



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 045**

51 Int. Cl.:
A61L 27/16 (2006.01)
C08L 23/06 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05777319 .4**
96 Fecha de presentación : **18.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1924299**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2008**

54 Título: **Artículos de polietileno de alto peso molecular y procedimientos para formar artículos de polietileno de alto peso molecular.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.03.2010

73 Titular/es: **ZIMMER GmbH**
Sulzer Allee, 8
8404 Winterthur, CH

72 Inventor/es: **Abt, Niels, A. y**
Schneider-Storror, Werner

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 334 045 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Artículos de polietileno de alto peso molecular y procedimientos para formar artículos de polietileno de alto peso molecular.

5 Campo de la invención

10 Muchas sustituciones de articulaciones endoprotésicas implantadas actualmente en pacientes incluyen un metal muy pulido o un componente cerámico que se articula sobre un material o mezcla de polietileno de alto peso molecular (UHMWPE). La resistencia al desgaste y a la abrasión, coeficiente de fricción, resistencia al impacto, tenacidad, densidad, biocompatibilidad y bioestabilidad son algunas de las propiedades que hacen que el UHMWPE sea un material adecuado para dichos implantes. Aunque el UHMWPE se ha usado en implantes durante muchos años, sigue habiendo interés en las características de desgaste y durabilidad de los implantes que incorporan UHMWPE.

15 Un procedimiento usado para mejorar la durabilidad y otras características físicas de los implantes de UHMWPE ha sido exponer dichos implantes a radiación, por ejemplo, radiación gamma o radiación de haces de electrones, para inducir la reticulación en el UHMWPE. También se han usado fuentes de radiación similares para esterilizar implantes de UHMWPE antes de su distribución.

20 A pesar de los beneficios de irradiar los implantes de UHMWPE, los procedimientos de irradiación pueden conducir a tasas mayores de oxidación en el implante de UHMWPE. En particular, se ha mostrado que la irradiación genera radicales libres que reaccionan en presencia de oxígeno para formar radicales peroxilo. Estos radicales libres y radicales peroxilo pueden reaccionar con la cadena principal del polietileno y entre sí para formar productos de degradación oxidativa y especies radicales adicionales. Este ciclo de formación de producto de oxidación y especies radicales puede ocurrir a lo largo de muchos años (tanto antes como después del implante) cuando los niveles de oxidación en el implante aumentan.

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

30 Por esta razón, se ha propuesto la adición de estabilizantes a los materiales de UHMWPE después de la formación y la irradiación por difusión. Véase, p. ej., la solicitud publicada N° WO 2004/101009. Sin embargo, la adición de estabilizantes después de irradiación tiene varias limitaciones. Por ejemplo, la difusión de la vitamina E puede proporcionar una distribución menos uniforme del estabilizador en el UHMWPE que la mezcla antes de la irradiación. La difusión de vitamina E también puede requerir etapas de irradiación separadas para inducir la reticulación, antes de añadir vitamina E y después esterilizar el implantes después de añadir vitamina E.

35 Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar un procedimiento para formar un material de UHMWPE reticulado para usar en artículos implantados que supere una o más de estas limitaciones.

40 El documento WO2004/064618A describe materiales hechos de polietileno de alto peso molecular ("UHMWPE") reticulado con vitamina E. No describe la velocidad de dosis de irradiación usada para inducir la reticulación ni la relación de hinchamiento.

50 Resumen

La presente invención proporciona un procedimiento para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado, que comprende:

55 combinar vitamina E y polietileno de alto peso molecular para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular; e

60 irradiar la mezcla de polietileno de alto peso molecular por radiación de haz de electrones a una dosis absorbida de al menos 60 kiloGray y una velocidad de dosis de al menos 15 megaGray por hora para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado.

65 La presente invención también proporciona un artículo implantable que comprende: una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado y vitamina E, en el que la mezcla tiene una relación de hinchamiento de 4, en el que se dispersa uniformemente una cantidad eficaz de vitamina E en una región superficial de la mezcla, y en el que la mezcla se produce por:

combinación de vitamina E y polietileno de alto peso molecular para formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular; e

ES 2 334 045 T3

irradiación de la mezcla de polietileno de alto peso molecular con radiación de haz de electrones a una dosis absorbida de al menos 60 kiloGray y una velocidad de dosis de al menos 15 megaGray por hora para formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado.

5 Preferiblemente, se dispersa uniformemente al menos aproximadamente 0,02% en p/p de vitamina E en al menos una región superficial de un artículo formado a partir de la mezcla. La vitamina E se puede distribuir uniformemente desde la superficie del artículo a una profundidad de al menos aproximadamente 5 mm. La mezcla de UHMWPE reticulado se puede incorporar en una variedad de implantes, y en particular, en sustituciones de articulaciones endo-
10 prostéticas.

Breve descripción de los dibujos

15 las figura 1A-1C son diagramas de flujo que ilustran procedimientos de preparación de implantes de UHMWPE de acuerdo con realizaciones de la presente invención;

las figuras 2A-2B son diagramas de flujo que ilustran procedimientos de preparación de implantes de UHMWPE de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente invención;

20 la figura 3 es una gráfica lineal que ilustra la relación de hinchamiento de varias muestras de UHMWPE, descritas en los ejemplos, con diferentes velocidades de dosis de radiación;

las figuras 4A-4C son gráficas de barras que ilustran el TVI (4A), relación de hinchamiento (4B) y fracción soluble (4C), de varias muestras de UHMWPE;

25 la figura 5 es una gráfica lineal que ilustra la concentración de vitamina E en varias muestras de UHMWPE en un intervalo de profundidades;

30 la figura 6 es una gráfica lineal de la técnica anterior que muestra el índice de vitamina E de muestras preparadas de acuerdo con la solicitud publicada de EE.UU. n° 2004/0156879;

la figura 7 es una gráfica lineal que muestra los niveles de oxidación de varias muestras de UHMWPE en un intervalo de profundidades;

35 la figura 8 es una gráfica de barras que muestra la resistencia a la tracción de varias muestras de UHMWPE.

la figura 9 es una gráfica de barras que muestra el porcentaje de alargamiento de rotura de varias muestras de UHMWPE;

40 la figura 10 es una gráfica de barras que muestra la resistencia al impacto Charpy de varias muestras de UHMWPE.

