento en el número de retículos del material de UHMWPE tenderá a estar acompañado por un aumento en la formación de radicales libres. Esto es un claro

resultado de la radiación con rayos gamma o electrones que induce la reacción de reticulación, y que conduce a la formación de los tales retículos.

La generación de radicales libres dentro del material de la preforma de UHMWPE es generalmente indeseable. Un aumento en el contenido de radicales libres está acompañado usualmente por un aumento en la oxidación del material de UHMWPE tras la exposición a largo plazo al oxígeno o bajo condiciones de envejecimiento acelerado descritas por ASTM F 2003. Esto resulta de los radicales libres presentes dentro del material, que reaccionan más fácilmente con el oxígeno presente en el entorno de la preforma, lo que conducirá a una degradación indeseada en las propiedades finales del material.

En el pasado, los componentes de UHMWPE eran envasados en aire antes del tratamiento de irradiación. Sin embargo, los materiales que eran irradiados en aire mostraban un aumento en la oxidación después de un envejecimiento artificial (Sutula et al., *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995, 319, pág. 29) o después de un envejecimiento en reposo en tiempo real (Edidin et al., 46th ORS Annual Meeting, 2000, 0001). Esta oxidación está acompañada por una reducción indeseable de propiedades mecánicas (Edidin et al., 46th ORS Annual Meeting, 2000, 0001; Currier et al., *Journal of Biomedical Materials Research*, 2000, 53, pág. 143). Más tarde, la etapa de esterilización, así como la reticulación con dosis de irradiación más altas, se llevó a cabo en un entorno de gas inerte o de vacío, lo que condujo a una reducción de la oxidación perjudicial del UHMWPE (Edidin et al., 46th ORS Annual Meeting, 2000, 0001; Sutula et al., *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1995, 319, pág. 29) pero también a un procedimiento de irradiación más complejo y caro.

En contraste, el material acorde con la presente invención no sufre este aumento en oxidación que resulta de la etapa de radiación con rayos gamma o haces de electrones. La presencia del material aditivo reduce drásticamente la oxidación de la preforma de UHMWPE, a pesar de su irradiación en aire. Por tanto, el material acorde con la presente invención exhibe muy baja oxidación, en combinación con un procedimiento de irradiación fácil y barato. De hecho, después de una etapa de envejecimiento artificial, prescrita en ASTM F 2003, en una bomba de oxígeno a 507 KPa (5 atm) de presión de oxígeno y 70°C durante catorce días, la preforma de UHMWPE de la presente invención muestra un índice de oxidación que es al menos el mismo, o más usualmente más bajo, que el de un material de muestra de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma (procesado en un gas inerte tal como nitrógeno o argón) típico, bien en forma masiva, como una preforma o después de que haya sido formado en un implante.

Una muestra de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma (gas inerte, tal como nitrógeno o argón) se considera como una muestra estándar para fines de comparación en la presente invención. Esta muestra estándar se prepara a partir del mismo polvo de UHMWPE que el descrito anteriormente, pero no comprende un aditivo, y no es irradiada por una alta dosis de radiación de rayos gamma o haces de electrones, sino que el nivel de dosis está restringido a 2,5-4,0 Mrad como se describe en el UHMWPE Handbook (Editado, S. Kurtz., Elsevier Academic press, 2004, página 38). Después de la consolidación del polvo de UHMWPE moldeando a una temperatura por encima de su punto de fusión, el material se esteriliza por medio de una dosificación de radiación gamma. Típicamente, esta etapa de esterilización con irradiación es a una dosis de alrededor de 3 Mrad. También, la muestra de UHMWPE puede ser envasada en una atmósfera inerte antes de la radiación gamma, como se describe en el UHMWPE Handbook (Editado, S. Kurtz, Elsevier Academic press, 2004, página 38). Tal etapa de esterilización se realiza para muestras que están destinadas al uso como implantes en el cuerpo humano, en donde las muestras deben ser esterilizadas antes de su uso. Adicionalmente, como es claro a partir de lo anterior, tal muestra esterilizada con rayos gamma se forma usualmente en la forma del implante requerida antes de la etapa de esterilización. Esta formación en la forma del implante no tiene relación significativa con las propiedades relevantes del material, en particular con respecto al índice de oxidación.

Antes de 1995, el polietileno era esterilizado comúnmente por irradiación y en envase permeable al aire que permitía que el oxígeno contactara con los implantes tanto durante como después del procedimiento de irradiación. Esto conducía a oxidación severa tanto en reposo como in vivo, y como resultado, a fallo temprano de los cojinetes implantados (Currier et al., *The Journal of Arthroplasty*, 2007, 22(5), p.721; Currier et al. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1992, 342). Posteriormente, como consecuencia, el UHMWPE usado para aplicaciones de articulaciones artificiales fue irradiado con rayos y en envases de barrera, evacuados aplicando un vacío o bien inundados con gas inerte, que excluía al oxígeno. Esto condujo a una reducción significativa de la oxidación durante la irradiación y en reposo. Sin embargo, dado que la oxidación también ocurre en el cuerpo, los componentes de barrera o de gas inerte esterilizados con rayos y sólo retrasaron significativamente pero no inhibieron completamente el proceso de oxidación (Currier et al., *The Journal of Arthroplasty*, 2007, 22(5), p.721).

