

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 102**

51 Int. Cl.:

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008** **E 12154330 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018** **EP 2486948**

54 Título: **Un polietileno reticulado de peso molecular ultra alto estabilizado con antioxidantes para aplicaciones en dispositivos médicos**

30 Prioridad:

10.04.2007 US 922738 P

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

05.04.2018

73 Titular/es:

**ZIMMER, INC. (100.0%)
1800 W. Center Street
Warsaw, Indiana 46580, US**

72 Inventor/es:

**PLETCHER, DIRK;
BRINKERHUFF, HALLIE, E.;
SCHNEIDER, WERNER;
GSELL, RAY;
ROWE, TONI;
RUFNER, ALICIA y
KNIGHT, JOHN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 662 102 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

Un polietileno reticulado de peso molecular ultra alto estabilizado con antioxidantes para aplicaciones en dispositivos médicos

5

Antecedentes

1. Campo de la invención

10

La presente invención se refiere a polietileno reticulado de peso molecular ultra alto y, particularmente, a un polietileno reticulado de peso molecular ultra alto estabilizado con antioxidantes.

2. Descripción de la técnica relacionada

15

El polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE) se utiliza habitualmente en aplicaciones de dispositivos médicos. Para alterar beneficiosamente las propiedades del material de UHMWPE y disminuir su índice de desgaste, el UHMWPE se puede reticular. Por ejemplo, el UHMWPE puede someterse a irradiación con un haz de electrones, irradiación gamma, o irradiación con rayos X, lo que provoca escisiones de cadena de las moléculas individuales de polietileno, así como la rotura de enlaces C-H para formar radicales libres en las cadenas poliméricas. Aunque los radicales libres en cadenas poliméricas adyacentes pueden unirse entre sí para formar el UHMWPE reticulado, algunos radicales libres pueden permanecer en el UHMWPE tras la irradiación, los que podrían combinarse potencialmente con oxígeno, produciendo la oxidación del UHMWPE.

20

25

La oxidación afecta perjudicialmente las propiedades del material de UHMWPE y también puede aumentar su índice de desgaste. Para ayudar a eliminar los radicales libres que se forman durante la irradiación y que pueden continuar existiendo en lo sucesivo, el UHMWPE se puede hibridar en fusión mediante calentamiento del UHMWPE reticulado a una temperatura por encima de su punto de fusión. Al aumentar la temperatura del UHMWPE por encima de su punto de fusión aumenta significativamente la movilidad de las moléculas individuales de polietileno, lo que facilita la reticulación adicional de las moléculas de polietileno y la desactivación de los radicales libres.

30

WO 2007/019874 describe una mezcla de polietileno reticulado de peso molecular ultra alto estabilizado con vitamina E. WO 2004/101009 y Parth y otros en el Journal of Materials Science: Materials in Medicine 13(2002) págs. 917-921 describen UHMWPE reticulado para ser estabilizado con alfa-tocoferol. WO 2004/064618 y WO 2006/041969 también se relacionan con el UHMWPE supuestamente resistente a la oxidación.

35

Aunque la hibridación por fusión de UHMWPE reticulado irradiado ayuda a eliminar radicales libres y reduce el potencial para la posterior oxidación del UHMWPE, la hibridación por fusión podría reducir potencialmente otras propiedades mecánicas del UHMWPE.

40

Resumen

45

La presente invención se refiere a un UHMWPE reticulado y, particularmente, a un UHMWPE reticulado estabilizado con antioxidante como se define en la reivindicación 1. El antioxidante se combina con el UHMWPE antes de someter el UHMWPE a irradiación reticulante. En una modalidad ilustrativa, el antioxidante es tocoferol. Una vez que el antioxidante se combina con el UHMWPE, la mezcla resultante puede conformarse en bloques, barras, y/o incorporarse, por ejemplo, a un sustrato, tal como un metal, por ejemplo. El producto resultante puede someterse después a irradiación reticulante. La mezcla de UHMWPE se precalienta antes de someterla a irradiación reticulante. Una vez irradiado, el producto mezclado con UHMWPE se puede mecanizar, embalar, y esterilizar de acuerdo con las técnicas convencionales.

50

55

En una modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE/antioxidante formada puede someterse a múltiples pases de irradiación reticulante. Al irradiar la mezcla en múltiples pases disminuye la dosis máxima de radiación recibida por la mezcla de UHMWPE en un momento cualquiera. Como resultado, la temperatura máxima de la mezcla de UHMWPE alcanzada durante la irradiación disminuye de manera correspondiente. Esto permite que el UHMWPE mantenga un nivel más elevado de propiedades mecánicas deseables y evita una fusión sustancial del UHMWPE. En una modalidad ilustrativa, el UHMWPE se enfría después de cada pase individual de irradiación reticulante. Al permitir que la mezcla de UHMWPE se enfríe, la temperatura en el momento de la irradiación posterior es lo suficientemente elevada para estimular la movilidad de las moléculas individuales de polietileno; pero es también lo suficientemente baja de manera que es improbable que el aumento de temperatura experimentado durante la irradiación altere sustancialmente cualquier propiedad deseada del material de la mezcla de UHMWPE.

60

65

Ventajosamente, mediante la incorporación de un antioxidante, tal como tocoferol, en el UHMWPE antes de someter el mismo a la irradiación reticulante, el UHMWPE puede estabilizarse sin necesidad de un recocido fusión posterior a la irradiación o cualquier otro tratamiento posterior a la irradiación para inactivar los radicales libres. Específicamente, un antioxidante, tal como tocoferol, actúa como un secuestrante de radicales libres y, en particular, actúa como un donante de electrones para estabilizar los radicales libres. Aunque el propio tocoferol se convierte en un radical libre, el tocoferol

es un radical libre estable sustancialmente no reactivo. Además, debido al nivel de oxidación sustancialmente reducido que se produce usando una mezcla de UHMWPE/antioxidante, se reduce la cantidad de material oxidado que debe eliminarse para formar un componente médico final implantable. Como resultado, el tamaño de la materia prima sometida a irradiación puede tener una dimensión más pequeña, por lo que es más fácil de manejar y más fácil de fabricar en componentes médicos finales.

Además, al someter la mezcla de UHMWPE/antioxidante a múltiples pases de irradiación, la mezcla de UHMWPE se puede incorporar íntegramente a un sustrato antes de la irradiación. Específicamente, como resultado de separar la dosis de radiación total en una pluralidad de pases individuales, la temperatura de la mezcla de UHMWPE y de la interfase UHMWPE/sustrato permanece lo suficientemente baja de manera que se evita sustancialmente la separación de la mezcla de UHMWPE y el sustrato. Además, incluso después de la irradiación, algo del antioxidante permanece sin reaccionar dentro de la mezcla de UHMWPE, que puede seguir desactivando los radicales libres a lo largo del tiempo de vida del componente médico. De esta manera, incluso después que se implanta el componente médico, el antioxidante puede continuar desactivando los radicales libres y reducir adicionalmente la probabilidad de oxidación adicional.

En una forma de esta, la presente invención proporciona un método para procesar UHMWPE para uso en aplicaciones médicas, el método incluye las etapas de: combinar el UHMWPE con un antioxidante para formar una mezcla que tiene 0,01 a 3,0 por ciento en peso del antioxidante, el UHMWPE tiene un punto de fusión; procesar la mezcla para consolidarla, la mezcla consolidada tiene un punto de fusión; precalentar la mezcla consolidada hasta una temperatura de precalentamiento por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada; e irradiar la mezcla consolidada manteniendo a la vez la mezcla consolidada a una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada, como se define en la reivindicación 7.

En otra de sus formas, la presente invención proporciona una mezcla de UHMWPE reticulado como se define en la reivindicación 1 para usar en implantes médicos preparada mediante un proceso que incluye las etapas de: combinar UHMWPE con un antioxidante para formar una mezcla que tiene 0,1 a 3,0 por ciento en peso de antioxidante; procesar la mezcla para consolidar la mezcla, la mezcla consolidada tiene un punto de fusión; precalentar la mezcla consolidada a una temperatura de precalentamiento por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada; e irradiar la mezcla consolidada con una dosis total de irradiación de al menos 100 kGy manteniendo a la vez la mezcla consolidada a una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada.

Breve descripción de los dibujos

Lo anteriormente mencionado y otras características y ventajas de esta invención, y la manera de alcanzarlas, resultarán más evidentes y la propia invención se comprenderá mejor con referencia a la siguiente descripción de una modalidad de la invención tomada junto con los dibujos acompañantes, en donde:

La Figura 1 es un esquema que ilustra procesos ilustrativos para preparar y usar las mezclas de UHMWPE reticulado de la presente invención; y

La Figura 2 es una vista en perspectiva de un implante médico ilustrativo formado a partir de una mezcla de UHMWPE y un sustrato.

Descripción detallada

Con referencia a la Figura 1, el UHMWPE se combina con un antioxidante para crear una mezcla de UHMWPE/antioxidante (la "mezcla de UHMWPE"). Una vez combinada, la mezcla de UHMWPE puede procesarse para fabricar la misma en una forma deseada. Una vez formada, la mezcla de UHMWPE puede precalentarse y someterse a irradiación reticulante. La mezcla de UHMWPE formada puede someterse después a mecanizado, embalaje, y esterilización.

Para crear la mezcla de UHMWPE/antioxidante, se puede utilizar cualquier polvo de UHMWPE de calidad médica. Por ejemplo, se pueden usar los polvos GUR 1050 y GUR 1020, disponibles comercialmente de Ticona, que tiene su oficina central en Norte América ubicada en Florence, Kentucky. De manera similar, aunque se puede usar cualquier antioxidante, tal como vitamina C, licopeno, miel, antioxidantes fenólicos, antioxidantes de amina, hidroquinona, beta-caroteno, ácido ascórbico, Coenzima Q, y derivados de los mismos, la mezcla de UHMWPE a la que se hace referencia en la presente descripción es una mezcla de UHMWPE/tocoferol, es decir, vitamina E. Adicionalmente, como se puede usar cualquier tocoferol junto con la presente invención, tal como d- α -tocoferol, d,l- α -tocoferol, o acetato de α -tocoferol, a menos que se declare específicamente lo contrario en la presente descripción, el término "tocoferol" en su forma genérica se refiere a todos los tocoferoles. Sin embargo, la forma sintética, d,l- α -tocoferol, es la más comúnmente usada.

En la combinación del UHMWPE y el tocoferol, se puede usar cualquier mecanismo y/o proceso que consiga una mezcla sustancialmente homogénea de los componentes. En una modalidad ilustrativa, se utiliza la mezcla de disolventes. En la mezcla de disolvente, el tocoferol se mezcla con un disolvente volátil para disminuir la viscosidad del tocoferol y facilitar la mezcla homogénea del tocoferol con el UHMWPE. Una vez que el tocoferol se mezcla con el

disolvente, la mezcla de tocoferol/disolvente puede combinarse con el UHMWPE, tal como con un mezclador de cono. El disolvente se evapora después, quedando solamente la mezcla de UHMWPE/tocoferol. En otra modalidad ilustrativa, el tocoferol se puede mezclar con UHMWPE mediante revestimiento de precisión o atomización. Por ejemplo, el tocoferol se puede revestir con precisión sobre el polvo de UHMWPE usando MP-1 MULTIPROCESSOR™ Fluid Bed conectado a un módulo de laboratorio Precision Coater disponible de Niro Inc. de Colombia, Maryland. MULTI-PROCESSOR™ es una marca comercial de Niro Inc.

En otra modalidad ilustrativa, se puede usar una mezcla de baja intensidad. La mezcla de baja intensidad, es decir, de baja cizalladura se puede llevar a cabo usando un Ganulador Diosna P100, disponible de GmbH de Osnabrück, Alemania, una empresa filial de Multimixing S.A. En otra modalidad ilustrativa, se puede usar una mezcla de alta cizalladura. Se puede conseguir una mezcla de alta cizalladura de UHMWPE y tocoferol usando un mezclador de intensidad alta RV02E o R05T, disponibles ambos comercialmente de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. Alternativamente, se puede alcanzar una mezcla de alta cizalladura usando un Procesador de Un Solo Recipiente Collette ULTIMAPRO™ 75 disponible de Niro, Inc. de Columbia, Maryland. ULTIMAPRO™ es una marca comercial de Niro, Inc. Basándose en los resultados de ensayo de los procedimientos anteriormente identificados útiles para combinar UHMWPE y tocoferol, la mezcla de alta cizalladura parece proporcionar resultados favorables, incluyendo una homogeneidad aceptable y un bajo número de indicaciones, es decir, áreas de altas concentraciones de tocoferol con respecto a las áreas que las rodean tal como se determinó por inspección visual con luz ultravioleta o por mediciones químicas, tales como espectroscopía infrarroja o cromatografía de gases. Adicionalmente, en otras modalidades ilustrativas, se puede usar el lecho fluidizado, polimerización en emulsión, precipitación electrostática, humectación o revestimiento de partículas, y/o una mezcla de lote maestro para combinar el UHMWPE y el tocoferol.

Independientemente del método usado para combinar el UHMWPE y el tocoferol para formar la mezcla de UHMWPE, los componentes se combinan en las relaciones necesarias para alcanzar una concentración de tocoferol de entre 0,1 por ciento (% en peso) y 3% en peso. %. En modalidades ilustrativas, la concentración de tocoferol puede ser tan baja como 0,1 % en peso, o tan alta como 0,6 % en peso, 0,8 % en peso, y 1,0 % en peso, por ejemplo. En la determinación de la cantidad apropiada de tocoferol, existen dos riesgos en competencia. Específicamente, la cantidad seleccionada debe ser suficientemente alta para eliminar los radicales libres en el UHMWPE, pero también debe ser suficientemente baja para permitir una reticulación suficiente para mantener propiedades de desgaste aceptables del UHMWPE. En una modalidad ilustrativa, un intervalo de tocoferol de 0,1 a 0,6 % en peso se usa para inactivar con éxito los radicales libres mientras se mantienen las propiedades de desgaste aceptables.

