



**MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO**  
**DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE**  
**UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI**

<b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b>	<b>102011901989749</b>
<b>Data Deposito</b>	<b>21/10/2011</b>
<b>Data Pubblicazione</b>	<b>21/04/2013</b>

Classifiche IPC

Titolo

**METODO PER LA REALIZZAZIONE DI UN DISPOSITIVO MEDICALE, QUALE UNA PROTESI,  
IN POLIETILENE**

A nome di: **Costa Luigi** - Lungo Po Antonelli 183 - 10153  
Torino.

Titolo: **"METODO PER LA REALIZZAZIONE DI UN DISPOSITIVO  
MEDICALE, QUALE UNA PROTESI, IN POLIETILENE"**

5

\* \* \* \* \*

#### **CAMPO DI APPLICAZIONE**

Il presente trovato si riferisce ad un metodo per la  
realizzazione di un dispositivo medicale, quale una  
protesi, in polietilene.

10

#### **STATO DELLA TECNICA**

È noto che il polietilene a peso molecolare  
elevatissimo (UHMWPE) è comunemente utilizzato per le  
applicazioni medicali, in particolare come materiale di  
scorrimento per realizzare dispositivi medicali, quali  
15 protesi articolari.

15

Per aumentarne la resistenza all'usura, il polietilene  
UHMWPE può essere reticolato mediante irraggiamento, ad  
esempio con raggio elettronico od irraggiamento con raggi  
gamma o raggi X, con dosaggio normalmente sino a 150 kGy,  
20 che tuttavia, induce un processo ossidativo dannoso per il  
materiale.

20

E' noto inoltre che, per le applicazioni di cui si  
discute, il dispositivo medicale o la protesi finale sono  
sterilizzati, solitamente sottoponendoli ad ulteriore  
25 irraggiamento con raggio elettronico o con raggi gamma,  
con un dosaggio solitamente inferiore a quanto sopra  
indicato, di circa 25-30 kGy, oppure mediante  
sterilizzazione a gas, ad esempio ossido di etilene (Eto)  
o gas plasma.

25

Un inconveniente della sterilizzazione con raggio  
elettronico o con raggi gamma è, analogamente a quanto  
avviene per la reticolazione, il processo ossidativo che  
essa induce, oltre che il dispendio di tempo e costi che  
essa implica in quanto trattamento aggiuntivo.

30

In particolare, l'irraggiamento con radiazioni, fotoni

35

o elettroni accelerati, con energia di ordini di grandezza superiore all'energia di legame del legame C-C o C-H, provoca la scissione della catena delle singole molecole di polietilene, così come la rottura del legame C-H, 5 formando macroradicali liberi sulla catena polimerica.

Nella fattispecie, la rottura omolitica del legame C-C o C-H con formazione di radicale H e di macroradicali alchilici porta alla reazione con l'ossigeno presente all'interno delle componenti protesiche per diffusione 10 dall'ambiente esterno, che determina la formazione di macroradicali perossidici, idroperossidi, chetoni, acidi, esteri ed altri prodotti ossidati.

La produzione di acidi è conseguente alla scissione della catena polimerica con conseguente diminuzione della 15 massa molecolare dell'UHMWPE e peggioramento delle proprietà meccaniche e pesante abrasione, rottura e formazione di residuo o "debris".

Al fine di diminuire la produzione di debris, causa di scollamento asettico della protesi, si è evidenziato che 20 il trattamento di irraggiamento con dosi più elevate rispetto alla sterilizzazione portava ad un aumento della massa molecolare con conseguente incremento delle proprietà di resistenza all'abrasione.

Questo tipo di trattamento ha, come conseguenza, un 25 aumento della produzione dei macroradicali e conseguentemente una concentrazione elevata di macroradicali e di prodotti di ossidazione come idroperossidi nelle componenti protesiche.

Infatti, mentre alcuni macroradicali liberi su catene 30 adiacenti possono accoppiarsi assieme o reagire con doppi legami vinilici per formare il polietilene UHMWPE reticolato, altri possono rimanere nel materiale a seguito dell'irraggiamento, potendo potenzialmente combinarsi con l'ossigeno, causando l'ossidazione del polietilene UHMWPE.

35 L'ossidazione diminuisce la massa molecolare del

polietilene peggiorando le proprietà meccaniche del polietilene.

Quindi, le concentrazioni dei macroradicali e degli idroperossidi non risultano compatibili con il tempo di vita delle componenti protesiche.