Mirando a los ejemplos comparativos proporcionados al final de la memoria descriptiva, se muestran varios ejemplos de materiales acordes con la presente invención. Adicionalmente, los ejemplos detallan las propiedades del material acorde con la presente invención en las diversas fases del procedimiento de formación. En estos ejemplos comparativos, las muestras se muestran sin material aditivo, con un aditivo de α -tocoferol, curcumina y naringenina. Cada uno de estos compuestos aditivos puede ser considerado como material antioxidante, y de hecho son materiales antioxidantes naturales que se pueden encontrar en el cuerpo humano o bien en la nutrición típica.

Mirando a los datos mostrados en el ejemplo 4, y especialmente en la Tabla 4 en el mismo, se presenta una

comparación del peso molecular entre retículos, M_c , de numerosas muestras con y sin materiales aditivos y a diversas dosis de irradiación, para comparación con la muestra de UHMWPE esterilizada por rayos gamma. Como es inmediatamente obvio, la etapa de irradiar las muestras, mostrada en la Tabla 4 por una dosis de 7 o 14 Mrad, conduce a una disminución sustancial en el peso molecular entre retículos. Claramente, esta disminución en el peso molecular entre retículos es resultado de la irradiación, y muestra un aumento en la densidad de retículos, que está asociada con un aumento en la resistencia al desgaste. Esto es, el material acorde con la presente invención posee una resistencia al desgaste significativamente mejorada sobre la muestra esterilizada con rayos gamma estándar (PE Steri). Aunque se muestran dosis de radiación de sólo 7 y 14 Mrad en la Tabla 4, está muy claro que se verá la misma tendencia de aumento en la densidad de retículos para un amplio intervalo de dosis de irradiación, y siguiendo la tendencia general de que un aumento en la dosificación conduce a un aumento en la densidad de retículos, una disminución en el peso molecular entre retículos como resultado y un aumento en las propiedades de desgaste del material final. Como tal, es claro a partir de este ejemplo que el material acorde con la presente invención es sustancialmente más resistente al desgaste que el material de UHMWPE estándar. A la luz de este desgaste mejorado, se prevé que tal material sería extremadamente resiliente si se utilizara como implante para el cuerpo, por ejemplo en reemplazos totales de articulaciones para la rodilla, cadera, codo, hombro, tobillo, muñeca, dedos del pie o dedos de la mano.

Volviendo al Ejemplo 3, se muestran los mismos materiales que los mostrados en el ejemplo 4 con su índice de oxidación máximo después de un envejecimiento artificial. Este envejecimiento artificial se realiza como se describió anteriormente. Es inmediatamente evidente que la muestra de UHMWPE esterilizada con rayos gamma tiene un índice de oxidación máximo que es comparable o de hecho más bajo que una preforma de UHMWPE que ha tenido una etapa de alta dosis de irradiación gamma o de electrones, pero que no está dotada de un material aditivo acorde con la presente invención. Esto es, las muestras PE 16 y PE 23 son tratadas de la misma manera que la descrita anteriormente para el material de la presente invención, pero no han tenido un material aditivo incorporado antes de la etapa del moldeo. Estos materiales son tratados con la etapa de irradiación con electrones o rayos gamma, y el índice de oxidación máximo se muestra en la Tabla 3. Claramente, las muestras que han sido irradiadas con 7 ó 14 Mrad y no poseen aditivos tendrán características de desgaste aumentadas, como puede verse en la Tabla 4, pero tienen también un índice de oxidación aumentado como resultado de la dosificación de radiación aumentada. Como se ha discutido anteriormente, este índice de oxidación aumentado es indeseable, ya que significa que la preforma de UHMWPE se oxidará más fácilmente durante el almacenamiento o en el uso como implante, lo que conducirá a una fragilización del material y a complicaciones significativas tales como desgaste aumentado o fallo por fatiga del implante.

Volviendo a las cuatro muestras en las que está incorporado un material aditivo con el polvo de UHMWPE antes del moldeo de la preforma, se ve que el índice de oxidación después del envejecimiento es reducido significativamente para las muestras de α -tocoferol, curcumina y naringenina. De hecho, como máximo el índice de oxidación después del envejecimiento artificial es aproximadamente cinco veces más bajo que el de la muestra esterilizada con rayos gamma. Este es un resultado extremadamente significativo, ya que muestra que el material de UHMWPE acorde con la presente invención posee tanto una característica de desgaste significativamente mejorada en comparación con el material de UHMWPE esterilizado con rayos gamma estándar, como además una mucho mejor resistencia a la oxidación durante el almacenamiento o el uso. Ambas de estas propiedades son una considerable ventaja en la formación de piezas para implante: hay una clara mejora en el tiempo de almacenamiento de las piezas para implante antes del uso, así como una mejora en las características de oxidación durante el uso; emparejar esto con las características de desgaste mejoradas durante el uso, conducirá a un alargamiento de la vida útil del implante.