Descripción detallada

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

50 Los materiales de UHMWPE adecuados para usar como materia prima en la presente invención pueden estar en forma de un polvo o una mezcla de polvos. El material de UHMWPE se puede preparar casi enteramente a partir de polvo de UHMWPE, o se puede formar combinando polvo de UHMWPE con otros materiales polímeros adecuados. En una realización, el material de UHMWPE puede incluir al menos aproximadamente 50% en p/p de UHMWPE. Los ejemplos de materiales de UHMWPE adecuados incluyen GUR 1020 y GUR 1050 disponibles en Ticona Engineering Polymers. Los materiales polímeros adecuados para usar en combinación con los materiales de UHMWPE
55 pueden incluir polietileno desenmarañado, polietileno cristalizado a alta presión y diferentes derivados de polietileno "supertenaces". Además, también pueden ser adecuados polímeros no polietileno biocompatibles para usar en algunas realizaciones.

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

65 Los estabilizantes adecuados para añadir al material de UHMWPE en general incluyen materiales que se pueden añadir en una cantidad eficaz al material de UHMWPE con el fin de, al menos en parte, inhibir el ciclo de oxidación causado por la irradiación del UHMWPE. La vitamina E es particularmente adecuada para usar en realizaciones de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento "vitamina E" se refiere en general a derivados de tocoferol incluyendo el α -tocoferol. Otros estabilizantes adecuados pueden incluir antioxidantes fenólicos tales como hidroxitolueno butilado y ácido ascórbico.

ES 2 334 045 T3

La vitamina E estabilizante y el material de UHMWPE se pueden combinar por una serie de procedimientos conocidos para formar una mezcla de UHMWPE. Dichos procedimientos incluyen la mezcla física, mezcla con ayuda de un disolvente, mezcla con ayuda de un disolvente (p. ej. CO₂) en condiciones de temperatura y presión supercríticas, y mezcla con ultrasonidos. También se describen procedimientos de mezcla adecuados de estos tipos, por ejemplo en las patentes de EE.UU. n° 6.448.315 y 6.277.390, cuyas descripciones se incorporan en el presente documento por referencia. En una realización, la vitamina E se disuelve en etanol y se añade gota a gota a un material de UHMWPE en polvo mientras se mezcla. Después, se elimina el etanol mediante un secador a vacío o un aparato similar.

Las figuras 1A-1C y 2A-2B son diagramas de flujo que ilustran procedimientos para preparar implantes a partir de mezclas de UHMWPE de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Las etapas generales para el procesamiento del implante incluyen la consolidación/compresión de la mezcla de UHMWPE, reticulación de la mezcla de UHMWPE, fabricación de un implante a partir de la mezcla de UHMWPE comprimida, envasado el implante y esterilización del implante envasado. Como se refleja en las figuras 1A-C y 2A-2B las etapas se pueden llevar a cabo en diferente orden, en etapas múltiples o simultáneamente de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

La mezcla de UHMWPE se puede consolidar y/o comprimir primero de una forma adecuada para usar como (o como parte) de un dispositivo prostético y otro implante. Las técnicas de compresión y/o consolidación adecuadas incluyen, por ejemplo, moldeo por compresión, moldeo por compresión directa, presión isostática con calor, extrusión Ram, cristalización a alta presión, moldeo por inyección, sinterización u otros procedimientos convencionales de compresión y/o consolidación del UHMWPE. Si se desea, la mezcla de UHMWPE comprimida/consolidada se puede procesar más o fabricar por molienda, mecanizado, perforación, cortado, montaje con otros componentes, y/o otras etapas de fabricación o prefabricación usadas convencionalmente para fabricar implantes a partir de UHMWPE.

Antes y/o después del procesamiento del implante como se ha descrito antes, la mezcla de UHMWPE se puede reticular por exposición a radiación con una dosis y/o velocidad de dosis de radiación alta para formar una mezcla de UHMWPE reticulada. La mezcla de UHMWPE se expone a radiación de haz de electrones a una dosis de al menos aproximadamente 60 kiloGray, más en particular al menos aproximadamente 80 kiloGray e incluso más en particular al menos aproximadamente 95 kiloGray. La mezcla de UHMWPE se expone a radiación a una velocidad de dosis de al menos 15 megaGray por hora, más en particular aproximadamente 18 megaGray por hora. En algunas realizaciones la dosis de radiación deseada se puede lograr con una sola etapa de exposición a una velocidad de dosis alta. En otras realizaciones, se puede usar una serie de etapas de irradiación de velocidad de dosis alta para exponer la mezcla de UHMWPE a una dosis deseada de la radiación.

En algunas realizaciones, la fuente de radiación es la radiación de haz de electrones. La exposición por radiación de haz de electrones se puede realizar usando aceleradores de haz de electrones convencionalmente disponibles. Una fuente comercial para dicho acelerador es de IBA Technologies Group, Bélgica. Los aceleradores adecuados pueden producir una energía del haz de electrones entre aproximadamente 2 y aproximadamente 50 MeV, más en particular aproximadamente 10 MeV, y en general son capaces de conseguir una o más de las dosis y/o velocidades de dosis de radiación descritas en el presente documento. La exposición al haz de electrones se puede llevar a cabo en una atmósfera inerte general, incluyendo por ejemplo, una atmósfera de argón, nitrógeno, vacío o de depuradores de oxígeno. La exposición también se puede llevar a cabo en aire en condiciones de acuerdo con una realización. La radiación de rayos gamma también puede ser adecuada para usar en realizaciones alternativas de la invención. La presente invención no está necesariamente limitada a un tipo específico de fuente de radiación.

Opcionalmente, antes y/o después de la irradiación de haz de electrones, la mezcla de UHMWPE se puede someter a uno o más tratamientos de temperatura. En una realización, la mezcla de UHMWPE se puede calentar por encima de la temperatura ambiente, más en particular por encima de aproximadamente 100°C, incluso más en particular entre aproximadamente 120°C y 130°C, antes de la irradiación. La patente de EE.UU. N° 6.641.617 de Merrill y col. describe procedimientos para usar etapas de tratamiento con temperatura con mayor detalle. En otra realización, la mezcla de UHMWPE puede permanecer a temperatura ambiente o incluso se puede enfriar por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, por debajo de la temperatura de transición vítrea de la mezcla de UHMWPE. Después de irradiación, la mezcla de UHMWPE reticulada se puede recocer a una temperatura de hasta aproximadamente 200°C durante hasta aproximadamente 72 horas, más en particular a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 5 horas. Alternativamente o adicionalmente, la mezcla de UHMWPE reticulada se puede someter al procesamiento de recocido mecánico descrito en la patente de EE.UU. N° 6.853.772 de Muratoglu. Sin embargo, en una realización, no se llevan a cabo tratamientos de temperatura y/o recocido antes o después de la irradiación.

