

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 186**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/14</b>	(2006.01)	<b>C08K 5/00</b>	(2006.01)
<b>C08F 10/02</b>	(2006.01)	<b>C08K 5/132</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/30</b>	(2006.01)	<b>C08K 5/1545</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/32</b>	(2006.01)	<b>A61L 27/18</b>	(2006.01)
<b>A61F 2/38</b>	(2006.01)	<b>C08K 5/053</b>	(2006.01)
<b>C08F 110/02</b>	(2006.01)		
<b>C08J 3/20</b>	(2006.01)		
<b>C08J 5/10</b>	(2006.01)		
<b>A61L 27/16</b>	(2006.01)		
<b>C08J 3/28</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2010 PCT/US2010/033494**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2010 WO2010129514**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2010 E 10772673 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2427225**

54 Título: **Efectos sinérgicos de mezclar múltiples aditivos en UHMWPE**

30 Prioridad:

**04.05.2009 US 175308 P**

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

**15.06.2017**

73 Titular/es:

**SMITH & NEPHEW, INC (100.0%)  
1450 Brooks Road  
Memphis, TN 38116, US**

72 Inventor/es:

**MORRISON, MARK, L.;  
PAWAR, VIVEK, D.;  
BRUNNER, LORENZ y  
JANI, SHILESH, C.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 617 186 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**

Efectos sinérgicos de mezclar múltiples aditivos en UHMWPE

**Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. número 61/175.308, presentada el 4 de mayo de 2009.

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a polímeros resistentes a la oxidación, incluyendo su fabricación y uso. Esta incluye un ejemplo no limitante de polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) reticulado resistente a la oxidación. Esta invención se refiere adicionalmente al uso de polímeros, que incluyen UHMWPE reticulado resistente a la oxidación, en miembros corporales artificiales, que incluyen prótesis médicas que contienen o están hechas de uno o más de tales polímeros. Los ejemplos no limitantes incluyen prótesis médicas para articulaciones de repuesto, tales como articulaciones de cadera y rodilla, en las que un polímero, tal como UHMWPE resistente a la oxidación forma una parte de cojinete de la articulación, que incluye proporcionar una superficie para miembros articulados de la articulación. En un ejemplo no limitante, una porción de una prótesis médica contiene un cojinete polimérico que forma una superficie, tal como una superficie acetabular, contra la que otra porción de la prótesis médica, tal como una porción de tipo de bola hecha de metal o cerámica, se articula contra la superficie del cojinete durante el uso de la articulación en un cuerpo.

**Antecedentes de la invención**

Los implantes protésicos en artroplastia, tales como implantes artificiales de rodilla y cadera, implican típicamente la articulación de un componente en forma de bola de metal o cerámica, que típicamente es parte de una mitad de una articulación, contra un polímero, tal como UHMWPE, que es típicamente la otra mitad de una articulación, y está en la forma de un receptáculo cóncavo para recibir la articulación del componente en forma de bola. Hace más de una década, se descubrió que la exposición del UHMWPE a radiación ionizante reticula el material y da como resultado una resistencia al desgaste radicalmente mejorada. Por el contrario, la radiación ionizante también da como resultado la escisión de cadena de las cadenas poliméricas y la creación de radicales libres de larga duración en el material. Si estos radicales libres no se extinguen, reaccionan con oxígeno y dan como resultado la oxidación del polímero y la subsecuente degradación de las propiedades mecánicas y tribológicas. Para extinguir los radicales libres, se efectúa habitualmente un tratamiento térmico después de la irradiación.

Se ha mostrado que el calentamiento del polímero reticulado por encima de la temperatura de fusión (es decir, refundición) extingue todos los radicales libres medibles en el material reticulado y lo estabiliza contra la oxidación. Por otra parte, la refundición también da como resultado una disminución de la cristalinidad debido a que la movilidad reducida de las cadenas reticuladas inhibe el pliegue de las cadenas en laminillas cristalinas, lo que da como resultado un disminuido límite de elasticidad y disminuida resistencia a la rotura por tracción.

Alternativamente, el polímero reticulado se puede calentar a una temperatura por debajo de la temperatura de fusión (es decir, recocido de sub-fusión). Debido a que las láminas cristalinas más grandes no se funden durante el recocido de sub-fusión, la cristalinidad típicamente se mantiene o se incrementa, lo que típicamente mantiene o mejora el límite de elasticidad y conduce a una disminución menor de la resistencia a la rotura por tracción del material resultante. Por el contrario, la elección de un tratamiento térmico de sub-fusión deja una cantidad medible de radicales libres en las regiones cristalinas no fundidas del material que pueden migrar y oxidarse con el tiempo.

40 Como resultado de estos compromisos, es deseable un método para estabilizar el UHMWPE altamente reticulado contra la oxidación sin comprometer las propiedades mecánicas.

La mezcla de una resina de UHMWPE con un antioxidante se ha usado para negar la necesidad de un tratamiento térmico después de la irradiación y los compromisos subsecuentes inherentes a dichos métodos. Este enfoque mezcla un solo antioxidante con la resina, y la mezcla se consolida a continuación mediante técnicas estándar, tales como por moldeo por compresión o extrusión con pistón. Esta mezcla consolidada se expone a continuación a radiación ionizante para reticular el material y mejorar la resistencia al desgaste. El antioxidante mezclado actúa como eliminador de radicales libres e interrumpe la vía de oxidación donando fácilmente un átomo de hidrógeno (H) a la cadena polimérica dañada y, a su vez, aceptando el radical libre para formar un radical libre estable que no reacciona con oxígeno. Debido a que un tratamiento térmico después de la irradiación puede no ser necesario para la retirada de radicales libres con este método particular, las propiedades mecánicas no se degradan en la misma medida.

Por otra parte, hay dos problemas inherentes a este método de mezcla. En primer lugar, cada molécula antioxidante es capaz de donar un número finito de átomos de hidrógeno / desactivando o extinguiendo un número finito de radicales libres. Por ejemplo, se ha teorizado que cada molécula de vitamina E es capaz de desactivar dos radicales libres. Como resultado, el consumo del antioxidante durante la eliminación de radicales libres podría limitar el tiempo efectivo de protección contra la oxidación. Por ejemplo, si la concentración del antioxidante es demasiado baja, toda

la capacidad de desactivación de radicales libres podría consumirse antes de la extinción de todos los radicales libres, lo que daría como resultado radicales libres restantes que podrían reaccionar con oxígeno y provocar oxidación. En este sentido, es preferible tener una alta concentración de antioxidante para asegurar que no se consuma todo él antes de la captura de todos los radicales libres y para maximizar la resistencia a la oxidación a largo plazo. Por otra parte, el incremento de la concentración del antioxidante más allá de un cierto límite puede dar como resultado una sobresaturación que puede provocar la elución o la difusión del antioxidante fuera del polietileno. El resultado de esta elución podría ser interacciones indeseables del antioxidante con el cuerpo humano o agotamiento del antioxidante que queda en las superficies del material.

En segundo lugar, la resistencia al desgaste mejorada del polímero irradiado depende de la generación de radicales libres por la radiación ionizante y de la combinación subsecuente de los radicales libres para formar enlaces químicos (es decir, reticulaciones) entre cadenas poliméricas. La presencia de un antioxidante durante la irradiación elimina algunos de estos radicales libres y da como resultado una inhibición no deseada de la reticulación. Como resultado, son necesarias dosis de irradiación más altas para producir un nivel equivalente de resistencia al desgaste en comparación con un polímero libre de antioxidante. Como consecuencia del incremento de la dosis de irradiación para superar la inhibición de la reticulación, la ductilidad y la tenacidad del material reticulado disminuyen aún más. En este sentido, es preferible minimizar la concentración de antioxidante para minimizar la inhibición de la reticulación y la dosis de irradiación necesaria para conseguir una resistencia al desgaste dada.

Las patentes de EE.UU. Nos. 7431874 y 7498365 describen un método para evitar estos problemas con la mezcla. Según este método, el UHMWPE se consolida e irradia antes de la introducción de vitamina E (Vit E) en el material mediante difusión. Debido a que el material no contiene un antioxidante en el momento de la irradiación, no hay inhibición de la reticulación. Debido a que la inhibición no es una preocupación, la concentración de Vit E en el polímero se puede aumentar para asegurar que hay una cantidad más que adecuada de antioxidante para desactivar todos los radicales libres existentes y proporcionar resistencia a la oxidación a largo plazo.

Los aspectos negativos de este método de difusión están relacionados con el tiempo y el gasto necesarios para difundir una cantidad suficiente de Vit E en el material y homogeneizar la concentración en todo el componente. Además, las concentraciones más altas de Vit E utilizadas típicamente en este proceso conducen a un gran gradiente de concentración, lo que podría dar como resultado la elución o difusión de la Vit E fuera del polietileno y el agotamiento del antioxidante en la superficie.

La combinación de antioxidantes sinérgicos y sus efectos sobre la desactivación de radicales libres y la "regeneración" o el "reciclado" del antioxidante ha sido considerada en el pasado, pero nunca relacionada con usos médicos, incluso en prótesis médicas. Por ejemplo, se ha demostrado en la bibliografía que la regeneración de Vit E tiene lugar in vivo por medio de reacciones químicas con otras moléculas tales como ácido ascórbico (vitamina C). Como resultado de esta interacción, la molécula de Vit E se "recarga" y teóricamente puede desactivar 2 radicales libres más. Este proceso podría continuar ad infinitum para proporcionar resistencia a la oxidación a largo plazo con una baja concentración de un antioxidante. La regeneración similar in vivo de curcumina por una molécula sinérgica ha sido teorizada en base a la investigación oncológica. En las ciencias poliméricas, las combinaciones de Vit E con un antioxidante de fosfato o Vit E con alcohol polihidroxiado reducen los cambios de color y promueven una mayor retención de la Vit E durante el proceso de fusión del polipropileno mediante un mecanismo sinérgico similar.

Todos los esfuerzos en la técnica anterior relacionados con UHMWPE han sido mezclar solo un antioxidante en el UHMWPE. Además, la Solicitud de Patente Publicada EP No. EP2047823 A1, por ejemplo, afirma específicamente que "se prefiere un antioxidante" por "beneficios económicos y de eficiencia". El problema con la incorporación de un único antioxidante es que por lo menos parcialmente se consume durante el procesado, durante la desactivación de los radicales libres después del procesado y durante el uso/servicio. Como resultado, la composición de la técnica anterior requiere una concentración más alta de antioxidante para asegurar que existe suficiente antioxidante para proteger el dispositivo médico contra la oxidación a largo plazo durante la duración de la vida útil. Esta necesidad de una mayor concentración de un solo antioxidante también da como resultado la inhibición de la reticulación, la necesidad de dosis de irradiación más altas para conseguir una resistencia al desgaste dada y, en última instancia, conduce a propiedades mecánicas degradadas.

### Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere al descubrimiento de que la adición de dos o más aditivos a UHMWPE reticulado mejora la resistencia a la oxidación del material más que el efecto aditivo de los dos aditivos solos (es decir, sinérgicamente). Este descubrimiento se refiere por lo menos al procedimiento de preparación de UHMWPE resistente a la oxidación mediante la adición de dos o más diferentes antioxidantes o aditivos a UHMWPE, prótesis médicas hechas usando este UHMWPE resistente a la oxidación, y el uso de tales prótesis médicas en pacientes que necesitan tales prótesis médicas.

Los ejemplos de varias potenciales vías de procesado para la invención se muestran en la FIG. 1. La invención incluye una composición de un dispositivo médico en la que combinaciones de determinados aditivos y/o antioxidantes seleccionados resuelven uno o ambos de los problemas anteriormente mencionados asociados actualmente a la mezcla de un solo antioxidante y la reticulación inadecuada que puede deteriorar el rendimiento

tribológico del UHMWPE.

La presente descripción incluye la mezcla de aditivos/antioxidantes sinérgicos selectos con otro antioxidante en UHMWPE para regenerar o reciclar el antioxidante y evitar el consumo del antioxidante durante la eliminación de radicales libres, lo que permitiría también la producción de un dispositivo médico con concentraciones más bajas de antioxidantes que no sólo consigue una mayor resistencia a la oxidación, sino que también produce una superficie altamente resistente al desgaste. Además, una menor concentración de antioxidante podría conducir a una menor inhibición de la reticulación tras la exposición a la radiación, lo que reduce la necesidad de mayores dosis de irradiación para conseguir una resistencia al desgaste dada y, a su vez, conduce a una menor degradación de las propiedades mecánicas. Alternativamente, esta invención tiene mejorada resistencia a la oxidación en comparación con dispositivos anteriores, aunque tenga una concentración similar de antioxidantes.