Se muestran numerosas propiedades mecánicas de los materiales en el ejemplo 5, y se presentan en la Tabla 5 en el mismo. Como se puede ver a partir de esta tabla, la tensión de deformación, resistencia a la tracción, elongación a la rotura y tenacidad de fractura de los materiales acordes con la presente invención son comparados con un material estándar que no posee aditivo. Este ejemplo y los resultados en el mismo muestran claramente que la adición del material aditivo en cantidades menores no tiene ningún efecto perjudicial significativo en las propiedades mecánicas finales del material de UHMWPE con un aditivo. Por lo tanto, los materiales acordes con la presente invención no sólo muestran una mejora en las características de oxidación en comparación con un material que no comprende el aditivo, sino que la provisión del aditivo no afecta significativamente a las propiedades mecánicas finales. De nuevo, esto es una significativa ventaja cuando el material es para ser usado como implante, ya que muestra que el material ha mantenido su integridad, y es todavía de uso como implante.

Como se puede ver en la Tabla 5 del ejemplo 5, así como la Tabla 1 del ejemplo 1, las temperaturas de procesamiento para los materiales son 170°C o bien 210°C. Estos valores se eligen generalmente de tal modo que estén por encima del punto de fusión del UHMWPE, permitiendo de este modo el moldeo del polvo a la preforma, pero por debajo de la temperatura de degradación del material aditivo puro. Estos valores de temperatura se muestran puramente a modo de ejemplo, y no pretenden de ninguna manera limitar el intervalo de las temperaturas que se pueden aplicar al polvo de UHMWPE y cualquier material aditivo durante el moldeo. De hecho, es concebible usar temperaturas más bajas y un tiempo aumentado en la fase de moldeo, o temperaturas más altas y un tiempo reducido para fabricar la preforma. Adicionalmente, aunque es deseable mantener la temperatura por debajo de la temperatura de degradación del material aditivo puro, aplicar incluso una temperatura por encima de la temperatura de degradación durante la etapa de moldeo conducirá a mejoras significativas en la resistencia a la oxidación de la preforma de UHMWPE con aditivo.

Además, los materiales mostrados como aditivos en cada uno de los 5 ejemplos comparativos tampoco pretenden ser limitaciones específicas en cuanto a la elección de materiales. De hecho, es muy posible elegir entre un amplio intervalo de antioxidantes o materiales eliminadores de radicales libres. Preferiblemente, estos materiales antioxidantes se eligen de tal modo que no sean solubles en agua, ni solubles en suero de ternero recién nacido, sean lipófilos, biocompatibles y sean generalmente antioxidantes naturales que estén presentes en la nutrición humana. Adicionalmente, también son considerados como posibles alternativas los materiales que forman precursores de antioxidantes y que pueden ser convertidos por el cuerpo humano en antioxidantes.

Los materiales apropiados que caen en las categorías anteriores son materiales elegidos de la familia de los carotenoides, o también el grupo de materiales flavonoides. Los ejemplos de carotenoides son β -caroteno y licopeno, y los ejemplos de flavonoides son naringenina, hesperitina y luteolina. Compuestos adicionales que también son apropiados como material aditivo son: galato de propilo, galato de octilo, galato de dodecilo, melatonina, eugenol y coenzima Q10. Aunque no se presentan datos específicos en los ejemplos comparativos 1 a 5, todos los compuestos mencionados anteriormente son antioxidantes activos y son apropiados como opciones de elección para el material aditivo en el material de UHMWPE de la presente invención.

Como se puede ver a partir de lo anterior, el método de formación del material de UHMWPE acorde con la presente invención es adecuado para proporcionar un material de UHMWPE resistente al desgaste que también posee excelente resistencia a la oxidación. Una ventaja adicional del presente material y método de producción es que las características de oxidación mejoradas del material se consiguen sin realizar una etapa de recocido específica sobre la preforma irradiada. Esto es, no hay necesidad de recocer el material de la preforma irradiada para mejorar las características de oxidación, ya que el material aditivo proporciona estas propiedades deseables.

Una propiedad adicional del material de la presente invención es la del contenido de radicales libres después de la irradiación. El ejemplo 2 muestra en la Tabla 2 el contenido de radicales libres de los materiales irradiados como una señal ESR. Esto es, el contenido de radicales libres se mide por resonancia de espín electrónico del material a temperatura ambiente y entre una y cuatro semanas después de la etapa de irradiación. De nuevo, los materiales son los mismos que los vistos en los ejemplos 3 a 5, y se proporcionan con la comparación con la muestra esterilizada con rayos gamma. Es inmediatamente evidente a partir de los datos en la Tabla 2 que el contenido de radicales libres del material que contiene aditivo, juzgado por la señal ESR, es realmente más alto que el de la preforma estándar esterilizada con rayos gamma. Como se ha discutido anteriormente, la etapa de irradiar las muestras aumentará la densidad de retículos a la vez que aumenta también el número de radicales libres generados. A la luz de esto, se espera que la preforma estándar esterilizada con rayos gamma no generará un número excesivo de radicales libres, ya que no ha tenido tal dosis alta de irradiación para formar un número aumentado de retículos. Es particularmente interesante apuntar que el contenido de radicales libres del material acorde con la presente invención, aun siendo más alto que el de la preforma de UHMWPE estándar esterilizada con rayos gamma, no influye en las características de oxidación del material. Esto es, la señal ESR del material acorde con la presente invención es generalmente más alta que la de la preforma estándar esterilizada con rayos gamma, mientras que el índice de oxidación de tales muestras es más bajo que el del material estándar esterilizado con rayos gamma. Aunque es bien sabido en la técnica que un contenido de radicales libres aumentado conducirá a una oxidación aumentada del material de UHMWPE (The UHMWPE Handbook, Editado, S. Kurtz, Elsevier Academic press, 2004, Capítulo 11), esto no es cierto para el material acorde con la presente invención. Esto se muestra claramente con la comparación de la Tabla 2 y 3 de los ejemplos 2 y 3.

