



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900491783
Data Deposito	19/01/1996
Data Pubblicazione	19/07/1997

Priorità	376,953
Nazione Priorità	US
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	08	F		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	F		

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	08	J		

Titolo

POLIETILENE DI PESO MOLECOLARE ULTRAELEVATO RETICOLATO CHIMICAMENTE PER ARTICOLAZIONI UMANE ARTIFICIALI

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo: 5910-102XX-X

"Polietilene di peso molecolare ultraelevato reticolato chimicamente per articolazioni umane artificiali",

di: University of California, nazionalità Statunitense, University Park Campus Los Angeles, California 90089

e: Orthopaedic Hospital, nazionalità Statunitense, 2400 S. Flower Street Los Angeles, California 90007-2697

Inventori designati: Ron Salovey; Harry A. McKellop;
Fu-Wen Shen

Depositata il: 19 GEN 1996

TO 96A000027

DESCRIZIONE

Campo tecnico dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a polimeri. Essa descrive un procedimento per migliorare la resistenza all'usura di polimeri, specialmente polimeri che devono essere irradiati, reticolando i polimeri. I polimeri reticolati possono essere ricotti per stabilizzare il loro ritiro dimensionale. I polimeri descritti in questa sede sono particolarmente utili per impianti in vivo.

Sfondo dell'invenzione

CH/ Il polietilene a peso molecolare ultra alto

FC/lc

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

(indicato nel seguito come "polietilene UHMW"), viene comunemente impiegato per la costruzione di articolazioni protesiche come le articolazioni coxo-femorali artificiali. Negli anni recenti, è diventato sempre più evidente che la necrosi del tessuto e l'osteolisi interfaccia, in risposta ai frammenti da usura di polietilene UHMW, sono i responsabili principali dell'allentamento e cedimento a lungo termine delle articolazioni protesiche. Per esempio, il processo di usura delle fosse acetabolari di polietilene UHMW nelle articolazioni coxo-femorali artificiali, libera molte particelle microscopiche nei tessuti circostanti. La reazione del corpo a queste particelle comprende infiammazione e deterioramento dei tessuti, particolarmente dell'osso al quale la protesi è ancorata. Eventualmente, la protesi diventa dolorosamente lenta e deve essere corretta. In generale, è accettato dai chirurghi ortopedici e dagli scienziati dei biomateriali che la reazione del tessuto ai frammenti da usura sia la causa principale del cedimento a lungo termine di tali protesi. Esperimenti ed esami di laboratorio su componenti in polietilene usurati, come fosse acetabolari di protesi totali dell'anca, dopo

rimozione dai pazienti, hanno dimostrato che l'usura del polietilene in vivo comporta principalmente tre meccanismi fondamentali: usura adesiva, usura abrasiva ed usura da fatica {Brown, K.J. e altri., Plastics in Medicine & Surgery Plastics & Rubber Institute, London, 2.1-2.5 (1975); Nusbaum, H.J. & Rose, R.M. J. Biomed. Materials Res., 13: 557-576 (1979); Rostoker, W. e altri., J. Biomed. Materials Res., 12: 317-335 (1978); Swanson, S.A.V. & Freeman, M.A.R., Capitolo 3, "Friction, lubrication and wear", The Scientific Basis of Joint Replacement, Pittman Medical Publishing Co., Ltd. (1977).}

L'usura adesiva si verifica quando vi è un legame locale tra asperità sul polimero e la controfaccia opposta (metallo o ceramica). Se il rapporto tra la resistenza del legame adesivo e la resistenza coesiva del polimero è sufficientemente grande, il polimero può essere tirato formando una fibrilla, che infine si rompe formando delle particelle da usura. Tipicamente si producono piccole particelle da usura (che misurano micron o meno).

L'usura abrasiva si verifica quando asperità sulla superficie della sfera femorale, o particelle del terzo corpo intrappolate, penetrano nel

polietilene più morbido e tagliano o praticano incisioni lungo la superficie durante lo scorrimento. Si possono formare immediatamente frammenti dovuti al processo di taglio, oppure il materiale può essere spinto lateralmente al percorso per deformazione plastica, ma rimane una parte integrale della superficie.

L'usura da fatica dipende dagli stress ciclici applicati al polimero. Come usata in questa sede, l'usura da fatica è un meccanismo di usura indipendente che comporta la formazione di screpolature che si propagano all'interno del polimero. Le screpolature si possono formare sulla superficie e quindi collegarsi, rilasciando particelle da usura grandi anche vari mm, e formando di conseguenza una cavità corrispondente sulla superficie, oppure le screpolature si possono formare a distanza sotto la superficie ed avanzare parallelamente a questa, con la possibilità di distacco di parti di grandi dimensioni della superficie.

Vi sono sconnessioni nella tecnica precedente relativa ai contributi dei suddetti tre meccanismi di base all'usura delle tazze polietileniche in vivo. Mentre numerosi studi ed analisi di

laboratorio di impianti recuperati hanno fornito importanti dettagli sull'usura in vivo, vi è tuttora una discordanza a proposito di quale meccanismo predomini e quali sono i fattori di controllo dell'usura.

E' tuttavia chiaro che migliorando la resistenza all'usura delle cavità di polietilene UHMW e, quindi, riducendo la quantità di frammenti da usura generati ogni anno, si aumenta la vita utile delle articolazioni artificiali e se ne permette il loro impiego con successo in pazienti più giovani. Per conseguenza, sono state proposte numerose modifiche delle proprietà fisiche del polietilene UHMW per migliorare la sua resistenza all'usura.

E' noto che i componenti in polietilene UHMW subiscono un aumento spontaneo, dopo la produzione, di cristallinità e cambiamenti in altre proprietà fisiche. { Grood., E.S., e altri, J. Biomedical Materials Res., 16: 399-405 (1976); Kurth, J. e altri, Trans. Third World Biomaterials Congress, 589 (1988); Rimnac, C.M. e altri, J. Bone & Joint Surgery, 76-A(7): 1052-1056 (1994)}. Questo si verifica anche in protesi immagazzinate (non impiantate) dopo la sterilizzazione con radiazione gamma che innesca un processo di scissione di

catena, reticolazione ed ossidazione o perossidazione comportante la formazione di radicali liberi. {Eyerer, P. & Ke, Y.C., J. Biomed. Materials Res. 18 : 1137-1151 (1984); Nusbaum, H. J. & Rose, R.M. J. Biomed. Materials Res., 13: 557-576 (1979); Roe, R.J. e altri, J. Biomed. Materials Res., 15: 209-230 (1981); Shen, C. & Dumbleton, J.H. Wear 30: 349-364 (1974)}. Questi cambiamenti degradativi possono venire accelerati dall'attacco ossidativo da parte del fluido dell'articolazione e dagli stress ciclici applicati durante l'uso. {Eyerer, P. & Ke, Y.C., J. Biomed. Materials Res., supra; Grood, E.S., e altri, J. Biomed. Materials Res., supra; Rimnac, C.M., e altri, ASTM Symposium on Biomaterials' Mechanical Properties, Pittsburgh, Maggio 5-6 (1992)}.

D'altro canto, è stato riportato che la miglior protesi totale dell'anca per quanto si riferisce alla resistenza all'usura, è una protesi con una testa in allumina ed una cavità in polietilene UHMW irradiato, rispetto ad una cavità non irradiata. La cavità irradiata è stata irradiata con 10^8 raddi di radiazione gamma, o circa 40 volte la normale dose di sterilizzazione. {Oonishi, H. e altri, Radiat. Phys. Chem., 39 (6): 495-504 (1992)}. La normale

dose media di sterilizzazione varia da 2,5 a 4,0 Mrad. Altri studiosi non riscontrano alcuna significativa riduzione nella velocità di usura di coppe acetabolari in polietilene UHMW che sono state irradiate, in fase solida, in atmosfere speciali per ridurre l'ossidazione ed incoraggiare la reticolazione. {Ferris, B.D., J. Exp. Path., 71: 367-373 (1990); Kurth, M., e altri, Trans. Third World Biomaterials Congress, 589 (1988); Roe, R.J., e altri, J. Biomed. Materials Res., 15: 209-230 (1981); Rose, e altri, J. Bone & Joint Surgery, 62A (4): 537-549 (1980); Streicher, R.M., Plastics & Rubber Processing & Applications, 10: 221-229 (1988)}.

Intanto, DePuy.DuPont Orthopaedic ha fabbricato coppe acetabolari da normali barre estruse in modo convenzionale che sono state precedentemente sottoposte a riscaldamento e pressione idrostatica che riduce i difetti di fusione ed aumenta la cristallinità, densità, rigidità, durezza, limite di elasticità e resistenza alla fessurazione, ossidazione e fatica. (Brevetto U.S. M. 5.037.928 rilasciato a Li, e altri, 6 agosto 1991; Huang, D.D. & Li, S., Trans 38th Ann. Mtg., Orthop. Res. Soc., 17: 403 (1992); Li S. & Howard, E.G. Trans. 16th

Ann. Society for Biomaterials Meeting, Charleston, S.C., 190 (1990).} E' stato anche impiegato polietilene UHMW reticolato con silano (XLP) per fabbricare coppe acetabolari per sostituzioni totali dell'anca in capre. In questo caso, il numero di frammenti in vivo sembra essere più grande per XLP che non per i normali impianti di coppe fabbricati con polietilene UHMW convenzionale {Ferris, B.D., J. Exp. Path., 71: 367-373 (1990)}.