Adicionalmente, esta invención tiene una ventaja sobre la técnica anterior en que la conservación del antioxidante durante la consolidación/procesado así como una reducción de cambios en el color del UHMWPE durante el procesad y/o servicio.

Una realización de la presente invención comprende un procedimiento para preparar UHMWPE reticulado resistente a la oxidación para uso en prótesis médicas que comprende las etapas de: (i) obtener resina de UHMWPE; (ii) combinar la resina de UHMWPE con tanto una primera cantidad de un primer aditivo como una segunda cantidad de un segundo aditivo, en la que el primer y el segundo aditivo son aditivos diferentes; (iii) consolidar el UHMWPE que se ha combinado con el primer y el segundo aditivo; y (iv) reticular el UHMWPE consolidado para crear UHMWPE resistente a la oxidación, en la que el primer aditivo se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes fenólicos y aminas impedidas, y el segundo aditivo se selecciona del grupo que consiste en aditivos de fósforo, alcoholes polihidroxilados, antioxidantes fenólicos, aminas impedidas, carotenoides, aditivos basados en aminoácido, tiosinérgicos, y antioxidantes ácidos.

En ciertas realizaciones, la resina de UHMWPE se reticula, por ejemplo, mediante irradiación o reticulación química, antes de ser combinada con el por lo menos primer y/o segundo aditivo.

En ciertas realizaciones, la reticulación del UHMWPE es por reticulación por irradiación o por reticulación química.

En otras realizaciones adicionales de la invención, el efecto sinérgico sobre la resistencia a la oxidación por la combinación de por lo menos un primer y por lo menos un segundo aditivo permite que la cantidad del primer y/o el segundo aditivo se reduzca para conseguir, por ejemplo, el mismo nivel de resistencia a la oxidación que se habría conseguido con una concentración más alta de cualquiera de los aditivos solos.

Además, en ciertas realizaciones, debido a la cantidad inferior de por lo menos el primer y/o por lo menos el segundo aditivo en el UHMWPE, la dosis de irradiación o reticulación química se puede reducir en comparación con lo que se requeriría si estuviera presente un único aditivo, debido a que la concentración más baja de aditivos antioxidantes en el UHMWPE de la invención permite la reticulación a una dosis más baja ya que hay menos aditivos que interfieran con la reticulación.

En realizaciones adicionales de la invención, la cantidad del primer aditivo que se combina con la resina de UHMWPE en la etapa (ii) (anterior) es de alrededor de 50 ppm a alrededor de 5.000 ppm, más preferentemente de alrededor de 50 ppm a alrededor de 2.000 ppm, aún más preferentemente de alrededor de 100 ppm a alrededor de 1.000 ppm, y más preferentemente de alrededor de 200 ppm a alrededor de 800 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y la cantidad del segundo aditivo que se combina con la resina de UHMWPE en la etapa (ii) (anterior) es de alrededor de 50 ppm a alrededor de 5.000 ppm, más preferentemente de alrededor de 50 ppm a alrededor de 2.000 ppm, aún más preferentemente de alrededor de 100 ppm a alrededor de 1.000 ppm, y más preferentemente de alrededor de 200 ppm a alrededor de 800 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE.

En otras realizaciones de la invención, la cantidad del primer aditivo que se combina con la resina de UHMWPE en la etapa (ii) (anterior) es de alrededor de 0,005% en peso a alrededor de 0,5% en peso, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y la cantidad del segundo aditivo que se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) es de alrededor de 0,005% en peso a alrededor de 0,5% en peso, basado en la cantidad relativa del UHMWPE.

Más particularmente, en ciertas realizaciones en las que la reticulación se realiza por irradiación, la dosis de la reticulación es de alrededor de 1,5 Mrad a alrededor de 30 Mrad, más preferentemente de alrededor de 2,5 Mrad a alrededor de 15 Mrad y más preferentemente aún de alrededor de 2,5 Mrad a alrededor de 12 Mrad.

En otras realizaciones, después de que se ha fabricado el UHMWPE resistente a la oxidación como se describe anteriormente (combinado con dos o más aditivos, consolidado y reticulado), se mecaniza adicionalmente en forma de un componente de cojinete para uso en una prótesis médica.

En ciertas realizaciones, las densidades de reticulación del UHMWPE combinado, consolidado y reticulado, así como las de un componente de cojinete fabricado a partir de él, son de alrededor de 0,03 mol/dm<sup>3</sup> a alrededor de 0,50 mol/dm<sup>3</sup>.

Además, en realizaciones que incluyen las discutidas anteriormente, los antioxidantes fenólicos del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides y antioxidantes fenólicos sintéticos; los antioxidantes de amina impedida del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en chimassorb 944, chimassorb 119 FL, cyasorb UV 3346, tinuvin 144, tinuvin 765, tinuvin 770 DF; los aditivos de fósforo del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en fosfitos, fosfonitos y fosfinas; los alcoholes polihidroxilados del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dipentaeritritol, tripentaeritritol y etoxilato de trimetilolpropano; los antioxidantes fenólicos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides antioxidantes sintéticos y benzoquinoides; las aminas impedidas del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en chimassorb 944, chimassorb 119 FL, cyasorb UV 3346, tinuvin 144, tinuvin 765, tinuvin 770 DF; los carotenoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en betacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, equinenona y zeaxantina; los aditivos basados en aminoácidos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en glutatión, cisteína, tirosina y triptófano; los tiosinergicos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tiodipropionato de diestearilo, irganox PS 800 e irganox PS 802; y los antioxidantes ácidos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, ascorbato y ácido lipóico.

Además, en realizaciones de la invención, que incluyen por ejemplo los ejemplos no limitantes discutidos anteriormente, los tocoferoles del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dl-alfa-tocoferol, alfa-tocoferol, delta-tocoferol, gamma-tocoferol y beta-tocoferol; los tocotrienoles del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol; los curcuminoides del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, sulfato de curcumina, curcumina-glucurónido, hexahidrocurcumina y ciclocurcumina; los flavonoides del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en naringenina, quercetina, hesperitina, luteolina, catequinas, antocianinas; el fenilpropanoide del primer aditivo es eugenol; los antioxidantes fenólicos sintéticos del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en irganox 1010, irganox 1076, irganox 245, hidroxitolueno butilado e hidroxianisol butilado; los fosfitos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en ultranox U626, hostanox PAR24, irgafox 168, Weston 619, e irgafox 126; el fosfonato del segundo aditivo es sandostab P-EPQ; la fosfina del segundo aditivo es pepfina; los tocoferoles del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dl-alfa-tocoferol, alfa-tocoferol, delta-tocoferol, gamma-tocoferol y beta-tocoferol; los tocotrienoles del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol; los curcuminoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, sulfato de curcumina, curcumina-glucurónido, hexahidrocurcumina y ciclocurcumina; los flavonoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en naringenina, quercetina, hesperitina, luteolina, catequinas y antocianinas; los antioxidantes sintéticos del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en irganox 1010, irganox 1076, irganox 245, hidroxitolueno butilado y hidroxianisol butilado; y el benzoquinol del segundo aditivo se selecciona del grupo que consiste en ubiquinol y coenzima Q10.

Adicionalmente, en realizaciones de la invención, que incluyen por ejemplo las discutidas anteriormente, las catequinas del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en galato de epigallocatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina y epicatequina; las antocianinas del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina y pelargonidina; las catequinas del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en galato de epigallocatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina y epicatequina; y las antocianinas del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina y pelargonidina.

En realizaciones preferidas, el UHMWPE resistente a la oxidación se fabrica según las realizaciones descritas anteriormente, que incluyen combinar un primer y un segundo aditivos con resina de UHMWPE, consolidar el material combinado y reticular el UHMWPE consolidado, el primer aditivo es un antioxidante fenólico y el segundo aditivo es un curcuminóide. Además, las realizaciones preferidas incluyen las descritas anteriormente en las que el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es curcumina.

En otras realizaciones preferidas, el UHMWPE resistente a la oxidación se fabrica según las realizaciones descritas anteriormente, que incluyen combinar un primer y un segundo aditivo con resina de UHMWPE, consolidar el material combinado y reticular el UHMWPE consolidado, el primer aditivo es un antioxidante fenólico y el segundo aditivo es un curcuminóide. Además, las realizaciones preferidas incluyen el método descrito anteriormente en el que el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es curcumina. En otras realizaciones preferidas además de las descritas anteriormente, el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es dipentaeritritol. En realizaciones aún más preferidas, en las realizaciones anteriores, el primer aditivo es curcumina y el segundo aditivo es dipentaeritritol.

En realizaciones aún más preferidas, la resina de UHMWPE y el primer y segundo aditivo se combinan como se describe anteriormente, la combinación se consolida como se describe aquí y el UHMWPE se irradia, y en el que el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y se combina con la resina de UHMWPE a alrededor de 250 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE y el segundo aditivo es curcumina y se combina con el UHMWPE a alrededor de 250 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y el UHMWPE consolidado se reticula por irradiación a una dosis de alrededor de 10 Mrad.

En otras realizaciones preferidas, la resina de UHMWPE y el primer y segundo aditivo se combinan como se describe anteriormente, en la que el primer aditivo dl-alfa-tocoferol se combina con el UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa de UHMWPE; el segundo aditivo curcumina se combina con el UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa de UHMWPE; y la reticulación es por irradiación a una dosis de alrededor de 10 Mrad.

En otras realizaciones preferidas, el UHMWPE resistente a la oxidación se fabrica según las realizaciones descritas anteriormente, que incluyen combinar un primer y un segundo aditivo con resina de UHMWPE, consolidar el material combinado y reticular el UHMWPE consolidado, el primer aditivo es curcumina y el segundo aditivo es un dipentaeritritol.

En realizaciones aún más preferidas, la resina de UHMWPE y el primer y segundo aditivo se combinan como se describe anteriormente, la combinación se consolida como se describe aquí y el UHMWPE se irradia, y en el que el primer aditivo es curcumina y se combina con la resina de UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa de UHMWPE y el segundo aditivo es dipentaeritritol y se combina con el UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y el UHMWPE consolidado se reticula por irradiación con una dosis de alrededor de 10 Mrad.

En otras realizaciones preferidas, la resina de UHMWPE y el primer y el segundo aditivo se combinan como se describe anteriormente, en la que el primer aditivo dl-alfa-tocoferol se combina con el UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa de UHMWPE; el segundo aditivo curcumina se combina con el UHMWPE a alrededor de 300 ppm, basado en la cantidad relativa de UHMWPE; y la reticulación es por irradiación con una dosis de alrededor de 10 Mrad.

Otras realizaciones preferidas de la invención incluyen una prótesis médica que comprende un componente de cojinete que comprende UHMWPE reticulado fabricado por cualquiera de los procedimientos de fabricación de UHMWPE resistente a la oxidación resumidos anteriormente y descritos con detalle a continuación. Además, en realizaciones preferidas, la prótesis médica que tiene el cojinete fabricado según los procedimientos de esta invención puede ser una prótesis de articulación, tal como, pero no limitada a, una prótesis de articulación de cadera, rodilla o dedo.

Las prótesis médicas que tienen componentes de cojinete de UHMWPE reticulado resistente a la oxidación hechas según los métodos resumidos anteriormente y descritos con detalle a continuación, se pueden administrar a pacientes que necesitan tales prótesis, incluyendo cadera artificial y prótesis de articulaciones.

También se describen aquí métodos en los que el primer y/o segundo aditivo se añade al UHMWPE de maneras distintas a combinarlos con resina de UHMWPE antes de la consolidación e irradiación.