Como parte del procedimiento de fabricación del implante, se pueden combinar componentes adicionales con la mezcla de UHMWPE en cualquier momento durante el procedimiento descrito en el presente documento. En una realización, se pueden unir a la mezcla de UHMWPE componentes tribológicos tales como componentes de articulación metálicos y/o cerámicos y/o componentes bipolares premontados. En otras realizaciones, se pueden añadir soportes metálicos (p. ej., placas o cubiertas protectoras). En realizaciones adicionales, se pueden añadir componentes de superficie tales de metal trabecular, fibra metálica, pulsaciones, recubrimiento Sulmesh[®], mallas, titanio poroso y/o recubrimientos de metal o polímero, o juntar con la mezcla de UHMWPE. Además, se pueden añadir radiomarcadores o radiopacificadores tales como tántalo, bolas de acero y/o titanio, alambres, pernos o clavijas. Además, se pueden añadir características de cierre tales como anillos, pernos, clavijas, cierres de resorte y/o cementos y/o adhesivos. Estos componentes adicionales se pueden usar para formar diseños de implante de tipo sándwich, implantes radiomarcados,

ES 2 334 045 T3

implantes con soporte metálico para prevenir el contacto directo con el hueso, superficies de crecimiento funcional y/o implantes con características de cierre.

5 Se puede preparar una variedad de implantes, y en particular sustituciones de articulaciones endoprostéticas, usando los procedimientos descritos en el presente documento. Los ejemplos de dichos implantes incluyen caderas y rodillas artificiales, copas o recubrimientos para caderas y rodillas artificiales, discos de sustitución espinal, hombro artificial, articulaciones de codo, pie, tobillo y dedos, mandíbulas y cojinetes de corazones artificiales.

10 Después de completarse la fabricación del implante, se puede envasar y esterilizar antes de su distribución. El envasado se lleva a cabo en general usando envasado permeable a gas o envasado barrera usando una atmósfera reducida en oxígeno. Debido a que la presencia de vitamina E en la mezcla de UHMWPE inhibe el ciclo de oxidación, el envasado permeable a gas convencional puede ser adecuado para realizaciones de la presente invención. También es adecuado el envasado de barrera con un relleno de gas inerte (p. ej., argón, nitrógeno, depurador de oxígeno).

15 Como se refleja en las figuras 1A-1C y 2A-2B, la esterilización se puede llevar a cabo por exposición a radiación durante la reticulación de la mezcla de UHMWPE o como parte de una etapa de procesamiento separada. Existen una serie de técnicas de esterilización convencionales incluyendo la esterilización con plasma de gas, esterilización por óxido de etileno, esterilización por radiación gamma y radiación de haz de electrones. En las realizaciones ilustradas en las figuras 1A, 1C y 2B, la reticulación se lleva a cabo antes del envasado. En las realizaciones ilustradas en las figuras 1B y 2A, la esterilización y reticulación se llevan a cabo por irradiación de haz de electrones en una sola etapa después del envasado el implante.

20 La esterilización en general se produce después del envasado. En algunas realizaciones, la esterilización se lleva a cabo al mismo tiempo que la reticulación, y por lo tanto se usa radiación de haz de electrones. En realizaciones en las que se produce reticulación antes de la esterilización, los procedimientos de esterilización adicionales adecuados incluyen la irradiación gamma (en atmósfera inerte o en aire), exposición a plasma de gas o exposición a óxido de etileno.

30 Como se ilustra con más detalle en los ejemplos expuestos a continuación, las mezclas de UHMWPE reticuladas producidas de acuerdo con las realizaciones de la presente invención pueden tener varias características beneficiosas. En especial, dichas mezclas presentan niveles menores de oxidación comparados con los materiales de UHMWPE no estabilizados, mientras que todavía presentan niveles adecuados de reticulación. El uso de una velocidad de dosis de radiación alta o una serie de velocidades de dosis de radiación altas, al menos en parte, contribuye a mejorar las densidades de reticulación para la mezcla de UHMWPE, lo cual es contrario a las publicaciones de la técnica anterior que sugieren que son difíciles de conseguir densidades de reticulación adecuadas cuando se irradian mezclas de UHMWPE estabilizadas.

40 Además, dichas mezclas de UHMWPE generalmente pueden tener una distribución uniforme de vitamina E al menos en una región superficial de la mezcla. Tal como se usa en el presente documento, la frase "región superficial" se refiere a una región de una mezcla de UHMWPE reticulada que se extiende desde una superficie de la mezcla hasta cierta profundidad o intervalo de profundidades por debajo de la superficie. Por ejemplo, los implantes formados a partir de la mezcla de UHMWPE reticulada de determinadas realizaciones, pueden presentar una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E hasta una profundidad desde la superficie de al menos 3 mm, más en particular, al menos 5 mm. Otras realizaciones pueden presentar una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E hasta una profundidad desde la superficie de al menos 10 mm, más en particular al menos 15 mm, e incluso más en particular al menos 20 mm. En otras realizaciones, la mezcla de UHMWPE puede tener una distribución sustancialmente uniforme de vitamina E por toda la mezcla.

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

Ejemplos

La tabla 1 presenta los parámetros de procesamiento para las muestras A-I.

MUESTRA	Materia prima	Contenido de vitamina E	Precalentamiento antes de irradiación	Dosis de irradiación	Velocidad de dosis de irradiación	Entorno de irradiación	Fuente de radiación	Proced. de recocido
	GUR	% p/p	°C	kGy				
A	1020	0,0	N/A	25-40	18(kGy/h)	N ₂	Gamma	N/A
B	1020	0,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
C	1020	0,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
D	1020	0,1	N/A	25-40	0,5 a 10	N ₂	Gamma	N/A
E	1020	0,0	120	95	18 (MGy/h)	Aire	Haz-e	150°C 5 h
F	1020	0,1	120	95	18 (MGy/h)	Aire	Haz-e	150°C 5 h
G	1020	0,1	N/A	95	18 (MGy/h)	Aire	Haz-e	N/A
H	1020	0,1	N/A	95	0,5 a 10 (kGy/h)	Aire	Gamma	N/A
I	1050	0,0	120	95	18 (MGy/h)	Aire	Haz-e	150°C 5 h

ES 2 334 045 T3

En la tabla 1, los polvos de UHMWPE indicados de marca GUR 1020 y GUR 1050 están disponibles en Ticona GmbH, Frankfurt/Main, DE. La vitamina E usada para las muestras C, D y F-H era α -tocoferol obtenido de DSM Nutritional Products AG, Basel, Suiza.