Se presentan dos posibles mecanismos de cómo el material acorde con la presente invención puede tener una resistencia a la oxidación más alta aunque tenga un contenido de radicales libres más alto que el de una muestra estándar esterilizada con rayos gamma:

La primera posibilidad es que el material aditivo está proporcionando realmente un sitio de unión activo para los radicales libres contenidos dentro del material. Esto es, los radicales libres están aún claramente presentes dentro del material acorde con la presente invención, pero no son capaces de participar en ninguna reacción de oxidación. Esto es apoyado por la alta señal ESR y el bajo valor del índice de oxidación. Está muy claro, por lo tanto, que la presencia del material aditivo está teniendo un efecto significativo sobre la capacidad de los radicales libres de reaccionar con el oxígeno que está presente en las proximidades del material de UHMWPE. Se considera que el material aditivo está de alguna manera uniendo los radicales libres, bien a él mismo o bien dentro de la estructura del polímero, de tal modo que los radicales libres no pueden reaccionar con ningún oxígeno presente, lo que conduce a la mejora significativa en las propiedades de oxidación del material.

Una segunda posibilidad en cuanto a por qué el material acorde con la presente invención tiene un bajo índice de oxidación a pesar de un alto contenido de radicales libres es la reacción específica del material aditivo con el oxígeno presente en las proximidades de la preforma. En este escenario, los radicales libres están aún presentes dentro del material de UHMWPE, pero estos son menos reactivos con el oxígeno en el entorno que el material aditivo en sí. Esto es, el material aditivo del antioxidante o eliminador de radicales libres posee una reactividad con el oxígeno más alta que los radicales libres, y como resultado reacciona con el oxígeno antes que los radicales libres. Esto explicaría por qué puede ser tolerado un alto contenido de radicales libres dentro del material de UHMWPE de la presente invención, mientras que también se proporcionan las significativamente mejoradas características de oxidación. Esto es, la oxidación del material de UHMWPE por reacción de los radicales libres contenidos en el

mismo simplemente no ocurre, ya que es energéticamente más favorable reaccionar con el material aditivo.

Aunque los dos escenarios anteriores se presentan independientemente, también es muy probable que ambos jueguen un papel en las propiedades del presente material. Esto es, los radicales libres se podrían unir hasta cierto punto al material aditivo, y adicionalmente el material aditivo podría ser energéticamente más proclive a reaccionar con el oxígeno presente en el entorno de la muestra.

Mirando al peso molecular entre retículos de la Tabla 4 en el ejemplo 4, los valores para las muestras preparadas según la presente invención son valores más bajos que los de la preforma de UHMWPE estándar irradiada con rayos gamma. De hecho, se espera que el material acorde con la presente invención tenga un peso molecular entre retículos después de una irradiación de la preforma de entre 10 y 60% más bajo que el de la preforma de UHMWPE estándar irradiada con rayos gamma. Claramente, estos son valores ventajosos, ya que muestran un material con características de desgaste significativamente mejoradas. Preferiblemente, el peso molecular entre retículos está por debajo de 6.000 g/mol.

Como es evidente además a partir de los datos mostrados en la Tabla 3 del ejemplo 3, y como se discutió anteriormente, el material acorde con la presente invención tiene un índice de oxidación máximo después de un envejecimiento artificial que está por debajo del de la muestra de UHMWPE esterilizada con rayos gamma. De hecho, el material acorde con la presente invención tendrá un índice de oxidación máximo después de un envejecimiento artificial de entre 5 y 75% del de la muestra de UHMWPE esterilizada con rayos gamma. Esto es, se espera que el material tenga un índice de oxidación máximo después de un envejecimiento artificial que esté por debajo de 0,35.

Como se puede ver en la Tabla 2 del Ejemplo 2, la señal ESR que tipifica el contenido de radicales libres del material de UHMWPE acorde con la presente invención es más alta que la de la muestra estándar irradiada con rayos gamma. Se espera que el contenido de radicales libres de la preforma irradiada acorde con la presente invención estará entre 110 y 700% del de la muestra de UHMWPE estándar esterilizada con rayos gamma.