Por ejemplo, se combina un primer antioxidante con resina de UHMWPE (que a su vez puede haber sido reticulado previamente), y se consolida para producir UHMWPE consolidado que tiene el primer aditivo. La preforma consolidada se puede reticular a continuación en este momento, o después de la siguiente etapa de adición del segundo aditivo al UHMWPE consolidado. En esta etapa, el segundo aditivo se añade al UHMWPE consolidado (que ha sido o no ha sido reticulado) por difusión. Por ejemplo, la difusión puede ser por inmersión del UHMWPE consolidado en una disolución que contiene el segundo aditivo durante un tiempo suficiente para que el segundo aditivo entre en el UHMWPE consolidado hasta la cantidad deseada. El segundo aditivo también se puede difundir en el UHMWPE consolidado por exposición del UHMWPE consolidado a gas que contiene el segundo aditivo o al segundo aditivo en forma sólida, tal como un polvo fino uniformemente depositado sobre el UHMWPE y calentado para permitir la difusión del segundo aditivo hasta un nivel deseado.

Otras áreas de aplicabilidad de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada aquí a continuación. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican la realización particular de la invención, se desean solo para fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

### Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran las realizaciones de la presente invención y junto con la descripción escrita sirven para explicar los principios, características y distintivos de la invención. En los dibujos:

La FIG. 1 es un ejemplo de diagrama de flujo que describe varias rutas potenciales de procesado.

La FIG. 2a es una ilustración de la relación de la concentración de antioxidante (•), resistencia al desgaste (□) y la resistencia a la oxidación (▲) en UHMWPE reticulado que tienen un solo aditivo antioxidante.

La FIG. 2b es una ilustración de la relación de la concentración de antioxidante (•), resistencia al desgaste (□) y resistencia a la oxidación (▲) en UHMWPE reticulado que tiene por lo menos un primer y un segundo aditivo antioxidante.

La FIG. 3a es una ilustración de que cada experimento de OIT se inició con un segmento de isoterma a 30°C durante 10 minutos con un flujo de nitrógeno para purgar el oxígeno de la cámara y en el que el horno y la muestra a continuación se calentaron a 20°C/minuto hasta la temperatura constante (T), y se mantuvo durante 10 minutos para permitir que la muestra y el horno alcanzasen el equilibrio.

- 5 La FIG. 3b es una ilustración de medidas del tiempo de inducción a la oxidación (OIT) para los Ejemplos que muestran la medida de OIT.

La FIG. 4 muestra las medidas del tiempo de inducción a la oxidación (OIT) para las muestras del Ejemplo 2.

La FIG. 5 muestra las medidas del tiempo de inducción a la oxidación (OIT) para las muestras del Ejemplo 3.

La FIG. 6 muestra las medidas del tiempo de inducción a la oxidación (OIT) para las muestras del Ejemplo 4.

## 10 Descripción detallada de las realizaciones

La siguiente descripción de la(s) realización(es) representada(s) es meramente de naturaleza ejemplar y no se pretende en modo alguno limitar la invención, su aplicación o usos. Es fácilmente evidente para un experto en la técnica que se pueden hacer varias realizaciones y modificaciones de la presente invención sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

- 15 La presente invención se refiere a métodos, productos y métodos de uso de productos relacionados con UHMWPE reticulado que se ha combinado con por lo menos un primer y por lo menos un segundo aditivo antioxidante, en el que la combinación del primer y el segundo antioxidante interacciona sinérgicamente (es decir, más que de una manera aditiva) permitiendo por ello la creación de UHMWPE reticulado resistente a la oxidación (XLPE) que tiene mejoradas propiedades de desgaste y otras propiedades. Estas propiedades hacen que el XLPE de la invención sea apropiado para su uso en implantes médicos, aunque esto no es una limitación de la invención reivindicada que se refiere a nuevos XLPE resistentes a la oxidación en general. Cuando se usa en prótesis médicas, el XLPE puede estar en forma de un cojinete, por ejemplo en una articulación protésica. Las propiedades de resistencia a la oxidación del XLPE de la invención lo hacen muy apropiado para su uso en un implante porque su desgaste y otras propiedades no se deteriorarán con el tiempo debido a que el XLPE es resistente a la oxidación. Esto incluye que el producto no esté sometido a oxidación durante su fabricación y que el producto no se oxide con el tiempo. No estando limitados o ligados a ninguna teoría, esta resistencia a la oxidación a largo plazo parece ser el resultado de que el XLPE contiene por lo menos algunos aditivos antioxidantes, o productos de tales aditivos, que incluyen compuestos y productos formados por interacciones de los aditivos y/o productos de los aditivos en el UHMWPE.

## Definiciones

- 30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos, incluyendo los términos técnicos y científicos, usados aquí, tienen el mismo significado que comúnmente entiende uno de experiencia media en la técnica a la que pertenece esta invención. Para los propósitos de la presente invención, los siguientes términos tienen los significados dados a continuación a menos que se indique lo contrario.

- 35 La expresión "polietileno de ultra alto peso molecular" ("UHMWPE") es bien conocida en la técnica, significado que se adopta aquí y generalmente significa polímeros de polietileno que tienen un peso molecular promedio en peso de alrededor de 400.000 unidades de masa atómica o más. Preferentemente, el polietileno de ultra alto peso molecular tiene un peso molecular promedio en peso de alrededor de 1.000.000, más preferentemente alrededor de 2.000.000, y lo más preferentemente alrededor de 3.000.000 unidades de masa atómica o más. Típicamente, el peso molecular promedio en peso de polietileno de ultra alto peso molecular es menos de alrededor de 10.000.000 unidades de masa atómica, más preferentemente alrededor de 6.000.000 unidades de masa atómica o menos.

- 40 La expresión "prótesis médica" es bien conocida en la técnica, cuyo significado se adopta aquí, y generalmente significa un dispositivo destinado a reemplazar o complementar parte del sistema músculo-esquelético de un animal. Los usos comunes de prótesis médicas dentro del alcance de esta invención incluyen pero no están limitados a articulaciones artificiales, que incluyen por ejemplo articulaciones de cadera, rodilla, hombro, dedo, codo, tobillo, facetaria y de mandíbula. Como ejemplo, pero no una limitación, el XLPE se puede usar en prótesis médicas como un componente de cojinete que forma una parte de una articulación. Por ejemplo, un componente de cojinete de UHMWPE en una articulación protésica, tal como una articulación de cadera o de rodilla, puede ser de la forma de una copa receptora (tal como una copa acetabular) que proporciona una superficie contra la cual otro componente de una articulación artificial, tal como una bola de metal o de cerámica, se articula en el movimiento de la articulación. Otros usos del UHMPE en prótesis médicas están expresamente dentro del alcance de esta invención.

- 55 Tal como se usa aquí, el término "compuesto(s)" significa cualquier cosa capaz de ser definida, identificada, cuantificada, etc. como una substancia individual y no está limitado a ningún significado más específico a menos que esté claramente limitado de este modo por el contexto específico del uso del término. Por lo tanto, el término "compuesto(s)" incluye, pero no está limitado a, compuestos químicos, entidades, moléculas, complejos, agentes, aditivos y similares. Además, por ejemplo, a menos que el contexto específico de su uso lo limite, las expresiones "compuesto antioxidante", "aditivo antioxidante", "substancia antioxidante" y "antioxidante" significan lo mismo.

"Combinar", "combinación", "mezclar", "mezcla" y similares tienen sus significados ordinarios en la técnica e incluyen pero no están limitados a colocar dos o más agentes en proximidad física entre sí, por ejemplo, mezclar, mezcla, difundir, comprimir, mezclar, co-mezclar y similares. Además, a menos que el contexto indique expresamente lo contrario, el término "combinar", "combinación", "mezclar", "mezcla" y similares tal como se usa en la presente invención incluyen combinar dos o más agentes en cualquier orden o secuencia y en cualquier cantidad.

"Irradiar", "irradiación", "irradiado" y similares, así como radiar, radiación, radiado, y similares, tienen el significado conocido en la técnica pertinente y generalmente significan exponer un objeto (sujeto, artículo, etc.) a una "radiación" ionizante, en la que el objeto expuesto a la "radiación" ionizante ha sido "irradiado" e incluye, pero no está limitado a radiación gamma (o irradiación gamma), irradiación con haz de electrones (radiación con haz de electrones), e incluyendo cualquier dosis de tal irradiación (o irradiación), y en cualquier secuencia. Además, uno de experiencia media en la técnica pertinente entiende que aunque existen diferencias sutiles entre el significado de los términos irradiación y radiación, por ejemplo como se muestra anteriormente (por ejemplo, la radiación es emitida desde una fuente y el objeto que recibe la radiación es irradiado), los términos se usan a menudo indistintamente en la técnica pertinente para referirse a la misma cosa y, a menos que se indique lo contrario, este significado se adopta expresamente aquí. Por lo tanto, para un ejemplo no limitante, la referencia aquí a un objeto que "ha sido irradiado" significa lo mismo que la referencia a un objeto que "ha sido radiado", o para un ejemplo no limitante un objeto puede ser "irradiado" o "radiado" en el que ambos significan lo mismo, y así sucesivamente.

"Reticulado", "reticulación" y "reticular", etc. en relación a UHMWPE reticulado (también conocido como "XLPE"), tienen el significado conocido en la técnica pertinente y generalmente significan la formación de enlaces químicos covalentes entre dos o más cadenas poliméricas para crear una red molecular [por ejemplo, 1]. El "UHMWPE reticulado" (o "XLPE") se puede preparar reticulando UHMWPE por cualquier medio que incluyen pero no está limitado a por radiación o por medios químicos. La reticulación por radiación de UHMWPE es bien conocida en la técnica y generalmente implica la exposición de UHMWPE a radiación ionizante, tal como, pero sin estar limitada a, radiación gamma o un haz de electrones. Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes. Los materiales de UHMWPE ligeramente reticulados se pueden crear generalmente durante la esterilización con una dosis de radiación gamma en el intervalo de 2,5 a 4,0 Mrad, que se puede realizar como última etapa del procedimiento con el implante terminado, limpio y envasado. Los materiales altamente reticulados se pueden crear mediante la exposición a la radiación gamma o a un haz de electrones a dosis superiores a 4,0 Mrad. Las barras o varillas consolidadas se exponen típicamente a radiación para crear UHMWPE altamente reticulado. Dentro del alcance y del espíritu de esta invención, el UHMWPE reticulado se puede fabricar reticulando la resina de UHMWPE antes de la consolidación o antes de combinar y consolidar (y se puede opcionalmente reticular adicionalmente de nuevo mediante reticulación (tal como por radiación) del UHMWPE consolidado y/o un implante conformado a partir del UHMWPE consolidado). La reticulación química es bien conocida en la técnica y generalmente incluye la mezcla de resina de UHMWPE con un peróxido [véase, por ejemplo, 2] o silano [véase, por ejemplo, 4].

"Consolidar" y "consolidación" en el contexto de UHMWPE, tales como "consolidación de UHMWPE" tienen el significado conocido en la técnica, y generalmente significan calentamiento y compresión de UHMWPE, que en la presente invención puede contener uno o más agentes y extrusión con pistón o moldeo por compresión del UHMWPE para formar "UHMWPE consolidado" que está típicamente en forma de barra o varilla. Los términos "consolidar" y "consolidado" con referencia a UHMWPE incluyen generalmente que el UHMWPE que se ha calentado y comprimido y que también ha sido tratado por la etapa convencional, practicada en la técnica pertinente (y bien conocida por uno de experiencia media en la técnica pertinente) de recocido después de consolidar (consolidación) para aliviar la tensión en el UHMWPE consolidado, recocido que generalmente implica calentar el UHMWPE durante un tiempo y una temperatura determinados para liberar la tensión causada por la compresión. De este modo, la expresión "UHMWPE consolidado", tal como se usa aquí incluye UHMWPE que ha sido calentado y comprimido y conformado por extrusión con pistón o moldeo por compresión y subsecuentemente recocido para aliviar la tensión de consolidación.

El término "dl-alfa-tocoferol", también conocido como all-rac-alfa-tocoferol, quiere decir vitamina E sintética que es una mezcla completamente racémica de cantidades aproximadamente iguales de los ocho posibles estereoisómeros (es decir, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol) [véase, por ejemplo, 6]. El aditivo dl-alfa-tocoferol está comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo. (Item T3251).

El término "curcumina" se refiere, en su forma más pura, al compuesto "1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona", también conocido como "diferuloimetano, que se aísla de cúrcuma (*Curcuma longa*) o se ha sintetizado químicamente.

El término "hidroxitolueno butilado" se puede abreviar como "BHT".