Una vez que la mezcla de UHMWPE se mezcla de manera sustancialmente homogénea y se determina que la cantidad de tocoferol está comprendida dentro de un intervalo aceptable, la mezcla de UHMWPE se procesa para consolidar la mezcla de UHMWPE, tal como se indica en la Etapa 12 de la Figura 1. La mezcla de UHMWPE se puede procesar por moldeo por compresión, moldeo en forma de red, moldeo por inyección, extrusión, formación monobloque, fibra, hilado por fusión, moldeo por soplado, hilado en solución, prensado isostático en caliente, cristalización a alta presión, y películas. En una modalidad ilustrativa, tal como se indica en la Etapa 16 de la Figura 1, la mezcla de UHMWPE se puede moldear por compresión en un bloque. En otra modalidad ilustrativa como se indica en la Etapa 14 de la Figura 1, la mezcla de UHMWPE se puede moldear por compresión en un sustrato, tal como se describe en más detalle a continuación. Por ejemplo, la mezcla de UHMWPE se puede moldear por compresión en una superficie rugosa mediante la unión mecánicamente macroscópica de la mezcla de UHMWPE con características formadas en la superficie rugosa del sustrato. De manera similar, la mezcla de UHMWPE se puede moldear en otro polímero u otro polímero estabilizado con antioxidante. Alternativamente, la mezcla de UHMWPE puede moldearse en forma de red en la forma del componente ortopédico final en la Etapa 15 de la Figura 1. En esta modalidad, si el componente ortopédico final incluye un sustrato, la mezcla de UHMWPE se moldea en forma de red en el sustrato en la Etapa 15 y se procesa de la misma manera que la mezcla de UHMWPE moldeada por compresión en el sustrato en la Etapa 14, tal como se describe en detalle más abajo. En contraste, si la mezcla de UHMWPE se moldea en forma de red en la Etapa 15, pero no se moldea en forma de red en un sustrato, el componente se procesa después de la misma manera que la mezcla de UHMWPE moldeada por compresión en un bloque en la Etapa 16, como se describe en detalle más abajo.

En una modalidad ilustrativa, el sustrato puede ser un biomaterial muy poroso útil como sustituto de hueso, material receptor de células, material receptor de tejidos, un material osteoconductor y/o un material osteoinductor. Un biomaterial muy poroso puede tener una porosidad tan baja como 55, 65, o 75 por ciento o tan alta como 80, 85, o 90 por ciento. Un ejemplo de dicho material se produce usando la tecnología de Trabecular Metal™ generalmente disponible de Zimmer, Inc., de Warsaw, Indiana. Trabecular Metal™ es una marca comercial de Zimmer Technology, Inc. Dicho material puede formarse a partir de un sustrato de espuma vítrea de carbono reticulado que se filtra y reviste con un metal biocompatible, tal como tántalo, etc., mediante un proceso químico de deposición de vapor ("CVD") en la manera descrita en detalle en la patente de los Estados Unidos núm. 5,282,861. Además de tantalio, se pueden usar todos los revestimientos porosos y otros metales tales como niobio, titanio, titanio estructurado esponjoso, o aleaciones de tantalio y niobio entre sí o con otros metales.

Después del procesamiento, la mezcla de UHMWPE se puede calentar hasta una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla de UHMWPE para relajar cualquier tensión residual que se pueda haber formado durante el procesamiento y para proporcionar estabilidad dimensional adicional. En una modalidad ilustrativa, el punto de fusión de la mezcla de UHMWPE se determina de acuerdo con los métodos estándar usando calorimetría de barrido diferencial.

El calentamiento de la mezcla de UHMWPE por debajo del punto de fusión crea una mezcla más homogénea y aumenta la cristalinidad final. En una modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE se calienta a una temperatura por debajo de su punto de fusión, por ejemplo, entre 80° Celsius (C) y 140°C, y se mantiene isotérmicamente durante seis horas. En otras modalidades, el UHMWPE se puede calentar a una temperatura tan baja como 80°C, 90°C, 95°C, o 100°C o tan alta como 110°C, 115°C, 120°C, y 126°C. En otras modalidades, la temperatura se puede mantener tan poco como 0,5 horas, 1,0 horas, 1,5 horas, o 2,0 horas o tanto como 3,0 horas, 4,0 horas, 5,0 horas, o 6,0 horas. En otra modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE se calienta después de la irradiación, descrita más abajo, para proporcionar beneficios similares a la mezcla de UHMWPE.

Independientemente de si la mezcla de UHMWPE se calienta a una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla de UHMWPE para relajar cualquier tensión residual, la mezcla de UHMWPE procesada se precalienta en las Etapas 18, 20 de la Figura 1 en preparación para recibir la irradiación reticulante. En una modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE procesada se puede precalentar a cualquier temperatura entre la temperatura ambiente, aproximadamente 23°C, hasta el punto de fusión de la mezcla de UHMWPE, aproximadamente 140°C. En otra modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE se precalienta a una temperatura entre 60°C y 130°C. En otras modalidades ilustrativas, la mezcla de UHMWPE se puede calentar a una temperatura tan baja como 60°C, 70°C, 80°C, 90°C, o 100°C o tan alta como 110°C, 120°C, 130°C, 135°C, 140°C. Al precalentar la mezcla de UHMWPE procesada antes de la irradiación, se ven afectadas las propiedades del material de una mezcla de UHMWPE irradiada. De esta manera, las propiedades del material de una mezcla de UHMWPE irradiada a una temperatura relativamente fría, por ejemplo, aproximadamente 40°C, las temperaturas son sustancialmente diferentes que las propiedades del material de una mezcla de UHMWPE irradiada a una temperatura relativamente caliente, por ejemplo, aproximadamente 120°C a aproximadamente 140°C.

Sin embargo, aunque las propiedades materiales de una mezcla de UHMWPE irradiada a una temperatura inferior pueden ser superiores, las propiedades de desgaste, propiedades de fatiga, nivel de oxidación, y la concentración de radicales libres se ven todas negativamente afectadas. Por el contrario, aunque la irradiación de una mezcla de UHMWPE a una temperatura mayor puede disminuir ligeramente las propiedades del material, esto también da como resultado una mayor eficacia de reticulación debido a una mayor movilidad de la cadena y a la fusión adiabática. Adicionalmente, mediante la irradiación a una temperatura superior, se forma un número mayor de reticulaciones. Por lo tanto, hay menos radicales libres en la mezcla de UHMWPE y se consume menos tocoferol al reaccionar con los radicales libres durante la irradiación e inmediatamente después. Como resultado, una mayor cantidad de tocoferol se queda en la mezcla que puede reaccionar con los radicales libres durante el ciclo de vida de la combinación de UHMWPE, es decir, después de la irradiación. De esta manera, a la vez, aumenta la estabilidad oxidativa global de la mezcla de UHMWPE.

Con referencia específicamente a la Etapa 18, cuando la mezcla de UHMWPE y su sustrato asociado se irradian, el sustrato puede aumentar rápidamente la temperatura. De esta manera, debe tenerse en cuenta el aumento de temperatura del sustrato cuando se determina la temperatura de precalentamiento de la mezcla de UHMWPE y el sustrato. En una modalidad ilustrativa, una mezcla de UHMWPE formada con un sustrato muy poroso usando la tecnología Trabecular Metal™ se precalienta a una temperatura entre 40°C y 120°C antes de someter el sustrato y la mezcla de UHMWPE a irradiación reticulante. Una consideración adicional que puede afectar la temperatura de precalentamiento es el material usado para formar cualquier utillaje que pueda entrar en contacto con la mezcla y el sustrato de UHMWPE durante la irradiación. Por ejemplo, un soporte usado para retener la mezcla y el sustrato de UHMWPE en una posición deseada durante la irradiación puede aumentar rápidamente la temperatura a una velocidad mayor que la mezcla de UHMWPE. Para eliminar sustancialmente esta preocupación, el utillaje debería tener una capacidad de calor sustancialmente igual o mayor que la capacidad de calor de la mezcla de UHMWPE. En una modalidad ilustrativa, la mezcla de UHMWPE tiene una capacidad térmica sustancialmente entre 1,9 J/g °C y 10 J/g °C. De esta manera, se puede usar una poliéter éter cetona, por ejemplo, que tenga una capacidad térmica de aproximadamente 2,8 J/g °C para formar el utillaje. Los materiales alternativos que se pueden usar para formar el utillaje incluyen también fibra de carbono y otros materiales compuestos.

Después que se alcanza la temperatura de precalentamiento deseada de la mezcla de UHMWPE, la mezcla de UHMWPE se irradia posteriormente en las Etapas 26, 28 para inducir la reticulación del UHMWPE. Así, tal como se usa en la presente descripción, "irradiación de reticulación" se refiere a exponer la mezcla de UHMWPE a irradiación ionizante para formar radicales libres que pueden combinarse posteriormente para formar reticulaciones. La irradiación se puede llevar a cabo en aire a presión atmosférica, en una cámara de vacío a una presión sustancialmente inferior que la presión atmosférica, o en un ambiente inerte, es decir, en un ambiente de argón, por ejemplo. La irradiación es, en una modalidad ilustrativa, irradiación de haz de electrones. En otra modalidad ilustrativa, la irradiación es irradiación gamma. En otra modalidad ilustrativa adicional, las Etapas 26, 28 no requieren irradiación, sino que en vez de esta utilizan reticulación con silano. En una modalidad ilustrativa, la reticulación se induce exponiendo la mezcla de UHMWPE a una dosis total de radiación de entre aproximadamente 25 kGy y 1000 kGy. En otra modalidad ilustrativa, se induce la reticulación exponiendo la mezcla de UHMWPE a una dosis total de radiación de entre aproximadamente 50 kGy y 250 kGy en aire. Estas dosis son mayores que las dosis comúnmente usadas para reticular el UHMWPE debido a la presencia de tocoferol en la mezcla de UHMWPE. Específicamente el tocoferol reacciona con alguna de las cadenas de polietileno que se convierten en radicales libres durante la irradiación. Como resultado, debe administrarse

una dosis mayor de irradiación a la mezcla de UHMWPE para conseguir el mismo nivel de reticulación que se produciría a una dosis inferior en el UHMWPE estándar, es decir, el UHMWPE en el que está ausente un antioxidante.

5 Sin embargo, la dosis mayor de irradiación necesaria para reticular la mezcla de UHMWPE al mismo nivel que el UHMWPE en el que está ausente un antioxidante puede producir un mayor aumento de la temperatura en la mezcla de UHMWPE. Así, si se administra la dosis completa de irradiación a la mezcla de UHMWPE en una vez, se puede calentar la mezcla de UHMWPE por encima del punto de fusión de la mezcla de UHMWPE, aproximadamente 140°C, y dar como resultado una hibridación por fusión de la mezcla de UHMWPE. Por tanto, antes de irradiar la mezcla de UHMWPE, se realiza una determinación en las Etapas 22, 24 comparando la dosis total de irradiación reticulante que se va a administrar a la mezcla de UHMWPE a la dosis máxima individual de radiación que se puede administrar a la mezcla de UHMWPE sin aumentar la temperatura de la mezcla de UHMWPE próxima a y/o por encima de su punto de fusión.

15 Así, si la irradiación total reticulante determinada en las Etapas 22, 24 es menor que la dosis de reticulación individual máxima que se puede administrar sin aumentar la temperatura del UHMWPE hasta cerca de y/o por encima del punto de fusión, el UHMWPE se irradia y la dosis total de irradiación reticulante identificada en las Etapas 22, 24 se administra en el aire. En una modalidad ilustrativa, la dosis de reticulación individual máxima está entre aproximadamente 50 kGy y 1000 kGy. En una modalidad ilustrativa, la dosis de reticulación individual máxima es de 150 kGy para la mezcla de UHMWPE sola (Etapa 24) y es de 100 kGy para la combinación de la mezcla de UHMWPE y el sustrato (Etapa 22). Sin embargo, la dosis de reticulación individual máxima puede ser cualquier dosis que no origine que la mezcla de UHMWPE aumente de temperatura por encima del punto de fusión de la mezcla de UHMWPE. Adicionalmente, la dosis de reticulación individual máxima puede ser dependiente del tipo de irradiación usada. Así, la dosis de reticulación individual máxima para la irradiación de haz de electrones puede ser diferente de la dosis de reticulación individual máxima para la irradiación gamma. En una modalidad ilustrativa de la mezcla de UHMWPE y el sustrato, se puede unir un disipador de calor al sustrato para disipar el calor del mismo y permitir el uso de una dosis mayor de irradiación individual, es decir, permitir que se administre una dosis mayor en un único pase. Además del tipo de irradiación usada, la tasa de la dosis, la temperatura a la cual se administra la dosis, la cantidad de tiempo entre las dosis, y el nivel de tocoferol en la mezcla de UHMWPE, pueden afectar también a la dosis de reticulación individual máxima.

30 Si en la etapa 24 se determina que la dosis de reticulación total para la mezcla de UHMWPE excede la dosis máxima individual en aproximadamente 150 kGy, se requieren múltiples pases de irradiación. De manera similar, si en la Etapa 22, la dosis de reticulación total para la mezcla de UHMWPE y el sustrato excede la dosis máxima individual de aproximadamente 100 kGy, se requieren múltiples pases de irradiación. La dosis inferior máxima individual para la mezcla de UHMWPE y el sustrato es el resultado de un mayor aumento de la temperatura potencial del sustrato durante la irradiación. Este aumento potencial de la temperatura puede ser suficiente para fundir o alterar significativamente de otra manera la mezcla de UHMWPE a lo largo de la interfase de la mezcla/sustrato de UHMWPE. Por ejemplo, como resultado de los diferentes coeficientes de expansión térmica entre la mezcla de UHMWPE y el sustrato, se puede producir el craqueo en la mezcla de UHMWPE si se irradia a una dosis individual en exceso de la dosis máxima individual.

40 Para la irradiación con haz de electrones, la temperatura de precalentamiento y el nivel de dosis por pase son variables interdependientes que están controladas por el calor específico de los materiales que se están irradiando. El material de sustrato puede calentarse hasta un nivel significativamente mayor que el polímero al mismo nivel de dosis de irradiación si el calor del sustrato es sustancialmente inferior que el calor específico del polímero. La temperatura final de los materiales conseguida durante la irradiación se puede controlar mediante una elección razonada del nivel de dosis por pase y la temperatura de precalentamiento, de tal manera que las temperaturas sean lo suficientemente altas para promover la reticulación en presencia de tocoferol, pero lo suficientemente bajas para evitar el fundido sustancial de la mezcla de UHMWPE. Además, aunque en algunas modalidades puede desearse una fusión parcial, la temperatura final debe ser suficientemente baja para evitar la fusión sustancial y ser aún lo suficientemente alta de manera que los niveles de radicales libres se reduzcan por debajo de los niveles que se presentarían si no se produjera calentamiento durante la irradiación. La propensión al craqueo se debe con mayor probabilidad a una combinación de efectos relacionados con la debilidad de la mezcla de UHMWPE y las diferencias de expansión entre la mezcla de UHMWPE y el sustrato, mientras que la fusión completa de la mezcla de UHMWPE en la región próxima al sustrato se debe al sobrecalentamiento del sustrato.

55 Si en la Etapa 24 se determina que se requieren múltiples pases de irradiación, como se expuso anteriormente, entonces la primera dosis de irradiación administrada en la Etapa 28 debe ser menor de 150 kGy. En una modalidad ilustrativa, la dosis total de irradiación determinada en la Etapa 24 se divide en dosis iguales individuales de irradiación, cada una menor de 150 kGy. Por ejemplo, si la dosis total de irradiación determinada en la Etapa 24 es de 200 kGy, se pueden administrar dosis individuales cada una de 100 kGy. En otra modalidad ilustrativa, al menos dos de las dosis individuales de irradiación no son iguales y todas las dosis individuales de irradiación no exceden de 150 kGy, por ejemplo, una dosis reticulante total de 200 kGy se divide en una primera dosis individual de 150 kGy y una segunda dosis individual de 50 kGy.