Sono state eseguite altre modifiche del polietilene UHMW: (a) rinforzo con fibre di carbonio {"Poly Two Carbon-Polyethylene Composite-A Carbon Fiber Reinforced Molded Ultra-High Molecular Weight Polyethylene" Technical Report, Zimmer (a Bristol-Myers Squibb Company), Warsaw (1977); e (b) trattamenti dopo lavorazione, come stampaggio per compressione in fase solida { Eyerer, P., Polyethylene, Concise Encyclopedia of Medical & Dental Implant Materials, Pergamon Press, Oxford, 271-280 (1990); Li, S. e altri, Trans. 16th Annual Society for Biomaterials Meeting, Charleston, S.C., 190 (1990); Seedhom, B.B., e altri, Wear 24: 35-51 (1973); Zachariades, A.E., Trans. Fourth World Biomaterials Congress, 623 (1992)}. Tuttavia, fino ad ora, nessuna di queste modifiche ha dimostrato di

assicurare una significativa riduzione delle velocità di usura delle coppe acetabolari. In effetti, il polietilene rinforzato con fibra di carbonio ed il polietilene pressato a caldo hanno mostrato una resistenza all'usura relativamente modesta all'impiego come componenti tibiali di protesi totale del ginocchio. { Bartel, D.L., e altri, J. Bone & Joint Surgery, 68-A(7): 1041-1051 (1986); Conelly, G.M., e altri, J. Orthop. Res. 2: 119-125 (1984); Wright, T.M., e altri, J. Biomed. Materials Res., 15: 719-730 (1981); Bloebaum, R.D., e altri, Clin. Orthop., 269: 120-127 (1991); Goodman, S. & Lidgren, L., Acta Orthop. Scand., 63(3) 358-364 (1992); Landy, M.M. & Walker, P.S. J. Arthroplasty, Supplement, 3:S73-S85 (1988); Rimnac, C.M., e altri, Trans. Orthopaedic Research Society, 17: 330 (1992); Rimnac, C.M. e altri, "Chemical and mechanical degradation of UHMW polyethylene: Preliminary report of an in vitro investigation, "ASTM Symposium on Biomaterials' Mechanical Properties, Pittsburgh, May 5-6 (1992)}.

Sommario dell'invenzione

Un aspetto dell'invenzione consiste in un procedimento per ridurre la cristallinità di un polimero in modo che possa sopportare meglio

l'usura. Un procedimento efficace per ridurre la cristallinità del polimero è la reticolazione. Per la riduzione della cristallinità, il polimero deve essere irradiato allo stato fuso o, preferibilmente, reticolato chimicamente allo stato fuso. Il procedimento è particolarmente utile per un polimero che subisce la sterilizzazione per irradiazione allo stato solido. E' vantaggioso che il polimero reticolato venga ricotto per stabilizzarne il ritiro.

Un altro aspetto dell'invenzione consiste in un procedimento per realizzare impianti in vivo basati sul trattamento suddetto del polimero.

Un altro aspetto dell'invenzione consiste in un polimero, prodotto con il procedimento suddetto, avente una migliorata capacità di sopportare l'usura.

Un altro aspetto dell'invenzione consiste in impianti in vivo prodotti dal polimero suddescritto.

Breve descrizione dei disegni

La figura 1 presenta una micrografia SEM di superfici di frattura del polietilene (UHMW stampato per compressione (dopo irradiazione) con ingrandimenti di (A) x 200 e (B) x 5000.

La figura 2 presenta micrografie SEM di

superfici di frattura di polietilene UHMW reticolato con l'1% in peso di perossido (dopo irradiazione) e stampato per compressione, con ingrandimenti di (a) x 200 e (B) x 5000.

La figura 3 presenta la geometria della coppa acetabolare impiegata per le prove di usura sul simulatore di articolazione coxo-femorale usato nell'esempio 2 seguente.

La figura 4 è un disegno schematico del simulatore di articolazione coxo-femorale usato nell'esempio 2 seguente.

La figura 5 è un grafico che confronta l'entità dell'usura delle coppe di polietilene UHMW modificato e non modificato durante una prova di 1 milione di cicli.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Le abbreviazioni impiegate nella presente domanda sono le seguenti:

DSC-- calorimetria a scansione differenziale

FTIR-- spettroscopia all'infrarosso a trasformata di Fourier

SEM-- microscopia elettronica a scansione

UHMW-- peso molecolare ultra alto

UHMWPE-- polietilene a peso molecolare ultra alto, indicato anche come polietilene UHMW

WAXS-- diffrazione di raggi X a largo angolo

Selezionando tra la pletora di scelte e confusione nella tecnica, i richiedenti hanno scoperto che un basso grado di cristallinità è un fattore principale nell'aumento della capacità del polietilene a sopportare l'usura in vivo, contrariamente all'insegnamento precedente di DePuy.DuPont Orthopaedic. I polimeri solidi che possono cristallizzare contengono generalmente sia lo stato cristallino che quello amorfo. Questi due stati hanno proprietà fisiche differenti. I richiedenti ritengono che la componente cristallina dei polimeri sia più fragile e meno resistente all'usura della componente amorfa, la componente amorfa essendo più duttile e più resistente all'usura.

Nella presente invenzione, il grado di cristallinità del polimero viene preferibilmente ridotto mediante reticolazione. La reticolazione si può realizzare con vari procedimenti noti nella tecnica, per esempio mediante reticolazione per irradiazione del polimero fuso, fotoreticolazione del polimero fuso; e reticolazione del polimero con un prodotto chimico che forma radicali liberi. Il procedimento preferito è la reticolazione chimica.

Come indicato, se la reticolazione deve essere effettuata per irradiazione, il polimero deve essere irradiato allo stato fuso, contrariamente ai procedimenti di irradiazione della tecnica precedente summenzionata, come in Oonishi e altri. I richiedenti hanno anche scoperto che tale polimero reticolato è utile per impianti in vivo poiché è resistente all'usura. Tale impianto in vivo non era stato previsto dalla tecnica precedente. Inoltre, poiché le coppe acetabolari sono normalmente sterilizzate mediante irradiazione, con incremento della cristallinità del polietilene UHMW {Bhateja, S.K., J. Macromol. Sci. Phys., B22: 159 (1983); Bhateja e altri, J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 21: 523 (1983); and Bhateja, S.K. & Andrews, E.H. J. Mater. Sci., 20: 2839 (1985)} i richiedenti hanno compreso che l'irradiazione in effetti rende il polimero più esposto all'usura, contrariamente all'insegnamento della tecnica precedente, come in Oonishi e altri, vedi sopra. Reticolando il polimero prima della sterilizzazione per irradiazione, il procedimento dei richiedenti riduce gli effetti deleteri dell'irradiazione, come la rottura di catena. Il procedimento dei richiedenti richiede la determinazione della cristallinità dopo irradiazione

per regolare le condizioni di reticolazione onde ridurre la cristallinità. Il polimero può anche venire irradiato in certe condizioni, per esempio in atmosfera di azoto, per ridurre l'entità immediata e successiva dell'ossidazione. Riducendo l'ossidazione aumenta la reticolazione. Nella produzione di coppe acetabolari, i richiedenti hanno scoperto che sia le coppe non reticolate che reticolate presentano un ritiro dimensionale, ma le coppe reticolate tendono a ritirarsi di più delle coppe non reticolate. Quindi, la presente invenzione provvede pure la ricottura del polimero reticolato per provocarne il ritiro ad una dimensione stabile prima di riformare il polimero.

Ancora più importante è il fatto che gli impianti prodotti con i procedimenti precedenti dell'invenzione sono più resistenti all'usura del polimero convenzionale non trattato. Così, un esempio della presente invenzione presenta una tazza acetabolare in polietilene UHMW di una protesi totale dell'anca, che è stata reticolata chimicamente con un perossido, e quindi sterilizzata per irradiazione, e che presenta soltanto un quinto dell'usura di una tazza di controllo dopo un impiego simulato di un anno nell'uso in vivo.

Procedimento per il trattamento dei polimeri

Un aspetto dell'invenzione presenta un procedimento per il trattamento di un polimero per ridurre la cristallinità a meno del 45%, affinché il polimero risultante possa sopportare meglio l'usura. La cristallinità del polimero viene preferibilmente ridotta reticolandolo allo stato fuso, e successivamente raffreddandolo allo stato solido. Preferibilmente la reticolazione riduce la cristallinità del polimero tra circa il 10 ed il 50%; più preferibilmente tra circa il 10 ed il 40%; e ancora più preferibilmente tra circa il 10 ed il 30%, rispetto ad un polimero non reticolato. Per esempio, il grado di cristallinità preferibile del polietilene UHMW reticolato è tra circa il 24 ed il 44%; più preferibilmente tra il 29 ed il 44%; e ancora più preferibilmente tra circa il 34 ed il 44%. Dopo sterilizzazione per irradiazione, il polimero reticolato ha una cristallinità ridotta rispetto al polimero non reticolato. Preferibilmente, il polimero reticolato irradiato presenta una cristallinità tra circa il 10 ed il 50%; più preferibilmente tra circa il 10 ed il 40% e ancora più preferibilmente tra circa il 10 ed il 30% in meno rispetto al polimero non reticolato ma

irradiato. Per esempio, il grado preferibile di cristallinità di polietilene UHMW reticolato irradiato è tra circa il 28 ed il 51%; più preferibilmente tra circa il 33 ed il 51% e ancora più preferibilmente tra circa il 39 ed il 51%. Per esempio, l'esempio 1. alla tabella 1 mostra il grado di cristallinità per polietilene UHMW contenente quantità percentuali in peso differenti di perossido. Nel seguente esempio 2, il polietilene UHMW che è stato reticolato con l'1% in peso di perossido presenta una cristallinità di circa il 39,8%, cioè una riduzione di circa il 19% della cristallinità rispetto al polietilene UHMW non reticolato che ha una cristallinità di circa il 49,2%. Dopo irradiazione gamma con una dose media di circa 3,4 Mrad, il polietilene UHMW reticolato presenta una cristallinità di circa il 42%, cioè una riduzione di circa il 25% di cristallinità rispetto al polietilene UHMW originariamente non reticolato ma sterilizzato per irradiazione, che ha una cristallinità di circa il 55,8%. Si vede quindi che dopo la normale dose di sterilizzazione allo stato solido, che è generalmente tra 2,5 e 4,0 Mrad, il polimero trattato possiede preferibilmente meno di circa il 45% di cristallinità, e più preferibilmente

circa il 42% di cristallinità o meno. Inoltre, il polimero trattato possiede preferibilmente meno di circa il 43%, più preferibilmente meno di circa il 40% di cristallinità prima dell'irradiazione allo stato solido.

Se il polimero deve essere stampato, per esempio per ottenere una coppa acetabolare, il polimero può essere cotto nello stampo e reticolato sul posto. Ulteriori esempi di reticolazione sono: (1) irradiazione del polimero quando questo si trova allo stato fuso, per esempio il polietilene UHMW è stato reticolato allo stato fuso mediante irradiazione con fascio elettronico; ed il polietilene lineare fuso è stato irradiato con elettroni accelerati (Dijkstra, D.J. e altri, Polymer, 30: 866-709 (1989); Gielenz G. & Jungnickle, B.J., Colloid & Polymer Sci., 260: 742-753 (1982)); il polimero può anche essere irradiato con raggi gamma allo stato fuso; e (2) fotoreticolazione del polimero allo stato fuso, per esempio il polietilene ed il polietilene a bassa densità sono stati fotoreticolati (Chen, Y.L. & Ranby, B., J. Polymer Sci.: Part A: Polymer Chemistry, 27: 4051-4075, 4077-4086 (1989)); Qu, B.J. & Ranby, B., J. Applied Polymer Sci., 48: 711-719 (1993)).