El término "hidroxianisol butilado" se puede abreviar como "BHA".

Antioxidante sintético quiere decir hecho por el hombre y que no se encuentra en la naturaleza.

El término "sinergia" tiene el significado descrito a continuación en los siguientes 8 párrafos completos (incluyendo

este párrafo) y las siguientes ecuaciones (1) - (4). El término "sinergia" se conoce que significa en la técnica relacionada con esta invención la interacción cooperativa entre dos o más aditivos que aumenta la estabilización de un polímero más de la suma de sus efectos individuales [véase, por ejemplo, 9]. Este significado se describe en las siguientes fórmulas. Adicionalmente, por razones de claridad, la técnica también reconoce el antagonismo, que es la interacción entre dos o más aditivos que degradan la estabilización de un polímero de tal manera que su efecto combinado es menor que la suma de sus efectos individuales. Además, la técnica reconoce que el equilibrio entre sinergia y antagonismo es un efecto aditivo, en el que el efecto combinado de dos aditivos es equivalente a la suma de sus efectos individuales. Estas definiciones se muestran vía las siguientes fórmulas no limitantes:

Si:

10  $r_a$  = concentración relativa de aditivo a en el UHMWPE combinado,

$r_b$  = concentración relativa de aditivo b en el UHMWPE combinado,

$r_n$  = concentración relativa de aditivo n en el UHMWPE combinado,

en la que  $r_a + r_b + \dots + r_n = 1$

$OIT_a$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo a solo en UHMWPE,

15  $OIT_b$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo b solo en UHMWPE,

$OIT_n$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo n solo en UHMWPE, y

$OIT_{a,b,\dots,n}$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) de los aditivos a, b, n en UHMWPE

Interacción aditiva:  $OIT_{a,b,\dots,n} = r_a(OIT_a) + r_b(OIT_b) + \dots + r_n(OIT_n)$  (1)

Interacción sinérgica:  $OIT_{a,b,\dots,n} = r_a(OIT_a) + r_b(OIT_b) + \dots + r_n(OIT_n)$  (2)

20 Interacción antagonista:  $OIT_{a,b,\dots,n} = r_a(OIT_a) + r_b(OIT_b) + \dots + r_n(OIT_n)$  (3)

Uno de experiencia media en la técnica pertinente comprenderá fácilmente que estas y otras ecuaciones específicas para definir sinergia se aplican en situaciones específicas y que está completamente dentro de la capacidad de uno de experiencia media en la técnica pertinente modificar las ecuaciones para crear ecuaciones específicas para definir sinergia en diversas circunstancias. Por ejemplo, las ecuaciones anteriores (1) - (3) se aplican cuando la suma de las concentraciones de los aditivos en el UHMWPE combinado conjuntamente son equivalentes a las concentraciones de los aditivos en UHMWPE solo. Uno de experiencia media en la técnica puede definir fácilmente otras ecuaciones para demostrar sinergia cuando esta situación no está presente.

Como ejemplo de esto, uno de los objetivos principales de la invención es permitir una reducción en la concentración del aditivo primario mientras simultáneamente mantiene o mejora la resistencia a la oxidación del UHMWPE combinado, consolidado y reticulado. Por lo tanto, uno de experiencia media en la técnica pertinente sabría que las ecuaciones mencionadas anteriormente son muy apropiadas para demostrar sinergia en este caso particular. Sin embargo, estaría completamente dentro de la capacidad de uno de experiencia media en la técnica determinar las ecuaciones para esta (o cualquier) situación. Por ejemplo, para definir la sinergia en estas circunstancias específicas, un experto en la técnica derivaría que la siguiente ecuación es un ejemplo no limitativo para definir la sinergia entre dos o más aditivos:

Si:

$r_a$  = concentración relativa de aditivo a en el UHMWPE combinado,

$r_b$  = concentración relativa de aditivo b en el UHMWPE combinado,

en la que:  $r_a + r_b = 1$

40  $C_a$  = concentración en masa del aditivo a solo en UHMWPE,

$C_b$  = concentración de masa del aditivo b solo en UHMWPE,

$OIT(C_a)$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo a solo a la concentración  $C_a$  en UHMWPE,

$OIT(C_b)$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo b solo a la concentración  $C_b$  en UHMWPE,

45  $OIT(C_a', C_b')$  = tiempo de inducción a la oxidación (OIT) del aditivo a a la concentración en masa  $C_a'$  y aditivo b a la concentración en masa  $C_b'$  en UHMWPE

en la que:

$$C_a' < C_a,$$

$$C_b' < C_b, \text{ y}$$

$$C_a' + C_b' = C_a = C_b$$

$$\text{OIT}(C_a', C_b') \cong r_a[\text{OIT}(C_a)] + r_b[\text{OIT}(C_b)] \quad (4)$$

5 Además, se sabe en la técnica que la interacción sinérgica entre dos o más aditivos o compuestos estabilizantes (también conocidos como estabilizante(s)) se puede clasificar como que actúa por medio de uno de los siguientes mecanismos:

(1) Ambos aditivos reaccionan juntos para dar una nueva especie más eficiente en la estabilización;

10 (2) Un aditivo "secundario" reacciona con el "primario" o sus subproductos para regenerarlo o inhibir efectos deletéreos; y

(3) Ambos aditivos actúan a niveles distintos de la oxidación de la cadena de radical y la sinergia es el resultado solo de un efecto cinético.

15 No estando expresamente ligados a la teoría o limitados de ninguna manera por la teoría, y únicamente con propósitos de ilustración, basado en estudios en la bibliografía, los inventores teorizan que la adición de más de un aditivo a UHMWPE reticulado actúa por medio de cualquiera de los mecanismos 2 o 3, o ambos, dependiendo de los aditivos particulares seleccionados.

20 Por ejemplo, estudios anteriores han demostrado que varios aditivos tales como vitamina C, catequinas y alcoholes polihidroxilados actúan por medio del mecanismo 2 en combinación con un antioxidante fenólico tal como alfa-tocoferol. Estos compuestos pueden regenerar o reciclar el radical tocoferoxilo de nuevo a alfa-tocoferol y, por lo tanto, devolver la molécula al estado original. Esto, a su vez, permite que la molécula de alfa-tocoferol desactive los radicales libres adicionales y continúe protegiendo el material de la oxidación.

Alternativamente, se cree que los antioxidantes fenólicos combinados con sulfuros o fosfitos actúan por medio del mecanismo 3, en el que los aditivos fenólicos desactivan los radicales peróxido y los sulfuros o fosfitos convierten los grupos hidroperóxido en alcoholes.

25 Finalmente, se cree que algunas combinaciones de aditivos funcionan por medio de los mecanismos 2 y 3 conjuntamente. Por ejemplo, en mezclas de alfa-tocoferol y el fosfito Ultrinox U626 en polipropileno, se ha publicado que el fosfito participa tanto en la desactivación de hidroperóxidos (mecanismo 3) como en la regeneración del alfa-tocoferol (mecanismo 2).

30 El término "nominal" tal como se usa aquí quiere decir la concentración de una sustancia que se va a combinar con otra sustancia (por ejemplo, un aditivo antioxidante a combinar con resina de UHMWPE) en la que la cantidad de la sustancia a combinar con otra sustancia es la cantidad de la sustancia antes de combinarla. Por ejemplo, si se va a combinar un aditivo antioxidante específico con una cantidad específica de UHMWPE, la concentración "nominal" del antioxidante específico sería su cantidad inmediatamente antes de combinarse (a menudo, pero no siempre o necesariamente, expresada como un porcentaje en peso de la sustancia con la que se combinará). Esta forma de medida es particularmente útil cuando la sustancia que se añade a otra sustancia se puede consumir, combinar, alterar, reaccionar o de otro modo cambia o se vuelve difícil de cuantificar una vez que se combina. Sin embargo, el término "nominal" no requiere necesariamente que una cantidad "nominal" de una sustancia combinada con otra sustancia cambie de forma o de otro modo sea difícil de medir y cuantificar una vez combinada.

40 Tal como se usa aquí, el término "puro" se refiere a una sustancia que no ha tenido nada añadido a ella (es decir, sin aditivos). Para un ejemplo no limitante, "UHMWPE GUR1020 puro" en la primera línea del Ejemplo 2 quiere decir que el UHMWPE GUR1020 no ha tenido nada añadido a él en ese punto del procedimiento (es decir, antes de combinar para crear los Materiales A, B, y/o C).

45 Tal como se usa aquí, el término "virgen" se refiere a un compuesto, combinación, sustancia, objeto y similares que no ha sido tratado en un ejemplo como lo han sido otros aspectos del ejemplo, y se refiere generalmente a un control. Por ejemplo, en el Ejemplo 2, en la siguiente oración, el término "virgen" significa que el GUR 1020 puro no fue irradiado y es un control no irradiado: "El UHMWPE GUR1020 puro se consolidó, se recoció para aliviar las tensiones residuales y se mantuvo en la condición no irradiada (Material D - virgen)".

50 Los primeros y segundos aditivos en la presente invención incluyen pero no están limitados expresamente a los siguientes ejemplos: (1) primeros aditivos: (a) antioxidantes fenólicos, que incluyen (i) tocoferoles, que incluyen (1) dl-alfa-tocoferol, (2) alfa-tocoferol (3) delta-tocoferol, (4) gamma-tocoferol y (5) beta-tocoferol, (ii) tocotrienoles, que incluyen (1) alfa-tocotrienol, (2) beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y (4) delta-tocotrienol, (iii) curcuminoides, que incluyen (1) curcumina (es decir, diferuloimetano), (2) desmetoxicurcumina, (3) bisdemetoxicurcumina, (4) tetrahidrocurcumina, (5) hexahidrocurcumina (6) sulfato de curcumina, (7) curcumina-glucurónido, (8)

hexahidrocurcuminol y (9) ciclocurcumina, (iv) flavonoides, que incluyen (1) naringenina, (2) quercetina, (3) hesperitina, (4) luteolina, (5) catequinas (que incluyen (a) galato de epigallocatequina, (b) epigallocatequina, (c) galato de epicatequina y (d) epicatequina), (6) antocianinas (que incluyen (a) cianidina, (b) delphinidina, (c) malvidina, (d) peonidina, (e) petunidina y (f) pelargonidina), (v) fenilpropanoides, que incluyen (1) eugenol, (vi) antioxidantes sintéticos, que incluyen (1) irganox 1010, (2) irganox 1076, (3) irganox 245, (4) hidroxitolueno butilado (BHT), y (5) hidroxianisol butilado (BHA), y (b) aminas impedidas, que incluyen (i) chimassorb 944, (ii) chimassorb 119 FL, (iii) cyasorb UV 3346, (iv) tinuvin 144, (v) tinuvin 765, y (vi) tinuvin 770 DF; y (2) segundos aditivos: (a) compuestos de fósforo, que incluyen (i) fosfitos, que incluyen (1) ultranox U626, (2) hostanox PAR24, (3) irgafos 168, (4) irgafos 126 y (5) weston 619, (ii) fosfonitos, que incluyen (1) sandostab P-EPQ, (iii) fosfinas, que incluyen (1) PEPFINE, (b) alcoholes polihidroxilados, que incluyen (i) dipentaeritritol, (ii) tripentaeritritol, (iii) etoxilato de trimetilolpropano, (c) antioxidantes fenólicos, que incluyen (i) tocoferoles, que incluyen (1) dl-alfa-tocoferol, (2) alfa-tocoferol, (3) delta-tocoferol, (4) gamma-tocoferol, (5) beta-tocoferol, (ii) tocotrienoles, que incluyen (1) alfa-tocotrienol, (2) beta-tocotrienol, (3) gamma-tocotrienol, y (4) delta-tocotrienol, (iii) curcuminoides, que incluyen (1) curcumina (es decir, diferuloimetano), (2) demetoxicurcumina, (3) bisdemetoxicurcumina, (4) tetrahidrocurcumina, (5) hexahidrocurcumina, (6) sulfato de curcumina, (7) curcumina-glucurónido, (8) hexahidrocurcuminol y (9) ciclocurcumina, (iv) flavonoides, que incluyen (1) naringenina, (2) quercetina, (3) hesperitina, (4) luteolina, (5) catequinas (que incluyen (a) galato de epigallocatequina, (b) epigallocatequina, (c) galato de epicatequina y (d) epicatequina), (6) antocianinas (que incluyen (a) cianidina, (b) delphinidina, (c) malvidina, (d) peonidina, (e) petunidina, y (f) pelargonidina), (v) fenilpropanoides, que incluyen (1) eugenol, (vi) antioxidantes sintéticos, que incluyen (1) irganox 1010, (2) irganox 1076, (3) irganox 245, (5) hidroxitolueno butilado (BHT), y (6) hidroxianisol butilado (BHA), (vii) benzoquinoles, que incluyen (1) ubiquinol y (2) coenzima Q10, (d) aminas impedidas, (i) chimassorb 944, (ii) chimassorb 119 FL, (iii) cyasorb UV 3346, (iv) tinuvin 144, (v) tinuvin 765 y tinuvin 770 DF, (e) carotenoides, que incluyen (i) betacaroteno, (ii) licopeno, (iii) luteína, (iv) zeaxantina, (v) equinenona, y (iv) zeaxantina, (f) aditivos basados en aminoácido, que incluyen (i) glutatión, (ii) cisteína, (iii) tirosina, y (iv) triptófano, (g) tiosinergistas, que incluyen (i) tiodipropionato de diestearilo, (ii) irganox PS 800, (iii), irganox PS 802, y (h) otros aditivos, que incluyen (i) ascorbato, (ii) palmitato de ascorbilo, y (iii) ácido lipóico.