Inoltre, le componenti protesiche necessitano di un trattamento termico sino a temperature prossime alla temperatura massima di fusione dei cristalli del polietilene UHMWPE, circa 140 °C. Tale trattamento permette la decomposizione degli idroperossidi in prodotti stabili termicamente e di reazioni di accoppiamento dei macroradicali, con eliminazione quindi degli stessi. Il trattamento termico determina l'aumento della mobilità delle molecole singole di polietilene, facilitando l'ulteriore reticolazione delle molecole di polietilene e la soppressione dei macroradicali. Il materiale così trattato risulta stabile nel tempo sia durante lo stoccaggio sia in vivo.

Anche se il trattamento termico del polietilene UHMWPE reticolato mediante irraggiamento ne migliora la resistenza all'ossidazione, ciò va a potenziale svantaggio delle altre proprietà meccaniche del polietilene UHMWPE.

E' desiderabile, quindi, aumentare la resistenza all'ossidazione del materiale di cui si discute mediante l'utilizzo di additivi anti-ossidanti.

A tal fine, è noto dai documenti WO-A-2004/064618, WO-A-2007/019874, WO-A-2008/113388, WO-A-2008/124825, US-A-2006/264541, aggiungere il polietilene UHMWPE con uno o più composti antiossidanti, ad esempio vitamina E, che, fungendo da "scavenger", hanno la finalità di eliminare i macroradicali derivanti dal processo di reticolazione, in modo da evitare o comunque ridurre i trattamenti termici successivi di cui sopra. Tali composti anti-ossidanti vengono addizionati nella miscela polimerica in polvere di partenza, oppure vengono fatti diffondere attraverso il

prodotto semilavorato o finito.

Solitamente, una volta che è stato prodotto il polietilene reticolato, in barrette, piastre od altri prodotti semi-lavorati, esso viene lavorato  
5 meccanicamente, ad esempio mediante asportazione di materiale, per definire la voluta sagoma e configurazione definitiva del dispositivo medicale o della protesi finale.

Tale lavorazione meccanica, che avviene sul prodotto  
10 semi-lavorato dopo la reticolazione, può comportare una disuniformità del grado di reticolazione del prodotto finale, soprattutto in corrispondenza delle superfici lavorate.

Infatti, nel corso del processo di reticolazione sul  
15 semi-lavorato non è sempre garantito che la reticolazione avvenga in modo omogeneo lungo lo spessore del semi-lavorato, dalla superficie esterna, dove la reticolazione è soddisfacente, verso l'interno, o "bulk", dove il grado di reticolazione può progressivamente ridursi.

Tale disuniformità di reticolazione superficiale può  
20 comportare un' indesiderata ed anomala usura in corrispondenza delle superficie meno resistenti meccanicamente del dispositivo medicale, il che non è accettabile ad esempio per le protesi. La disuniformità di  
25 reticolazione superficiale, inoltre, non consente di prevedere in modo affidabile le specifiche proprietà antiabrasione della superficie, non essendo prevedibile il degrado che la lavorazione meccanica apporta portando verso la superficie materiale che potrebbe essere non  
30 adeguatamente od omogeneamente reticolato.

Inoltre, la sterilizzazione mediante irraggiamento sulle superfici finali lavorate meccanicamente, in cui, come detto, il grado di reticolazione può essere ridotto o non omogeneo, potrebbe enfatizzare le problematiche di cui  
35 sopra, potendo apportare ulteriori variazioni superficiali

di reticolazione non prevedibili.

Uno scopo del presente trovato è quello di mettere a punto un metodo per la realizzazione di un dispositivo medicale, quale una protesi, in polietilene UHMWPE o HDPE che sia economico, rapido ed efficace, ottenendo un  
5 prodotto finale che abbia elevate proprietà meccaniche, in particolare di resistenza all'usura, che sia resistente all'ossidazione e che sia sterile in modo idoneo alle applicazioni medicali di cui si discute.

10 Per ovviare agli inconvenienti della tecnica nota e per ottenere questo ed ulteriori scopi e vantaggi, la Richiedente ha studiato, sperimentato e realizzato il presente trovato.

Salvo che siano definiti altrimenti, tutti i termini tecnici e scientifici utilizzati qui e di seguito hanno lo  
15 stesso significato comunemente inteso da una persona di ordinaria esperienza nel campo della tecnica cui appartiene il presente trovato. Anche se metodi e materiali simili o equivalenti a quelli qui descritti  
20 possono essere utilizzati nella pratica o nelle prove di verifica del presente trovato, di seguito sono descritti, a titolo di esempio, i metodi e i materiali. In caso di conflitto prevale la presente domanda, incluse le definizioni. I materiali, metodi ed esempi hanno carattere  
25 puramente illustrativo e non devono essere intesi in modo limitativo.