Scelta dei polimeri

I polimeri sono generalmente poliidrocarburi. Sono preferiti polimeri duttili che si adattano bene. Esempi di tali polimeri comprendono: polietilene, polipropilene, poliestere e policarbonati. Per esempio si possono usare i polimeri UHMW, come polietilene UHMW e polipropilene UHMW. Un polimero UHMW è un polimero avente un peso molecolare (MW) di almeno circa 1 milione.

Per impianti in vivo, i polimeri preferiti sono quelli che sono resistenti all'usura ed hanno una eccezionale resistenza chimica. Il polietilene UHMW è il polimero più preferito poiché è noto per queste proprietà ed è attualmente largamente impiegato per la produzione di coppe acetabolari per protesi totali dell'anca. Esempi di polietilene UHMW sono: polietilene UHMW in scaglie di tipo medico Hostalen GUR 415 (Hoechst-Celanese Corporation, League City, Texas), con un peso molecolare medio di 6×10^6 ; Hostalen GUR 412 con un peso molecolare medio tra 2.5×10^6 e 3×10^6 ; Hostalen GUR 413 con peso molecolare tra 3×10^6 e 4×10^6 , RCH 1000 (Hoechst-Celanese Corp.): e HiFax 1900 con peso molecolare di 4×10^6 (HiMont, Elkton, Maryland). GUR 412, 413 e 415 si provano in forma di polvere.

RCH 1000 è normalmente disponibile come barre formate per compressione. Storicamente, le società che producono impianti hanno impiegato GUR 412 e GUR 415 per fabbricare coppe acetabolari. Recentemente, la Hoechst-Celanese Corp. ha cambiato la denominazione del GUR 415 a Resina 4150, ed indicato che la resina 4150HP è destinata all'uso in impianti medici.

Procedimenti per la caratterizzazione dei polimeri (specialmente la determinazione della loro cristallinità)

Il grado di cristallinità del polimero reticolato può essere determinato dopo che è stato reticolato o stampato. Nel caso in cui il polimero trattato venga ulteriormente irradiato, per esempio per sterilizzare il polimero prima dell'impianto nell'uomo, il grado di cristallinità deve essere determinato dopo l'irradiazione, poiché l'irradiazione genera una ulteriore cristallizzazione del polimero.

Il grado di cristallinità può essere determinato usando procedimenti noti nella tecnica, per esempio mediante calorimetria a scansione differenziale (DSC), che viene generalmente impiegata per valutare la cristallinità e il

comportamento a fusione di un polimero. Wang, X. & Salovey, R., J. App. Polymer Sci., 34: 593-599 (1987).

La diffrazione a raggi X del polimero risultante può anche venire impiegata per confermare ulteriormente il grado di cristallinità del polimero, per esempio come descritto in Spruiell, J.E., & Clark, E.S., in "Methods of Experimental Physics", L. Marton & C. Marton, Eds, Vol. 16, Part B, Academic Press, New York (1980). Il rigonfiamento viene generalmente utilizzato per caratterizzare le distribuzioni della reticolazione nei polimeri, con un procedimento descritto in Ding, Z.Y., e altri, J. Polymer Sci., Polymer Chem., 29: 1035-38 (1990). Un altro procedimento per determinare il grado di cristallinità del polimero risultante può comprendere FTIR { Painter, P.C. e altri, "The Theory of Vibrational Spectroscopy And Its Application To Polymeric Materials", John Wiley and Sons, New York, U.S.A. (1982)} e la diffrazione elettronica. FTIR valuta i profili di profondità di ossidazione come pure altri cambiamenti chimici come l'insaturazione {Nagy, E.V., & Li, S., "A Fourier transform infrared technique for the evaluation of polyethylene orthopaedic bearing materials", Trans.

Soc. for Biomaterials, 13: 109 (1990), Shinde, A. & Salovey, R., J. Polymer Sci., Polym. Phys. Ed. 23, 1681-1689 (1985)}. Un altro procedimento per determinare il grado di cristallinità del polimero risultante può comprendere la misurazione della densità secondo ASMT D1505-68.

Procedimenti per reticolare chimicamente i polimeri.

Il polimero viene di preferenza reticolato chimicamente per diminuirne la cristallinità. Di preferenza il reticolante chimico, cioè il prodotto chimico che genera il radicale libero, ha una semipermanenza lunga alla temperatura di formatura del polimero scelto. La temperatura di formatura è la temperatura alla quale il polimero viene stampato. La temperatura di formatura è generalmente corrispondente o superiore alla temperatura di fusione del polimero. Se il prodotto chimico reticolante ha una semipermanenza lunga alla temperatura di formatura, esso si decomporrà lentamente, ed i radicali liberi risultanti si possono diffondere nel polimero per formare un reticolo di reticolazione omogeneo alla temperatura di formatura. Quindi, la temperatura di formatura è anche preferibilmente abbastanza alta da permettere il flusso del polimero per ottenere la distribuzione

o la diffusione del prodotto chimico reticolante e dei radicali liberi risultanti, onde formare il reticolo omogeneo. Per il polietilene UHMW, la temperatura di formatura è tra 150 e 220°C ed il tempo di formatura è tra 1 e 3 ore; la temperatura ed il tempo di formatura preferibili essendo rispettivamente di 170°C e 2 ore.

Quindi, il reticolante chimico può essere qualsiasi prodotto che si decompone alla temperatura di formatura per formare intermedi altamente reattivi, radicali liberi, che reagiranno con i polimeri per formare il reticolo di reticolazione. Esempi di prodotti chimici che generano radicali liberi sono perossidi, peresteri, azo composti, disolfuri, dimetacrilati, tetrazeni e divinilbenzeni. Esempi di azo composti sono: azobis isobutirronitruro, azobisisobutirronitrile e dimetil azodiisobutirrato. Esempi di peresteri sono t-butil peracetato e t-butilperbenzoato.

Preferibilmente il polimero viene reticolato mediante trattamento con un perossido organico. I perossidi preferibili sono 2,5-dimetil-2,5-bis (terz- butilperossi)-3-esino (Lupersol 130, Atochem Inc., Philadelphia, Pennsylvania); 2,5- dimetil-2,5-di-(t-butilperossi)-esano; t-butil α -cumil

perossido; dibutil perossido, t-butil idroperossido; perossido di benzoile; diclorobenzoil perossido; dicumil perossido; di-terz butil perossido; 2,5-dimetil-2,5 di (perossibenzoato) 3-esino; 1,3-bis (t-butil perossi isopropil) benzene; perossido di lauroile; di-t-amil perossido; 1,1-di-(t-butilperossi) cicloesano; 2,2-di (t-butilperossi) butano; e 2,2- di-(t-amilperossi) propano. Il perossido più preferito è il 2,5-dimetil-2,5-bis (terz- butilperossi) -3-esino. I perossidi preferiti hanno una semipermanenza tra circa 2 minuti e 1 ora; e più preferibilmente la semipermanenza è tra 5 minuti e 50 minuti alla temperatura di formatura.

Generalmente si impiega tra lo 0,2 ed il 5,0% in peso di perossido; più preferibilmente il campo è tra lo 0,5 ed il 3,0% in peso di perossido; e ancora più preferibilmente il campo è tra 0,6 e 2% in peso.

Il perossido può essere disciolto in un solvente inerte prima di venire aggiunto alla polvere di polimero. Il solvente inerte evapora preferibilmente prima che il polimero venga stampato. Esempi di tali solventi inerti sono alcool e acetone.

Per convenienza, la reazione tra il polimero ed il prodotto chimico reticolante, come un perossido,

può generalmente essere realizzata alle pressioni di stampaggio. Generalmente, i reagenti vengono incubati alla temperatura di formatura, tra 1 e 3 ore, e più preferibilmente per circa 2 ore.

La miscela di reazione viene preferibilmente riscaldata lentamente per raggiungere la temperatura di formatura. Dopo il periodo di incubazione, il polimero reticolato viene preferibilmente raffreddato lentamente a temperatura ambiente. Per esempio, il polimero può essere lasciato a temperatura ambiente e in modo che si raffreddi da solo.

Il raffreddamento lento consente la formazione di una struttura cristallina stabile.

I parametri di reazione per la reticolazione dei polimeri con perossido, e le scelte dei perossidi, possono venire determinati da un tecnico del settore, per esempio, un'ampia varietà di perossidi sono disponibili per la reazione con poliolefine e sono stati pubblicati studi sulle loro relative efficienze {Lem, K.W. & Han, C.D., J. Appl. Polym. Sci. 27: 1367 (1982); Kampouris, E.M. & Andreopoulos, A.G., J. Appl. Polym. Sci. 34: 1209 (1987) and Bremner, T. & Rudin, A. J. Appl. Polym. Sci. 49: 785 (1993)}. Le differenze di velocità di

decomposizione sono forse il fattore principale nella scelta di un particolare perossido per una specifica utilizzazione {Bremner, T. & Rudin, A. J. Appl. Polym. Sci. 49: 785 (1993)}. Bremner e Rudin, id. nella stessa pubblicazione, confrontano tre dialchil perossidi sulla base della loro capacità ad aumentare il contenuto di gel, sull'efficienza di reticolazione e sul modulo di conservazione di polietilene vergine attraverso un meccanismo di reticolazione, ed hanno trovato che questi diminuiscono nell'ordine da α , α -bis (terz-butilperossi) -p- diisopropilbenzene > di dicumil perossido > di 2,5-dimetil-2,5-di-(terz-butil perossi)-3-esino, alle stesse concentrazioni di radicale perossido attivo ed alla stessa temperatura.