Una realización se refiere a un material de cojinete para un dispositivo médico que contiene por lo menos dos tipos de aditivos que producen un efecto sinérgico en la eliminación de radicales libres en un polietileno reticulado. Los aditivos antioxidantes preferidos son Vit E y curcumina. Cualquier otro antioxidante sintético o natural o aditivos sinérgicos se pueden usar en combinación para lograr tal efecto. Por ejemplo, los aditivos sinérgicos y los antioxidantes podrían incluir, pero no están limitados a, curcumina, vitamina E, alcohol polihidroxilado, fosfitos, ubiquinol-10, glutatión, ácido ascórbico, antralina, catequinas tales como galato de epigallocatequina o flavonoides.

Un antioxidante tal como Vit E o curcumina se mezcla con un correspondiente aditivo sinérgico o antioxidante y resina de UHMWPE en concentraciones conocidas. Esta mezcla se consolida por medio de técnicas convencionales tales como extrusión con pistón o moldeo por compresión. Después de la consolidación, el material se puede someter a un recocido estándar de alivio de tensiones para minimizar las tensiones residuales presentes en el material. La mezcla consolidada se expone a radiación ionizante (por ejemplo, radiación gamma o haz de electrones) en aire o en un entorno inerte para reticular el material para producir una resistencia al desgaste deseada. Debido a la presencia del antioxidante y del aditivo, puede que no sea necesario un tratamiento térmico posterior a la irradiación. Un dispositivo médico, tal como un componente de cojinete ortopédico, se podría mecanizar a continuación a partir de esta mezcla consolidada altamente reticulada y esterilizar por métodos convencionales.

Una realización alternativa podría incluir un dispositivo médico hecho de UHMWPE que está reticulado a 10 Mrad con una relación preferida de Vit E a curcumina de 1:1, pero se podría usar cualquier otra relación. La dosis de radiación preferida es de 1,5 Mrad a 30 Mrad.

Alternativamente, uno o más aditivos se mezclan con la resina y uno o más de los aditivos sinérgicos se difunden usando un procedimiento a alta temperatura en el componente consolidado después de la consolidación y antes o después de la reticulación. Por ejemplo, la curcumina se podría mezclar con la resina y consolidarla en una preforma. Después de la reticulación, la vitamina E se podría difundir en la preforma o el implante mecanizado. El procedimiento de difusión se podría efectuar a temperatura ambiente. Sin embargo, para mayores profundidades de difusión, se podrían usar temperaturas más altas hasta el punto de fusión del polímero. De este modo, por ejemplo, para el polietileno, la difusión se puede llevar a cabo a 150°C. Con el fin de minimizar la deformación de la preforma, se pueden usar temperaturas más bajas, por ejemplo 120°C. El antioxidante usado para el procedimiento de difusión puede estar en forma sólida, líquida o gaseosa. Para el antioxidante en forma sólida, el polvo finamente molido se deposita uniformemente sobre la preforma y todo el conjunto se calienta para permitir que el antioxidante se difunda. Alternativamente, el antioxidante sólido se podría disolver en un disolvente apropiado. Para la forma líquida antioxidante tal como alfa-tocoferol (vit E), la preforma se empapa en la disolución líquida a temperatura ambiente o a temperatura elevada durante de unas pocas horas a varias horas. El tiempo de remojo se puede decidir basado en la difusividad del antioxidante en el polímero y en la temperatura usada. Una mayor difusividad permitirá tiempos de difusión más cortos.

En una realización alternativa, la reticulación se consigue usando un procedimiento químico de reticulación conocido en la técnica. En tales procedimientos, uno o más aditivos/antioxidantes se podrían difundir o mezclar

simultáneamente durante la reticulación junto con el agente reticulante. Alternativamente, la reticulación química se realiza después de que se consolide la resina mezclada con antioxidante(s).

En algunas realizaciones, la resina se reticula ligeramente y a continuación se mezcla con los antioxidantes. Después de la consolidación, se vuelve a irradiar para alcanzar el nivel deseado de reticulación.

- 5 Con el uso de un solo antioxidante en UHMWPE, la concentración se debe seleccionar cuidadosamente para equilibrar tanto la resistencia al desgaste como la resistencia a la oxidación con una dosis de irradiación dada. Como se muestra en la FIG. 2a, la selección de un alto nivel de antioxidante (Punto A) inhibe la reticulación en mayor medida, lo que da como resultado una resistencia al desgaste disminuida (Punto D). Por otro lado, la mayor concentración del antioxidante proporciona una mayor resistencia a la oxidación (Punto E).
- 10 Dado que la resistencia al desgaste es una medida primaria de interés para el UHMWPE reticulado en dispositivos ortopédicos, se podría escoger usar una concentración más baja del antioxidante (Punto B), que inhibiría la reticulación en menor grado y proporcionaría una mejorada resistencia al desgaste (Punto C). Sin embargo, la menor concentración de antioxidante disponible para la estabilización a largo plazo del dispositivo da como resultado una degradada resistencia a la oxidación (Punto F).
- 15 La incorporación de un antioxidante primario con por lo menos un aditivo o antioxidante secundario en el UHMWPE puede cambiar las relaciones entre estas medidas importantes (FIG. 2b). La interacción entre los compuestos estabilizantes da como resultado una resistencia mejorada a la oxidación (Punto K) a una concentración más baja del antioxidante primario (Punto H). Debido a que la concentración de antioxidante primario es menor, la inhibición de la reticulación es menor y una dosis de irradiación dada da como resultado una mayor resistencia al desgaste (Punto I).
- 20

## Ejemplos

### Ejemplo 1

- Con referencia ahora a la FIG. 1, la Etapa 1 indica la selección de la resina polimérica o polvo a usar como material de partida basado en la aplicación y las prestaciones/propiedades requeridas. Por ejemplo, la resina polimérica
- 25 podría ser polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) GUR1050 o GUR1020, teflón, poliuretano, polieterecetona (PEEK), elastómeros termoplásticos, etc. En la etapa 2, esta resina polimérica seleccionada se combina con por lo menos dos aditivos sinérgicos mezclando en condiciones ambiente con técnicas estándar de agitación/mezcla tales como mezcladora planetaria, de cinta, de tambor, vertical, rotativa, de arado, cilíndrica o de paletas. En ciertos casos se pueden usar fracciones de bajo peso molecular del polímero para conseguir una
- 30 distribución uniforme de los aditivos antioxidantes. Las fracciones de bajo peso molecular permiten un constituyente de punto de fusión más bajo que puede permitir la difusión de antioxidante y por lo tanto una dispersión uniforme. Como ejemplo, el polietileno de fracción de menor peso molecular se puede mezclar con polietileno de ultra alto peso molecular como una resina de partida. En la Etapa 3, la mezcla se consolida en una preforma por medio de
- 35 técnicas estándar tales como moldeo por compresión, extrusión con pistón, moldeo por inyección, etc. En la Etapa 4, se efectúa un tratamiento térmico estándar para aliviar tensiones residuales generadas durante la consolidación. Por ejemplo, un tratamiento térmico típico posterior a la consolidación para el alivio de tensiones residuales implica calentar el material consolidado en un horno o un baño de líquido apropiado hasta 104°C o superior, manteniéndolo a la temperatura de remojo y enfriando lentamente el material a una velocidad menor de 6°C por hora. Alternativamente, el tratamiento térmico se puede realizar usando un horno de calentamiento de tipo de convección
- 40 que se calienta usando elementos de calentamiento resistivos. Alternativamente, se puede usar calentamiento al vacío. En la Etapa 5, se toma una decisión dependiendo del nivel de reticulación deseado en el implante final. Si el implante final no se desea que esté altamente reticulado, la Etapa 6 incluye el mecanizado del componente ortopédico deseado en la forma final. En la Etapa 7, el implante se esteriliza mediante radiación gamma con la dosis estándar de 2,5 a 4,0 Mrad (25 a 40 kGy). Si se pretende que el implante final esté altamente reticulado, la Etapa 8
- 45 describe la irradiación de una preforma en aire por radiación gamma o haz de electrones en aire con dosis que varían de 5 a 20 Mrad (50 a 200 kGy). En la etapa 9, el implante final se mecaniza a partir del material de preforma altamente reticulado. En la Etapa 10, se toma una decisión en cuanto al método de esterilización deseado para el implante altamente reticulado. En la etapa 11, el implante se esteriliza mediante esterilización con gas sin radiación. En la Etapa 12, el implante final se esteriliza mediante radiación gamma con el intervalo de dosis estándar de 2,5 a
- 50 4,0 Mrad (25 a 40 kGy).

- Con referencia adicional al Ejemplo 1, y de una manera no limitante, en una realización el implante se puede usar como material de cojinete para la artroplastia de cadera; en una realización el implante se puede usar como material de cojinete para artroplastia de rodilla; en una realización el implante se puede usar como un material de cojinete para la artroplastia espinal; y en una realización se puede usar como un material de cojinete para artroplastia de
- 55 hombro.

### Ejemplo 2

Se combinó la resina de UHMWPE GUR1020 pura con lo siguiente:

Material A - dl-alfa-tocoferol (vitamina E o Vit E) a una concentración nominal de 500 ppm (0,05% en peso),

Material B - Curcumina purificada, o diferuloimetano (97,7% por HPLC), a una concentración nominal de 500 ppm (0,05% en peso),

5 Material C - dl-alfa-tocoferol y curcumina purificada a concentraciones nominales de 250 ppm (0,025% en peso) cada una.

Se debe observar que el dl-alfa-tocoferol, también conocido como all-rac-alfa-tocoferol, se refiere a la vitamina E sintética que es una mezcla completamente racémica de cantidades aproximadamente iguales de los ocho posibles estereoisómeros (es decir, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol). Estos materiales se consolidaron a continuación mediante moldeo por compresión, se recoció para aliviar las tensiones residuales, y subsecuentemente se irradiaron con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy). Después de la irradiación, no se realizaron tratamientos térmicos.

También se evaluaron dos materiales de control. El UHMWPE GUR1020 puro se consolidó, recoció para aliviar las tensiones residuales y se mantuvo en la condición no irradiada (Material D - virgen). Además, se consolidó el UHMWPE GUR1020 puro, se recoció para aliviar las tensiones residuales, se irradió con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy) y se refundió para estabilizar el material altamente reticulado (Material E - 10-XLPE).

Para evaluar las resistencias a la oxidación de estos materiales, se efectuaron experimentos de tiempo de inducción a la oxidación (OIT) con un calorímetro diferencial de barrido (DSC) Netzsch 204 F1 Phoenix (Huntersville, N.C.) de una manera similar a la descrita en la ASTM D3895-07. Las muestras de tipo de placa se retiraron del interior de los materiales, se pesaron hasta una resolución de 0,01 mg y variaban en masa de 9 a 11 mg. Cada muestra se rizó en un crisol de aluminio, y se perforó un orificio en la tapa para permitir el flujo de gas. Como muestra de referencia se usó un crisol de aluminio vacío con un orificio en la tapa. Se evaluaron tres muestras por material (n= 3).