Aunque todos los ejemplos comparativos en 1 a 5 enumeran la cantidad de aditivo siendo 0,1% en peso, esto se muestra puramente a modo de ejemplo. Se prevé que una cantidad de material aditivo que esté en el intervalo de 0,001 a 0,5% en peso proporcionará un material eficaz según la presente invención. Preferiblemente, la cantidad de material aditivo estará en el intervalo de 0,02 a 0,2% en peso. Tal cantidad de material aditivo dará la mejora deseada a las características de oxidación, sin debilitar ni degradar significativamente las propiedades mecánicas del material de UHMWPE altamente reticulado.

Como se discutió anteriormente, los ejemplos comparativos muestran sólo dos dosis para la irradiación, la de 7 y la de 14 Mrad. Se espera que una dosis entre 2 y 20 Mrad de radiación con rayos gamma o haces de electrones será suficiente para dar la densidad de retículos mejorada, para las características de desgaste mejoradas de la muestra final. Es preferible que la dosis aplicada en la etapa de irradiación esté dentro del intervalo de aproximadamente 4 a 15 Mrad, ya que este proporciona suficiente reticulación sin daño adicional a la muestra.

Como se discutió anteriormente, se considera que el material acorde con la presente invención es apropiado para producir piezas para implante. Como tal, la preforma irradiada puede ser tratada además conformándola en la forma relevante para el material de implante. Después de la conformación del implante, es necesario esterilizar el material de tal modo que pueda ser almacenado y después usado fácilmente durante una operación. Para esterilizar la pieza de implante, el implante puede ser envasado en un envase de barrera para los gases usando una atmósfera protectora tal como nitrógeno o argón y esterilizado con una etapa de irradiación gamma adicional a entre 2 y 4 Mrad. El implante también puede ser envasado en un envase permeable a los gases y esterilizado posteriormente usando óxido de etileno o bien un plasma de gas. Una vez que tal implante ha sido envasado y esterilizado, puede ser almacenado de manera segura hasta que se requiera durante una operación. La ventaja significativa de los implantes producidos a partir de un material acorde con la presente invención es que la oxidación del material es significativamente reducida sobre la del material de UHMWPE estándar, lo que permitirá una vida útil sustancialmente aumentada.

Ejemplos Comparativos

Para todas las muestras, se usaron los siguientes productos: UHMWPE de calidad médica GUR[®] 1020 (Ticona GmbH, Alemania), (±)- α -tocoferol (Vitamina E, BioChemika, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Suiza), curcumina (de curcuma longa, polvo, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Suiza), y (±)-naringenina (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Suiza).

Ejemplo 1:

Se produjeron las muestras en un tamaño "semi-industrial", 225 x 225 x 45 mm³. Se procesó UHMWPE GUR[®] 1020 sin aditivos y con la adición de α -tocoferol, curcumina y naringenina, respectivamente. Posteriormente, las muestras fueron reticuladas por medio de irradiación y en aire (condición de atmósfera ambiente, donde está presente oxígeno) a temperatura ambiente con o sin envasado pero preferiblemente sin envasado, con dos dosis diferentes, 7 y 14 Mrad \pm 10%, respectivamente. No se realizó post-tratamiento térmico. Como referencia, se usaron materiales

no irradiados (0 Mrad). Los procedimientos de procesamiento de las muestras del ejemplo 1 se enumeran en la Tabla 1:

Tabla 1: Procedimientos de procesamiento de las muestras del ejemplo 1.

Muestra	Aditivo	Cantidad [% en peso]	Temperatura de procesamiento [°C]	Dosis γ [Mrad]
PE 30	ninguno	-	170	0
PE 33	α -tocoferol	0,1	210	0
PE 32	curcumina	0,1	170	0
PE 46	naringenina	0,1	170	0
PE 16	ninguno	-	170	7
PE A	α -tocoferol	0,1	210	7
PE 19	curcumina	0,1	170	7
PE 20	naringenina	0,1	170	7
PE 23	ninguno	-	210	14
PE B	α -tocoferol	0,1	210	14
PE 26	curcumina	0,1	170	14
PE 27	naringenina	0,1	170	14

- 5 Este experimento muestra que es posible obtener muestras completamente homogéneas en tamaños “semi-industriales” mediante la mezcla de polvo de UHMWPE con varios antioxidantes diferentes. Además, este ejemplo muestra que es posible hacer el procesamiento de las mezclas a la relativamente baja temperatura de 170°C, que está 35°C por encima de la temperatura de fusión del UHMWPE.

Ejemplo 2:

- 10 Se determinó el contenido de radicales libres de todas las muestras irradiadas del ejemplo 1. La determinación del contenido de radicales libres se llevó a cabo por medio de resonancia de espín electrónico (ESR) a temperatura ambiente 1-4 semanas después de la irradiación γ . La señal ESR se midió sobre cilindros cortados del centro de las muestras (longitud 15 mm, diámetro 4 mm). Estos cilindros fueron insertados en un tubo de ensayo que se colocó en el aparato ESR (Bruker). El campo magnético fue variado a una frecuencia de microondas constante para obtener la
- 15 señal de absorción (primera derivada) en función de la fuerza del campo magnético. La señal ESR final en unidades arbitrarias [u.a.] se obtiene por doble integración de la señal de absorción primaria (Gerson F., Huber W., *Electron Spin Resonance Spectroscopy of organic radicals*, Wiley VCH, 2007; Weil J.A., Bolton J.R. *Electron Paramagnetic Resonance*, John Wiley & Sons, 2007). La señal ESR en porcentajes fue derivada a partir del valor después de la doble integración. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