Più specificamente, è stata pure trattata la reticolazione con perossido di polietilene UHMW (de Boer, J. & Pennings, A.J., Macromol. Chem. Rapid Commun., 2: 749 (1981); de Boer, J. & Pennings, A.J. Polymer, 23: 1944 (1982); de Boer, J. e altri, Polymer 25:513(1984) e Narkis, M. e altri, J. Macromol. Sci. Phys., B 26: 37, 58 (1987)}. de Boer e altri hanno reticolato polietilene UHMW a fusione a 180°C, mediante 2,5-dimetil-2,5-di-(terz-

butilperossi) -3-esino ed hanno trovato che la reticolazione e l'aggrovigliamento, intrappolato o meno, contribuiscono nello stesso modo alla diminuzione di cristallinità del polietilene UHMW per reticolazione { de Boer, J. & Pennings, A.J., Polymer, 23: 1944 (1982)}. Si è concluso che un materiale reticolato (o gelificato) pressoché completamente con elevata cristallinità e buone proprietà meccaniche può venire ottenuto impiegando anche solo lo 0.2-0.3% in peso di perossido.

Alcune delle pubblicazioni precedentemente citate hanno esaminato l'effetto della reticolazione con perossido sul polietilene UHMW, per esempio per la diminuzione della cristallinità; e gli effetti dei parametri di reazione, come la concentrazione di perossido (de Boer, J. & Pennings, A.J., Polymers, 23: 1944 (1982); Narkis, M. e altri, J. Macromol. Sci., Phys., B 26: 37-58 (1987)}. Tuttavia, queste pubblicazioni non evidenziano l'effetto della reticolazione con perossido o la diminuzione di cristallinità con riferimento alla proprietà di usura del polimero risultante. Per esempio, de Boer e Pennings, in Polymer, 23: 1944 (1982), sono interessati all'effetto della reticolazione sul comportamento in cristallizzazione e sulle proprietà

di resistenza a trazione del polietilene UHMW. Gli autori hanno trovato che le proprietà di trazione, come la resistenza a trazione al punto di rottura ed il modulo di Young del polietilene UHMW, tendono a diminuire con l'aumento del contenuto di perossido. Analogamente, Narkis, M. e altri, J. Macromol. Sci. Phys., N. 26: 37-58 (1987), hanno separatamente determinato gli effetti dell'irradiazione e del perossido sulla reticolazione ed il grado di cristallinità del polietilene UHMW (Hostalen GUR 412), sul polietilene ad alto peso molecolare, e sul polietilene a peso molecolare normale. Tuttavia, M. Narkis e altri, non studiano l'interrelazione della reticolazione con perossido ed irradiazione, nè i loro effetti sulla resistenza all'usura.

Uso di polimeri reticolati per impianti in vivo

Un altro aspetto dell'invenzione presenta un procedimento per realizzare impianti in vivo usando i suddetti polimeri reticolati chimicamente. Poiché gli impianti in vivo vengono spesso irradiati per sterilizzarli prima dell'impianto, la presente invenzione provvede l'ulteriore fase di selezionare, per l'uso nell'impianto, un polimero con una cristallinità di circa il 45% o meno dopo sterilizzazione per irradiazione. Per la

sterilizzazione con irradiazione gamma, la dose minima è generalmente di 2,5 Mrad. La dose di sterilizzazione è generalmente compresa tra 2,5 e 4,0 Mrad. Il grado preferibile di cristallinità è tra il 25 ed il 45%. Nell'esempio 2 seguente, il polimero ha una cristallinità di circa il 39,8% dopo reticolazione; e circa il 42% di cristallinità dopo ulteriore irradiazione con raggi gamma ad una dose media di circa 3,4 Mrad. Quindi, il polimero UHMW reticolato chimicamente possiede preferibilmente meno di circa il 43% di cristallinità prima dell'irradiazione allo stato solido, e meno di circa il 45% di cristallinità dopo irradiazione con raggi gamma ad una dose media di circa 3,4 Mrad.

Ricottura di polimeri reticolati

I richiedenti hanno osservato che i polimeri sia reticolati che non reticolati tendono a ritirarsi, ma il polimero reticolato tende a ritirarsi più del polimero non reticolato (vedi esempio 3 seguente). Quindi, la presente invenzione provvede inoltre la ricottura di un polimero per ottenerne un preritiro ad una dimensione che non si ritira ulteriormente (cioè stabilizzare il ritiro o la dimensione del polimero). Quindi, un aspetto dell'invenzione provvede un procedimento per: 1)

reticolare un polimero. 2) selezionare un polimero reticolato con cristallinità ridotta. 3) ricuocere il polimero per stabilizzarne la dimensione. Quindi, il polimero può venire stampato ad una dimensione maggiore di quanto desiderato, ed il polimero stampato viene poi ricotto per stabilizzarne la dimensione. Dopo la stabilizzazione dimensionale, il polimero stampato viene ridimensionato, per esempio mediante lavorazione a macchina, ottenendo un prodotto con la dimensione desiderata.

La temperatura di ricottura viene scelta preferibilmente in modo da evitare ossidazione termica del polimero reticolato che aumenterà la sua cristallinità. Quindi, la temperatura di ricottura è preferibilmente al di sotto del punto di fusione del polimero stampato prima dell'irradiazione. Per esempio, le temperature di fusione del polietilene UHMW stampato e del polietilene UHMW stampato con l'1% in peso di perossido, sono rispettivamente, prima dell'irradiazione, di 132,6°C e 122,3°C. La temperatura di ricottura preferibile per ambedue questi polietileni UHMW stampati è tra 60°C e 120°C, prima dell'irradiazione, e più preferibilmente 100°C. Queste temperature sono state determinate mediante l'osservazione, basata su esperimenti del loro

effetto minimo sull'ossidazione termica dei polimeri stampati. Il tempo di ricottura è generalmente tra 1 e 6 ore, e più preferibilmente tra 2 e 4 ore. Nel caso del polietilene UHMW, il tempo di ricottura è preferibilmente tra 2 e 4 ore, e più preferibilmente di circa 2 ore.

Per evitare ulteriormente l'ossidazione termica del polimero reticolato, la ricottura viene, con la massima preferenza, realizzata in un forno a vuoto.

Per assicurare che il polimero reticolato e ricotto presenti il grado desiderato di cristallinità, il suo grado di cristallinità viene preferibilmente determinato dopo il procedimento di ricottura, usando il metodo (metodi) precedentemente descritto.

Polimeri resistenti all'usura

Un altro aspetto dell'invenzione presenta un polimero con il 45% o meno di cristallinità, in particolare dopo irradiazione allo stato solido e/oppure ricottura. Nell'esempio 2 seguente, il polimero ha una cristallinità di circa il 39,8% dopo la reticolazione; ed una cristallinità di circa il 42% dopo ulteriore irradiazione con raggi gamma ed una dose media di circa 3,4 Mrad; oppure una cristallinità di circa il 40,8% dopo reticolazione e

ricottura, ma prima dell'irradiazione allo stato solido.

I polimeri della presente invenzione possono essere impiegati in qualsiasi caso in cui è necessario un polimero, specialmente polietilene UHMW, ma particolarmente in situazioni in cui si desidera una elevata resistenza all'usura, ed è necessaria l'irradiazione del polimero allo stato solido. Più particolarmente, questi polimeri sono utili per la realizzazione di impianti in vivo.

Impianti in vivo prodotti con polimeri reticolati

Un importante aspetto della presente invenzione presenta impianti in vivo che vengono prodotti con i polimeri suddetti o secondo il procedimento presentato in questa sede. Questi impianti sono maggiormente resistenti all'usura che non le loro controparti non trattate, specialmente dopo irradiazione. In particolare, questi impianti in vivo, sono di polimeri UHMW reticolati chimicamente, che sono stati formati, ricotti e ridimensionati per ottenere la forma degli impianti. Inoltre, il polimero UHMW reticolato chimicamente possiede preferibilmente meno di circa il 43% di cristallinità prima dell'irradiazione allo stato

solido, e meno di circa il 45% di cristallinità dopo irradiazione gamma con una dose media di 3.4 Mrad, allo stato solido. Il polimero modificato può essere impiegato per produrre impianti in vivo per varie parti del corpo, come componenti di una articolazione del corpo. Per esempio, nell'articolazione coxo-femorale, il polimero modificato può essere usato per formare la coppa acetabolare, oppure l'inserto o il rivestimento della coppa, oppure elementi di supporto (per esempio tra la testa modulare ed il gambo). Nell'articolazione del ginocchio, il polimero modificato può venire impiegato per produrre la piastra tibiale (articolazione femoro-tibiale), il bottone patellare (articolazione patello-femorale) e il perno o altri componenti di supporto, a seconda del disegno dell'articolazione artificiale del ginocchio. Nell'articolazione dell'anca, il polimero modificato può essere impiegato per formare la superficie talare (articolazione tibio-talare) ed altri componenti di supporto. Nell'articolazione del gomito, il polimero modificato può venire impiegato per la produzione dell'articolazione radio-omeroale, dell'articolazione ulno-omeroale e di altri componenti di supporto. Nell'articolazione della

spalla, il polimero modificato può essere impiegato per produrre l'articolazione glenoro-omeroale, ed altri componenti di supporto. Nella colonna vertebrale, il polimero modificato può essere utilizzato per la sostituzione di dischi intervertebrali e la sostituzione di faccette di articolazione. Il polimero modificato può anche essere lavorato ottenendo l'articolazione temporo-mandibolare (mandibola) e le articolazioni delle dita. Le utilizzazioni suddette sono citate a titolo di esempio, e non intendono essere limitative.

Avendo descritto quello che i richiedenti ritengono sia la loro invenzione, si presentano gli esempi seguenti per illustrare l'invenzione, che non intendono limitare lo scopo dell'invenzione.

ESEMPI

ESEMPIO 1

Dettagli sperimentali

Il polietilene UHMW di tipo commerciale GUR 415 (della Hoechst-Celanese Corporation, League City, Texas), con un peso molecolare medio ponderale di 6×10^6 , è stato impiegato come ricevuto. Il perossido usato è il 2,5-dimetil-2,5-bis (terz-butilperossi) - 3-esino (Lupersol 130, Atochem Inc., Philadelphia, Pennsylvania). La ragione della scelta del Lupersol

130 è la sua lunga semipermanenza ad elevata temperatura. Il perossido si decomporrà lentamente, ed i radicali liberi formati si possono diffondere nel campione per formare un reticolo omogeneo a temperature elevate.