Se han utilizado experimentos de OIT para evaluar rápidamente la estabilidad oxidativa de diversos polímeros incluyendo un número limitado de estudios con UHMWPE. Como se muestra en la FIG. 3a, se inició cada experimento de OIT con un segmento isotérmico a 30°C durante 10 minutos con un caudal de nitrógeno de 50 ml/min. Esta etapa se utilizó para purgar el oxígeno de la cámara y el crisol de aluminio que sostiene la muestra para evitar la oxidación durante el calentamiento. El horno y la muestra se calentaron a continuación a 20°C/min hasta la temperatura constante (T), que era 190°C en este experimento, y se mantuvieron durante 10 minutos para permitir que la muestra y el horno alcanzaran el equilibrio (FIG. 3a). En el tiempo t<sub>1</sub>, se detuvo el flujo de nitrógeno gaseoso y se inició inmediatamente un flujo de oxígeno a 50 ml/min. La temperatura del horno y la muestra se mantuvieron a T hasta que se observó una reacción exotérmica (FIG. 3b), lo que significa la aparición de oxidación en la muestra. Se determinó que el tiempo de inicio extrapolado de esta exoterma era t<sub>2</sub>, y el OIT(τ) se calculó como la diferencia entre t<sub>1</sub> y t<sub>2</sub>. El tiempo de inducción observado para los polímeros estabilizados con aditivos ha sido tradicionalmente interpretado como el consumo gradual del estabilizador, que va seguido por una reacción de oxidación exotérmica que es medible en el DSC (FIG. 3b). Como resultado, un mayor tiempo de inducción a la oxidación indica una mayor resistencia a la oxidación.

En este experimento, los materiales de control estándar exhibían tiempos de inducción a la oxidación de cero, lo que significa que se oxidaron inmediatamente tras la introducción del flujo de oxígeno a esta temperatura constante (FIG. 4). Por el contrario, se encontró que la mezcla altamente reticulada con 500 ppm de Vit E (Material A) exhibía un OIT de 3 minutos, y la mezcla altamente reticulada con 500 ppm de curcumina (Material B) tenía un OIT de 10 minutos (FIG. 4). Basado en la regla de las mezclas (Ecuación 5) y la relación lineal entre la concentración de antioxidante y el tiempo de inducción que se conoce en la técnica, se esperaba un OIT de aproximadamente 6,5 minutos para una mezcla 1:1 de Vit E y curcumina (Material C).

$$45 \quad \text{OIT}_{\text{Mix}} = 0,5 (\text{OIT}_a + \text{OIT}_b) \quad (5)$$

en la que:

OIT<sub>Mix</sub> es el OIT para la mezcla,

OIT<sub>a</sub> es el OIT para la substancia a en UHMWPE, y

OIT<sub>b</sub> es el OIT para la substancia b en UHMWPE.

50 Sin embargo, los inventores han descubierto que la mezcla con Vit E y curcumina (Material C) dio como resultado un OIT de 9 minutos (FIG. 4), que es 38% más alto de lo que se podría esperar, basado en la Ecuación 5.

Las propiedades mecánicas de estos materiales se evaluaron mediante ensayos de tracción uniaxial y de impacto Izod. Se realizaron ensayos de tracción uniaxial según la ASTM D638-03. En estos ensayos, se ensayaron muestras de Tipo IV con grosores de 3,0 mm a 5,08 mm hasta el fallo. Se derivan múltiples mediadas de este ensayo. El

5 límite de elasticidad (YS) del material se define como la transición de la deformación elástica a la plástica y se determina generalmente que es la tensión cerca del extremo de la región elástica lineal. La resistencia a la rotura por tracción (UTS) es la tensión más alta experimentada por la muestra durante el ensayo, y el alargamiento en la rotura (EL) es el cambio porcentual en la longitud de la muestra en el momento de la fractura. El ensayo de impacto Izod se realizó según la ASTM F648-07. En este ensayo, una muestra estándar de UHMWPE con dos muescas afiladas se rompe por un péndulo oscilante. La cantidad de energía requerida para romper la muestra es la resistencia al impacto Izod. Por lo tanto, una muestra que requiere más energía para romperse tiene mayor tenacidad y una mayor resistencia al impacto Izod.

10 Típicamente, la resistencia a la rotura por tracción (UTS) de UHMWPE disminuye al incrementar la densidad de reticulación. Basado en esta correlación común, la UTS reducida del material C (Tabla 1) con relación a los Materiales A y B sugiere que se han producido mayores niveles de reticulación en el Material C.

Tabla 1

Material	Límite de elasticidad (MPa)	Resistencia a la rotura por tracción (MPa)	Alargamiento en la rotura (%)	Resistencia al impacto Izod (kJ/m <sup>2</sup> )
500 ppm de Vit E, 10 Mrad (Material A)	23,7 ± 0,3	46,6 ± 2,1	280 ± 8	67 ± 1
500 ppm de curcumina, 10 Mrad (Material B)	23,5 ± 0,3	44,4 ± 3,4	264 ± 13	65 ± 2
250 ppm de Vit E + 250 ppm de curcumina, 10 Mrad (Material C)	23,3 ± 0,4	42,8 ± 3,9	255 ± 20	66 ± 1
300 ppm de Vit E + 300 ppm de DPE, 10 Mrad (Material F)	23,7 ± 0,7	38,2 ± 4,1	234 ± 22	69 ± 2
300 ppm de curcumina + 300 ppm de DPE, 10 Mrad (Material G)	23,7 ± 0,1	40,9 ± 2,3	232 ± 10	63 ± 2

15 En base a estos resultados, es evidente que la adición de la curcumina a la mezcla Vit E/UHMWPE mejora la resistencia a la oxidación del material, permitiendo la reducción del contenido de Vit E. Como resultado, la dosis de irradiación necesaria para obtener una determinada densidad de reticulación y resistencia al desgaste en el material C podría disminuir y dar lugar a mejoras adicionales en la resistencia a la oxidación. Alternativamente, la dosis de irradiación se podría mantener a 10 Mrad y dar como resultado tanto resistencia al desgaste como resistencia a la oxidación mejoradas en comparación con el Material A.

20 Ejemplo 3

La resina de UHMWPE GUR1020 pura se mezcló con lo siguiente:

Material A - dl-alfa-tocoferol (vitamina E o Vit E) a una concentración nominal de 500 ppm (0,05% en peso),

Material F - dl-alfa-tocoferol y dipentaeritritol (DPE), un alcohol polihidroxilado no antioxidante, a concentraciones nominales de 300 ppm (0,03% en peso) cada uno.

25 Estos materiales se consolidaron a continuación mediante moldeo por compresión, se recoció para aliviar las tensiones residuales, y subsecuentemente se irradiaron con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy). Después de la irradiación, no se realizaron tratamientos térmicos.

30 De nuevo, se evaluaron dos materiales de control. El UHMWPE GUR1020 puro se consolidó, se recoció para aliviar las tensiones residuales y se mantuvo en la condición no irradiada (Material D - virgen). Además, se consolidó UHMWPE GUR1020 puro, se recoció para aliviar las tensiones residuales, se irradió con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy) y refundió para estabilizar el material altamente reticulado (Material E - 10-XLPE). Como en el Ejemplo 2, las resistencias a la oxidación de estos materiales se evaluaron por medio de experimentos de OIT a temperaturas constantes de 190°C.

Los materiales de control estándar se oxidaron inmediatamente al iniciarse el flujo de oxígeno a 190°C (FIG. 5), lo que da como resultado un OIT de cero. El UHMWPE mezclado con 500 ppm de Vit E (Material A) dio como resultado un OIT de 3 minutos (FIG. 5). La adición de 300 ppm de DPE a una mezcla de UHMWPE con sólo 300 ppm de Vit E (Material F) dio como resultado un OIT de 8 minutos, lo que representa un incremento de 166%. De este modo, la adición del segundo aditivo, DPE, con la Vit E, mejoró la resistencia a la oxidación permitiendo que la concentración de Vit E disminuyera en un 40%, lo que dará como resultado una eficiencia de reticulación mejorada. Esta resistencia a la oxidación mejorada se produce a pesar del hecho de que no se conoce que el DPE sea un antioxidante y, por lo tanto, en teoría, exhibiría un OIT de cero si se combinara con UHMWPE solo. La reducida resistencia a la rotura por tracción (UTS) del material F con relación al material A sugiere mayores niveles de reticulación en el material F (Tabla 1). Como resultado, la dosis de irradiación necesaria para obtener una determinada densidad de reticulación y resistencia al desgaste podría disminuir, lo que también dará como resultado una mejorada resistencia a la oxidación y propiedades mecánicas, particularmente ductilidad y tenacidad, con relación al Material A.

Alternativamente, se podría reducir aún más la concentración de Vit E en la mezcla Vit E/DPE para proporcionar una mejorada resistencia al desgaste en combinación con una resistencia a la oxidación equivalente al material A.

#### Ejemplo 4

La resina de UHMWPE GUR1020 puro se mezcló con lo siguiente.

Material B - Curcumina purificada, o diferuloimetano (97,7% por HPLC), a una concentración nominal de 500 ppm (0,05% en peso),

Material G - Curcumina purificada, o diferuloimetano (97,7% por HPLC), y dipentaeritritol (DPE), un alcohol polihidroxilado no antioxidante, a concentraciones nominales de 300 ppm (0,03% en peso) cada uno.

Estos materiales se consolidaron a continuación mediante moldeo por compresión, se recocieron para aliviar las tensiones residuales, y posteriormente se irradiaron con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy). Después de la irradiación, no se realizaron tratamientos térmicos.

De nuevo, se evaluaron también dos materiales de control. El UHMWPE GUR1020 puro se consolidó, se recoció para aliviar las tensiones residuales y se mantuvo en la condición no irradiada (Material D - virgen). Además, el UHMWPE GUR1020 puro se consolidó, se recoció para aliviar las tensiones residuales, se irradió con rayos gamma con una dosis nominal de 10 Mrad (100 kGy) y se refundió para estabilizar el material altamente reticulado (Material E - 10-XLPE). Como en el Ejemplo 2, las resistencias a la oxidación de estos materiales se evaluaron por medio de experimentos de OIT a temperaturas constantes de 190°C.

Los materiales de control estándar se oxidaron inmediatamente después del inicio del flujo de oxígeno a 190°C (FIG. 6), lo que da como resultado un OIT de cero. El material B exhibió un OIT de 10 minutos (FIG. 6). La adición de 300 ppm de DPE a una mezcla de UHMWPE con sólo 300 ppm de curcumina (Material G) dio como resultado una resistencia a la oxidación que es aproximadamente equivalente a la del Material B. Esta resistencia a la oxidación mejorada se produce a pesar del hecho de que no se conoce que el DPE sea un antioxidante y, por lo tanto, en teoría exhibiría un OIT de cero si se combinara con UHMWPE solo. La disminución de la UTS para el material G (Tabla 1) sugiere que se obtuvo un mayor grado de reticulación, lo que daría como resultado una mejorada resistencia al desgaste. Alternativamente, se podría irradiar el material G con una menor dosis de radiación gamma para conseguir una resistencia al desgaste equivalente, similar UTS y mejorada resistencia a la oxidación con respecto al Material B.

Como se podrían hacer varias modificaciones en las realizaciones ejemplares, como se describe anteriormente con referencia a las ilustraciones correspondientes, sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que todo el material contenido en la descripción anterior y mostrado en los dibujos adjuntos se interprete como ilustrativo en lugar de limitante. Aunque la mayoría de los ejemplos descritos aquí están relacionados con UHMWPE, se podría usar cualquier otro polímero. De este modo, la amplitud y el alcance de la presente invención no deben estar limitados por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas anteriormente, sino que se deben definir únicamente según las siguientes reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

#### Referencias

Con excepción de la solicitud de prioridad (Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/175.308, presentada el 4 de mayo de 2009, a la que esta solicitud reivindica prioridad, las patentes, solicitudes de patente y las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas de los niveles de experiencia de los de experiencia media en la técnica a la que pertenece la invención. También se pretende que ilustren de una manera estrictamente no limitante lo que era conocido en el momento de la invención por los de experiencia media en la técnica a la que pertenece la invención. No se pretende limitar la invención descrita aquí de ninguna manera.