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

Las muestras A, D y H se irradiaron usando un irradiador gamma Studer IR- 168 utilizando una fuente de radiación de Co⁶⁰. Las muestras E-G e I se irradiaron usando un acelerador de electrones de 10 MeV Rhodotron disponible en
15 IBA SA, Louvain-LaNeuve usando un ajuste de potencia de 120 kW.

Resultados

La figura 3 muestra una gráfica lineal que ilustra la relación de hinchamiento de polietileno no estabilizado frente a una mezcla de polietileno estabilizada con vitamina E. La relación de hinchamiento es un indicador útil de la densidad de reticulación de un material particular. En particular, las relaciones relativas de hinchamiento menores indican niveles más altos de reticulación y viceversa. La relación de hinchamiento se determinó de acuerdo con el procedimiento de ASTM F2214-02. Específicamente, se pusieron cubos de 4-6 mm de cada una de las muestras H, F, G y E en un recipiente cargado de o-xileno a 25°C y se pusieron en un analizador mecánico dinámico (DMA, DMA 7e
25 disponible en Perkin Elmer) durante 10 minutos. Después se tomó para cada muestra una primera altura de la muestra (H_0). Después, las muestras se calentaron a una velocidad de 5 K/min hasta una temperatura mantenida de 130°C. A continuación se tomó una segunda altura de la muestra (H_f) después de 120 minutos a 130°C. Después se calculó la relación de hinchamiento de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

Los puntos de datos para la línea plana inferior incluyen una relación de hinchamiento estándar para el UHMWPE no estabilizado (obtenido de la comparación entre laboratorios en el procedimiento ASTM F2214-02 a una velocidad de dosis de 89 kGy) y la muestra E no estabilizada. Estos puntos de datos indican que las velocidades de dosis no tienen un efecto sustancial en la densidad de la reticulación. Los puntos de datos para la línea superior descendiente incluyen las muestras H, F y G. En especial, las velocidades de dosis de irradiación mayores usadas para las muestras F y G dieron como resultado una relación de hinchamiento menor cuando se compararon con la muestra H, y por consiguiente, una mayor densidad de reticulación.
40

Las figuras 4A-4C son 3 gráficas de barras que ilustran varias características de las muestras B, C y E-H. La figura 4A es una gráfica de barras que ilustra los niveles de índice de *trans*-vinileno (TVI) de las muestras. El TVI se determinó por el procedimiento descrito por Muratoglu y col., "Identification and quantification of irradiation in UHMWPE through trans-vinylene yield". Los niveles de TVI son un indicador de la eficacia de la absorción de radiación del UHMWPE. La figura 4A indica que las muestras E y F, que se precalentaron antes de la irradiación y se recocieron después de la irradiación, tienen una eficacia de absorción de radiación mayor que las otras muestras.
45

La figura 4B es una gráfica de barras que ilustra la relación de hinchamiento de las mismas muestras indicadas en la figura 4A. En especial, la muestra H, que se irradió con radiación gamma, presenta una relación de hinchamiento mayor (y por lo tanto menor densidad de reticulación) que las muestras E, F y G irradiadas con haz de electrones.
50

La figura 4C es una gráfica de barras de la fracción soluble de las muestras indicadas en la figura 4A. La fracción soluble indica el porcentaje de material totalmente reticulado en la muestra. La fracción soluble para cada muestra se determinó de acuerdo con el procedimiento ASTM 2765-01. Específicamente, se tomó UHMWPE en polvo de un sitio a 10 mm por debajo de la superficie de la muestra mediante una técnica de raspado. Después, esta muestra se pesó en un tamiz y se calentó a reflujo en xileno durante 12 horas. Después de calentar a reflujo, la parte de gel restante se puso en un horno de vacío y se secó a una temperatura de 140°C y una presión inferior a 200 mbar, y después se acondicionó en un desecador antes de volver a pesarla. La parte de gel y parte soluble resultantes se computaron pesando la muestra antes y después del procedimiento. La muestra H, que se irradió con radiación gamma, presenta una fracción soluble mayor que las muestras E, F y G irradiadas con haz de electrones.
60

La figura 5 es una gráfica lineal que indica el contenido de vitamina E en un intervalo de profundidades desde la superficie de las muestras C, F, G y H. La figura 5 indica que se mantiene una concentración de vitamina E uniforme en cada muestra en una región superficial de al menos hasta la profundidad medida de 20 mm. Esta distribución uniforme de la vitamina E es particularmente destacable cuando se compara con la figura 6 de la técnica anterior, descrito en la solicitud publicada de EE.UU. n° 2004/0156879, en la que el índice de vitamina E de las muestras con vitamina E difundida disminuía constantemente al aumentar la profundidad.
65

ES 2 334 045 T3

La figura 7 es una gráfica lineal que ilustra los niveles de oxidación de las muestras E, F, G y H. En especial, los niveles de oxidación a determinadas profundidades desde la superficie del material de muestra eran mayores para la muestra E (no incluye vitamina E) y la muestra H (irradiada con radiación gamma) comparado con las muestras G y F (irradiadas con haz de electrones).