20 Tabla 2: Señal ESR de las muestras del ejemplo 2.

Muestra	Aditivo	Cantidad [% en peso]	Dosis γ [Mrad]	Señal ESR [u. a.]	Señal ESR [%]
PE 16	ninguno	-	7	4,96	100
PE A	α -tocoferol	0,1	7	1,30	26,2
PE 19	curcumina	0,1	7	5,25	105,8
PE 20	naringenina	0,1	7	5,55	111,9

PE 23	ninguno	-	14	9,65	100
PE B	α -tocoferol	0,1	14	6,37	66,0
PE 26	curcumina	0,1	14	10,30	106,7
PE 27	naringenina	0,1	14	8,74	90,56
PE steri (gas inerte)	ninguno	-	3	3,62	55

5 El ejemplo 2 demuestra que la adición de α -tocoferol a UHMWPE reduce el número de radicales libres después de la reticulación, mientras que la curcumina aumenta el recuento de radicales libres. La influencia de la naringenina en el número de radicales libres en productos de UHMWPE sinterizado y reticulado parece ser sólo moderada. PE steri muestra los datos que se refieren a la muestra estándar de UHMWPE esterilizada con rayos gamma.

Ejemplo 3:

10 Con el mismo juego de muestras que en el ejemplo 2, se examinó la influencia de la curcumina y la naringenina en la estabilidad oxidativa de compuestos de UHMWPE. Todas las muestras fueron envejecidas aceleradamente según ASTM F 2003 en una bomba de oxígeno a 507 kPa (5 atm) de presión de oxígeno y 70°C durante 14 días. Los índices de oxidación de los componentes envejecidos se determinaron por medio de FTIR según ASTM F 2102-06. El método para hacer medidas del índice de oxidación según este estándar es como sigue: se hacen rodajas de la muestra de 150 μ m de grosor y se ensayan para dar un perfil de profundidad para el índice de oxidación. A partir de las microrrodajas tomadas de la muestra, se toma el espectro de infrarrojos por medio de FTIR con una resolución de 4 cm^{-1} . El índice de oxidación se define como la intensidad de los picos en la región 1680-1765 cm^{-1} , que está asociada con picos de carbonilo, dividida por la intensidad en una banda de referencia que está entre 1330 y 1396 cm^{-1} .

Los índices de oxidación máximos después del envejecimiento (IO max.) se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Índices de oxidación máximos después del envejecimiento artificial de las muestras del ejemplo 3.

Muestra	Aditivo	Cantidad [% en peso]	Dosis y [Mrad]	IO máx. después de envejecimiento
PE 16	ninguno	-	7	0,35
PE A	α -tocoferol	0,1	7	0,07
PE 19	curcumina	0,1	7	0,08
PE 20	naringenina	0,1	7	0,08
PE 23	ninguno	-	14	0,55
PE B	α -tocoferol	0,1	14	0,11
PE 26	curcumina	0,1	14	0,11
PE 27	naringenina	0,1	14	0,11
PE steri (gas inerte)	ninguno	-	3	0,41

20 Este ejemplo demuestra que las muestras sin ningún tratamiento térmico post-irradiación y que contienen curcumina (PE 19, PE 26) o naringenina (PE 20, PE 27) muestran mínima o ninguna oxidación después de un envejecimiento artificial en comparación con material de UHMWPR puro irradiado (PE 6, PE 23). Las muestras irradiadas que contienen curcumina o naringenina contienen igual cantidad o más de radicales libres que el material sin ningún aditivo (véase la Tabla 2) pero no obstante no se observa casi oxidación después del envejecimiento artificial.

25 Conclusión: es posible obtener índices de oxidación muy bajos después de un envejecimiento artificial con muestras de UHMWPE que parten con un alto número de radicales libres antes del procedimiento de envejecimiento.

Ejemplo 4:

Con el mismo juego de muestras que en los ejemplos previos, se determinaron las densidades de retículos y las relaciones de hinchamiento según ASTM D 2765-95 Método C (3 especímenes de ensayo por muestra). Los resultados se enumeran, representados por el peso molecular entre retículos, M_c , en la Tabla 4.

- 5 Adicionalmente, se determinaron los índices de trans-vinileno (TVI) por medio de FTIR normalizando el área del pico del trans-vinileno (965 cm^{-1}) con el área de un pico de referencia (1.900 cm^{-1}). Se midieron cuatro secciones de microtomos a una profundidad máxima de 2,5 mm y se promediaron para obtener información cualitativa sobre la dosis gamma real (dosis gamma en relación con otras muestras).

Tabla 4: Peso molecular entre retículos de las muestras del ejemplo 4.