[1] L. Costa and P. Bracco, "Mechanisms of crosslinking, oxidative degradation and stabilization of UHMWPE," in UHMWPE Biomaterials Handbook, S. M. Kurtz, Ed., Burlington, MA: Elsevier, 2009.

[2] F.W. Shen, H.A. McKellop, and R. Salovey, "Irradiation of chemically crosslinked ultrahigh molecular weight polyethylene," J Polym Sci B, 1996; 34:1063-1077.

[3] M. Nakris, A. Tzur, A. Vaxman, H.G. Fritz, "Some properties of silane-grafted moisture-crosslinked polyethylene," Polym Eng Sci, 1985; 25(13):857-862.

5 [4] S. Al-Malaika and S. Issenhuth, "Processing effects on antioxidant transformation and solutions to the problem of antioxidant migration," in Polymer Durability: degradation, stabilization, and lifetime prediction, R.L. Clough, N.C. Billingham and K.T. Gillen, Eds., Washington D.C.: American Chemical Society, 1996.

[5] F. Gugumus, "Possibilities and limits of synergism with light stabilizers in polyolefins 1. HALS in polyolefins," Polym Degrad Stabil, 2002; 75(2):295-308.

10 Como se podrían hacer varias modificaciones de las realizaciones ejemplares, como se describe anteriormente con referencia a las correspondientes ilustraciones, sin apartarse del alcance de la invención, se desea que todo el material contenido en la descripción precedente y mostrado en los dibujos adjuntos se interpretará como ilustrativo en lugar de limitante.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar UHMWPE reticulado resistente a la oxidación para uso en prótesis médicas que comprende las etapas de: (i) obtener resina de UHMWPE; (ii) combinar la resina de UHMWPE tanto con una primera cantidad de un primer aditivo como con una segunda cantidad de un segundo aditivo, en el que el primer y segundo aditivo son aditivos diferentes; (iii) consolidar el UHMWPE que se ha combinado con el primer y segundo aditivo; y (iv) reticular el UHMWPE consolidado para crear UHMWPE resistente a la oxidación, en el que el primer y segundo aditivo incrementan sinérgicamente la resistencia a la oxidación del UHMWPE reticulado y adicionalmente en el que el primer aditivo se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes fenólicos y aminas impedidas, y el segundo aditivo se selecciona del grupo que consiste en aditivos de fósforo, alcoholes polihidroxilados, antioxidantes fenólicos, aminas impedidas, carotenoides, aditivos basados en aminoácido, tiosinérgicos, y antioxidantes ácidos.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la resina de UHMWPE obtenida en la etapa (1) se ha reticulado antes de la etapas subsecuentes, que incluyen la reticulación en la etapa (iv).
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reticulación se selecciona del grupo que consiste en reticulación por irradiación y reticulación química.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reticulación es reticulación por irradiación.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad del primer aditivo que se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) es de 50 ppm a 5.000 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y en el que la cantidad del segundo aditivo que se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) es de 50 ppm a 5.000 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad del primer aditivo que se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) es de 0,005% a 0,5%, basado en la cantidad relativa del UHMWPE, y en el que la cantidad del segundo aditivo que se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) es de 0,005% a alrededor de 0,5%, basado en la cantidad relativa del UHMWPE.
7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la dosis de la reticulación es de 1,5 Mrad a 30 Mrad.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la etapa de mecanizar el UHMWPE combinado, consolidado y reticulado en forma de un componente de cojinete para una prótesis médica.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que las densidades de reticulación del componente de cojinete de UHMWPE combinado, consolidado, reticulado y mecanizado son de  $0,03 \text{ mol/dm}^3$  a  $0,50 \text{ mol/dm}^3$ .
10. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en el que los antioxidantes fenólicos del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides y antioxidantes fenólicos sintéticos; los aditivos de fósforo del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en fosfitos, fosfonitos y fosfinas; los alcoholes polihidroxilados del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dipentaeritritol, tripentaeritritol y etoxilato de trimetilolpropano; los antioxidantes fenólicos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides, antioxidantes sintéticos y benzoquinoides; los carotenoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en betacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, equinenona y zeaxantina; los aditivos basados en aminoácido del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en glutatión, cisteína, tirosina y triptófano; y los antioxidantes ácidos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, ascorbato y ácido lipico.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que los tocoferoles del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dl-alfa-tocoferol, alfa-tocoferol, delta-tocoferol, gamma-tocoferol y beta-tocoferol; los tocotrienoles del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol; los curcuminoides del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, sulfato de curcumina, curcumina-glucurónido, hexahidrocurcumina y ciclocurcumina; los flavonoides del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en naringenina, quercetina, hesperitina, luteolina, catequinas, antocianinas; el fenilpropanoide del primer aditivo es eugenol; los tocoferoles del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dl-alfa-tocoferol, alfa-tocoferol, delta-tocoferol, gamma-tocoferol y beta-tocoferol; los tocotrienoles del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol y delta-tocotrienol; los curcuminoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, sulfato de curcumina, curcumina-glucurónido, hexahidrocurcumina, y ciclocurcumina; los flavonoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en naringenina, quercetina, hesperitina, luteolina, catequinas y antocianinas; y el benzoquinol del segundo aditivo se selecciona del grupo que consiste en ubiquinol y coenzima Q10.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que las catequinas del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina y epicatequina; las

antocianinas del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina y pelargonidina; las catequinas del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en galato de epigallocatequina, epigallocatequina, galato de epicatequina y epicatequina; y las antocianinas del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en cianidina, delphinidina, malvidina, peonidina, petunidina y pelargonidina.

- 5 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer aditivo es un antioxidante fenólico y el segundo aditivo es un curcuminóide.
14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es curcumina.
- 10 15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el primer aditivo dl-alfa-tocoferol se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 250 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; el segundo aditivo curcumina se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 250 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; y la reticulación en la etapa (iv) es por irradiación con una dosis de 10 Mrad.
16. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es dipentaeritritol.
- 15 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el primer aditivo dl-alfa-tocoferol se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 300 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; el segundo aditivo curcumina se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 300 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; y la reticulación en la etapa (iv) es por irradiación con una dosis de 10 Mrad.
- 20 18. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer aditivo es curcumina y el segundo aditivo es dipentaeritritol.
19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el primer aditivo curcumina se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 300 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; el segundo aditivo dipentaeritritol se combina con el UHMWPE en la etapa (ii) a 300 ppm, basado en la cantidad relativa del UHMWPE; y la reticulación en la etapa (iv) es por irradiación con una dosis de 10 Mrad.
- 25 20. Una prótesis médica que comprende un componente de cojinete que comprende UHMWPE reticulado fabricado por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- 30 21. La prótesis médica de la reivindicación 20, en la que los antioxidantes fenólicos del primer aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides y antioxidantes fenólicos sintéticos; los aditivos de fósforo del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en fosfitos, fosfonitos y fosfinas; los alcoholes polihidroxilados del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en dipentaeritritol, tripentaeritritol y etoxilato de trimetilolpropano; los antioxidantes fenólicos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en tocoferoles, tocotrienoles, curcuminoides, flavonoides, fenilpropanoides, antioxidantes sintéticos y benzoquinoides; los carotenoides del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en betacaroteno, licopeno, luteína, zeaxantina, equinenona y zeaxantina; los aditivos basados en aminoácidos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en glutatión, cisteína, tirosina y triptófano; y los antioxidantes ácidos del segundo aditivo se seleccionan del grupo que consiste en palmitato de ascorbilo, ascorbato y ácido lipoico.
- 35 22. La prótesis médica de la reivindicación 20, en la que la prótesis médica es una prótesis de articulación.
- 40 23. La prótesis médica de la reivindicación 22, en la que la prótesis médica es una prótesis de articulación de cadera o rodilla.
24. La prótesis médica de la reivindicación 20, en la que en el procedimiento de fabricar el cojinete, el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es curcumina.
25. La prótesis médica de la reivindicación 20, en la que en el procedimiento de fabricar el cojinete, el primer aditivo es dl-alfa-tocoferol y el segundo aditivo es dipentaeritritol.
- 45 26. La prótesis médica de la reivindicación 20, en la que en el procedimiento de fabricar el cojinete, el primer aditivo es curcumina y el segundo aditivo es dipentaeritritol.