Las figuras 8-10 son una serie de gráficas de barras que ilustran diferentes propiedades mecánicas de las muestras A, D, E, F, G, H e I. La figura 8 ilustra la resistencia mecánica de cada muestra, y en general indica que los procedimientos de precalentamiento y recocido utilizados con las muestras E, F e I dan como resultado una resistencia mecánica algo menor comparado con el procedimiento de irradiación en frío usado para las muestras G y H. La figura 9 ilustra el porcentaje de alargamiento en el punto de rotura de cada muestra. La figura 10 ilustra la resistencia al impacto de cada muestra basado en la escala de impacto Charpy (kJ/m²), y en general indica que la presencia de vitamina E aumenta la resistencia al impacto del UHMWPE reticulado.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad en este respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 2004101009 A [0005]
- WO 2004064618 A [0007]
- US 20040156879 A [0011] [0038]
- US 6448315 B [0016]
- US 6277390 B [0016]
- US 6641617 B, Merrill [0021]
- US 6853772 B, Muratoglu [0021]

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

• **Parth et al.** Studies on the effect of electron beam radiation on the molecular structure of ultra-high molecular weight polyethylene under the influence of a-tocopherol with respect to its application in medical implants. *Journal of Materials Science: Materials In Medicine*, 2002, vol. 13, 917-921 [0004]

REIVINDICACIONES

1. Artículo implantable que comprende:

5 una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado y vitamina E, en el que la mezcla tiene una relación de hinchamiento menor que 4, en el que se dispersa uniformemente una cantidad eficaz de la vitamina E en una región superficial de la mezcla y en el que la mezcla se produce por:

10 combinación de vitamina E y polietileno de alto peso molecular para formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular; e

15 irradiación de la mezcla de polietileno de alto peso molecular con radiación de haz de electrones a una dosis absorbida de al menos 60 kiloGray y una velocidad de dosis de al menos 15 megaGray por hora, para formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado.

2. Artículo de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la mezcla comprende además al menos un material polímero adicional.

20 3. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que la relación de hinchamiento es menor que 3,5.

4. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que se dispersa uniformemente al menos 0,02 por ciento en peso de vitamina E en la región superficial de la mezcla.

25 5. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que se dispersa uniformemente al menos 0,04 por ciento en peso de vitamina E en la región superficial de la mezcla.

30 6. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que la región superficial se extiende desde una superficie expuesta de la mezcla a una profundidad de al menos 5 mm desde la superficie de la mezcla.

7. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que la región superficial se extiende desde una superficie expuesta de la mezcla a una profundidad de al menos 15 mm desde la superficie de la mezcla.

35 8. Artículo de cualquier reivindicación anterior, en el que artículo comprende al menos partes de una cadera, recubrimiento de cadera, rodilla, recubrimiento de rodilla, sustitución de disco, hombro, codo, pie, tobillo, dedo, mandíbula o cojinetes en corazones artificiales.

9. Procedimiento para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado, que comprende:

40 combinar vitamina E y polietileno de alto peso molecular para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular; e

45 irradiar la mezcla de polietileno de alto peso molecular con radiación de haz de electrones a una dosis absorbida de al menos 60 kiloGray y una velocidad de dosis de al menos 15 megaGray por hora para formar una mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado.

50 10. Procedimiento de la reivindicación 9, en el que la dosis absorbida es al menos 90 kiloGray y la velocidad de dosis es al menos 18 megaGray por hora.

11. Procedimiento de la reivindicación 9 o reivindicación 10, en el que la cantidad de vitamina E en la mezcla es entre aproximadamente 0,02% en p/p y aproximadamente 2,0% en p/p.

55 12. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la cantidad de vitamina E en la mezcla es entre aproximadamente 0,05% en p/p y aproximadamente 0,4% en p/p.

13. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, que además comprende la etapa de calentar la mezcla de polietileno de alto peso molecular antes, después o tanto antes como después de la irradiación.

60 14. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, que además comprende la etapa de formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado en un implante.

65 15. Procedimiento de la reivindicación 14, que además comprende la etapa de esterilizar el implante durante o después de la irradiación.

16. Procedimiento de la reivindicación 15, en el que la etapa de esterilización comprende poner en contacto el implante con radiación de haz de electrones, radiación gamma, plasma de gas u óxido de etileno.

ES 2 334 045 T3

17. Procedimiento de la reivindicación 18, que además comprende la etapa de envasar el implante, en el que la etapa de esterilización se produce durante, después o tanto durante como después de envasar el implante.

5 18. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 17, en el que la mezcla de polietileno de alto peso molecular es una mezcla sustancialmente uniforme.

19. Procedimiento de la reivindicación 9, que además comprende:

10 conformar la mezcla de polietileno de alto peso molecular en un implante;

envasar el implante; y

15 después llevar a cabo la irradiación de la mezcla de polietileno de alto peso molecular en el implante envasado para formar la mezcla de polietileno de alto peso molecular reticulado, mientras que se esteriliza simultáneamente el implante envasado.

20 20. Procedimiento de la reivindicación 19, en el que el implante se envasa en un envase permeable a gas o un envase de barrera con oxígeno reducido.

21. Artículo implantable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el procedimiento comprende además consolidar la mezcla de polietileno de alto peso molecular y vitamina E antes de la irradiación con irradiación de haz de electrones.

25 22. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 20, que además comprende consolidar la mezcla de polietileno de alto peso molecular y vitamina E antes de la irradiación con irradiación de haz de electrones.