#### **ESPOSIZIONE DEL TROVATO**

Il presente trovato è espresso e caratterizzato nella rivendicazione indipendente. Le rivendicazioni dipendenti  
30 espongono altre caratteristiche del presente trovato o varianti dell'idea di soluzione principale.

In accordo con il suddetto scopo, un metodo secondo il presente trovato per la realizzazione di un dispositivo medicale, quale una protesi, in polietilene prevede di  
35 mettere a disposizione un materiale polimerico a base di

polietilene UHMWPE o HDPE che viene combinato con uno o più composti antiossidanti a formare una miscela che viene processata per essere consolidata a formare un prodotto semi-lavorato o finito, in forma di barra, piastra o  
5 simile.

Il prodotto semi-lavorato o finito viene sottoposto a lavorazione meccanica per definire la voluta sagoma e configurazione del dispositivo medicale finale da realizzare.

10 Secondo il presente trovato, successivamente il dispositivo medicale finale viene sottoposto ad un'unica operazione di irraggiamento, in aria oppure in ambiente inerte, ovvero sostanzialmente privo di ossigeno, con raggio elettronico o con raggi gamma.

15 Secondo il presente trovato tale unica operazione di irraggiamento cui viene sottoposto il dispositivo medicale finale determina sia la reticolazione del polietilene UHMWPE o HDPE e sia la contestuale sterilizzazione del dispositivo medicale finale.

20 Inoltre, secondo il presente trovato, il metodo viene condotto a temperatura ambiente, o leggermente superiore a temperatura ambiente, non prevedendo alcun pre-riscaldamento, prima di detta unica operazione di irraggiamento, né alcun successivo post-trattamento  
25 termico, in particolare il dispositivo medicale finale non viene riscaldato a temperatura superiore, prossima o di poco inferiore alla temperatura di fusione cristallina del polietilene UHMWPE o HDPE.

Vantaggiosamente, il dispositivo medicale, una volta  
30 che viene sagomato mediante lavorazione meccanica, presenta spessori massimi compresi tra circa 3 mm e circa 40 mm. Tale intervallo di spessori garantisce che la reticolazione avvenga con buona uniformità sul materiale trattato, quindi determinando proprietà meccaniche  
35 omogenee nel prodotto finale.

Con il presente trovato, si ha che l'additivazione del composto antiossidante contro il processo ossidativo, nell'UHMWPE o HDPE reticolato e sterilizzato con radiazioni ad alta energia produce un materiale più stabile dell'UHMWPE o HDPE vergine che quindi non necessita del successivo trattamento termico.

Con il presente trovato, quindi, si ottiene un dispositivo medico finale che ha alte proprietà meccaniche, in particolare di resistenza all'usura, ed alta resistenza all'ossidazione.

Lo svolgimento dell'operazione di irraggiamento, finalizzata sia alla reticolazione, sia alla sterilizzazione, sul dispositivo medico finale, dopo che è stato sottoposto a lavorazione meccanica, garantisce che vi sia una buona omogeneità di reticolazione particolarmente sulla superficie esterna del dispositivo medico. Inoltre, il prodotto è già sterilizzato nel medesimo passaggio di reticolazione, ciò comportando un notevole risparmio di costi e di tempo.

Con il presente trovato si ottiene un prodotto reticolato con stabilità all'ossidazione migliore del polietilene sterilizzato con ossido di etilene (Eto), ottima resistenza all'abrasione, con proprietà meccaniche migliori rispetto ai materiali reticolati attualmente in commercio, con riduzione dei costi di produzione.

Secondo alcune varianti, l'uno o più composti antiossidanti possono essere scelti in un gruppo comprendente carotenoidi, quali beta-carotene e licopene, flavonoidi, naringenina, esperitina, luteolina, oppure i materiali curcumina, propil gallato, octil gallato, dodecil gallato, melatonina, eugenolo, coenzima Q10, antiossidanti amminici, antiossidanti fenolici, idrochinone, vitamina C, vitamina E ed acetato di vitamina E.

Una soluzione preferita prevede l'utilizzo di vitamina

E come antiossidante.

In alcune forme di realizzazione preferite, la vitamina E è aggiunta al polietilene UHMWPE o HDPE con un tenore percentuale in peso inferiore a circa 0,2%,  
5 preferibilmente inferiore a 0,15%, più preferibilmente uguale od inferiore a 0,1%, ad esempio circa 0,1%.

Secondo alcune varianti, l'irraggiamento viene effettuato con una dose di irraggiamento compresa tra circa 25 kGy e circa 200 kGy, preferibilmente tra 50 kGy e  
10 150 kGy, ancor più preferibilmente tra circa 70 kGy e 80 kGy, idonea sia a determinare il voluto grado di reticolazione, sia la sterilizzazione richiesta del prodotto finale.