Muestra	Aditivo	Cantidad [% en peso]	Dosis γ [Mrad]	Relación de hinchamiento, volumétrica [-]	M_c [g/mol]	Índice TVI
PE 16	ninguno	-	7	3,30	5433	0,080
PE A	α -tocoferol	0,1	7	3,48	5996	0,113
PE 19	curcumina	0,1	7	3,41	5767	0,111
PE 20	naringenina	0,1	7	3,41	5789	0,105
PE 23	ninguno	-	14	2,67	3518	0,162
PE B	α -tocoferol	0,1	14	2,82	3981	0,195
PE 26	curcumina	0,1	14	2,82	3971	0,193
PE 27	naringenina	0,1	14	2,69	3600	0,179
PE steri (gas inerte)	ninguno	-	3	3,77	6926	0,039

- 10 El experimento 4 demuestra claramente que todos los aditivos consumen radiación durante el proceso de reticulación, conduciendo a densidades de retículo reducidas en comparación con la muestra de UHMWPE pura (PE 16). Considerando M_c en relación a los correspondientes índices TVI, la curcumina parece ser ligeramente, y la naringenina más claramente, un aditivo de reticulación más eficaz en comparación con el α -tocoferol. Sin embargo,
- 15 todas las muestras que contenían antioxidantes irradiadas con una dosis de 7 Mrad mostraron pesos moleculares entre retículos más bajos que una muestra de UHMWPE esterilizada estándar.

Ejemplo 5:

- 20 Se midieron las propiedades mecánicas de varias muestras del ejemplo 1. La tensión de deformación, la resistencia a la tracción y la elongación a la rotura se determinaron según ASTM D 638 (5 especímenes de ensayo por muestra), la tenacidad de fractura según DIN EN ISO 11542-2 (4 especímenes de ensayo por muestra). Los resultados de los ensayos mecánicos se enumeran en la Tabla 5.

Tabla 5: Propiedades mecánicas de las muestras del ejemplo 5.

Muestra	Aditivo	Cantidad [% peso]	Temp. de procesamiento [°C]	Dosis γ [Mrad]	Tensión de deformación [MPa]	Resistencia a la tracción [MPa]	Elongación a la rotura [%]	Tenacidad de fractura [kJ/m ²]
PE 30	ninguno	-	170	0	22,5±0,3	41,6±3,0	470,8±26,4	216±13,6
PE 33	α -tocoferol	0,1	210	0	24,0±0,2	40,1±2,6	457,3±26,7	232,6±5,9
PE 32	curcumina	0,1	170	0	22,1±0,2	38,0±1,1	445,2±21,8	208,4±9,7
PE 16	ninguno	-	170	7	23,8±0,6	43,7±1,9	367,7±15,9	108,7±1,1
PE A	α -tocoferol	0,1	210	7	24,6±0,2	40,9±5,7	403,6±50,0	144,3±4,4

ES 2 439 586 T3

Muestra	Aditivo	Cantidad [% peso]	Temp. de procesamiento [°C]	Dosis γ [Mrad]	Tensión de deformación [MPa]	Resistencia a la tracción [MPa]	Elongación a la rotura [%]	Tenacidad de fractura [kJ/m ²]
PE 19	curcumina	0,1	170	7	23,2±0,4	39,9±2,6	378,0±12,8	131,0±3,6
PE 20	naringenina	0,1	170	7	25,4±0,4	42,6±2,6	359,6±22,3	144,3±4,4
PE 46	naringenina	0,1	170	0	24,1±0,4	43,1±3,0	484,7±37,1	247,3±4,4

5 Este ejemplo muestra que se pueden procesar los materiales a 170°C con excelentes propiedades mecánicas. Además, el ejemplo 5 demuestra que la adición de curcumina o naringenina no afecta negativamente a las propiedades mecánicas de productos de UHMWPE sinterizados. Todas las muestras no irradiadas cumplen el estándar ISO 5834-2, tipo 1 (TD > 21,0 MPa, RT > 35,0 MPa, EAR > 300,0%, TF > 180 kJ/m²), aunque la temperatura del molde no excedió de 170°C durante el procesamiento. Todas las muestras reticuladas cumplen el estándar ISO 5834-2, tipo 2 (TD > 19,0 MPa, RT > 27,0 MPa, EAR > 300,0%, TF > 90 kJ/m²).