30

35

40

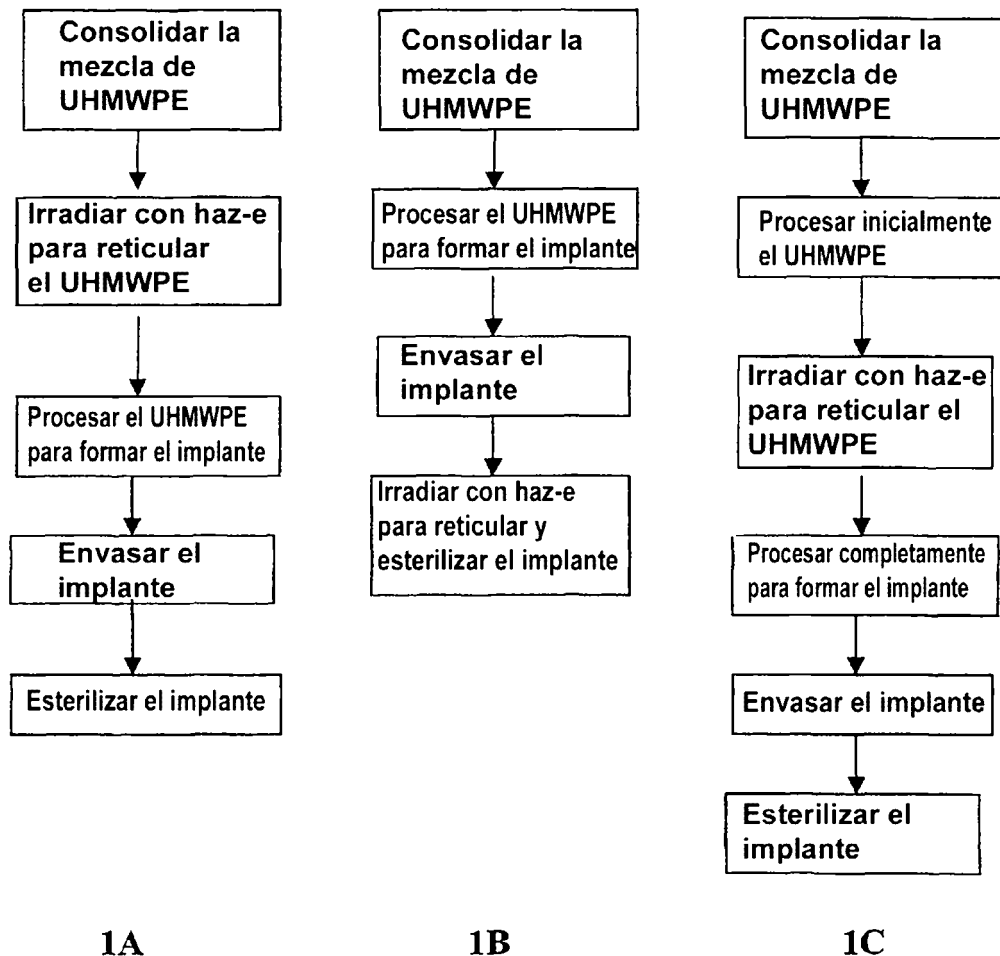
45

50

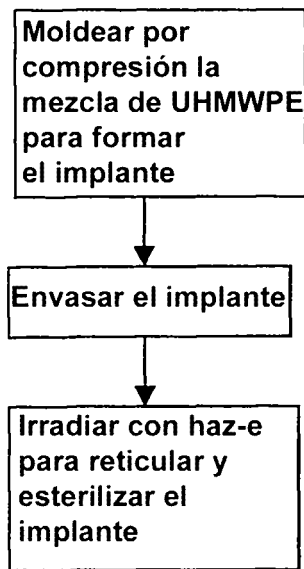
55

60

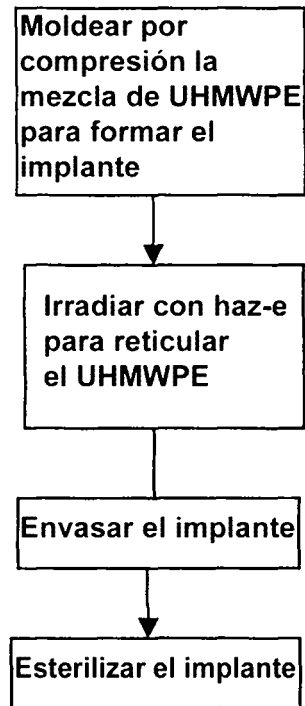
65



FIGS. 1A-1C



2A