La miscelazione del polietilene UHMW e del perossido è stata effettuata disperdendo il polietilene in polvere in una soluzione acetonica del perossido e successivamente evaporando il solvente {de Boer, J., e altri, J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 14: 187 (1976); de Boer, J. & Pennings, A.J., Macromol. Chem. Rapid Commun., 2: 749 (1981) e de Boer, J. & Pennings, A.J., Makromol. Chem., Rapid Commun., 2: 1944 (1982)}. La polvere miscelata (22 g) viene introdotta nella cavità dello stampo e quindi stampata per compressione in uno stampo tra 2 piastre di acciaio inossidabile a 120°C e con una pressione di 11×10^3 kPa per 10 minuti, per allontanare l'aria intrappolata nella polvere. Dopo la pressatura, la pressione viene ridotta a $7,5 \times 10^3$ kPa ed il campione viene riscaldato a 170°C mediante circolazione di olio. Queste condizioni vengono mantenute per 2 ore. Il tempo di semipermanenza del perossido a 170°C in dodecano è di circa 9 minuti. Dopo 2 ore, la pressione viene

W. S. H. S. S. S. S.

Le dosi di radiazione vengono erogate a circa 5 kGy/ora. I campioni ricevono dosi in media di circa 34 kGy (cioè una media di circa 3,4 Mrad).

Risultati e discussione

36

temperatura di fusione di picco e la temperatura di ricristallizzazione risultano ridotti rispettivamente a 39,8%, 122,3 e 110,1°C. Le reazioni di reticolazione con perossido sono accompagnate dalla decomposizione del perossido e sottrazione di atomi di idrogeno, e la risultante combinazione di radicali alchilici per produrre reticolazione carbonio-carbonio. Generalmente, questa reazione viene effettuata al di sopra della temperatura di fusione del polimero. Quindi, la fase di reticolazione precede la fase di cristallizzazione. E' stato suggerito che la cristallizzazione da un reticolato fuso produce un cristallo imperfetto, e la reticolazione sopprime lo sviluppo cristallino, portando ad un abbassamento della temperatura di fusione ed una minore cristallinità (dimensione ridotta del cristallita) {deBoer, J. e altri, J. Polym. Sci., Polym. Phys., Ed., 14: 187 (1976); de Boer, J. & Pennings, A.J., Makromol. Chem. Rapid Commun. 2: 749 (1981), de Boer, J. & Pennings, A.J. Polymer, 23: 1944 (1982) e Narkis, M. e altri, I. Macromol. Sci. Phys. B26: 37 (1987)}. La diffrazione con raggi X a largo angolo mostra che il grado di cristallinità, la perfezione del cristallo e la sua dimensione diminuiscono dopo

la reticolazione con perossido. Per la misurazione del rigonfiamento, il campione privo di perossido viene disciolto completamente in p-xilene bollente. Il contenuto di gel, il grado di rigonfiamento ed il peso molecolare medio tra reticolazioni per un contenuto dell'1% in peso di perossido, sono rispettivamente del 99,6%, 2,53 e 1322 (grammi mole). Vista l'estrema lunghezza della catena polimerica nel polietilene UHMW, per la gelificazione sono necessarie solo poche reticolazioni. Inoltre, con la reticolazione perossidica si può ottenere un gel di circa il 100%, poiché con tale reticolazione non si verifica scissione della catena.

Dopo l'irradiazione, il grado di cristallinità e la temperatura di fusione di picco per il campione privo di perossido aumentano rispettivamente a 55,8% e 135°C. E' stato suggerito che la scissione indotta da irradiazione delle molecole a legame teso permette la ricristallizzazione delle catene interrotte dalle zone non cristalline, e porta ad un incremento del grado di cristallinità ed un miglioramento della perfezione dei cristalliti della catena ripiegata esistente (Narkis, M. e altri, J. Macromol. Sci. Phys., B26: 37 (1987); Bhateja, S.K.

J. Macromol. Sci. Phys., B22: 159 (1983); Bhateja, S.K., e altri, J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed. 21: 523 (1983); Kamel, I & Finegold, L., J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed., 23: 2407 (1985); Shinde, A: & Salovey, R. J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed., 23: 1681 (1985); Batheja, S.K. & Andrews, E.H., J. Mater. Sci., 20: 2839 (1985); Minkova, L., Colloid Polym. Sci., 266: 6 (1988); Minkova, L. & Mihailov, M., Colloid Polym. Sci., 268: 1018 (1990) e Zhao, Y. e altri., J. Appl. Polym. Sci., 50: 1797 (1993)}.

Il contenuto di gel dopo irradiazione del campione privo di perossido è del 70,8%.

Per il campione con l'1% in peso di perossido, il grado di cristallinità e la temperatura di fusione di picco dopo l'irradiazione aumentano rispettivamente al 42% (circa il 2% di incremento) e a 125,1°C. Il contenuto di gel diminuisce al 97,5% dopo l'irradiazione mentre il grado di rigonfiamento ed il peso molecolare tra punti di reticolazione aumentano rispettivamente a 3,35 e 2782 g/mole. Apparentemente, la scissione indotta da irradiazione delle molecole a legame teso porta ad una diminuzione del contenuto di gel ed un incremento del grado di rigonfiamento. Tuttavia, dopo reticolazione con perossido, l'effetto

dell'irradiazione sulle proprietà del reticolo risulta mitigato. Come risultato della reticolazione con perossido, la scissione della catena indotta da radiazione diventa meno importante nel determinare il contenuto di gel. Noi riteniamo che la reticolazione con perossido riduca l'effetto dell'irradiazione sul reticolo di reticolazione, poiché i legami trasversali introdotti mediante reticolazione con perossido stabilizzano i frammenti di catena risultanti dalla scissione delle molecole a legame teso e sopprime la ricristallizzazione delle catene interrotte. La diffrazione a raggi X a largo angolo mostra che la perfezione del cristallo aumenta dopo l'irradiazione. Si suggerisce che la perfezione del cristallo sia migliorata dalla scissione indotta dall'irradiazione delle molecole a legame teso nelle regioni amorfe.

Le misurazioni con FTIR hanno mostrato che, dopo irradiazione, la concentrazione di carbonile aumenta in modo significativo. Questo è dovuto al fatto che i radicali liberi prodotti per irradiazione reagiscono con l'ossigeno disciolto e/oppure diffuso nel polimero. Inoltre, la concentrazione di carbonile nei campioni reticolati con perossido e irradiati è superiore, rispetto al

campione privo di perossido (dopo irradiazione). La reticolazione con perossido produce atomi di carbonio terziari e quindi la concentrazione di atomi di carbonio terziari aumenta con l'aumentare della concentrazione del perossido. I richiedenti ritengono che gli atomi di carbonio terziari siano più suscettibili di ossidazione durante l'irradiazione. Perciò, la concentrazione di carbonile nei campioni reticolati con perossido ed irradiati aumenta con l'aumento della concentrazione di perossido.

Dopo irradiazione, si riprendono microfotografie a scansione elettronica delle superfici di frattura dei campioni privi di perossido e con l'1% di perossido, stampati per compressione a 170°C per 2 ore e successivamente raffreddati lentamente a temperatura ambiente. Le microfotografie sono riprodotte rispettivamente nelle figure 1 e 2. Come si vede nella figura 1, si osserva un perimetro di frattura fragile (grossolano) di dimensioni comparabili a quello delle particelle di polvere di polietilene UHMW originale. Un esame più ravvicinato (ingrandimento per 5000) mostra una struttura modulare orientata, costituita da molte sfere lisce di dimensioni sub

microniche. Queste minute sfere lisce si ritiene corrispondano a quelle presenti nella polvere di polietilene UHMW grezza e che formino un aggregato. Nella figura 2, campioni reticolati con perossido mostrano una superficie di frattura duttile (liscia), rispetto alla superficie di frattura ruvida del campione privo di perossido. La differenza di aspetto delle superfici di frattura tra il campione privo di perossido ed il campione con l'1% di perossido è dovuta alla differenza di cristallinità. Dopo irradiazione, il grado di cristallinità del campione privo di perossido e del campione con l'1% di perossido sono rispettivamente del 55,8 e del 42%. Si ritiene che il campione privo di perossido (cristallinità 55,8%) subisca forze superiori ed una deformazione minore durante il processo di fratturazione, portando ad una frattura netta del polimero.

L'esperimento di reticolazione è stato anche effettuato con differenti concentrazioni di Lupersol 130, usando una quantità più piccola, 5 g, di GUR 415 ed uno stampo più piccolo che ha la forma di un disco. Si è osservato che il grado di cristallinità del polimero reticolato diminuisce con l'aumento delle concentrazioni di Lupersol 130. I risultati

sono riportati nella tabella 1 seguente:

Tabella 1

% in peso perossido	Cristallinità (%) prima dell'irradiazione	Cristallinità (%) dopo l'irradiazione
0	49,2	55,8
0,2	44,0	50,0
0,4	41,6	46,8
0,6	41,3	46,2
0,8	40,0	45,0
1,0	39,8	42,0
1,5	36,8	36,8
2,0	36,5	36,7

Conclusione

La reticolazione con perossido porta ad una diminuzione del grado di cristallinità, delle temperature di fusione di picco e delle temperature di ricristallizzazione per un campione con l'1% di perossido. L'irradiazione produce reticolazione in zone amorphe oltre ad una estesa scissione delle molecole a legame teso e porta ad un aumento della cristallinità e della perfezione del cristallo, riduce il contenuto di gel ed aumenta il grado di rigonfiamento di un reticolo di reticolazione.

La reticolazione con perossido riduce l'effetto

dell'irradiazione sul reticolo di reticolazione. Questo poiché la reticolazione introdotta mediante il perossido può stabilizzare i frammenti di catena risultanti dalla scissione delle molecole a legame teso e sopprimere la ricristallizzazione delle catene interrotte.

Le misurazioni con FTIR hanno mostrato che, dopo irradiazione, la concentrazione di carbonile aumenta in modo significativo. Questo poiché i radicali liberi prodotti mediante irradiazione reagiscono con l'ossigeno disciolto e/oppure diffuso nel polimero. Inoltre, la concentrazione di carbonile nei campioni irradiati reticolati con perossido è superiore, rispetto a quella del campione privo di perossido (dopo irradiazione). Questo poiché la reticolazione con perossido introduce atomi di carbonio terziario che sono più suscettibili di ossidazione durante l'irradiazione, per cui la concentrazione di carbonile nei campioni irradiati reticolati con perossido aumenta.

La diffrazione a raggi X a largo angolo mostra che la perfezione del cristallo migliora dopo l'irradiazione. Si suggerisce che la perfezione del cristallo sia migliorata dalla scissione indotta da irradiazione delle molecole a legame teso nelle

regioni amorfe.