65 De manera similar, si en la Etapa 22 se determina que se requieren pases múltiples de irradiación, entonces la primera dosis de irradiación administrada en la Etapa 26 debe ser inferior a 100 kGy. En una modalidad ilustrativa, la dosis total

de irradiación determinada en la Etapa 22 se divide en dosis iguales individuales de irradiación, cada una menor de 100 kGy. Por ejemplo, si la dosis total de irradiación determinada en la Etapa 22 es de 150 kGy, se pueden administrar dosis individuales cada una de 75 kGy. En otra modalidad ilustrativa, al menos dos de las dosis individuales de irradiación no son iguales y todas las dosis individuales de irradiación no exceden de 100 kGy, por ejemplo, una dosis reticulante total de 150 kGy se divide en una primera dosis individual de 100 kGy y una segunda dosis individual de 50 kGy.

Además, en la modalidad de mezcla de UHMWPE/sustrato, al irradiar en primer lugar la mezcla de UHMWPE, es decir, dirigiendo el haz de electrones para que entre en contacto con la mezcla de UHMWPE antes de entrar en contacto con el sustrato, la mezcla de UHMWPE resultante tiene características similares a la mezcla de UHMWPE irradiada sin el sustrato y es generalmente adecuada para aplicaciones normales. En contraste, si se irradia el sustrato en primer lugar, es decir, se dirige el haz de electrones para que entre en contacto con el sustrato antes de entrar en contacto con la mezcla de UHMWPE, la mezcla de UHMWPE resultante tiene características que son sustancialmente diferentes de una mezcla de UHMWPE irradiada sin el sustrato. Adicionalmente, las diferencias, tales como la disminución de la cristalinidad, son más pronunciadas cerca de la interfase de la mezcla de UHMWPE/sustrato y disminuyen a medida que la mezcla de UHMWPE se mueve lejos del sustrato.

En el caso en el que se requieren múltiples pases de irradiación tal como se describió en detalle anteriormente, la temperatura de la mezcla de UHMWPE o de la mezcla de UHMWPE y el sustrato puede equilibrarse a la temperatura de precalentamiento en las Etapas 30, 32, entre la administración de las dosis individuales. Específicamente, como resultado de la primera dosis de irradiación individual, que aumenta la temperatura de la mezcla de UHMWPE, administrar inmediatamente otra dosis de irradiación individual puede alterar significativamente las propiedades del material de la mezcla de UHMWPE, fundir el UHMWPE, o producir otros efectos perjudiciales. En una modalidad ilustrativa, después que se administra la primera dosis individual de irradiación, la mezcla de UHMWPE o la mezcla de UHMWPE y el sustrato se retiran y se colocan en un horno. El horno se configura para mantener la temperatura a la temperatura de precalentamiento, es decir, la temperatura usada en las Etapas 18, 20 tal como se describió en detalle anteriormente, y la mezcla de UHMWPE o la mezcla de UHMWPE y el sustrato se colocan en el interior del horno para enfriar lentamente hasta que se alcance la temperatura de precalentamiento. Una vez que se alcanza la temperatura de precalentamiento, la mezcla de UHMWPE o la mezcla de UHMWPE y el sustrato se retiran y se administra la siguiente dosis de irradiación individual. En el caso en el que se requieran dosis adicionales de irradiación individual, se repite el proceso de equilibrio de la temperatura.

En otra modalidad ilustrativa, se usa la protección selectiva para proteger algunas zonas de la mezcla de UHMWPE de la exposición a la irradiación y evitar o disminuir sustancialmente el aumento de temperatura resultante de la mezcla de UHMWPE. Además, se puede usar la protección selectiva para ayudar a asegurar que se reciba incluso una dosis de irradiación por la mezcla de UHMWPE. En una modalidad, una protección, tal como un protector metálico, se coloca en la ruta de irradiación para atenuar la dosis de radiación recibida en el área protegida, lo que permite a la vez el efecto completo de la dosis de irradiación en las áreas en las que se pueden tolerar mayores temperaturas. En una modalidad, el uso de protección selectiva permite que se administre una dosis total de irradiación reticulante en un solo pase, reduciendo la necesidad de administrar la dosis total de irradiación reticulante en múltiples pases.

Además, se puede usar una protección selectiva de la irradiación para evitar que el sustrato metálico se caliente excesivamente debido a las diferencias en los calores específicos entre el sustrato y la mezcla de UHMWPE. En una modalidad ilustrativa, la protección podría diseñarse de manera que la mezcla de UHMWPE reciba una dosis de irradiación sustancialmente completa, disminuyendo a la vez la penetración de la irradiación de manera que el sustrato reciba una dosis reducida. Como resultado, disminuye el aumento de temperatura del sustrato debido a la absorción de la irradiación. Esto permite el uso de niveles de dosis mayores por pase, eliminando la necesidad de múltiples pases para conseguir niveles de dosis mayores y de esta manera niveles mayores de reticulación. En algunas modalidades, es ventajoso un solo pase de irradiación debido a que esto es un proceso de fabricación más eficiente, y pueden ser también deseables las propiedades mecánicas resultantes del material reticulado. Aspectos y procedimientos específicos de la protección de la irradiación se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos núm. 6,365,089, titulada METHOD FOR CROSSLINKING UHMWPE IN AN ORTHOPEDIC IMPLANT, otorgada el 2 de abril de 2002.

En otra modalidad ilustrativa, no se añade tocoferol en la Etapa 10, tal como se discutió en detalle anteriormente. En vez de esto, el tocoferol se difunde en el UHMWPE colocando el UHMWPE en un baño de tocoferol después que se ha irradiado el UHMWPE de acuerdo con las técnicas normalizadas de irradiación reticulante. Sin embargo, como resultado de administrar la irradiación reticulante antes de la adición del tocoferol, la presente modalidad no permite la administración de una dosis mayor de irradiación reticulante, tal como se ha discutido anteriormente. Adicionalmente, las propiedades mecánicas conseguidas mediante la adición de tocoferol antes de la administración de la irradiación reticulante parecen ser superiores a la difusión del tocoferol en el UHMWPE después que se ha administrado la irradiación reticulante.

Una vez que se administra la dosis total de irradiación reticulante a la mezcla de UHMWPE, se puede mecanizar la mezcla de UHMWPE en la Etapa 34 en un producto médico, tal como un implante ortopédico, de acuerdo con las técnicas habituales, tales como molienda, perforación, taladrado, corte, y mecanizado mediante CNC (Control Numérico por Ordenador). Por ejemplo, se puede mecanizar la mezcla de UHMWPE en un implante de cadera, rodilla, tobillo, hombro, codo, dedo, dental, o espinal. Adicionalmente, la mezcla de UHMWPE se puede ensamblar en otros

componentes para formar un dispositivo médico. Sin embargo, si la mezcla de UHMWPE se procesa según la Etapa 12 de la Figura 1 mediante moldeo en forma de red, que se identificó anteriormente como un método de procesamiento potencial, se elimina sustancialmente la necesidad de mecanizar la mezcla de UHMWPE en la Etapa 34. Específicamente, si la mezcla de UHMWPE se procesa mediante moldeo en forma de red, la mezcla de UHMWPE se forma con la forma final, es decir, la forma del producto médico deseado, en la Etapa 12, que se puede ensamblar a continuación con otros componentes para formar el dispositivo médico final. Con referencia a la Figura 2, se muestra un implante médico 100 ilustrativo que incluye la mezcla de UHMWPE 102 y el sustrato 104. Como se muestra en la Figura 2, la mezcla de UHMWPE 102 se entrelaza con el sustrato 104 de una manera similar a como se describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con núm. de serie 11/055,322, titulada "MODULAR POROUS IMPLANT", presentada el 10 de febrero de 2002, y la Patente de los Estados Unidos núm. 6,087,553, titulada "IMPLANTABLE METALLIC OPEN-CELLED LATTICE/POLYETHYLENE COMPOSITE MATERIAL AND DEVICES", otorgada el 11 de julio de 2000.

El producto médico se puede embalar en la Etapa 36 y esterilizarse en la Etapa 38. En una modalidad ilustrativa, el producto médico se esteriliza usando plasma gaseoso. En otra modalidad ilustrativa, el producto médico se esteriliza usando óxido de etileno. Aún en otra modalidad ilustrativa, el producto médico se esteriliza usando esterilización mediante calor seco. Adicionalmente, el ensayo ha indicado que las técnicas de esterilización superficial, tales como plasma gaseoso, calor seco, irradiación gamma, radiación ionizante, autoclavado, técnica de fluidos supercríticos, y óxido de etileno, proporcionan esterilización suficiente del producto médico, incluso si la mezcla de UHMWPE se asegura a un sustrato. Específicamente, las técnicas de esterilización superficial han probado esterilizar suficientemente la interfase mezcla de UHMWPE/sustrato. En otra modalidad ilustrativa se puede usar la irradiación gamma para esterilizar el producto médico. Sin embargo, en esta modalidad, se cree que sería necesario una mayor concentración de tocoferol para que esté disponible suficiente tocoferol para eliminar los radicales libres después que se ha llevado a cabo la irradiación de esterilización.

Esta solicitud está destinada a cubrir tales desviaciones de la presente descripción como parte de la práctica conocida o habitual en la técnica a la que pertenece esta invención y que cae dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas. Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran diversos aspectos y características de la presente invención, que no se deben tomar como una limitación de la misma. En los Ejemplos se usan las siguientes abreviaturas a no ser que se indique otra cosa.

Tabla 1

Abreviaturas	
Abreviatura	Palabra Completa
kGy	kilo Gray
min	minuto
MeV	mega electronvoltio
m	metros
°	grados
C	Celsius
FTIR	Espectroscopía Infrarroja por Transformada de Fourier
% en peso	Por ciento en peso
MPa	mega pascal
UTS	resistencia a la tracción final
UHMWPE	polietileno de peso molecular ultra alto
YS	límite elástico
HXPE	polietileno altamente reticulado
OI	Índice de oxidación
T	Temperatura
DSC	Calorimetría de barrido diferencial

5	ml	mililitro
	nm	nanómetro
	TVI	índice transvinileno
	VEI	índice d/l- α -tocoferol
	Mc	millones de ciclos de peso molecular entre reticulaciones
10	AVE	porcentaje de vitamina E envejecido
	AVEI	índice de vitamina E envejecido
	AV-OI	índice de oxidación envejecido
15	mg	miligramo
	cm	centímetro
	IR	infrarrojo
20	VE%	porcentaje en peso de tocoferol
	Vol	volumen
	wt.	peso
25	VE	tocoferol
	g	gramo
	DMA	Análisis Mecánico Dinámico
	kJ	kilojoule
30	Izod	Resistencia al impacto Izod
	Conc.	Concentración
	dm	decímetro

35

En los diferentes Ejemplos se usaron mezclas de UHMWPE irradiadas, que se habían irradiado de acuerdo con uno de tres procedimientos de irradiación diferentes. Como se expuso anteriormente, las diferencias en las condiciones y técnicas de irradiación pueden afectar las propiedades del material resultante de la mezcla de UHMWPE. Por lo tanto, para analizar y comparar adecuadamente los resultados expuestos en los Ejemplos y las Tablas correspondientes, cada una de las mezclas de UHMWPE irradiadas usadas en los Ejemplos se identifica como que han sido irradiadas de acuerdo con uno de los métodos expuestos a continuación en la Tabla 2. Además, la fuente del haz de electrones se calibra realizando dosimetría a bajas dosis de irradiación y luego determinando paramétricamente la activación de la fuente del haz de electrones necesaria para alcanzar dosis más altas. Como resultado, a mayores dosis de irradiación, pueden existir diferencias entre la dosis real y la dosis determinada paramétricamente, lo que puede producir diferencias en las propiedades del material de las mezclas de UHMWPE irradiadas.

Tabla 2

Métodos de irradiación				
	Método A	Método B	Método C	
50	Tasa de Dosis (kGy-m/min)	30-75	16-25	75-240
55	Nivel de dosis (kGy)	160-190	133-217	90-200
	Energía de haz de electrones (MeV)	10	12	10
60	Método de dosimetría	Calorímetro de agua	Calorímetro de aluminio	Película radiocrómica

Ejemplo 1

Estudio de factibilidad del acetato de α -tocoferol

65

Se investigó la factibilidad de la mezcla de acetato de α -tocoferol con UHMWPE. Se obtuvo acetato de α -tocoferol de DSM Nutritional Products, Ltd. de Geleen, Países Bajos y se obtuvo polvo GUR 1050 de UHMWPE de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. Luego se añadió isopropanol al acetato de α -tocoferol como diluyente y se mezcló el acetato de α -tocoferol con el polvo de UHMWPE. La mezcla continuó hasta que se obtuvieron dos mezclas de UHMWPE/acetato de α -tocoferol diferentes, una mezcla UHMWPE tenía 0,05 % en peso de acetato de α -tocoferol y la otra mezcla de UHMWPE tenía 0,5% en peso de acetato de α -tocoferol. Cada una de las mezclas de UHMWPE se moldeó por compresión para formar cuatro discos de una pulgada de espesor. Dos discos de cada mezcla de UHMWPE, es decir, dos discos de la mezcla de UHMWPE que tienen 0,05 % en peso de acetato de α -tocoferol y dos discos de la mezcla de UHMWPE tienen 0,5 % en peso de acetato de α -tocoferol, se precalentaron a 120 °C en un horno de convección Grieve, disponible en The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois. Los discos se mantuvieron a 120°C durante 8 horas. Después de transcurrir las 8 horas, los discos se irradiaron a 10 MeV, con una tasa de dosis de 50 kGy-m/min a una dosis de 65 kGy y 100 kGy en Iotron Industries Canada Inc. localizada en Port Coquitlam, BC, Canadá.

Los dos discos restantes de cada mezcla de UHMWPE, es decir, dos discos de la mezcla de UHMWPE que tienen 0,05 % en peso de acetato de α -tocoferol y dos discos de la mezcla de UHMWPE que tiene 0,5 % en peso de acetato de α -tocoferol, se calentaron a 40°C durante la noche. A la mañana siguiente, los restantes dos discos de cada mezcla de UHMWPE se irradiaron a 10 MeV, con una tasa de dosis de 50 kGy m/min a 100 kGy en Iotron Industries Canada Inc. localizada en Port Coquitlam, BC, Canadá.