2B

FIGS. 2A-B

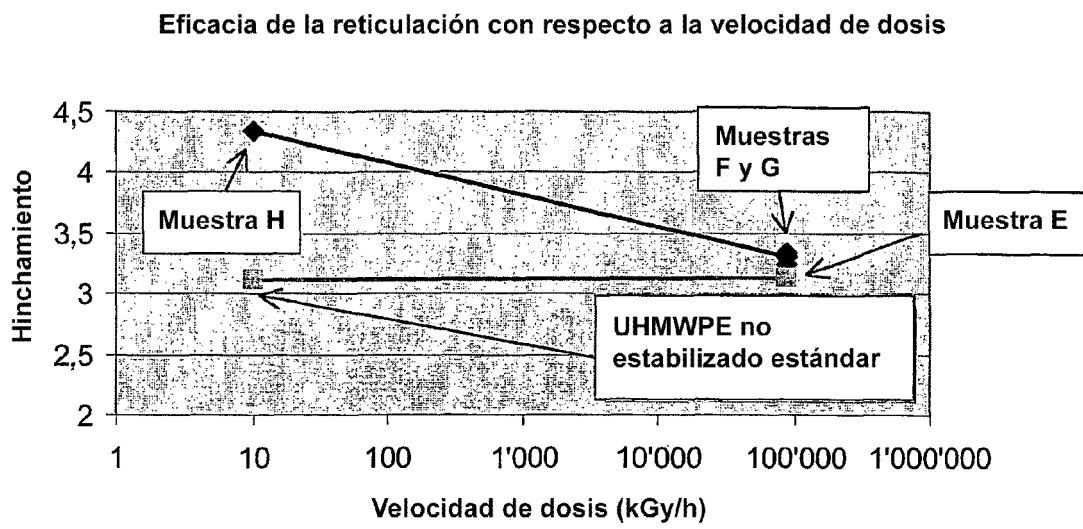
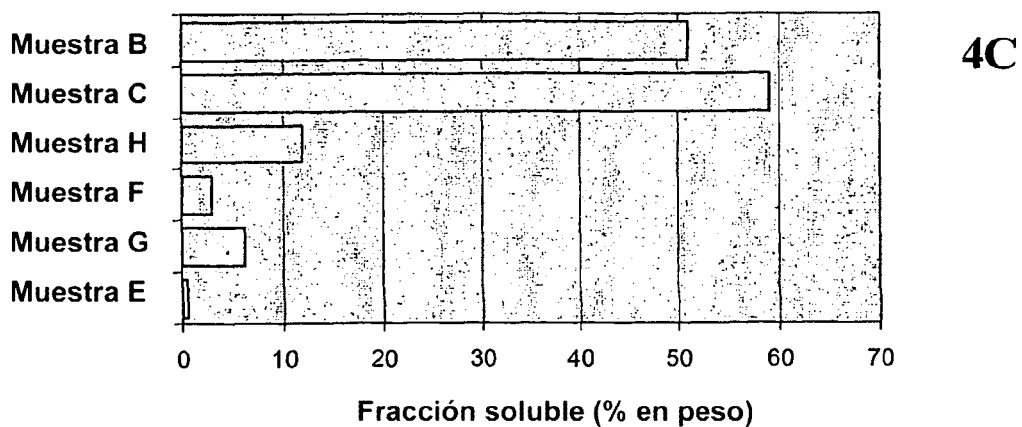
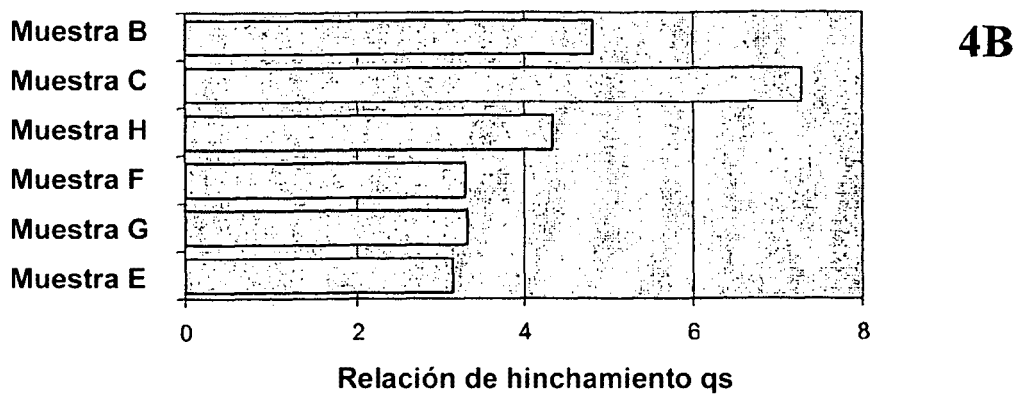
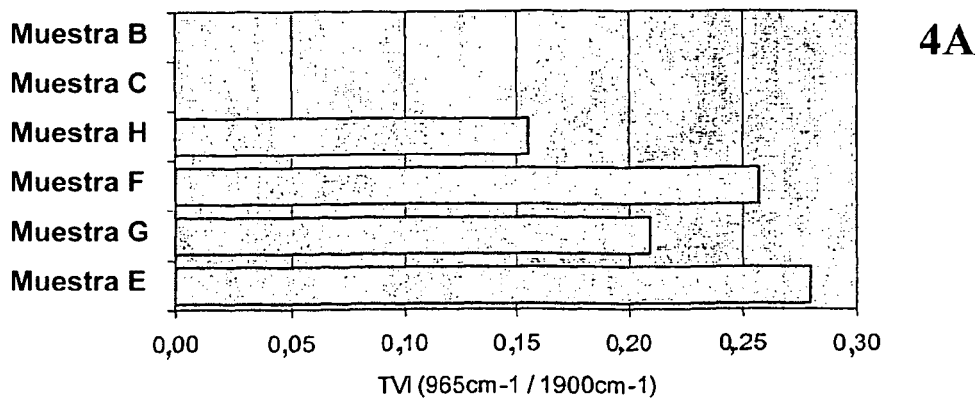