Il campione privo di perossido mostra una frattura fragile per la sua cristallinità più elevata (55,8%), mentre il campione con l'1% di perossido mostra una frattura duttile dovuta ad una cristallinità più bassa (42%).

ESEMPIO 2

Materiali e metodi

In questo esempio si prova la resistenza all'usura dei polietileni trattati (modificati) e non trattati (non modificati) con perossido nell'esempio 2. Il controllo (non modificato) ed i polietileni modificati vengono stampati per compressione direttamente in forma di coppe acetabolari. Queste vengono quindi esposte ad una dose media di radiazione gamma pari a 3,4 Mrad (SteriGenics International, Tustin, California), per simulare la condizione di coppe che debbono essere usate in pazienti. Viste le differenti entità di ritiro post formatura, la superficie interna di ciascuna coppa viene lavorata a macchina per ottenere diametri interni e tolleranze tra sfera e coppa praticamente identici tra il campione di controllo e le coppe modificate (figura 3). Come si vede nella figura 3B, il raggio esterno 1 della

coppa è di 24,5 mm. il suo raggio interno 2 è di 16,1 mm. la sua altezza 3 è di 29,8 mm ed il suo diametro 4 è di 49,0 mm.

Le coppe vengono pre-imbibite in acqua distillata per tre settimane prima del test di usura, per minimizzare l'assorbimento di fluido durante il test di usura. Le coppe da provare vengono montate sul simulatore dell'articolazione coxo-femorale, comprese 4 coppe di polietilene di controllo e 3 coppe di polietilene modificato. Ciascuna coppa viene mantenuta in uno stampo di uretano e montata in una camera di prova in acciaio inossidabile, con una parete di plexiglas per contenere il lubrificante costituito da siero bovino. Al lubrificante si aggiunge lo 0,2% di sodio azide per ritardare la degradazione batterica, e acido etilen diammino tetraacetico (EDTA) 20 mmolare per impedire la precipitazione di fosfato di calcio sulle superfici della sfera (McKellop, H. & Lu, B., "Friction and Wear of Polyethylene-Metal and Polyethylene-Ceramic Hip Prostheses on a Joint Stimulator, Fourth World Biomaterials Congress, Berlin, aprile 1992, 118). Una protezione in polietilene ricopre ciascuna camera per ridurre al minimo la contaminazione da aria. Le coppe vengono

fatte oscillare contro sfere femorali altamente levigate di lega fusa cobalto-cromo, come si usa nelle anche artificiali. Il simulatore applica un carico ciclico di tipo Paul con un ciclo al secondo { Paul, J.P., Proc. Instn. Mech. Engrs., 181, Part 3J., 8-15, (1967)} con un picco di 2000 N, simulante il carico sull'anca umana durante la marcia normale, e le coppe vengono fatte oscillare attraverso un arco biassiale a 46° a 68 cicli al minuto. Ad intervalli di 250.000 cicli, le coppe vengono rimosse dalla macchina per la prova di usura, risciacquate esaminate e rimontate con lubrificante fresco. A 500.000 cicli e a 1 milione di cicli, tutte le coppe vengono rimosse dal simulatore di usura, ripulite, essiccate e pesate per determinare la perdita di peso dovuta all'usura. 1 milione di cicli è l'equivalente di circa 1 anno di impiego di una protesi di anca in un paziente. La figura 4 presenta un diagramma schematico del simulatore di articolazione coxo-femorale. La freccia indica la direzione del carico fisiologico simulato controllato da elaboratore esercitato sull'articolazione simulata. Il simulatore contiene: un trasduttore di coppia 5, la coppa acetabolare 6, un blocco di comando 7 a 2 assi spostati, una camera

della testa 8, siero 9 ed una testa femorale 10.

Tre coppe acetabolari per la correzione da imbibimento, di ciascun materiale, (controllo e modificato) vengono preparate in modo identico, ma non vengono provate. Queste coppe vengono montate in un supporto di prova separato, applicandovi un carico ciclico identico a quello usato nel test di usura. Queste coppe di correzione dell'imbibizione vengono pulite e pesate insieme alle coppe sottoposte al test di usura, ed il guadagno medio di peso delle coppe di correzione viene aggiunto alla perdita di peso apparente delle coppe sottoposte a test di usura (questo per correggere l'incidenza dovuta all'assorbimento di fluido da parte delle coppe sottoposte ai test di usura che altererebbe la perdita di peso dovuta all'usura).

Risultati e discussione

Vista l'apparente usura "negativa" a 0.5 milioni di cicli (discussa nel seguito), le velocità di usura vengono calcolate e confrontate per tutte le coppe soltanto per l'intervallo da 0.5 a 1,0 milioni di cicli. Le quattro coppe di polietilene di controllo mostrano entità comparabili di usura (figura 5), con una usura corretta media di 19, 19 (S.D. = 2,38) mg per milione di cicli (Tabella 2).

Questo rientra nel limite che i richiedenti hanno misurato per coppe di polietilene o UHMW convenzionali in vari studi che i richiedenti hanno effettuato.

L'usura risulta molto inferiore per le coppe modificate (figura 5). Come si vede nella tabella 2, la velocità di usura media per le coppe modificate è di 4,12 (S.D. = 1,26) mg per milione di cicli, cioè circa un quinto dell'usura delle coppe di controllo. Questa differenza è statisticamente significativa a livello di $p=0,0002$).

TABELLA 2

VELOCITA' DI USURA PER POLIETILENI DI CONTROLLO E MODIFICATI (INTERVALLO DA 0,5 A 1,0 MILIONE DI CICLI)

Materiali	Numero della coppa	Velocità usura (mg/milione di cicli)	Velocità di usura media (scostamento standard)
Polietilene di controllo	C2	21,67	19,19 (2,38)
	C3	16,78	
	C4	17,57	
	C9	20,76	
Polietilene modificato	M4	4,08	4,12 (1,26)
	M5	2,88	
	M7	5,39	

Per il punto di rilevazione dei dati a 0,5 milioni di cicli, i pesi corretti sono più bassi dei pesi prima del test di usura. Questo è probabilmente dovuto al fatto che l'usura è molto piccola, e l'assorbimento di fluido da parte delle coppe di prova è leggermente maggiore del guadagno medio delle coppe di correzione per imbibizione, per cui il fattore di correzione non compensa completamente il guadagno di fluido da parte delle coppe sottoposte a usura (fornendo una usura apparentemente "negativa"). Una piccola differenza nei rapporti di assorbimento d'acqua tra le coppe sottoposte a usura e le coppe di correzione può essere dovuta ad interferenze nelle temperature di equilibrio (le coppe sottoposte ad usura sono tipicamente tra 35°C e 45°C, mentre le coppe di correzione per imbibizione sono a temperatura ambiente, circa 20°C), per l'agitazione meccanica del siero durante l'oscillazione nelle camere di prova di usura, o per altre cause.

ESEMPIO 3

Durante il test di usura nel simulatore descritto nell'esempio 2, è stato scoperto che le coppe acetabolari si ritirano a temperatura simulata corrispondente a quella del corpo umano. Per

stabilizzare il ritiro, in questo esperimento (non relativo all'esempio 2), le coppe vengono ricotte a 100°C in un forno a vuoto per 2 ore. Dopo ricottura, il ritiro totale nel diametro per le coppe non reticolate e reticolate è rispettivamente di circa l'1% e 2%. Il grado di cristallinità delle coppe ricotte è stato determinato mediante DSC. Il grado di cristallinità del polimero non reticolato non è cambiato, mentre quello del polimero reticolato aumenta di circa l'1%. Per controllare l'ulteriore ritiro, le coppe vengono nuovamente poste nella stufa a vuoto a 80°C per 2 ore, ma non si osserva altro ritiro.

La presente invenzione è stata descritta con riferimento a realizzazioni specifiche. Tuttavia, la presente domanda intende coprire quei cambiamenti e sostituzioni che possono essere apportati da tecnici del settore, senza distaccarsi dallo spirito e dallo scopo delle rivendicazioni allegate.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la produzione di un polimero reticolato con aumentata capacità a sopportare l'usura, comprendente le fasi di:

a) reticolazione di un polimero per formare un polimero reticolato;

b) determinazione del grado di cristallinità del polimero reticolato; e

c) regolazione delle condizioni di reazione in modo che il grado di cristallinità del polimero dopo reticolazione si riduca dal 10% al 50%;

in cui la reticolazione viene ottenuta con un procedimento scelto dal gruppo costituito da:

i) reticolazione per irradiazione del polimero quando si trova allo stato fuso;

ii) fotoreticolazione del polimero allo stato fuso; e

iii) reticolazione del polimero con un prodotto chimico generatore di radicali liberi.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1, comprendente inoltre la fase di irradiare il polimero reticolato allo stato solido.

3. Procedimento secondo la rivendicazione 2, comprendente inoltre la fase di ricuocere il

polimero reticolato.

4. Procedimento per produrre un polimero reticolato con aumentata capacità di sopportare l'usura, comprendente le fasi di:

a) reticolazione di un polimero per formare un polimero reticolato senza irradiazione del polimero allo stato solido;

b) irradiazione del polimero reticolato allo stato solido in una dose sterilizzante; e

c) selezione del polimero reticolato che, dopo l'irradiazione nella fase (b), possiede un grado di cristallinità di circa il 45% o meno.

5. Procedimento secondo la rivendicazione 4, in cui la reticolazione viene ottenuta con un procedimento scelto dal gruppo costituito da:

a) reticolazione per irradiazione del polimero quando si trova allo stato fuso;

b) fotoreticolazione del polimero allo stato fuso; e

c) reticolazione del polimero con un prodotto chimico di generazione di radicali liberi.

6. Procedimento secondo la rivendicazione 5, comprendente inoltre la fase di ricuocere il polimero reticolato.

7. Procedimento per la produzione di un

polimero reticolato con aumentata capacità a sopportare l'usura, comprendente le fasi di:

a) reticolazione di un polimero per formare un polimero reticolato senza irradiazione del polimero allo stato solido;

b) ricottura del polimero reticolato;

c) irradiazione del polimero reticolato allo stato solido in una dose sterilizzante; e

d) selezione del polimero reticolato che, dopo l'irradiazione nella fase (c) e la ricottura nella fase (b), possiede un grado di cristallinità di circa il 45% o meno.