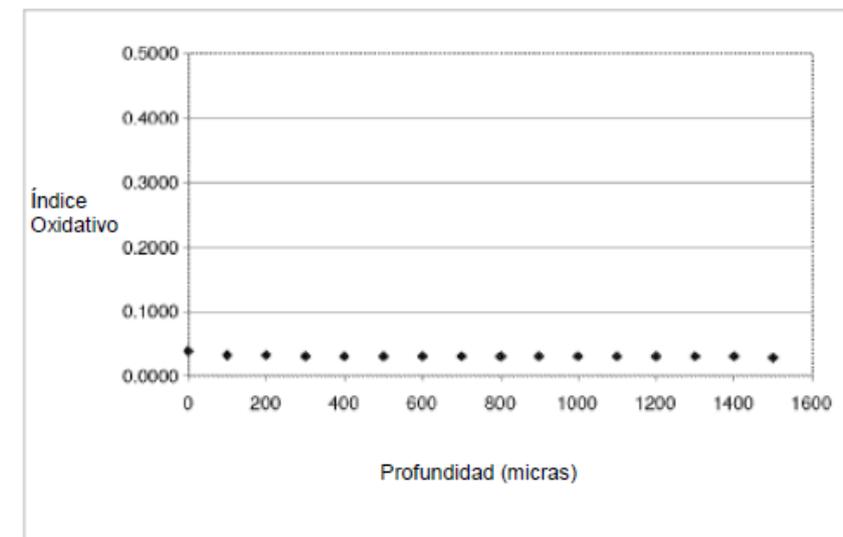
Después de la irradiación, todos los discos se cortaron en mitades y una película se cortó desde el centro de cada disco. Las películas se sometieron a análisis FTIR usando un espectrómetro Bruker Optics FTIR, disponible de Bruker Optics de Billerica, Massachusetts. Las dos válvulas de cada disco se mecanizaron después en láminas planas de aproximadamente 1/8 de pulgada de espesor. Una mitad de las láminas planas se sometió inmediatamente a FTIR. La otra mitad de las láminas planas se sometió después a envejecimiento acelerado de acuerdo con la American Society for Testing and Materials (ASTM) Standard F-2003, Standard Practice for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene after Gamma Irradiation in Air. Las probetas para pruebas de tracción formadas a partir de las láminas planas se sometieron a envejecimiento acelerado y a continuación se sometieron a análisis FTIR. Se determinaron el OI y el % en peso del acetato de α -tocoferol a partir de los resultados de la FTIR, que se exponen más abajo en las TABLAS 3 y 4. Sin embargo, hubo picos de interferencias en los resultados de la FTIR que evitaron la medida de OI para el 0,5% en peso, 65 kGy, muestra sin envejecer.

Tabla 3

Resultados de FTIR				
% en peso de tocoferol	Dosis, kGy	Condición	OI	% en peso de tocoferol, med
0,50	100	sin envejecer	<0 / <0	0,17 / 0,15
		Envejecido	0,0323	0,15
0,50	65	sin envejecer	*interferencia*	0,14 / 0,15
		Envejecido	0,0083	0,14
0,05	100	sin envejecer	0,0300 / 0,0948	0,01 / 0,00
		Envejecido	0,0647	<0
0,05	65	sin envejecer	0,0376 / 0,0940	0,02 / 0,00
		Envejecido	0,0647	<0

Tabla 4

Índice Oxidativo de la mezcla UHMWPE con 0,50 por ciento en peso de acetato de α -tocoferol



5

Los resultados FTIR revelaron que el OI de la mezcla de UHMWPE que tenía 0,05% en peso de acetato de α -tocoferol fue generalmente mayor que el OI de la mezcla de UHMWPE que tenía 0,50% en peso de acetato de α -tocoferol. Se cree que es debido a que estas muestras contenían todavía acetato de α -tocoferol después de la irradiación. Como resultado, el acetato de α -tocoferol estaba todavía disponible en estas muestras para reaccionar con radicales libres y reducir la degradación oxidativa de la mezcla de UHMWPE. Adicionalmente, los resultados de FTIR mostraron que virtualmente no quedaba acetato de α -tocoferol después de la irradiación de la mezcla de UHMWPE que tenía 0,05% en peso de acetato de α -tocoferol y que aproximadamente un tercio del acetato de α -tocoferol se quedó después de la irradiación de la mezcla de UHMWPE que tenía 0,5% en peso de acetato de α -tocoferol. Además, como se muestra en la TABLA 5 más abajo, las propiedades de tracción fueron similares para las mezclas de UHMWPE que se sometieron a envejecimiento acelerado y las mezclas de UHMWPE que no se sometieron a envejecimiento acelerado. Finalmente, los resultados de FTIR sugirieron que las mezclas de UHMWPE que contenían acetato de α -tocoferol tenían propiedades de estabilización similares, es decir, una capacidad similar para evitar la degeneración oxidativa, tal como las mezclas de UHMWPE que contenían concentraciones similares de d,l- α -tocoferol.

20

Tabla 5

Propiedades mecánicas					
% en peso de acetato de α -tocoferol	Dosis, kGy (Temperatura)	Condición	Elongación, %	Rendimiento, MPa	UTS, MPa
0,50	100 (40°C)	sin envejecer	356,7	23,1	61,7
		Envejecido	360,1	25,3	65,3
0,50	65 (120°C)	sin envejecer	384,6	21,8	61,4
		Envejecido	378,4	24,2	65,1
0,05	100 (40°C)	sin envejecer	342,9	21,5	56,7
		Envejecido	288,6	25,2	61,0
0,05	65 (120°C)	sin envejecer	352,4	21,4	57,4
		Envejecido	287,7	25,2	59,6

45

Ejemplo 2

Propiedades químicas del UHMWPE mezclado con tocoferol

5 Se investigaron las propiedades químicas del d/l- α -tocoferol mezclado mecánicamente con un polvo de UHMWPE que se moldeó en barras y e irradió con un haz de electrones. Para llevar a cabo esta investigación, se utilizó el software Design Expert 6.0.10, obtenido de Stat-Ease, Inc. Minneapolis, MN, se utilizó para configurar un diseño de experimento (DOE) factorial fraccional modificado. El DOE evaluó cinco variables diferentes: tipo de resina de UHMWPE, % en peso de d/l- α -tocoferol, temperatura de precalentamiento, tasa de dosis, y dosis de irradiación.

10 Se obtuvieron polvos UHMWPE GUR 1050 y GUR 1020 de calidad médica de Ticona, que tiene las oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd. de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 y el GUR 1020 se mezclaron mecánicamente por separado con el d/l- α -tocoferol mediante mezcla de baja intensidad usando un Granulador Diosna P100, disponible de Diosna GmbH de Osnabrück, Alemania, una compañía filial de Multimixing S.A. Ambas resinas GUR 1050 y GUR 1020 se mezclaron con el d/l- α -tocoferol en varios lotes para crear mezclas de UHMWPE de ambos tipos de resinas que tenían 0,2% en peso, 0,5% en peso y 1,0% en peso de d/l- α -tocoferol. Cada lote de material mezclado se moldeó por compresión en un bloque y se cortó en barras de diversos tamaños. Cada una de las barras resultantes se precalentó después a una temperatura de precalentamiento en un horno de convección Grieve, disponible de la Grieve Corporation de Round Lake, Illinois. La temperatura de precalentamiento se seleccionó de 40°C, 100°C, 110°C y 122,2°C, como se expone en la Tabla 6 más abajo.

25 Después de precalentarse, las barras de mezcla de UHMWPE se irradiaron con haz de electrones de acuerdo con el Método C, expuesto en la Tabla 2 anterior, a una tasa de dosis seleccionada hasta que se administró una dosis de irradiación total seleccionada. La tasa de dosis se seleccionó entre 75 kGy-m/min, 155 kGy-m/min, y 240 kGy- m/min y la dosis total de irradiación se seleccionó entre 90 kGy, 120 kGy, 150 kGy, y 200 kGy. La porción de cada barra se cortó después en microtomo en películas con un espesor de 200 micras. Estas películas se sometieron después al análisis FTIR en un espectrómetro Bruker Optics FTIR, disponible de Bruker Optics de Billerica, Massachusetts. Los resultados del FTIR se analizaron para determinar el VEI, el % en peso de d/l- α -tocoferol, el OI, y el TVI. El VEI y el % en peso de d/l- α -tocoferol se determinarán calculando la relación del área bajo el pico de d/l- α -tocoferol a 1275-1245 cm^{-1} en el diagrama FTIR resultante al área bajo el pico de polietileno a 1392-1330 cm^{-1} y a 1985-1850 cm^{-1} . Se determinó el OI calculando la relación del área bajo el pico de carbonilo en el diagrama de FTIR a 1765-1680 cm^{-1} al área del pico de polietileno a 1392-1330 cm^{-1} . Se determinó el TVI calculando la relación del área en el diagrama FTIR bajo el pico de vinilo a 980-947 cm^{-1} al área bajo el pico de polietileno a 1392-1330 cm^{-1} .

35 Después del VEI Inicial, se determinó el % en peso del d/l- α -tocoferol y el TVI a partir del análisis de FTIR de las películas delgadas, cada una de las películas delgadas se envejeció de manera acelerada de acuerdo con la ASTM Standard F- 2003, Standard Practice for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene after Gamma Irradiation In Air. Las películas envejecidas de manera acelerada se sometieron de nuevo al análisis de FTIR en un espectrómetro Bruker Optics FTIR, disponible de Bruker Optics de Billerica, Massachusetts. Los gráficos FTIR resultantes se analizaron para determinar VEI, % en peso de d/l- α -tocoferol, OI, y TVI de acuerdo con los métodos expuestos anteriormente. Una vez sometidas al análisis de FTIR, las películas envejecidas se colocaron en hexano en ebullición y se dejaron permanecer durante 24 horas para extraer el d/l- α -tocoferol. Tras la extracción del d/l- α -tocoferol, las películas envejecidas se sometieron de nuevo al análisis de FTIR en un espectrómetro Bruker Optics FTIR. El diagrama de FTIR resultante se analizó más abajo para determinar el OI de acuerdo con el procedimiento que se expuso anteriormente. Se llevó a cabo un análisis de FTIR adicional para eliminar el pico de d/l- α -tocoferol de los picos que interferían con la oxidación. Un análisis de los resultados que se exponen en la TABLA 6 más abajo indica que seleccionar una temperatura de precalentamiento más caliente puede resultar en un OI inferior y puede resultar además en algo de d/l- α -tocoferol restante en el UHMWPE después de la irradiación.

50 Tabla 6

Resultados de FTIR de UHMWPE irradiado mezclado con d/l- α -tocoferol					
Corrida	Pre-calentamiento (°C)	Dosis (kGy)	Nivel de VE (°C)	Tasa de Dosis (kGy-m/min)	Tipo de Resina (GUR)
1	122	150	1	75	1020
2	40	200	0,2	155	1020
3	122	90	0,5	75	1020
4	122	200	0,2	155	1020
5	40	90	0,2	240	1050
6	122	90	0,2	75	1050
7	40	150	0,2	75	1050

ES 2 662 102 T3

8	122	150	0,2	75	1020
9	40	90	1	240	1050
10	40	200	0,5	155	1020
11	122	90	0,2	240	1020
12	40	90	1	75	1020
13	40	150	0,5	75	1020
14	122	150	0,2	240	1050
15	122	150	0,5	240	1020
16	40	150	0,2	240	1020
17	40	90	0,2	75	1020
18	122	200	0,5	155	1020
19	122	90	1	240	1020
20	40	150	1	240	1020
21	40	200	1	155	1020
22	122	200	1	155	1020
23	40	200	0,2	155	1050
24	122	200	0,2	155	1050
25	40	200	0,5	155	1050
26	122	200	0,5	155	1050
27	40	200	1	155	1050
28	122	200	1	155	1050
29	40	120	0,5	157,5	1050
30	122	120	0,5	157,5	1050
31	40	120	1	157,5	1050
32	122	120	1	157,5	1050
33	40	90	1	75	1050
34	122	90	0,5	75	1050
35	40	150	0,5	75	1050
36	122	150	1	75	1050
37	40	90	0,5	240	1050
38	122	90	1	240	1050
39	40	150	1	240	1050
40	122	150	0,5	240	1050
Corrida	VE%	VE%	Índice VE	Índice VE	VE% (envejecido)
	pico IR 1370nm	pico IR 1900nm	pico IR 1370nm	pico IR 1900nm	pico IR 1370nm
1	0,803	0,682	0,046	0,171	0,493
2	0,040	0,048	0,004	0,015	0,022
3	0,359	0,321	0,021	0,082	0,248

ES 2 662 102 T3

4	0,045	0,054	0,004	0,016	0,037
5	0,047	0,055	0,004	0,016	0,063
6	0,061	0,071	0,005	0,020	0,073
7	0,011	0,025	0,003	0,009	0,017
8	0,031	0,042	0,004	0,013	0,033
9	0,194	0,165	0,012	0,044	0,272
10	0,731	0,626	0,042	0,157	0,545
11	0,075	0,078	0,006	0,022	0,081
12	0,882	0,738	0,050	0,185	0,417
13	0,286	0,222	0,017	0,058	0,274
14	0,058	0,072	0,005	0,021	0,056
15	0,162	0,151	0,011	0,040	0,279
16	0,051	0,053	0,005	0,016	0,050
17	0,078	0,076	0,006	0,022	0,044
18	0,721	0,634	0,041	0,159	0,524
19	0,769	0,688	0,044	0,173	0,430
20	0,781	0,597	0,044	0,150	0,531
21	0,769	0,591	0,044	0,149	0,560
22	0,765	0,607	0,044	0,153	0,575
23	0,028	0,034	0,003	0,011	0,016
24	0,051	0,053	0,005	0,016	0,041
25	0,288	0,249	0,018	0,064	0,281
26	0,320	0,282	0,019	0,073	0,309
27	0,284	0,222	0,017	0,058	0,281
28	0,308	0,241	0,019	0,062	0,295
29	0,613	0,550	0,035	0,139	0,489
30	0,753	0,700	0,043	0,176	0,445
31	0,283	0,240	0,017	0,062	0,279
32	0,306	0,288	0,019	0,074	0,259
33	0,779	0,706	0,044	0,177	0,429
34	0,328	0,314	0,020	0,080	0,209
35	0,143	0,125	0,010	0,034	0,247
36	0,803	0,758	0,046	0,190	0,442
37	0,332	0,291	0,020	0,075	0,262
38	0,741	0,731	0,042	0,183	0,390
39	0,790	0,658	0,045	0,165	0,524
40	0,327	0,301	0,020	0,077	0,282