FIG. 3



FIGS. 4A-4C

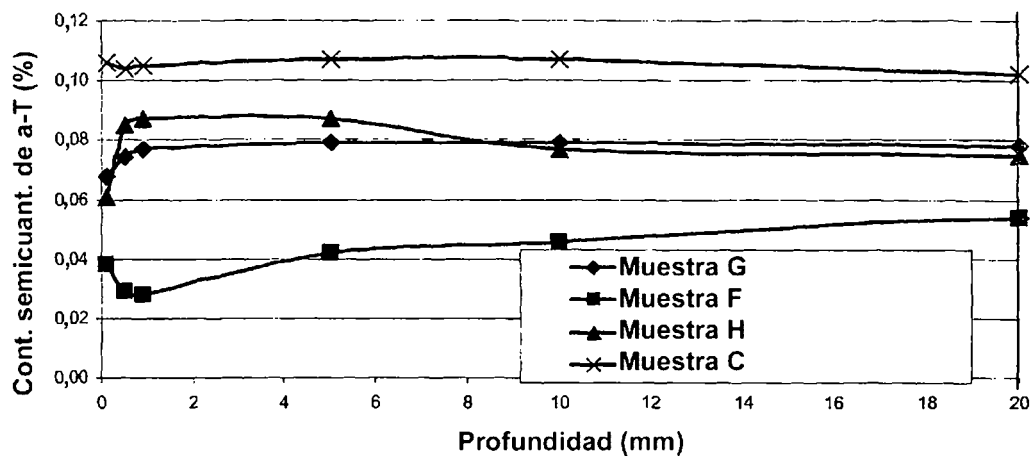


FIG. 5

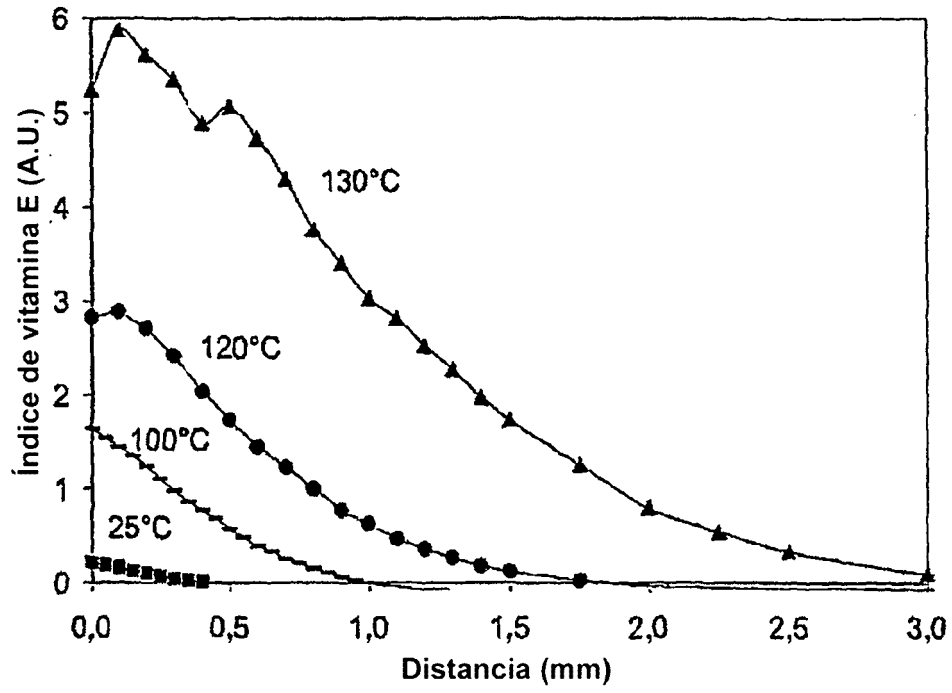


FIG. 6

TÉCNICA ANTERIOR

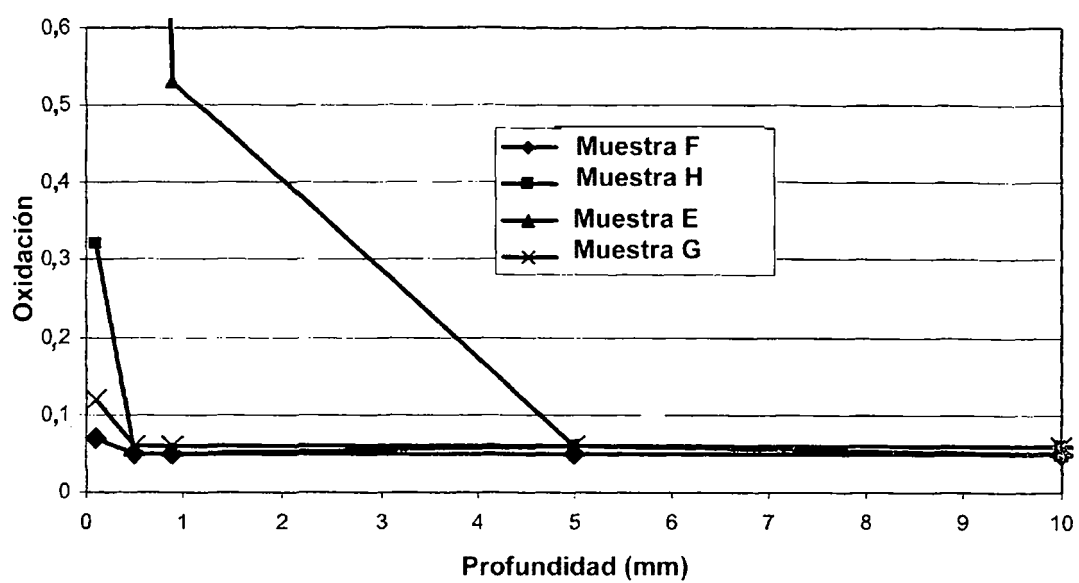


FIG. 7

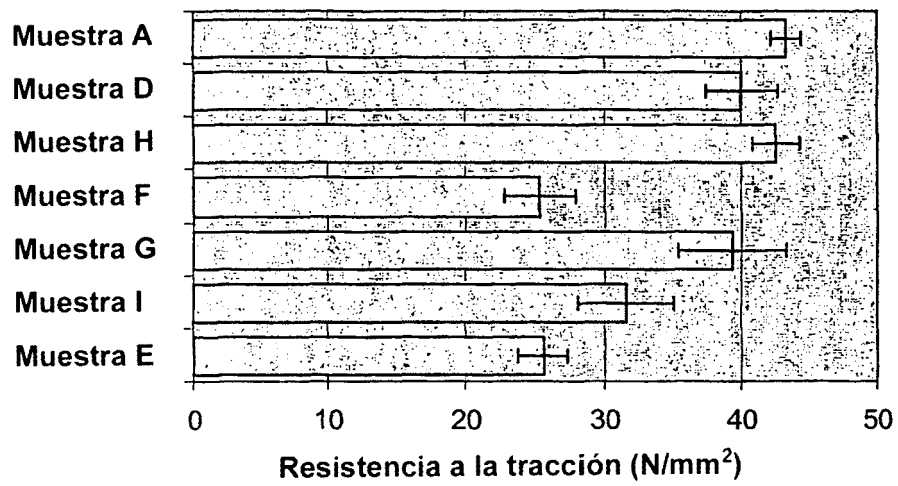


FIG. 8

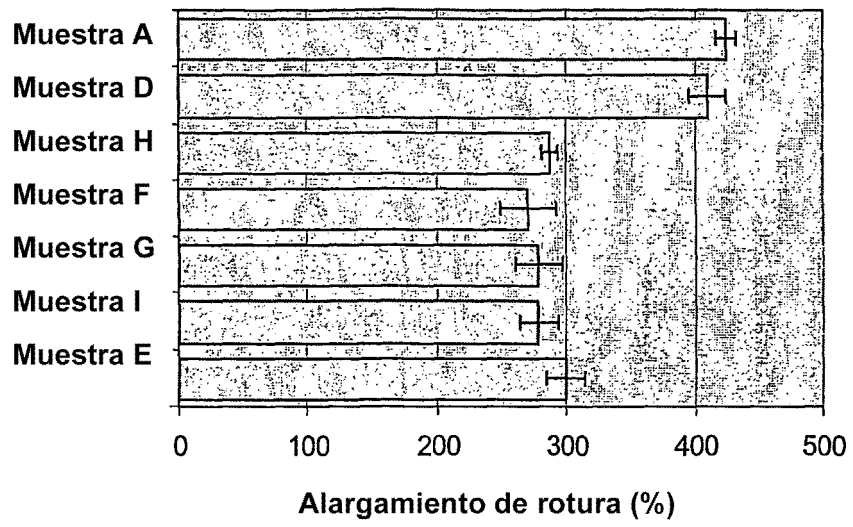


FIG. 9

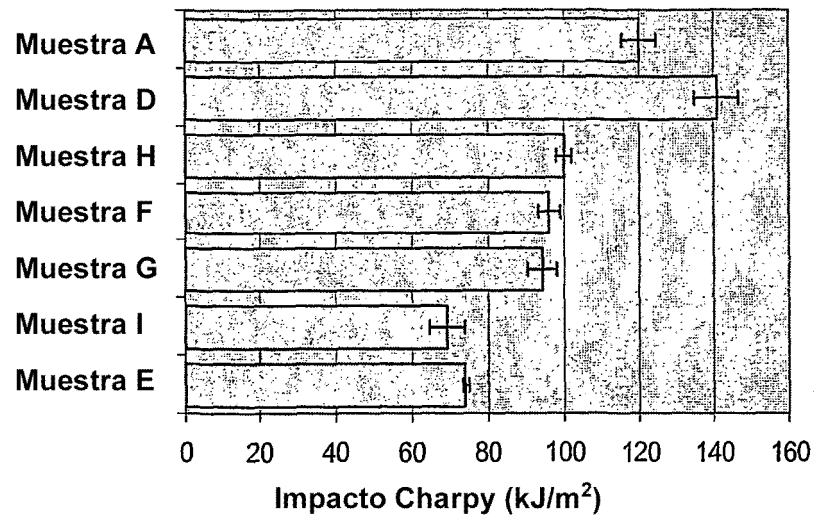


FIG. 10