REIVINDICACIONES

1. Un método para fabricar un material de UHMWPE resistente a la oxidación, que comprende las etapas:
mezclar una cantidad de un antioxidante y/o eliminador de radicales como material aditivo con un polvo de UHMWPE;
- 5 moldear la mezcla de polvo de UHMWPE y material aditivo para crear una preforma aplicando una temperatura por encima del punto de fusión del polvo de UHMWPE;
- irradiar la preforma con radiación de rayos gamma o bien haces de electrones en aire bajo condiciones atmosféricas ambientales a una dosis de entre 2 y 20 Mrad; en donde
- 10 la preforma irradiada con el material aditivo tiene un índice de oxidación después de un envejecimiento artificial que es el mismo o más bajo que el de un material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
2. El método según la reivindicación 1, en donde la preforma irradiada con el material aditivo tiene un contenido de radicales libres que es mayor que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
3. El método según cualquier reivindicación 1 o 2, en donde la etapa de irradiación de la preforma aumenta la reticulación en la preforma, de tal modo que el material irradiado tiene un peso molecular entre retículos que es más bajo que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 15 4. El método según la reivindicación 3, en donde el peso molecular entre retículos de la preforma irradiada es 10-60 % más bajo que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
5. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde no se realiza recocido ni calentamiento adicional sobre la preforma irradiada.
- 20 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura aplicada a la mezcla de aditivo y polvo de UHMWPE está por encima del punto de fusión del UHMWPE pero también por debajo de la temperatura de degradación del material aditivo.
7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material aditivo es uno o más de:
los carotenoides, β -caroteno, licopeno, los flavonoides, naringenina, hesperitina, luteolina, los compuestos basados en aminoácidos, cisteína, glutatión, tirosina, triptófano o los materiales curcumina, galato de propilo, galato de octilo, galato de dodecilo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), melatonina, eugenol, coenzima Q10, y Vitamina E.
- 25 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la etapa de mezclar el material aditivo y el polvo de UHMWPE forma una mezcla homogénea.
- 30 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad de material aditivo mezclado con el polvo de UHMWPE está en el intervalo 0,001 a 0,5% en peso.
10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la cantidad de material aditivo mezclado con el polvo de UHMWPE está en el intervalo 0,02 a 0,2% en peso.
- 35 11. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la irradiación con rayos gamma o haces de electrones se realiza con una dosis de entre 4 y 15 Mrad.
12. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está por debajo del del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 40 13. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está entre 5 y 75 % del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
14. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está entre 10 y 50 % del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 45 15. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está entre 15 y 30 % del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
16. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es más alto que el del material de

UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

17. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 110-700 % el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 5 18. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 120-600 % el de la preforma de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
19. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 130-500 % el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 10 20. El método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además una o más de las siguientes etapas:
después de la irradiación de la preforma, la preforma irradiada es conformada en un implante;
el implante es envasado y esterilizado con una irradiación gamma adicional a entre 2 y 4 Mrad, o bien el implante es esterilizado con exposición a óxido de etileno o un plasma de gas.
- 15 21. Un material de UHMWPE resistente a la oxidación, que comprende una mezcla de UHMWPE y un antioxidante o eliminador de radicales libres como material aditivo, como preforma, que ha sido irradiada en aire bajo condiciones atmosféricas ambientales con irradiación de rayos gamma o haces de electrones a una dosis entre 2 y 20 Mrad; en donde
- 20 la mezcla irradiada de UHMWPE y material aditivo tiene un índice de oxidación después de un envejecimiento artificial que es el mismo o más bajo que el de un material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
22. El material según la reivindicación 21, en donde el material tiene un contenido de radicales libres que es mayor que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 25 23. El material según la reivindicación 21, en donde la preforma irradiada tiene una densidad de reticulación que es más baja que la del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
24. El material según la reivindicación 23, en donde el peso molecular entre retículos de la preforma irradiada es 10-60 % más bajo que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
25. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en donde la preforma irradiada no es expuesta a un recocido o calentamiento adicional.
- 30 26. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en donde el material aditivo es uno o más de los carotenoides, β -caroteno, licopeno, los flavonoides, naringenina, hesperitina, luteolina, los compuestos basados en aminoácidos, cisteína, glutatión, tirosina, triptófano o los materiales curcumina, galato de propilo, galato de octilo, galato de dodecilo, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), melatonina, eugenol, coenzima Q10, y Vitamina E.
- 35 27. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, en donde el material aditivo está distribuido homogéneamente por todo el material de UHMWPE.
28. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, en donde la cantidad de aditivo en el material de UHMWPE está en el intervalo 0,001 a 0,5% en peso.
- 40 29. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, en donde, la cantidad de aditivo en el material de UHMWPE está en el intervalo 0,02 a 0,2% en peso.
30. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está por debajo del del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 45 31. El material según la reivindicación 30, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está entre 5 y 75 % del del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
32. El material según la reivindicación 30, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después del envejecimiento artificial está entre 10 y 50 % del del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.
- 50 33. El material según la reivindicación 30, en donde el índice de oxidación máximo de la preforma irradiada después

del envejecimiento artificial está entre 15 y 30 % del del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

5 34. El material según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 33, en donde el contenido del radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es más alto que el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

35. El material según la reivindicación 34, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 110-700 % el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

10 36. El material según la reivindicación 34, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 120-600 % el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

37. El material según la reivindicación 34, en donde el contenido de radicales libres se mide por ESR, y el contenido de radicales libres de la preforma irradiada es 130-500 % el del material de UHMWPE estándar esterilizado con rayos gamma.

15 38. Un material que comprende una mezcla de UHMWPE y un antioxidante o eliminador de radicales libres como material aditivo como preforma, que ha sido irradiada en aire bajo condiciones atmosféricas ambientales con irradiación de rayos gamma o electrones a una dosis entre 2 y 20 Mrad, que tiene un índice de oxidación después de un envejecimiento artificial por debajo de 0,35.

20 39. El material según la reivindicación 38, donde el índice de oxidación después del envejecimiento artificial está por debajo de 0,25.

40. El material según la reivindicación 38, donde el índice de oxidación después del envejecimiento artificial está por debajo de 0,15.