8. Procedimento per la fabbricazione di un polimero reticolato adatto per l'uso in un impianto in vivo, detto polimero reticolato avente una maggiore capacità di sopportare l'usura, detto procedimento comprendente le fasi di:

a) riduzione della cristallinità del polimero mediante reticolazione del polimero; e

b) stampaggio del polimero risultante in una forma adatta per l'impianto in vivo;

in cui la reticolazione della fase a) non comprende l'irradiazione del polimero allo stato solido.

9. Procedimento secondo la rivendicazione 8, in

cui la reticolazione viene ottenuta con un procedimento scelto dal gruppo costituito da:

a) irradiazione del polimero quando si trova allo stato fuso;

b) fotoreticolazione del polimero allo stato fuso; e

c) reticolazione del polimero con un prodotto chimico che genera radicali liberi.

10. Procedimento secondo la rivendicazione 9, in cui la reticolazione viene ottenuta con un prodotto chimico che genera radicali liberi.

11. Procedimento secondo la rivendicazione 10, in cui il prodotto chimico che genera radicali liberi è scelto dal gruppo costituito da: perossidi, peresteri, azo composti, disolfuri, dimetacrilati, tetrazeni e divinil benzene.

12. Procedimento secondo la rivendicazione 11, comprendente inoltre la fase di sterilizzazione per irradiazione dell'impianto in vivo.

13. Procedimento secondo la rivendicazione 12, in cui il grado di cristallinità del polimero viene ridotto di circa dal 10 al 50% mediante reticolazione.

14. Procedimento secondo la rivendicazione 13, comprendente inoltre la fase di ricuocere il

polimero reticolato per stabilizzarne il ritiro.

15. Procedimento secondo la rivendicazione 14, in cui il polimero è un poliidrocarburo UHMW.

16. Impianto in vivo formato da un polimero prodotto mediante il procedimento comprendente le fasi di:

a) riduzione della cristallinità del polimero per permettergli di sopportare meglio l'usura; e

b) stampaggio del polimero ad una forma adatta per l'impianto in vivo;

in cui la riduzione di cristallinità nella fase (a) non comprende l'irradiazione del polimero allo stato solido.

17. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 16, in cui la fase (a) viene ottenuta reticolando il polimero con l'impiego di un procedimento scelto da un gruppo costituito da:

a) reticolazione per irradiazione del polimero quando si trova allo stato fuso;

b) fotoreticolazione del polimero allo stato fuso; e

c) reticolazione del polimero con un prodotto chimico che genera radicali liberi.

18. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 17, in cui il polimero viene reticolato chimicamente

con un prodotto chimico che genera radicali liberi.

19. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 18, in cui il prodotto chimico che genera radicali liberi è scelto dal gruppo costituito da: perossidi, peresteri, azo composti, disolfuri, dimetacrilati, tetrazeni e derivati benzene.

20. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 19, in cui la reticolazione riduce la cristallinità del polimero dal 10 al 50%.

21. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 20, in cui il polimero è un poliidrocarburo.

22. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 21, in cui il poliidrocarburo è un poliidrocarburo UHMW.

23. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 17, in cui l'impianto in vivo è in grado di possedere una cristallinità di circa il 45% o meno se irradiato mediante irradiazione gamma con una dose media di circa 3,4 Mrad o meno.

24. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 23, in cui il polimero è un poliidrocarburo UHMW.

25. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 24, in cui l'impianto in vivo aumenta il suo grado di cristallinità di circa l'1% se viene ricotto.

26. Impianto in vivo secondo la rivendicazione

23. in cui il prodotto chimico che genera radicali liberi viene scelto dal gruppo costituito da: perossidi, peresteri, azo composti, disolfuri, dimetacrilati, tetrazeni e divinil benzene.

27. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 26, in cui il polimero viene reticolato chimicamente mediante un prodotto chimico che genera radicali liberi, ed il polimero è un poliidrocarburo UHMW.

28. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 17, capace di presentare una usura inferiore od uguale ad un quinto dell'usura presentata da un altro impianto in vivo ottenuto da un polimero non reticolato.

29. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 28, in cui il polimero viene reticolato chimicamente mediante un prodotto chimico che genera radicali liberi, ed il polimero è un poliidrocarburo UHMW.

30. Poliidrocarburo capace di mantenere un grado di cristallinità di circa il 42% o meno dopo irradiazione gamma con una dose media di circa 3.4 Mrad o meno.

31. Poliidrocarburo secondo la rivendicazione 30, in cui il poliidrocarburo ha una cristallinità di circa il 39,8% o meno prima dell'irradiazione gamma.

32. Poliidrocarburo secondo la rivendicazione 30, in cui il poliidrocarburo è un poliidrocarburo UHMW.

33. Impianto in vivo reticolato comprendente un componente di una articolazione animale, detto impianto in vivo essendo in grado di presentare una usura di circa un quinto o meno rispetto a quella di un impianto in vivo non reticolato, in cui l'impianto in vivo reticolato e l'impianto in vivo non reticolato sono prodotti con polietilene UHMW e sono stati sterilizzati per irradiazione, e la reticolazione è stata ottenuta con un metodo scelto dal gruppo costituito da:

a) reticolazione per irradiazione del polietilene UHMW quando si trova allo stato fuso;

b) fotoreticolazione del polietilene UHMW allo stato fuso; e

c) reticolazione del polietilene UHMW con un prodotto chimico che genera radicali liberi.

34. Impianto in vivo reticolato secondo la rivendicazione 33, in cui l'impianto in vivo è una coppa acetabolare e la reticolazione viene ottenuta reticolando il polietilene UHMW con un prodotto chimico che genera radicali liberi, scelto dal gruppo costituito da: perossidi, peresteri, azo

composti disolfuri, dimetacrilati, tetrazeni e divinil benzene.

35. Impianto in vivo reticolato secondo la rivendicazione 34, in cui il prodotto chimico che genera radicali liberi è un perossido.

36. Impianto in vivo prodotto con un poliidrocarburo avente una cristallinità di circa il 43% o meno.

37. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 36, capace di mantenere una cristallinità del 45% o meno dopo irradiazione con radiazione gamma ad una dose sterilizzante.

38. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 37, in cui detto poliidrocarburo è polietilene UHMW.

39. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 38, in cui il polietilene UHMW è reticolato chimicamente.

40. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 39, in cui il polietilene UHMW ha una cristallinità di circa il 40% prima dell'irradiazione allo stato solido, ed una cristallinità di circa il 43% dopo irradiazione gamma ad una dose media di circa 3,4 Mrad.

41. Impianto in vivo secondo la rivendicazione 36, in cui il poliidrocarburo è reticolato chimicamente.

PER INCARICO
Ing. Angelo GARDINO
N. Iscriz. ALBO 488
(in proprio e per gli altri)