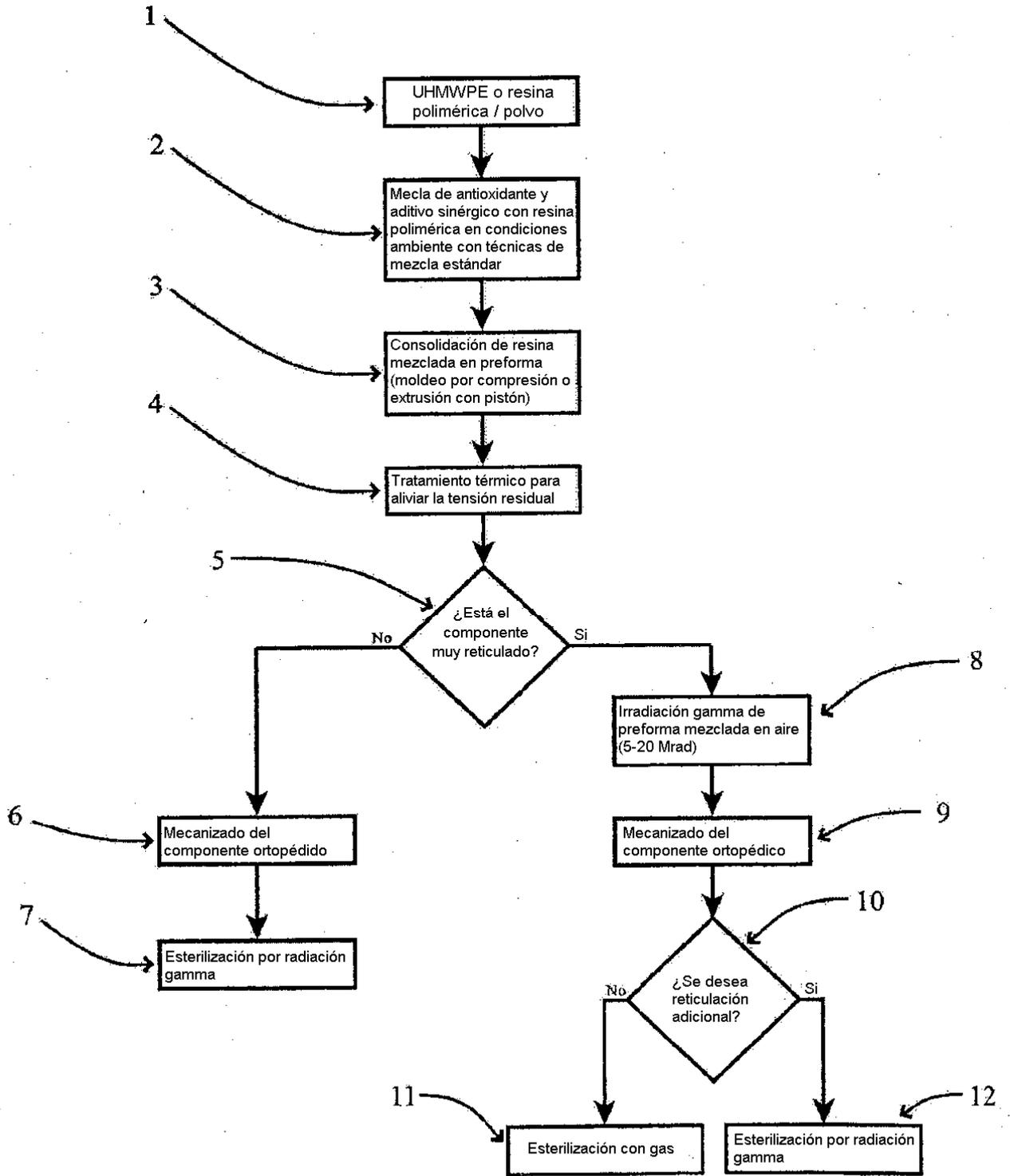


FIG. 1

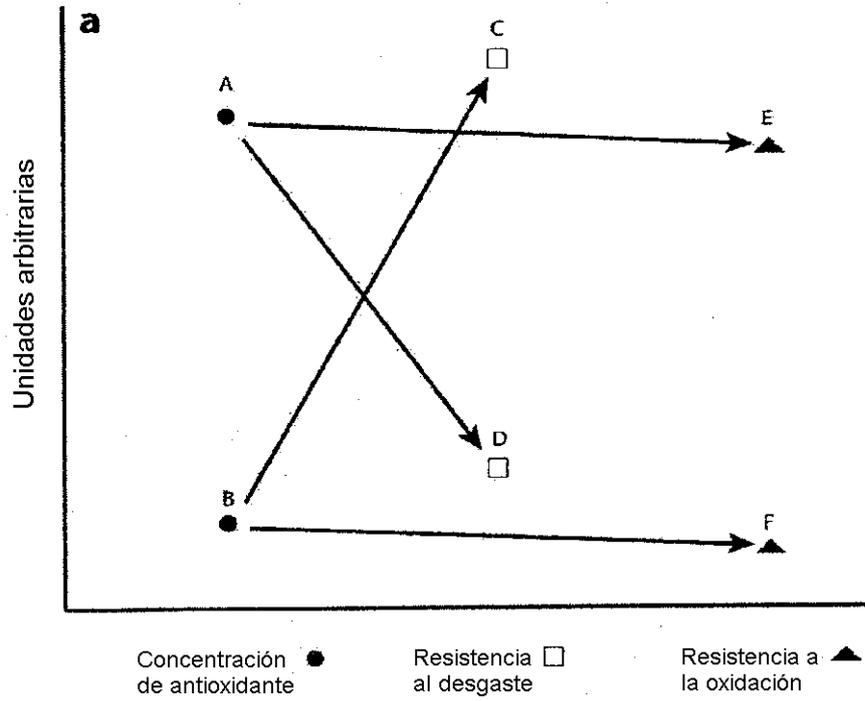


FIG. 2 a

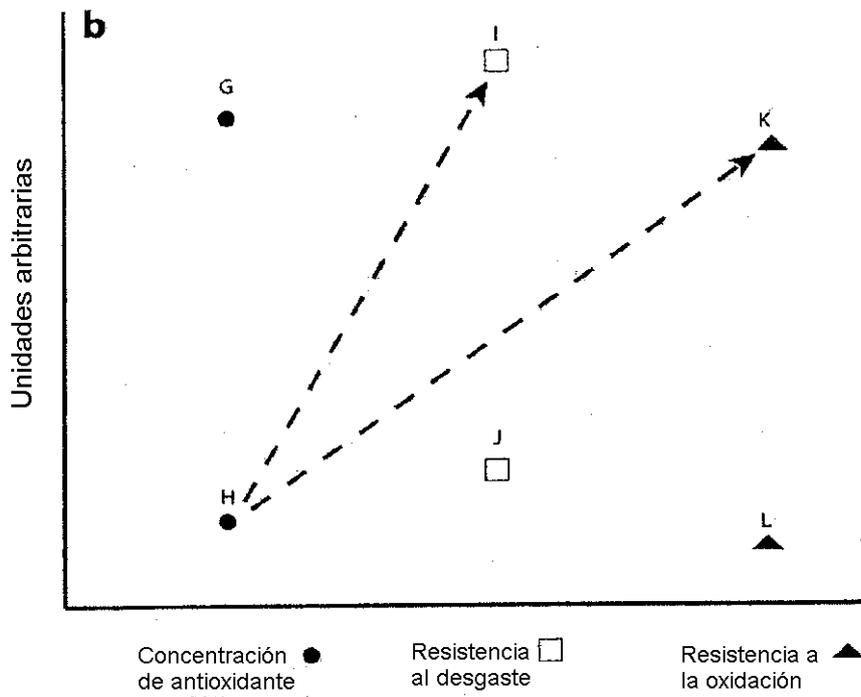
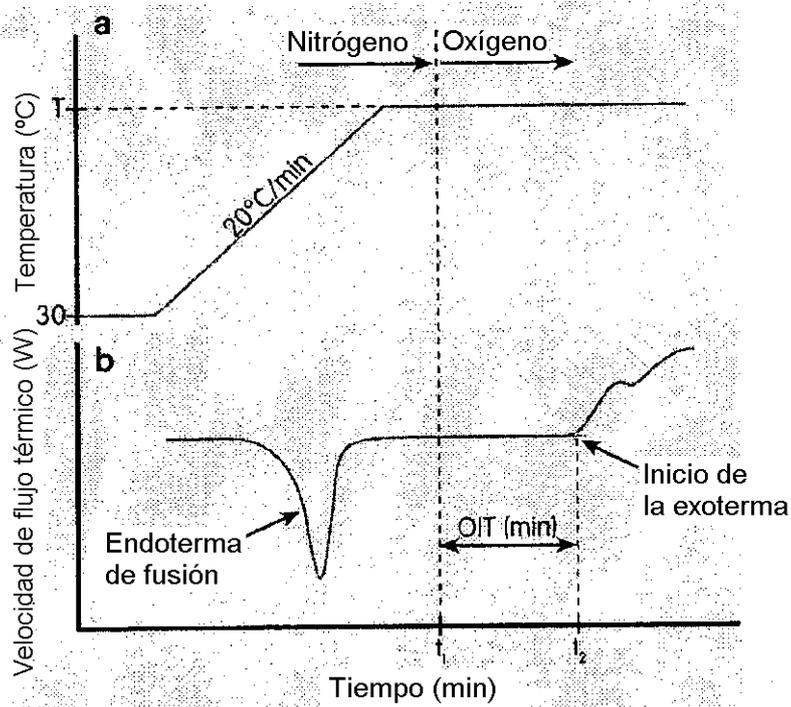


FIG. 2 b



FIGS. 3 a and 3 b

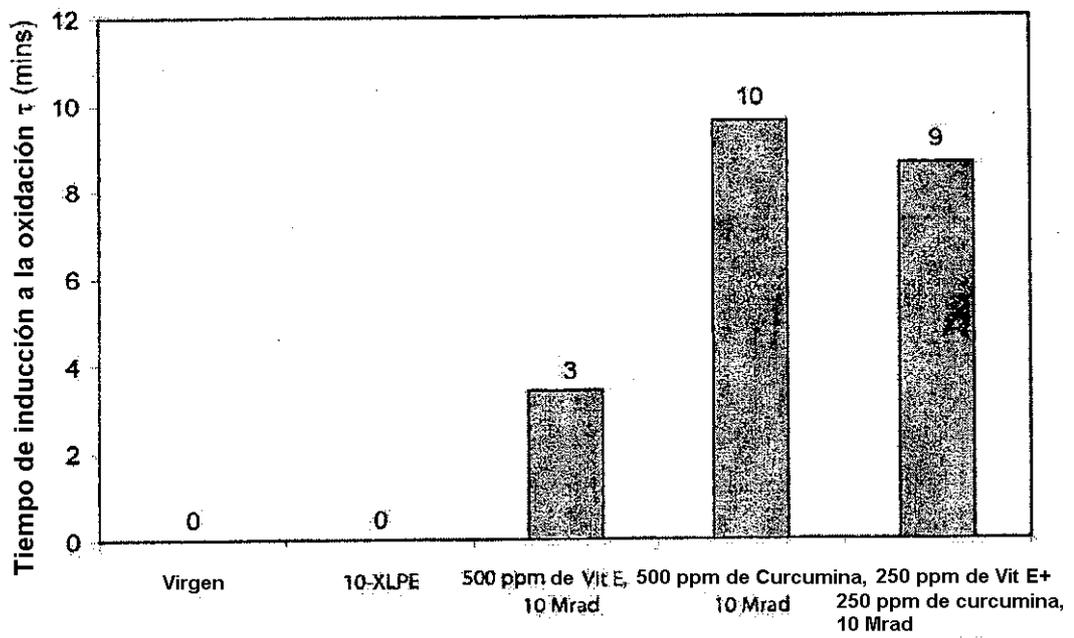


FIG. 4

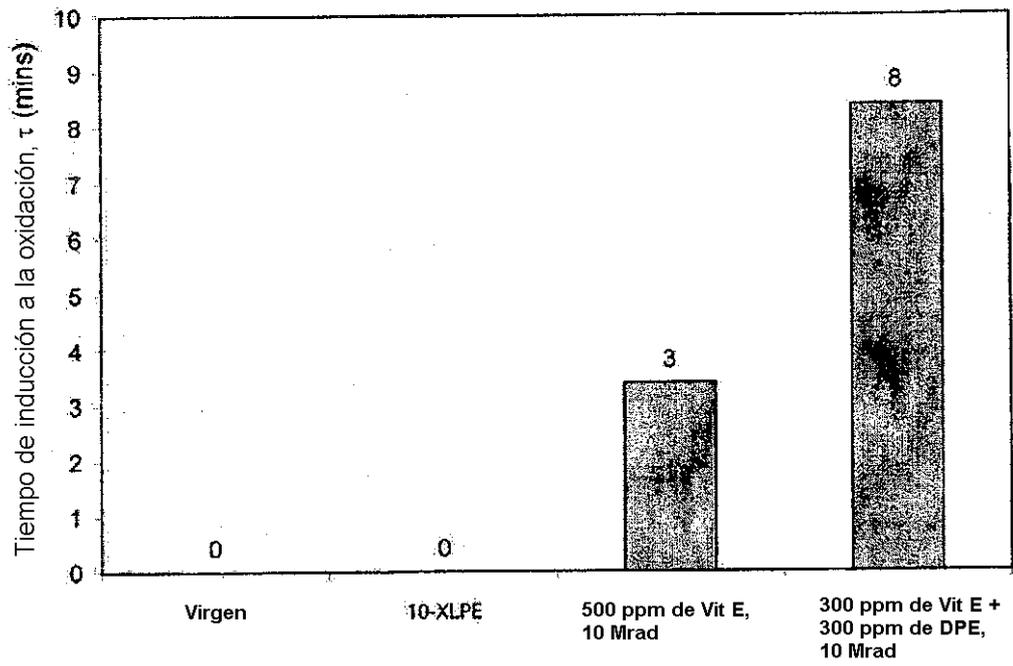


FIG. 5

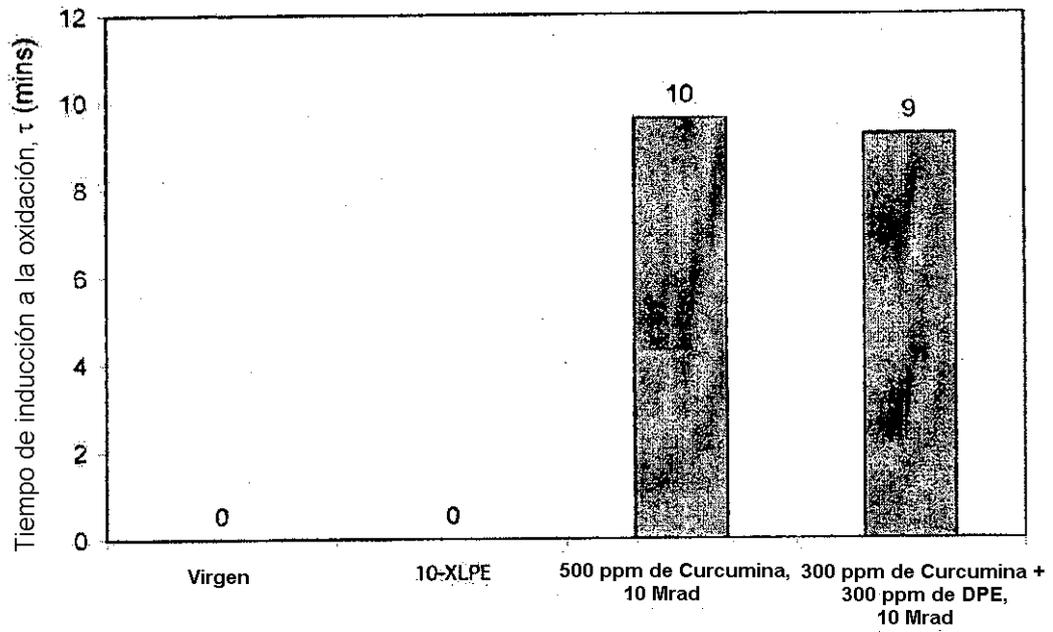


FIG. 6