ES 2 662 102 T3

Corrida	VE% (envejecido)	Índice VE (envejecido)	Índice VE (envejecido)	OI (Extracción- envejecido)	TVI	TVI (envejecido)
	pico IR 1900nm	pico IR 1370nm	pico IR 1900nm	FTIR	FTIR	FTIR
1	0,425	0,029	0,108	-0,010	0,061	0,062
2	0,033	0,003	0,011	0,078	0,073	0,072
3	0,226	0,015	0,059	-0,008	0,046	0,052
4	0,048	0,004	0,015	0,025	0,081	0,082
5	0,068	0,005	0,020	0,039	0,039	0,040
6	0,080	0,006	0,023	0,000	0,054	0,048
7	0,029	0,003	0,010	0,086	0,068	0,064
8	0,042	0,004	0,013	0,035	0,076	0,074
9	0,231	0,017	0,060	0,011	0,048	0,040
10	0,468	0,032	0,118	0,005	0,076	0,077
11	0,084	0,006	0,024	0,007	0,055	0,054
12	0,359	0,025	0,091	-0,001	0,034	0,035
13	0,211	0,017	0,055	0,082	0,075	0,074
14	0,070	0,005	0,020	0,001	0,072	0,072
15	0,244	0,017	0,063	0,025	0,081	0,084
16	0,052	0,005	0,016	0,075	0,063	0,062
17	0,048	0,004	0,015	0,098	0,045	0,045
18	0,458	0,030	0,116	-0,004	0,083	0,085
19	0,392	0,025	0,100	-0,010	0,041	0,047
20	0,409	0,031	0,104	0,087	0,080	0,078
21	0,429	0,032	0,109	0,061	0,081	0,087
22	0,457	0,033	0,116	-0,007	0,092	0,091
23	0,025	0,003	0,009	0,120	0,078	0,079
24	0,045	0,004	0,014	0,032	0,084	0,085
25	0,241	0,017	0,062	0,009	0,075	0,073
26	0,268	0,019	0,069	-0,002	0,085	0,083
27	0,220	0,017	0,057	0,024	0,080	0,079
28	0,229	0,018	0,059	0,042	0,094	0,096
29	0,429	0,028	0,109	0,040	0,053	0,058
30	0,421	0,026	0,107	0,000	0,063	0,064
31	0,236	0,017	0,061	0,063	0,061	0,061
32	0,244	0,016	0,063	0,004	0,065	0,066
33	0,397	0,025	0,101	0,036	0,040	0,041
34	0,205	0,013	0,053	-0,005	0,049	0,051
35	0,211	0,015	0,055	0,067	0,072	0,068
36	0,423	0,026	0,107	-0,012	0,055	0,058

37	0.234	0.016	0.061	0.029	0.041	0.048
38	0.391	0.023	0.099	-0.004	0.038	0.042
39	0.440	0.030	0.111	0.043	0.073	0.076
40	0.262	0.017	0.068	-0.004	0.068	0.068

5

10 Ejemplo 3

Concentraciones de radicales libres en UHMWPE mezclado con d/l- α -tocoferol

15

Se investigó el impacto de mezclar mecánicamente d/l- α -tocoferol con polvo de UHMWPE sobre la concentración de radicales libres de los discos moldeados con mezcla de UHMWPE irradiado con haces de electrones. Para llevar a cabo esta investigación, se utilizó el software Design Expert 6.0.10, obtenido de Stat-Ease, Inc. Minneapolis, MN, para configurar un diseño de experimento (DOE) del compuesto central modificado. El DOE evaluó cinco factores: temperatura de precalentamiento, tasa de dosis, dosis de irradiación, concentración de d/l- α -tocoferol, y tiempo de mantenimiento predeterminado, es decir, el tiempo transcurrido entre la retirada de la mezcla de UHMWPE del horno hasta el inicio de la irradiación de haces de electrones.

20

Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd. de Geleen, Países Bajos. El polvo de UHMWPE GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol mediante mezclado de alta intensidad usando un Mezclador Eirich, disponible de Eirich Machines, Inc. de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol en varios lotes para crear mezclas de UHMWPE que tenían entre 0,14 y 0,24% de peso de d/l- α -tocoferol, tal como se expone más abajo en la Tabla 7.

25

30

Cada una de las mezclas de UHMWPE se moldeó luego por compresión en discos de 2,5 pulgadas de diámetro y de 1 pulgada de espesor. Cada uno de los discos resultantes se precalentaron después mediante calentamiento en un horno de convección Grieve, disponible de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois, a una temperatura de precalentamiento. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 85°C y 115°C, tal como se expone en la Tabla 7 más abajo. Después, los discos se retiraron del horno de convección y se mantuvieron durante un periodo predeterminado de tiempo que oscilaba entre 7 minutos y 21 minutos, como se muestra en la Tabla 7 más abajo. Después de la expiración del tiempo de retención predeterminado, los discos se irradiaron con un haz de electrones utilizando el Método A de la Tabla 2. Los discos se irradiaron a una tasa de dosis seleccionada de entre 30 kGy-m/min y 75 kGy-m/min hasta que se administró una dosis total seleccionada de entre 160 kGy y 190 kGy, como se expone en la TABLA 7 más abajo. Núcleos cilíndricos de aproximadamente 1 pulgada de longitud se mecanizaron a partir de los discos. Los núcleos cilíndricos se analizaron después usando un espectrómetro Bruker EMX/EPR (resonancia paramagnética de electrones), que tiene un límite de detección de 0.01×10^{15} espines/gramo y está disponible de Bruker Optics de Billerica, Massachusetts. El análisis resultante indicó que la temperatura de precalentamiento, el por ciento de d/l- α -tocoferol y el nivel de dosis fueron todos factores significativos para determinar la concentración resultante de radicales libres de la mezcla de UHMWPE. Específicamente, la temperatura de precalentamiento y la concentración de d/l- α -tocoferol tuvieron una correlación negativa con la concentración de radicales libres, mientras que la dosis total tuvo una correlación positiva con la concentración de radicales libres.

35

40

45

Tabla 7

Concentración de radicales libres de mezclas de UHMWPE después de varios procesamientos							
Corrida	Bloque	Precalentamiento	Dosis	VE%	Tasa de dosis	Horno de fusión por haz de electrones	Radicales libres
		(°C)	(kGy)		(kGy-m/min,)	(minutos)	(espinos/gramo x E10-16)
1	Bloque 1	85	190	0,11	30	7	2,87
2	Bloque 1	115	190	0,11	30	7	1,09
3	Bloque 1	115	190	0,11	30	21	2,01
4	Bloque 1	85	190	0,11	30	21	3,7

50

55

60

65

5	5	Bloque 1	115	160	0,11	30	7	1,09
	6	Bloque 1	85	160	0,11	30	7	2,55
	7	Bloque 1	115	160	0,11	30	21	1,5
	8	Bloque 1	85	160	0,11	30	21	2,77
10	9	Bloque 1	85	160	0,22	75	7	2,37
	10	Bloque 1	115	160	0,22	75	7	0,826
	11	Bloque 1	85	160	0,22	75	21	2,46
15	12	Bloque 1	115	160	0,22	75	21	1,38
	13	Bloque 1	115	190	0,22	75	7	0,786
	14	Bloque 1	85	190	0,22	75	7	3,22
20	15	Bloque 1	115	190	0,22	75	21	1,28
	16	Bloque 1	85	190	0,22	75	21	2,94
	17	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	2,46
	18	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	2,66
25	19	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	2,98
	20	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	3,03

30 Ejemplo 4

Propiedades mecánicas de UHMWPE mezclado con d/l- α -tocoferol

35 Se investigaron las propiedades mecánicas del d/l- α -tocoferol mezclado mecánicamente con un polvo de UHMWPE que tenía un bloque moldeado en barras e irradiado con un haz de electrones. Para llevar a cabo esta investigación, se utilizó el software Design Expert 6.0.10, obtenido de Stat-Ease, Inc. Minneapolis, MN, se utilizó para configurar un diseño de experimento (DOE) factorial fraccional modificado. El DOE evaluó cinco variables diferentes: El tipo de resina UHMWPE, el por ciento en peso de d/l- α -tocoferol, la temperatura de precalentamiento, la tasa de dosis, y la dosis de irradiación.

40 Se obtuvieron polvos UHMWPE GUR 1050 y GUR 1020 de calidad médica de Ticona, que tiene las oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd. de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 y el GUR 1020 se mezclaron mecánicamente por separado con el d/l- α -tocoferol mediante mezcla de baja intensidad usando un Granulador Diosna P100, disponible de Diosna GmbH de Osnabrück, Alemania, una compañía filial de Multimixing S.A. Ambas resinas GUR 1050 y GUR 1020 se mezclaron con el d/l- α -tocoferol en algunos lotes para crear mezclas de UHMWPE de ambos tipos de resinas que tenían 0,2% en peso, 0,5 % en peso y 1,0 % en peso de d/l- α -tocoferol. Cada lote de material mezclado se moldeó por compresión en un bloque y se cortó en barras. Cada una de las barras resultantes se precalentó después por calentamiento de las barras en un horno de convección Grieve, disponible de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois, a una temperatura de precalentamiento. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 40°C, 100°C, 110°C y 122,2°C, como se expone en la Tabla 8 más abajo.

55 Después de precalentarse, las barras de mezcla de UHMWPE se irradiaron con haz de electrones de acuerdo con el Método C, expuesto en la Tabla 2 anterior, a una tasa de dosis seleccionada hasta que se administró una dosis de irradiación total seleccionada. La tasa de dosis se seleccionó entre 75 kGy-m/min, 155 kGy-m/min, y 240 kGy-m/min y la dosis total de irradiación se seleccionó entre 90 kGy; 120 kGy, 150 kGy, 200 kGy, y 250 kGy. Las probetas de tracción de Tipo V, como se definen por la American Society for Testing and Materials (ASTM) Standard D638, Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics, se mecanizaron a partir de cada una de las barras de la mezcla de UHMWPE. A continuación, las probetas de tracción de Tipo V se sometieron a pruebas de elongación final a la tracción, UTS e YS de acuerdo con la norma ASTM D638. Las muestras de Izod también se mecanizaron a partir de cada una de las barras de mezcla de UHMWPE y se probaron para la resistencia al impacto izod de acuerdo con la norma ASTM D256, Standard Test Methods for Determining the Izod Pendulum Impact Resistance of Plastics. El análisis mecánico dinámico (DMA) de las muestras se mecanizó también a partir de cada una de las barras de la mezcla de UHMWPE y se ensayó usando un Analizador Mecánico Dinámico Modelo DMA 2980 de Ta Instruments de New Castle, Delaware.

65

ES 2 662 102 T3

Un análisis de los resultados indica que la dosis total de irradiación tuvo una influencia sobre la resistencia al impacto izod, la elongación final a la tracción, y el límite elástico de las mezclas de UHMWPE. Además, la temperatura de precalentamiento tenía una influencia sobre la resistencia a la tracción final y la resistencia a la fluencia. Por el contrario, el porcentaje en peso de d/l- α -tocoferol tuvo una influencia sobre la elongación final a la tracción y el análisis mecánico dinámico. Los resultados adicionales de la prueba se exponen a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8

Propiedades mecánicas de UHMWPE mezclado con d/l- α -tocoferol										
Estándar	Precalentamiento °C	Dosis kGy	VE Conc.	Tasa de Dosis kGy-m/min	Resina	Izod kJ/m ²	Elongación %	UTSM Pa	YS M Pa	DMAM Pa
1	40	90	0,2	75	1020	90,79	No Probado			5,45
2	122,2	90	0,2	75	1050	74,8	348,8	50,38	21,72	6,12
3	40	150	0,2	75	1050	59,66	300,9	56,2	25,1	6,78
4	100	150	0,2	75	1020	66,05	314,8	52,42	25,24	5,76
5	40	90	1	75	1020	111,19	No Probado			4,36
6	122,2	90	0,5	75	1020	91,55	No Probado			5,1
7	40	150	0,5	75	1020	79,96	355,7	55,83	26,28	4,96
8	100	150	1	75	1020	81,25	No Probado			4,78
9	40	90	0,2	240	1050	82,01	319,3	56,83	23,06	6,18
10	122,2	90	0,2	240	1020	84,5	No Probado			5,43
11	40	150	0,2	240	1020	67,53	293,1	56,19	26,87	5,96
12	100	150	0,2	240	1050	67,75	307,2	52,95	25,21	6,31
13	40	90	1	240	1050	106,17	411,2	61,76	24,89	4,53
14	122,2	90	1	240	1020	94,66	No Probado			4,83
15	40	150	1	240	1020	93,79	No Probado			5,6
16	100	150	0,5	240	1020	73,08	342,2	51,54	23,39	5,22
17	40	120	0,5	157,5	1050	99,87	374,6	57,96	23,23	5,06
18	110	120	0,5	157,5	1050	90,67	363,6	50,97	22,15	5,42
19	40	120	1	157,5	1050	94,34	352,5	58,5	23,64	5,53
20	110	120	1	157,5	1050	85,01	344,9	48,98	21,95	5,72
21	40	90	1	75	1050	107,07	396,4	61,25	23,13	5,02
22	122,2	90	0,5	75	1050	93,44	375,8	51,47	21,92	5,7
23	40	150	0,5	75	1050	82,09	330,4	56,65	25,78	4,62
24	100	150	1	75	1050	88,28	No Probado			5,4
25	40	90	0,5	240	1050	102,39	36,9	58,4	23,31	5,16
26	122,2	90	1	240	1050	96,6	381,9	50,3	21,29	5,44
27	40	150	1	240	1050	89,5	No Probado			5,16
28	100	150	0,5	240	1050	78,51	332,9	50,18	22,08	5,6
29	40	200	0,2	155	1020	55,98	246,2	52,37	27,23	6,32
30	110	200	0,2	155	1020	52,98	268,4	48,28	24,82	6,05
31	40	200	0,5	155	1020	74,64	310,7	53,53	25,42	5,38
32	110	200	0,5	155	1020	65,47	309,1	49,13	24,21	5,31

5	33	40	200	1	155	1020	72,67	362,9	55,62	25,9	4,63
	34	110	200	1	155	1020	66,62	349,7	50,45	24,24	4,93
	35	40	200	0,2	155	1050	57,82	226,4	50,92	25,3	7,15
	36	110	200	0,2	155	1050	59,04	259,4	46,4	23,7	6,57
	37	40	200	0,5	155	1050	67,49	280,6	51,91	26,23	5,88
10	38	110	200	0,5	155	1050	64,6	304,8	51,23	25,14	5,7
	39	40	200	1	155	1050	82,01	328,9	53,79	24,43	5,15
	40	110	200	1	155	1050	69,42	329,7	49,54	23,12	5,27
15	41	100	150	0,2	240	1050	No Probado	307,2	52,96	23,27	No Probado
	42	100	150	0,2	240	1020	No Probado	288,6	49,28	23,35	No Probado

Ejemplo 5

Propiedades de desgaste del UHMWPE mezclado con d,l- α -tocoferol

Se investigaron las propiedades de desgaste del UHMWPE mezclado mecánicamente con d,l- α -tocoferol y se expusieron a la irradiación de haz de electrones. Para llevar a cabo esta investigación, se utilizó el software Design Expert 6.0.10, obtenido de Stat-Ease, Inc. Minneapolis, MN, para configurar un diseño de experimento (DOE) del compuesto central modificado. El DOE evaluó cinco diferentes variables: temperatura de precalentamiento, tasa de dosis, dosis total administrada, concentración de d,l- α -tocoferol y periodo de enfriamiento, es decir, el tiempo transcurrido desde la finalización del precalentamiento hasta la exposición inicial a la irradiación.

Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d,l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d,l- α -tocoferol usando un mezclador de alta intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con d,l- α -tocoferol en varios lotes para crear mezclas de UHMWPE que tenían un % en peso seleccionado de d,l- α -tocoferol. El % de d,l- α -tocoferol se seleccionó entre 0,14% en peso, 0,19 % en peso, y 0,24 % en peso de d,l- α -tocoferol. Cada una de las mezclas se consolidaron y formaron después en discos de 2,5 pulgadas de diámetro y 1 pulgada de espesor. Cada uno de los discos resultantes se precalentó después por calentamiento de los discos en un horno de convección Grieve, disponible de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois, a una temperatura de precalentamiento. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 85°C, 100°C, y 115°C, tal como se expone en la Tabla 9 más abajo.

Después de precalentar, los discos de mezcla de UHMWPE se retiraron del horno de convección durante un período de enfriamiento. El periodo de enfriamiento se seleccionó entre 7 minutos, 14 minutos, y 21 minutos, como se expone en la Tabla 9 más abajo. Los discos se irradiaron después con haz de electrones de acuerdo con el Método A, que se expone en la Tabla 2 anterior, a una tasa de dosis seleccionada hasta que se administró una dosis total de irradiación seleccionada. La tasa de dosis se seleccionó entre 30 kGy-m/min, 52,5 kGy-m/min, y 75 kGy-m/min y la dosis total de irradiación se seleccionó entre 160 kGy, 175 kGy, y 190 kGy.

Se mecanizaron muestras de Pernos-sobre-discos (POD) en forma de cilindros que tenían un diámetro de 9 mm y un grosor de 13 mm a partir de los discos de mezcla de UHMWPE. A continuación, se usó un probador de desgaste bidireccional de pernos sobre discos para medir la tasa de desgaste de los pernos de UHMWPE que se articulaban frente a discos de cobalto-cromo pulidos lubricados por suero bovino al 100%. Estas medidas se realizaron de acuerdo con las enseñanzas de Bragdon, C.R., y otros, en A new pin-on-disk wear testing method for simulating wear of polyethylene on cobalt-chrome alloy in total hip arthroplasty, published in the Journal of Arthroplasty, Vol. 16, número 5, 2001, en páginas 658-65, la divulgación completa del cual se incorpora de expresamente como referencia en el presente documento. El movimiento bidireccional del probador de desgaste de los pernos-sobre- discos se generó mediante una Tabla XY controlada por ordenador, disponible de la Compumotor Division de Parker Hannifin de Cleveland, Ohio, que se programó para moverse en un modelo rectangular de 10 mm por 5 mm. Una parte superior prefijada de la Tabla XY era un recipiente que contenía seis discos de cobalto-cromo pulidos en un acabado de calidad de implante. La Tabla XY y el recipiente se montaron sobre una máquina MTS servohidráulica, disponible de MTS de Eden Prairie, Minnesota. La máquina MTS se cargó después con las muestras de pernos de la mezcla de UHMWPE contra los discos de cobalto-cromo pulidos.

La máquina MTS se programó para producir una curva de tipo Paul en sincronización con el movimiento de la Tabla XY. Una curva de tipo Paul se explica en detalle en Forces Transmitted By Joints in the Human Body de J.P. Paul y publicado en el Proceedings Institution of Mechanical Engineers en el Vol. 181. Parte 37, páginas 8-15, la divulgación completa del cual se incorpora expresamente como referencia en el presente documento. La carga pico de la curva de

carga de tipo Paul correspondió a una presión de contacto máxima de 6,5 MPa entre cada una de las muestras de pernos de UHMWPE y los discos de cobalto-cromo. Las pruebas se llevaron a cabo a 2 Hz con un total de $1,128 \times 10^6$ ciclos. El análisis de los resultados indicó que las propiedades de desgaste se afectaban por la concentración de d/l- α -tocoferol y la dosis total de irradiación. Específicamente, los resultados indicaron que el aumento de la concentración de d/l- α -tocoferol aumentó el índice de desgaste de las mezclas de UHMWPE, mientras que el aumento de la dosis de irradiación total disminuyó la tasa de desgaste de las mezclas de UHMWPE. Además, los resultados indicaron que tanto la tasa de dosis como el período de enfriamiento no tuvieron sustancialmente impacto en la tasa de desgaste del UHMWPE.

10 Tabla 9

Propiedades de desgaste del UHMWPE mezclado con d/l- α -tocoferol							
Corrida	Bloque	Pre calentamiento	Dosis	VE%	Tasa de dosis	Horno de fusión por haz de electrones	Desgaste POD
		(°C)	(kGy)		(kGy-m/min.)	(minutos)	(mg/Mc)
1	Bloque 1	85	190	0,11	30	7	0,96
2	Bloque 1	115	190	0,11	30	7	1,14
3	Bloque 1	115	190	0,11	30	21	0,76
4	Bloque 1	85	190	0,11	30	21	0,81
5	Bloque 1	115	160	0,11	30	7	1,86
6	Bloque 1	85	160	0,11	30	7	1,37
7	Bloque 1	115	160	0,11	30	21	1,53
8	Bloque 1	85	160	0,11	30	21	1,57
9	Bloque 1	85	160	0,22	75	7	2,94
10	Bloque 1	115	160	0,22	75	7	2,15
11	Bloque 1	85	160	0,22	75	21	2,41
12	Bloque 1	115	160	0,22	75	21	1,96
13	Bloque 1	115	190	0,22	75	7	2,57
14	Bloque 1	85	190	0,22	75	7	1,87
15	Bloque 1	115	190	0,22	75	21	1,87
16	Bloque 1	85	190	0,22	75	21	2,24
17	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	0,89
18	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	1,18
19	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	1,24
20	Bloque 1	100	175	0,165	52,5	14	1,27

Ejemplo 6

Variaciones de la temperatura en la interfase de la mezcla de UHMWPE/sustrato

Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd of Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol usando un Mezclador de Alta Intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol para crear una mezcla de UHMWPE que tenía 0,2% en peso de d/l- α -tocoferol.

Una porción de la mezcla de UHMWPE se moldeó luego por compresión en un bloque. Otra porción de la mezcla de UHMWPE se moldeó por compresión en un sustrato para crear una preforma. El sustrato era un sustrato metálico poroso con un diámetro de 70 mm en forma de una lámina acetabular con una forma aproximada de red. El sustrato metálico poroso se produjo usando la tecnología Trabecular Metal™ disponible generalmente de Zimmer, Inc., de Warsaw, Indiana, y descrita en detalle anteriormente. Este procedimiento se repitió para crear cinco preformas

diferentes. Las preformas se calentaron después individualmente a una temperatura de precalentamiento en un horno de convección Grieve, disponible de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 100°C, 120°C, y 125°C. Una vez calentadas a la temperatura de precalentamiento seleccionada, las preformas se irradiaron usando el Método B, que se expuso en la TABLA 2 anterior, hasta que se recibió una dosis total de irradiación. La dosis total de irradiación se seleccionó entre 50 kGy, 75 kGy, y 150 kGy. Adicionalmente, el bloque de UHMWPE se calentó a una temperatura de precalentamiento de 100°C y se irradió usando el Método B hasta que el bloque de UHMWPE recibió una dosis total de irradiación de 150 kGy.

La temperatura de las preformas se midió en la interfase mezcla de UHMWPE/sustrato, en un punto en la mezcla de UHMWPE adyacente a la interfase de la mezcla de UHMWPE/sustrato, y en un punto en el centro de la mezcla de UHMWPE. Cada una de las medidas de temperatura se tomaron usando un termopar Tipo J. Además, la temperatura en el centro del bloque de la mezcla de UHMWPE también se midió usando un termopar de Tipo J. En base a los resultados, la presencia de un sustrato poroso dio como resultado lecturas de temperatura más altas en la mezcla de UHMWPE. Es probable que esto se deba a que el sustrato alcanza una temperatura máxima más alta que el UHMWPE durante la irradiación.

Ejemplo 7

Efecto de la orientación del sustrato sobre la mezcla de UHMWPE

Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd of Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol usando un Mezclador de Alta Intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol para crear una mezcla de UHMWPE que tenía 0,5% en peso de d/l- α -tocoferol.

Una porción de la mezcla de UHMWPE se moldeó por compresión en un sustrato para crear una preforma. El sustrato era un sustrato metálico poroso con un diámetro de 70 mm en la forma de una lámina acetabular con una forma aproximada de red. El sustrato metálico poroso se produjo usando la tecnología Trabecular Metal™ disponible generalmente de Zimmer, Inc., de Warsaw, Indiana, y descrita en detalle anteriormente. Este procedimiento se repitió para crear tres preformas diferentes. Las preformas se calentaron después en un horno de convección a una temperatura de precalentamiento de 110 °C durante un mínimo de 12 horas. Después, dos de las preformas se irradiaron usando el Método A, tal como se expuso en la TABLA 2 anterior, con el sustrato de una de las preformas orientado hacia la fuente de irradiación y el sustrato de la otra preforma orientado lejos de la fuente de irradiación. Con las preformas en estas posiciones, se expusieron a una primera dosis de 100 kGy de irradiación. Las preformas se dejaron sedimentar después a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de finalizar los 20 minutos, las preformas se expusieron a una segunda dosis de 100 kGy de irradiación, para una dosis total de irradiación de 200 kGy.

La preforma restante se irradió usando el Método B, tal como se expuso en la Tabla 2 anterior, con el sustrato de la preforma orientado hacia la fuente de irradiación. Con la preforma en esta posición, la preforma se expuso a una primera dosis de irradiación de 100 kGy. La preforma se colocó después en un horno de convección que se mantuvo a una temperatura constante de 110°C. Después de la expiración de cuatro horas, la preforma se retiró del horno de convección y se expuso a una segunda dosis de irradiación de 100 kGy, para una dosis de irradiación total de 200 kGy.

Cada una de las preformas se cortó después a través del centro y se retiró el sustrato. La mezcla de UHMWPE se cortó después con microtomo y se sometió a análisis de FTIR usando un Espectrómetro Bruker FTIR, disponible de Bruker Optics de Billerica, Massachusetts, para determinar el TVI de la mezcla de UHMWPE. Este análisis se llevó a cabo sobre la parte más gruesa de las muestras. Después, una muestra de la mezcla de UHMWPE se sometió a DSC usando un TA Instruments Q1000, disponible de TA Instruments de New Castle, Delaware, para determinar el porcentaje de cristalinidad de la mezcla de UHMWPE. Este análisis se repitió para las muestras de la mezcla de UHMWPE tomadas de diferentes localizaciones.

En los dos monobloques que se irradiaron con el sustrato orientado hacia la fuente de irradiación, se puede observar una banda de decoloración, es decir, translúcida, a lo largo del borde de la mezcla de UHMWPE que forma una interfase con el sustrato. Tal como se muestra en la Tabla 11 más abajo, el análisis de FTIR mostró un declive sustancial en el TVI de la mezcla de UHMWPE en un punto justo después de la interfase entre la mezcla de UHMWPE y el sustrato. Además, el por ciento de cristalinidad en un punto en el centro de la mezcla de UHMWPE fue aproximadamente 59%. El por ciento de cristalinidad disminuyó a medida que la mezcla de UHMWPE se aproximó a la interfase con el sustrato, alcanzando 48% por ciento de cristalinidad en la región translúcida próxima a la interfase de la mezcla de UHMWPE/sustrato, como se muestra en la Tabla 12 más abajo. En la preforma que se irradió con el sustrato orientado lejos de la fuente de irradiación, el TVI de la mezcla de UHMWPE fue sustancialmente más uniforme a lo largo de la mezcla de UHMWPE y el por ciento de cristalinidad varió solamente 2,2%. Esto puede ser el resultado de una reticulación más uniforme que se produjo en la preforma en la que el sustrato se orientó lejos de la fuente de irradiación durante la irradiación.

Tabla 11

Comparación de TVI en mezcla de UHMWPE

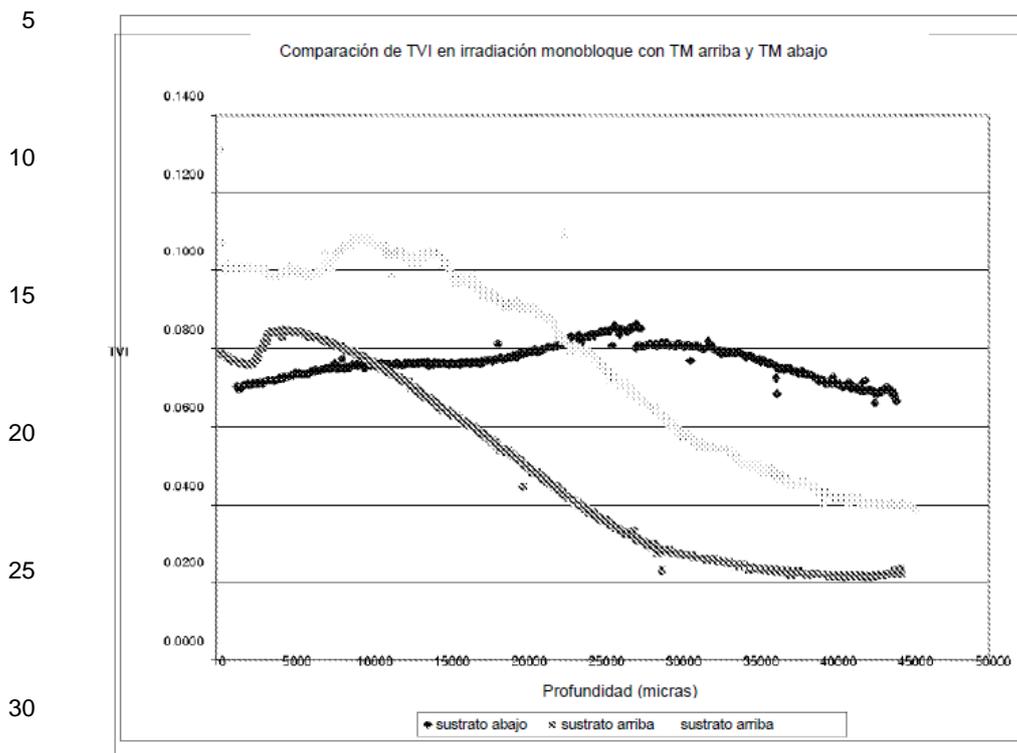


Tabla 12

Porcentaje de cristalinidad de la mezcla de UHMWPE		
Muestra	% de cristalinidad en el centro de la mezcla de UHMWPE	% de cristalinidad en la interfase mezcla de UHMWPE/Sustrato
Sustrato orientado hacia la fuente de irradiación	59,29%	48,67%
Sustrato orientado hacia la fuente de irradiación	58,60%	47,96%
Sustrato orientado lejos de la fuente de irradiación	59,88%	57,66%

Ejemplo 8

Efecto de la Dosis de Irradiación sobre la Mezcla de UHMWPE

Se utilizó el software Design Expert 6.0.10, obtenido de Stat-Ease, Inc. Minneapolis, MN, para configurar un Diseño de Experimento (DOE) de la superficie de respuesta de un material compuesto central. El DOE evaluó tres variables diferentes: concentración de d,l- α -tocoferol, temperatura de precalentamiento, dosis de irradiación total administrada, y dosis de irradiación por pase.

Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d,l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d,l- α -tocoferol usando un mezclador de alta intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con d,l- α -tocoferol en varios lotes para crear mezclas de UHMWPE que tenían un % en peso seleccionado de d,l- α -tocoferol. El % de d,l- α -tocoferol se seleccionó de 0,10 % en peso, 0,20 % en peso, 0,35 % en peso, 0,50 % en peso, y 0,60 % en peso de d,l- α -tocoferol. A continuación, se moldeó por compresión cada una de las mezclas en un sustrato para crear una preforma. El sustrato era un sustrato metálico poroso de 70 mm de diámetro externo en forma de una lámina acetabular con forma aproximada de red. El

sustrato metálico poroso se produjo usando la tecnología Trabecular Metal™ disponible generalmente de Zimmer, Inc., de Warsaw, Indiana, y descrita en detalle anteriormente.

5 Las preformas resultantes se colocaron después el interior de una pieza de tereftalato de polietileno expandible trenzado
 envuelta y sellada al vacío en el interior de una bolsa de película plástica metalizada de aluminio, dicha bolsa formada a
 partir de una resina de tereftalato de polietileno; tal como Mylar®, que se ha revestido con un metal, tal como aluminio,
 para reducir los índices de difusión de gas a través de la película. Mylar es una marca comercial registrada de DuPont
 Teijin Films U.S. Limited Partnership de Wilmington, Delaware. Las preformas permanecieron en esta condición hasta
 10 que se eliminaron en preparación para exponer las preformas a la irradiación. Antes de la irradiación, cada una de las
 preformas resultantes se precalentó por calentamiento de las preformas en un horno de convección Grieve, disponible
 de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois, a una temperatura de precalentamiento, que se mantuvo durante un
 mínimo de 12 horas. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 60°C, 70°C, 85°C, 100°C y 110°C, como
 se expone en la TABLA 13 más abajo.

15 Las preformas se expusieron después a una dosis de irradiación total seleccionada de acuerdo con el Método B, tal
 como se expuso anteriormente en la Tabla 2. La dosis total de irradiación se seleccionó entre 133 kGy, 150 kGy, 175
 kGy, 200 kGy, y 217 kGy. Además, la dosis de irradiación total se dividió y se administró a las preformas en dos pases
 iguales o bien en tres pases iguales, que se combinaron para conseguir la dosis total de irradiación. Específicamente,
 20 las preformas indicadas como "Bloque 1" en la Tabla 13 más abajo recibieron la dosis total de irradiación en dos pases
 iguales, mientras que las preformas indicadas como "Bloque 2" en la Tabla 13 recibieron la dosis total de irradiación en
 tres pases iguales.

Después de la irradiación, cada una de las mezclas de UHMWPE se separó del sustrato y tres muestras Perno-sobre-
 Disco (POD) en forma de cilindros que tenían un diámetro de 9 mm y un grosor de 13 mm se mecanizaron a partir de
 25 los discos de mezcla UHMWPE. Un probador de desgaste bidireccional de pernos sobre discos se usó después para
 medir el índice de desgaste de los pernos de UHMWPE que se articulaban contra los discos de cobalto-cromo pulidos
 lubricados por suero bovino al 100%. Estas medidas se realizaron de acuerdo con las enseñanzas de Bragdon, C.R., y
 otros, en A new pin-on-disk wear testing method for simulating wear of polyethylene on cobalt-chrome alloy in total hip
 arthroplasty, published in el Journal of Arthroplasty, Vol. 16, número 5, 2001, en páginas 658-65. El movimiento
 30 bidireccional del probador de desgaste de los pernos-sobre- discos se generó mediante una Tabla XY controlada por
 ordenador, disponible de la Compumotor Division de Parker Hannifin de Cleveland, Ohio, que se programó para
 moverse en un modelo rectangular de 10 mm por 5 mm. Una parte superior prefijada de la Tabla XY era un recipiente
 que contenía seis discos de cobalto-cromo pulidos en un acabado de calidad de implante. La Tabla XY y el recipiente se
 montaron sobre una máquina MTS servohidráulica, disponible de MTS de Eden Prairie, Minnesota. La máquina MTS se
 35 cargó después con las muestras de pernos de la mezcla de UHMWPE contra los discos de cobalto-cromo pulidos.

La máquina MTS se programó para producir una curva de tipo Paul [2] en sincronización con el movimiento de la Tabla
 XY. Una curva de tipo Paul se explica en detalle en Forces Transmitted By Joints in the Human Bcody de J.P. Paul y
 publicado en el Proceedings Institution of Mechanical Engineers en el Vol. 181, Parte 37, páginas 8-15. La carga pico de
 40 la curva de carga de tipo Paul correspondió a una presión de contacto máxima de 6,5 MPa entre cada una de las
 muestras de pernos de UHMWPE y los discos de cobalto-cromo. Las pruebas se llevaron a cabo a 2 Hz con un total de
 $1,128 \times 10^6$ ciclos.

Las porciones restantes de las mezclas de UHMWPE se cortaron por la mitad para formar películas de microtomo, que
 45 se sometieron al análisis de FTIR utilizando un Espectrómetro Bruker Optics FTIR, disponible de Bruker Optics de
 Billerica, Massachusetts. Después, las películas se envejecieron de manera acelerada de acuerdo con la norma ASTM
 F2003. Standard Guide for Accelerated Aging of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene. El OI de las películas post-
 envejecidas se midió después.

50 Una vez que se tomaron las medidas, las películas post-envejecidas se colocaron en hexano en ebullición durante 24
 horas para extraer cualquier d/l- α -tocoferol restante en las películas. El por ciento de d/l- α -tocoferol extraído de las
 películas de mezcla de UHMWPE se determinó después. La mezcla de UHMWPE remanente del monobloque se
 mecanizó después en probetas de tracción de 1/16" planas y de Tipo V, tal como se define por la norma ASTM D638,
 Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics, y se mecanizaron a partir de las probetas de tracción planas.

55 Un análisis de los resultados, expuestos más abajo en la Tabla 13, indicó que el desgaste aumentó con una dosis de
 irradiación total más baja o con una concentración mayor de d/l- α -tocoferol. Además, la concentración de d/l- α -tocoferol
 tuvo un impacto significativo sobre la elongación final a la tracción. El límite elástico se afectó principalmente por la
 temperatura de precalentamiento, mientras que el UTS se afectó principalmente por la dosis de irradiación total y la
 60 concentración de d/l- α -tocoferol. El OI disminuyó con temperaturas de precalentamiento superiores y una mayor
 concentración de d/l- α -tocoferol. Aunque el por ciento de d/l- α -tocoferol disminuyó después de la irradiación y el
 envejecimiento, una cantidad significativa de d/l- α -tocoferol permaneció todavía en la mezcla de UHMWPE después de
 la irradiación y el envejecimiento

65

Tabla 13

Efecto de la Dosis de Irradiación sobre la Mezcla de UHMWPE					
Corrida	Bloque	Precaentamiento (°C)	Dosis (kGy)	VE%	Desgaste POD (mg/Mc)
1	Bloque 1	100,00	200,00	0,20	1,01
2	Bloque 1	100,00	150,00	0,50	3,84
3	Bloque 1	100,00	150,00	0,20	1,59
4	Bloque 1	100,00	200,00	0,50	1,78
5	Bloque 2	59,77	175,00	0,35	1,97
6	Bloque 1	70,00	150,00	0,20	1,76
7	Bloque 1	70,00	200,00	0,20	0,80
8	Bloque 1	70,00	150,00	0,50	3,91
9	Bloque 1	70,00	200,00	0,50	2,38
10	Bloque 2	110,23	175,00	0,35	2,05
11	Bloque 2	85,00	132,96	0,35	3,32
12	Bloque 2	85,00	175,00	0,60	2,34
13	Bloque 2	85,00	175,00	0,10	0,58
14	Bloque 2	85,00	175,00	0,35	2,28
15	Bloque 2	85,00	217,04	0,35	1,06
16	Bloque 1	85,00	175,00	0,35	1,94
17	Bloque 2	85,00	175,00	0,35	2,30
Corrida	Elongación %	YS (MPa)	UTS (MPa)	VE% (Envejecido)	OI (Envejecido)
1	248,90	21,86	41,18	0,04	0,04
2	306,40	22,85	47,62	0,27	0,02
3	268,10	22,50	46,06	0,07	0,03
4	293,00	22,03	43,03	0,25	0,02
5	261,80	24,45	49,27	0,12	0,08
6	248,10	23,08	45,95	0,06	0,06
7	223,00	23,14	43,93	0,05	0,07
8	310,00	24,04	51,23	0,25	0,03
9	272,30	23,86	48,34	0,24	0,02
10	273,20	23,76	46,95	0,17	0,04
11	288,90	23,92	49,37	0,17	0,04
12	289,60	24,37	49,24	0,29	0,04
13	213,20	23,21	45,01	-0,01	0,06
14	258,80	23,97	47,60	0,17	0,05
15	234,00	24,41	45,00	0,13	0,06
16	269,70	23,39	48,64	0,14	0,02
17	264,10	23,95	48,41	0,15	0,05

Ejemplo 9

Elución en agua desionizada

5 Se investigó la cantidad de d/l- α -tocoferol eluido de las mezclas de UHMWPE formadas en discos consolidados durante un periodo de 8 semanas. Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol usando un mezclador de alta intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol para crear una mezcla de UHMWPE que tenía un 0,25% en peso de d/l- α -tocoferol. Después, la mezcla de UHMWPE se moldeó por compresión en una serie de discos de 2,5 pulgadas de diámetro y 1,5 pulgadas de espesor.

15 Los discos se precalentaron en un horno de convección Grieve, disponible de The Grieve Corporation de Round Lake, Illinois, a una temperatura de precalentamiento. La temperatura de precalentamiento se seleccionó entre 85°C y 115°C. Una vez precalentados, los discos se expusieron a una dosis total de irradiación seleccionada de acuerdo al Método A, tal como se expuso anteriormente en la Tabla 2. La dosis total de irradiación se seleccionó entre 160 kGy y 190 kGy. A continuación, se mecanizaron cubos de un centímetro de los discos y se colocaron en jarras de vidrio que contenían 100 ml de agua desionizada. Las jarras se sellaron después usando sellos y tapones de Teflon®, disponibles de E.I. DuPont Nemours and Company. Teflon® es una marca comercial registrada de E. I. DuPont Nemours and Company de 1007 Market Street, Wilmington Delaware.

25 Cada una de las jarras de vidrio se colocó después en un baño de agua que se mantuvo termostáticamente a una temperatura de ensayo. La temperatura de ensayo se seleccionó entre 37°C y 70°C. A intervalos de dos semanas, se tomaron alícuotas de la disolución de extracción de cada jarra y se ensayaron usando luz ultravioleta con una longitud de onda de 297 nm para determinar la concentración de d/l- α -tocoferol. Se realizaron medidas de la absorción usando cubetas de cuarzo de 10 mm y agua desionizada como material de referencia. Una vez que se completó el ensayo, las alícuotas del ensayo se devolvieron a las jarras de vidrio. Este análisis se repitió durante un total de 53 días. Como indican los resultados que se exponen más abajo en la Tabla 14, no se detectó d/l- α -tocoferol eluido en los cubos de la mezcla de UHMWPE que se empaparon con agua desionizada mantenidos a 37°C. Además, no se detectó elución definitiva del d/l- α -tocoferol en los cubos de la mezcla de UHMWPE que se empaparon con agua desionizada mantenidos a 70°C. Por ejemplo, los resultados mostraron que el antioxidante lixiviado de 2 gramos del UHMWPE reticulado en 100 mililitros de agua a 37 grados Celsius después de 53 días dio como resultado una absorbancia a 297 nanómetros de la disolución de extracción que no fue mayor de 0,01 unidades de la absorbancia del agua de referencia.

35 Tabla 14

Elución de d/l- α -tocoferol en agua desionizada						
Grupo #	Solvente	Temperatura (C)	Peso del Solvente (g) - Vol (mL)	Peso de la muestra (g)	53 Días Agua cruda A @ 297 nm	53 Días Agua Neta A @ 297 nm
A	Agua	37	100	1,91335	-0,0017	0,000
A	Agua	70	100	1,90159	0,0032	0,005
B	Agua	37	100	1,91722	-0,0012	0,000
B	Agua	70	100	1,91635	0,0043	0,006
C	Agua	37	100	1,90948	-0,0014	0,000
C	Agua	70	100	1,91114	0,0030	0,005
D	Agua	37	100	1,90083	-0,0016	0,000
D	Agua	70	100	1,92051	0,0036	0,005
				Agua en blanco A	-0,0016	

Ejemplo 10

60 Medición del color de muestras de la mezcla de UHMWPE

65 Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol usando un Mezclador de Alta Intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol para crear una mezcla de UHMWPE que tenía 0,5% en peso de d/l- α -tocoferol y se moldeó por compresión. La mezcla de UHMWPE moldeada

por compresión se seccionó después y se sometió a análisis con un espectrofotómetro para determinar el color de la combinación de UHMWPE. Además, el polvo de UHMWPE con ausencia de tocoferol se sometió también a análisis con el espectrofotómetro para determinar el color del UHMWPE consolidado con ausencia de tocoferol.

5 Específicamente, se usó un espectrofotómetro portátil Color Checker 545, disponible de X-Rite Incorporated de Grand Rapids, Michigan, para probar las muestras de material. Este dispositivo usa un sistema iluminador D65 y tiene un observador de grado, es decir, la colocación del dispositivo con respecto a la muestra que se está probando es de 10 grados. El dispositivo se calibra usando un mosaico de calibración y los resultados promedio por lectura se registraron para comparación con las muestras de ensayo. Después, cada una de las muestras se sometió a análisis.