FIG. 1A

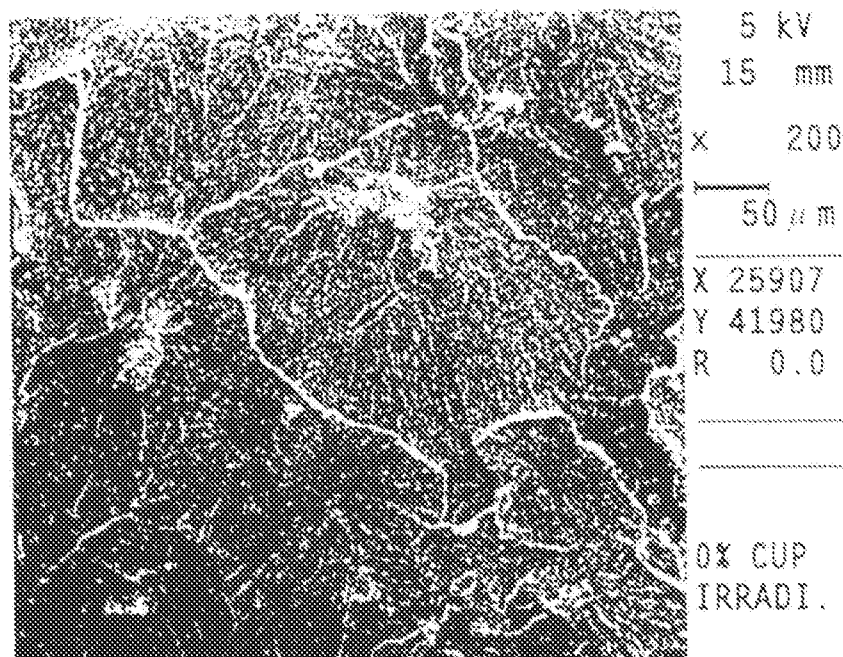


FIG. 1B

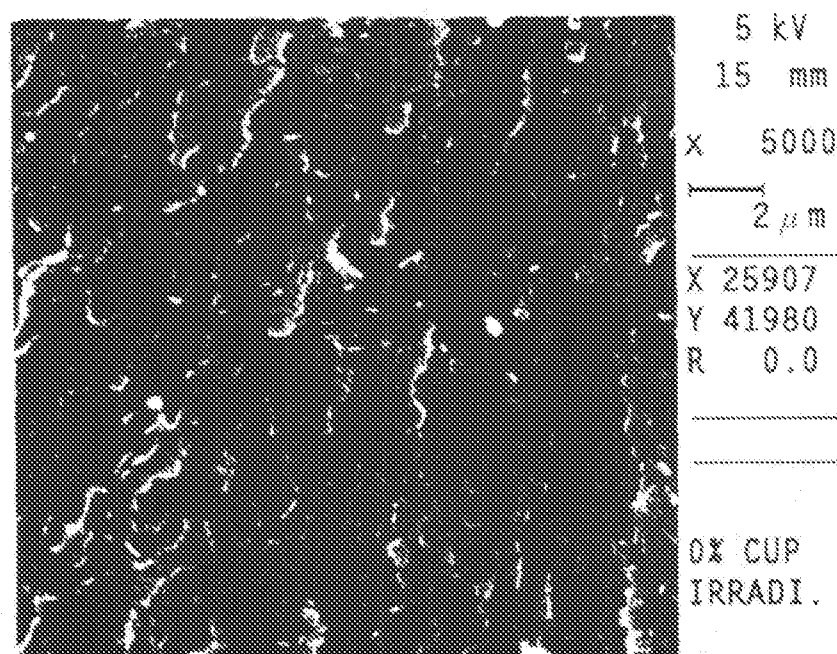


FIG. 2A

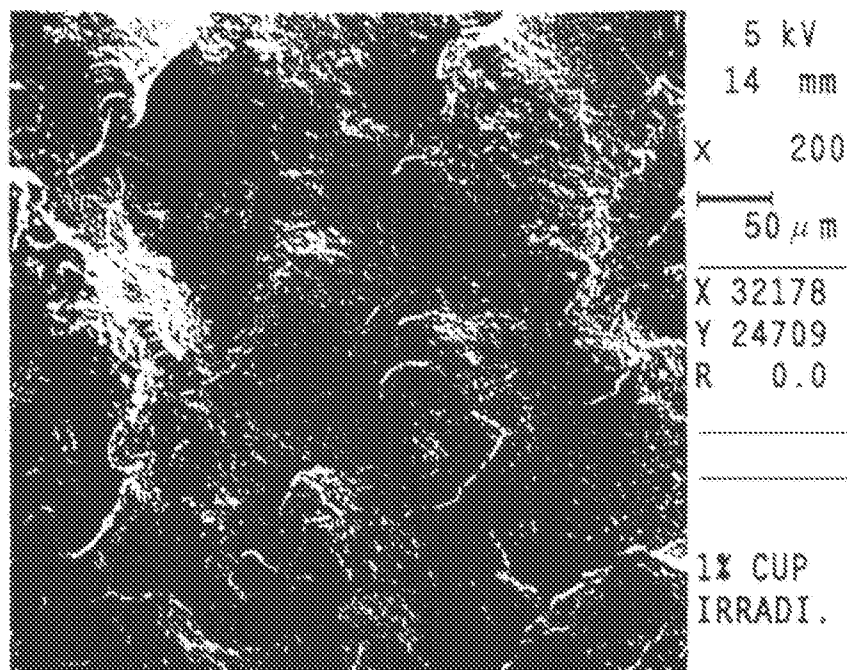


FIG. 2B

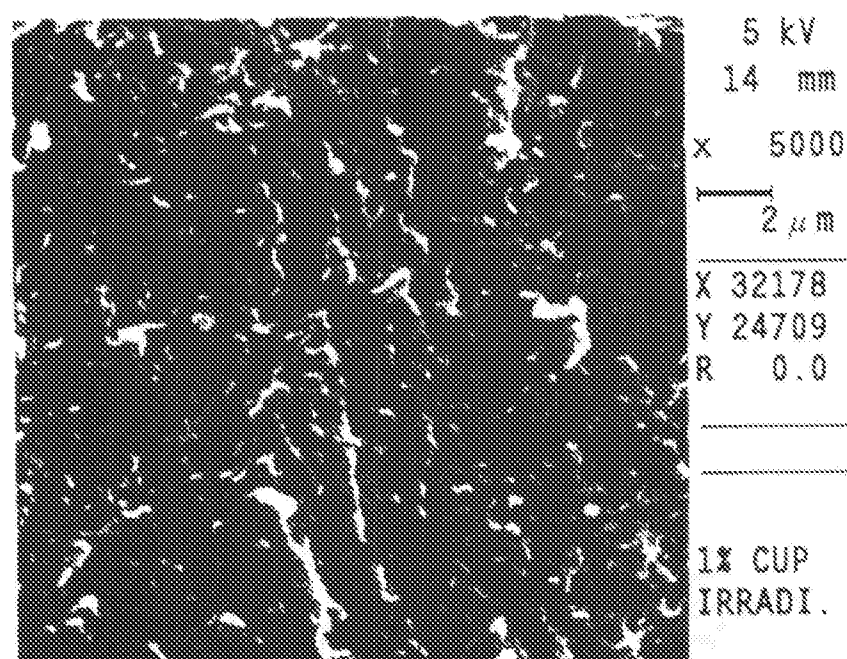


FIG. 4

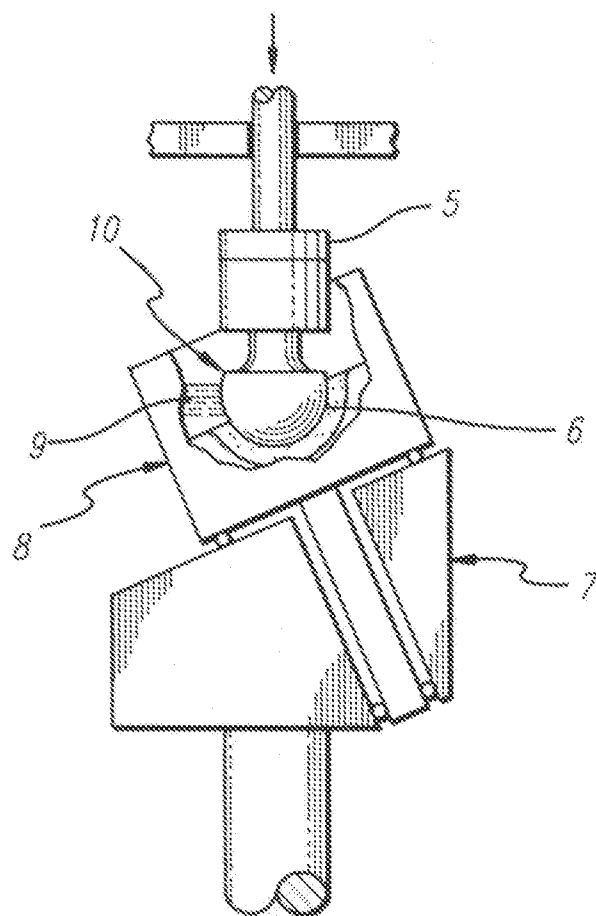


FIG. 5

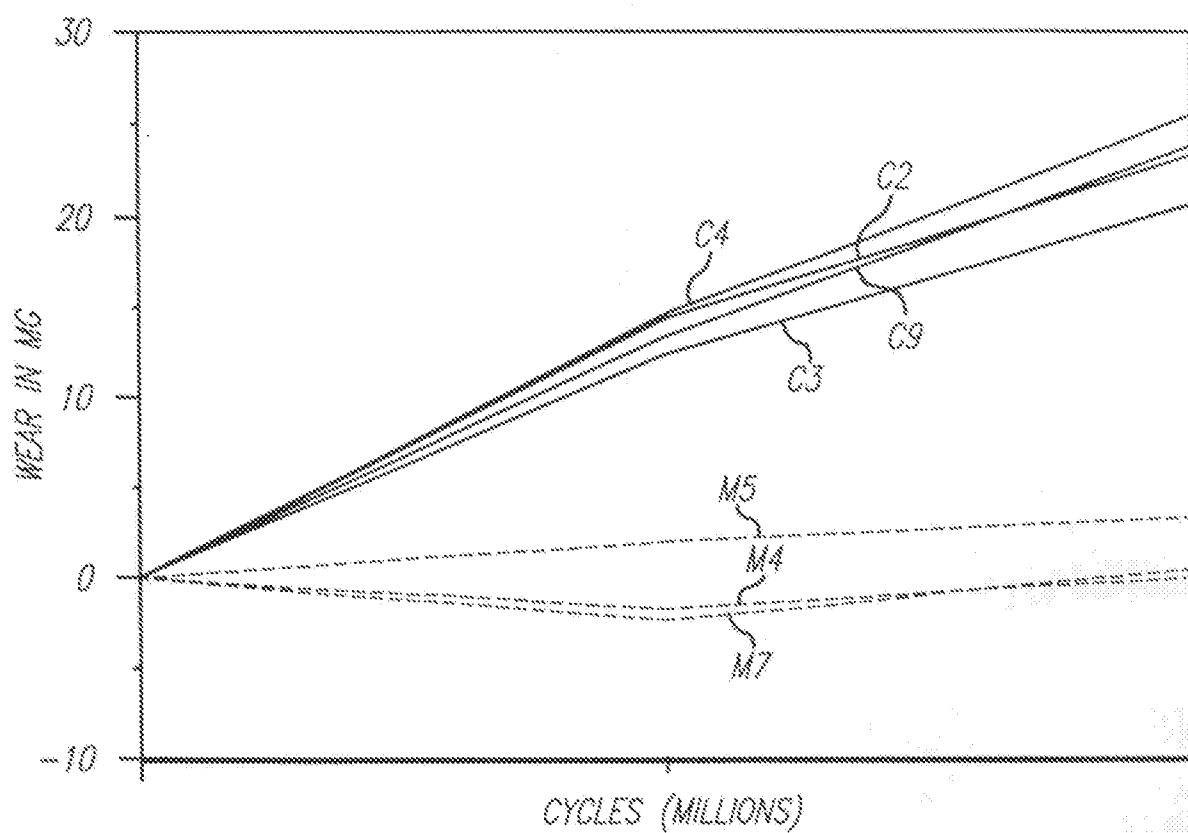


FIG. 3A

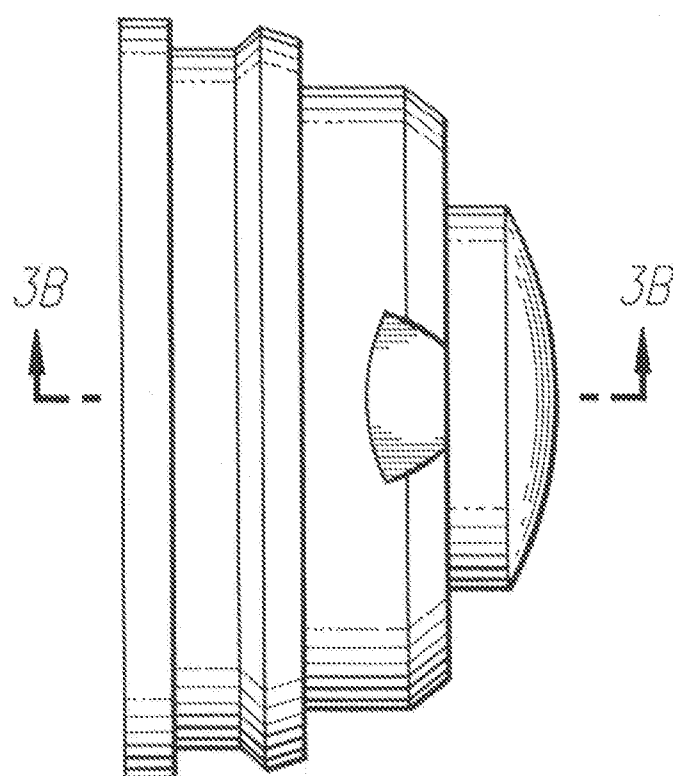


FIG. 3B