10 Los resultados de cada análisis individual se mostraron en el dispositivo usando el sistema de definición de espacios de color L*a*b* (CIELAB). Este sistema describe todos los colores visibles para el ojo humano al proporcionar la luminosidad del color, la posición del color entre rojo/magenta y verde, y la posición del color entre amarillo y azul. Estos resultados se muestran como L*, con un valor de 0, que corresponde al negro, a 100, que corresponde al blanco, a*, donde un valor negativo indica el verde y un valor positivo indica rojo/magenta, y b* donde un valor negativo indica azul y un valor positivo indica amarillo.

15 Basándose en los resultados del ensayo que se muestra en la Tabla 15 más abajo, la mezcla de UHMWPE que tenía tocoferol presentó un color amarillento.

20 Tabla 15

Mediciones de color de UHMWPE y UHMWPE con tocoferol			
Material	L*	a*	b*
UHMWPE	96,58	-8,30	19,53
UHMWPE	96,72	-8,34	19,49
UHMWPE	96,01	-9,48	18,28
Mezcla de UHMWPE (0,5 VE%)	96,15	-7,93	20,48
Mezcla de UHMWPE (0,5 VE%)	96,79	-8,00	20,56
Mezcla de UHMWPE (0,5 VE%)	95,40	-9,10	19,23

35 Ejemplo 11

Relación de hinchamiento, densidad de reticulación, y peso molecular entre reticulaciones

40 Se obtuvo polvo de UHMWPE GUR 1050 de calidad médica de Ticona, que tiene sus oficinas centrales en Norte América en Florence, Kentucky. El d/l- α -tocoferol se obtuvo de DSM Nutritional Products, Ltd de Geleen, Países Bajos. El GUR 1050 se mezcló mecánicamente con el d/l- α -tocoferol usando un Mezclador de Alta Intensidad, disponible de Eirich Machines de Gurnee, Illinois. La resina GUR 1050 se mezcló con el d/l- α -tocoferol para crear mezclas de UHMWPE que tenían 0,2, 0,5, o 1,0 por ciento en peso de d/l- α -tocoferol. Las mezclas de UHMWPE se moldearon por compresión para formar discos que se mecanizaron después para formar cubos que tenían lados de 5 mm. Los cubos de UHMWPE se calentaron después a una temperatura de precalentamiento seleccionada entre 40°C, 100°C, y 110°C. Una vez calentadas a la temperatura de precalentamiento seleccionada, las mezclas de UHMWPE se irradiaron usando el Método C, expuesto en la Tabla 2 anterior, hasta que se recibió una dosis de irradiación total. La dosis de irradiación total se seleccionó de 90 kGy, 120 kGy, 150 kGy, y 200 kGy.

50 Los cubos de la mezcla de UHMWPE resultantes se estudiaron para investigar los parámetros de la red polimérica de la mezcla de UHMWPE midiendo la relación de hinchamiento de los materiales (q_s) con un Probador de la Relación de Hinchamiento (SRT), Cambridge Polymer Group (Boston, MA), de acuerdo con la norma ASTM F-2214-02. Conociendo q_s , se calculó el parámetro de interacción de Flory (χ_1), el volumen molar del disolvente (ϕ_1), y el volumen específico del disolvente (\bar{v}), la densidad de reticulación (u_x) y el peso molecular entre las reticulaciones (M_c) del material de acuerdo con las siguientes ecuaciones:

$$60 \quad v_x = - \frac{\ln(1 - q_s^{-1}) + q_s^{-1} + \chi_1 q_s^{-2}}{\phi_1 (q_s^{-1/3} - q_s^{-1}/2)}$$

$$M_c = \bar{v} v_x$$

65 Adicionalmente, se midió la relación de hinchamiento en o-xileno estabilizado a 130 °C en la dirección moldeada por compresión. Los resultados de la prueba se exponen en la TABLA 16 más abajo. Por ejemplo, se encontró que una

mezcla de UHMWPE tenía nominalmente 1,0% en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 40°C y posteriormente se reticuló con un haz de electrones a una dosis total nominalmente de 200 kGy, tenía una q_s inferior a aproximadamente 4,3 una u_x más de aproximadamente 0,090 y una M_c ; menor que aproximadamente 11,142. Se encontró también que una mezcla de UHMWPE que tenía nominalmente 1,0% por ciento en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 110°C y se reticó posteriormente con un haz de electrones con una dosis total nominalmente de 200 kGy, tenía una q_s menor que aproximadamente 3,6, una u_x de más de aproximadamente 0,117 y una M_c ; menor que aproximadamente 8,577.

También se encontró que una mezcla de UHMWPE que tenía nominalmente 0,5% en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 40 °C y posteriormente se reticuló con un haz de electrones con una dosis total de nominalmente de 200 kGy, tenía una q_s menor que aproximadamente 3,8, una u_x de más de aproximadamente 0,119 y una M_c de menos que aproximadamente 8,421. Se encontró que una mezcla de UHMWPE que tenía nominalmente 0,5% en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 110 °C y posteriormente se reticuló con un haz de electrones con una dosis total nominalmente de 200 kGy, tenía una q_s inferior a aproximadamente 3,6, una u_x , de más de aproximadamente 0,109 y una M_c de menos que aproximadamente 9,166.

Además, se encontró que una mezcla de UHMWPE que tenía nominalmente 0,2% en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 40°C y posteriormente se reticuló con un haz de electrones con una dosis total nominalmente de 200 kGy tiene una q_s menor que aproximadamente 2,8, una u_x de más de aproximadamente 0,187 y una M_c de menos de aproximadamente 5,351. Se encontró también que la mezcla de UHMWPE que tenía nominalmente 0,2% por ciento en peso de d/l- α -tocoferol cuando se precalentó nominalmente a 110°C y se reticó posteriormente con un haz de electrones con una dosis total nominalmente de 200 kGy, tenía una q_s menor que aproximadamente 3,0, una i_{u_x} de más de aproximadamente 0,164 y una M_c de menos de aproximadamente 6,097.

Además, se encontró que bajo algunas condiciones la mezcla de UHMWPE reticulada presentó una densidad de reticulación de menos de 0,200 moles/dm³. Bajo otras condiciones, la mezcla de UHMWPE reticulado que tenía al menos un 0,1 por ciento en peso de antioxidante exhibió una densidad de reticulación de menos de 0,190 moles/dm³. Además, bajo ciertas condiciones, la mezcla de UHMWPE reticulado que tenía al menos un 0,1 por ciento en peso de antioxidante exhibió una densidad de reticulación de más de aproximadamente 0,200 moles/dm³ y tuvo un peso molecular entre las reticulaciones de menos de 11,200 daltons.

Tabla 16

Relación de hinchamiento, densidad de reticulación, y peso molecular entre reticulaciones					
CORRIDA	TIPO DE MATERIAL	DOSIS DE MUESTRA (kGy)	TEMP. DE PRECALENTAMIENTO (°C)	POR CIENTO DE VITAMINA E	TASA DE DOSIS (kGy-m/min)
1	GUR 1020	90	40	0,2	75,00
2	GUR 1050	90	100	0,2	75,00
3	GUR 1050	150	40	0,2	75,00
4	GUR 1020	150	100	0,2	75,00
5	GUR 1020	90	40	1,0	75,00
6	GUR 1020	90	100	0,5	75,00
7	GUR 1020	150	40	0,5	75,00
8	GUR 1020	150	100	1,0	75,00
9	GUR 1050	90	40	0,2	240,00
10	GUR 1020	90	100	0,2	240,00
11	GUR 1020	150	40	0,2	240,00
12	GUR 1050	150	100	0,2	240,00
13	GUR 1050	90	40	1,0	240,00
14	GUR 1020	90	100	1,0	240,00

ES 2 662 102 T3

15	GUR 1020	150	40	1,0	240,00
16	GUR 1020	150	100	0,5	240,00
17	GUR 1050	120	40	0,5	157,50
18	GUR 1050	120	100	1,0	157,50
19	GUR 1050	120	40	1,0	157,50
20	GUR 1050	120	100	1,0	157,50
21	GUR 1050	90	40	1,0	75,00
22	GUR 1050	90	100	0,5	75,00
23	GUR 1050	150	40	0,5	75,00
24	GUR 1050	150	100	1,0	75,00
25	GUR 1050	90	40	0,5	240,00
26	GUR 1050	90	100	1,0	240,00
27	GUR 1050	150	40	1,0	240,00
28	GUR 1050	150	100	0,5	240,00
CORRIDA	TIPO DE MATERIAL	DOSIS DE MUESTRA (kGy)	TEMP. DE PRECALENTAMIENTO (°C)	POR CIENTO DE VITAMINA E	TASA DE DOSIS (kGy-m/min)
29	GUR 1050	2x100 = 200	40	0,2	240,00
30	GUR 1050	2x100 = 200	110	0,2	240,00
31	GUR 1050	2x100 = 200	40	1,0	240,00
32	GUR 1050	2x100 = 200	110	1,0	240,00
33	GUR 1050	2x100 = 200	40	0,5	240,00
34	GUR 1050	2x100 = 200	110	0,5	240,00
CORRIDA	DESGASTE POD mg/1M CICLOS	RELACIÓN DE HINCHAMIENTO V/V0 = q(s)	X	Vx = XLD moles/dm ³	Mc = MWbXL Daltons
1		5,09	0,44	0,068	14747
2		3,40	0,49	0,129	7764
3	2,65	3,15	0,50	0,147	6812
4	1,13	4,61	0,45	0,079	12652
5		6,15	0,42	0,051	19720
6		5,52	0,43	0,060	16706
7		4,22	0,46	0,091	11019
8		5,52	0,43	0,060	16706
9		3,75	0,48	0,110	9126
10		4,49	0,45	0,082	12143
11		3,84	0,47	0,105	9483
12	0,17	3,23	0,50	0,141	7115
13		7,13	0,41	0,040	24747
14		4,47	0,45	0,083	12059
15		5,69	0,43	0,057	17502
16		4,46	0,45	0,083	12017
17		4,50	0,45	0,082	12185

ES 2 662 102 T3

18		3,74	0,48	0,110	9087
19		5,32	0,43	0,063	15785
20		3,33	0,50	0,133	7496
21		5,78	0,43	0,056	17929
22		4,43	0,45	0,084	11891
23	3,92	3,84	0,47	0,105	9483
24		3,88	0,47	0,104	9642
25		5,59	0,43	0,059	17033
26		4,52	0,45	0,082	12270
27		4,37	0,46	0,086	11640
28	1,63	3,65	0,48	0,115	8733
29	0,02	2,76	0,53	0,187	5351
30	0,09	2,96	0,52	0,164	6097
31	1,46	4,25	0,46	0,090	11142
32	0,64	3,61	0,48	0,117	8577
33		3,57	0,48	0,119	8421
34		3,76	0,48	0,109	9166

REIVINDICACIONES

1. Una mezcla homogénea reticulada por irradiación, consolidada y estabilizada con antioxidantes que comprende polvo de polietileno de peso molecular ultra alto y un antioxidante, la mezcla reticulada para uso en aplicaciones médicas, la mezcla homogénea comprende de 0,1 a 3,0 por ciento en peso de un antioxidante antes de la irradiación, la mezcla consolidada se precalienta a una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada antes de la irradiación de reticulación, la temperatura de la mezcla consolidada se mantiene por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada durante la irradiación de reticulación, una porción del antioxidante permanece en la mezcla de polietileno después de la irradiación de reticulación, la irradiación de reticulación comprende una dosis total de al menos 100kGy y la mezcla de polietileno tiene un índice de oxidación de menos de 0,10 medido después del envejecimiento acelerado por dos semanas en una atmósfera de oxígeno a una presión de 5,1 kg/cm² (72 libras por pulgada cuadrada) y una temperatura de 70 grados Celsius.
2. Polietileno estabilizado con antioxidantes de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el índice de oxidación se mide de acuerdo con la norma ASTM F-2003
3. Un polietileno estabilizado con antioxidantes como se reivindica en cualquier reivindicación anterior caracterizado porque el antioxidante es tocoferol.
4. Un polietileno estabilizado con antioxidantes como se reivindica en la reivindicación 3 caracterizado porque la mezcla tiene una elongación final a la tracción de al menos 250 por ciento.
5. Un polietileno estabilizado con antioxidantes como se reivindica en la reivindicación 4 caracterizado porque el índice de oxidación se mide de acuerdo con la norma ASTM F-2003, y el polietileno tiene una elongación final a la tracción de al menos 250 por ciento.
6. Un polietileno reticulado como se reivindica en cualquier reivindicación anterior, el precalentamiento ocurre a 23°C a 140°C por 0,5-6 horas.
7. Un método para procesar UHMWPE para usar en aplicaciones médicas, el método comprende las etapas de:
 - i. combinar el UHMWPE con un antioxidante para formar una mezcla que tiene de 0,01 a 3,0 por ciento en peso del antioxidante;
 - ii. procesar la mezcla hasta que se consolide, la mezcla consolidada tiene un punto de fusión;
 - iii. precalentar la mezcla consolidada a una temperatura de precalentamiento por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada; y
 - iv. irradiar la mezcla consolidada con una dosis de irradiación total de al menos 100kGy mientras la mezcla consolidada se mantiene a una temperatura por debajo del punto de fusión de la mezcla consolidada, para dar una mezcla irradiada que tiene un índice de oxidación, el índice de oxidación se mantiene por debajo de 0,10 después del envejecimiento acelerado por dos semanas en una atmósfera de oxígeno a una presión de (72 libras por pulgada cuadrada) 5,1 kg/cm² y una temperatura de 70 grados Celsius.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde dicha etapa de combinación comprende además combinar el UHMWPE con un antioxidante para formar una mezcla de UHMWPE sustancialmente homogénea.
9. El método de la reivindicación 7, en donde dicha etapa de combinación comprende además mezclar el polvo de UHMWPE con tocoferol mediante al menos una mezcla del disolvente, una mezcla de elevada cizalladura, un revestimiento de precisión, un lecho fluidizado, atomización, polimerización en emulsión, precipitación electrostática, humectación o revestimiento de partículas, y mezcla en lote maestro.
10. El método de la reivindicación 7, en donde dicha etapa de combinación comprende además mezclar el polvo de UHMWPE con tocoferol por mezclado de alta cizalladura.
11. El método de la reivindicación 7, en donde dicha etapa de combinación comprende además combinar el UHMWPE con un antioxidante seleccionado del grupo que consiste en tocoferol, vitamina C, licopeno, miel, antioxidantes fenólicos, antioxidantes de amina, hidroquinona, beta caroteno, ácido ascórbico, Coenzima Q, y derivados de estos.
12. El método de la reivindicación 8, en donde dicha etapa de combinación comprende además combinar el UHMWPE con d,l- α -tocoferol.
13. Una mezcla de UHMWPE reticulado para usar en implantes médicos preparada por el método de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12.