In alcune varianti vantaggiose il dispositivo medicale finale viene confezionato prima dell'irraggiamento, in un  
15 imballo adatto con funzione di barriera all'ossigeno, tipicamente un polimero idoneo, quale a base di polietilentereftalato (PET), vantaggiosamente accoppiato ad un rivestimento metallico, con spessore sottile,  
20 generalmente tra 0,3 mm e 5 mm, oppure costituito completamente da un foglio metallico, e successivamente viene sottoposto all'irraggiamento di cui sopra. In questo modo, si garantisce che il dispositivo medicale finale sia già pronto all'utilizzo medicale, senza necessità di  
25 ulteriori trattamenti sterilizzanti.

#### **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DEL TROVATO**

Una forma di realizzazione esemplificativa e non limitativa del presente trovato contempla un metodo per la realizzazione di un dispositivo medicale, quale una  
30 protesi, in polietilene UHMWPE o HDPE.

A partire da un tradizionale polietilene UHMWPE o HDPE viene aggiunta, nel polimero in polvere, vitamina E in concentrazione in peso inferiore a 0,2%, preferibilmente inferiore a 0,15%, più preferibilmente uguale od  
35 inferiore a 0,1%, ad esempio circa 0,1%. Tale operazione,

in cui viene combinato il polietilene UHMWPE o HDPE con la vitamina E, può essere svolta ad esempio mediante miscelazione con solvente, miscelazione mediante CO<sub>2</sub> in condizioni supercritiche, miscelazione master batch, ad esempio al 20-30% in peso, e successiva diluizione in fase di estrusione.

Successivamente, la miscela di polietilene UHMWPE o HDPE addizionata con vitamina E viene processata per ottenere un prodotto semi-lavorato o finito in forma di barrette, piastre o simili, che viene fatto consolidare. Tale fase può essere eseguita ad esempio mediante stampaggio per compressione, stampaggio "net shape", stampaggio per iniezione, estrusione, ram extrusion, realizzazione di monoblocchi, realizzazione di fibre, "melt spinning", stampaggio per insufflazione, "solution spinning", compressione isostatica a caldo, cristallizzazione ad alta pressione, realizzazione di film, diffusione.

Quindi, il prodotto semi-lavorato o finito viene lavorato meccanicamente, includendo asportazione di materiale sulla superficie, per determinare la sagoma e configurazione definitiva del dispositivo medico da realizzare. Ad esempio, possono essere adottate tecniche di fresatura, taglio, perforazione, trapanatura, lavorazione mediante macchine a controllo numerico computerizzato (CNC). Forme di realizzazione del dispositivo medico finale possono essere protesi di articolazione, ad esempio d'anca, bacino, ginocchio, spalla, caviglia, gomito, dita, denti ed impianti spinali, nonché della colonna vertebrale.

A questo punto, il dispositivo medico può essere già confezionato mediante idoneo imballo, generalmente poliestere con barriera all'ossigeno, eventualmente accoppiato o rivestito con metallo, oppure costituito completamente da un foglio metallico.

Successivamente, il dispositivo medicale, eventualmente confezionato, viene sottoposto ad un'unica operazione di irraggiamento con raggi gamma ad alta energia fino ad una dose di 200 kGy, che determina, con un unico passaggio, sia la voluta reticolazione del polietilene UHMWPE o HDPE, sia la sterilizzazione del prodotto finale. Il metodo del presente trovato esclude possibili preriscaldamenti prima dell'irraggiamento, né è previsto alcun post-trattamento termico successivo all'irraggiamento, il tutto essendo eseguito a temperatura ambiente, ovvero circa 25 °C, o di poco superiore. L'irraggiamento può essere condotto in aria, in quanto la presenza della vitamina E od altri antiossidanti, comunque previene eventuali effetti dannosi del processo ossidativo, oppure in ambiente inerte.

Come dimostrato dalle analisi condotte, il materiale del dispositivo medicale ottenuto con il presente trovato ha sia una buona resistenza all'ossidazione, anche superficiale, grazie all'antiossidante incluso, sia buone proprietà meccaniche, idonee all'applicazione medicale, in particolare protesica, di cui si discute, in entrambi i casi giocando un ruolo importante il fatto che l'irraggiamento venga eseguito sul prodotto finale già sottoposto a lavorazione meccanica.

Inoltre, il presente trovato consente anche di sterilizzare il materiale nel medesimo passaggio di irraggiamento utilizzato per la reticolazione, con evidenti vantaggi economici e di tempo.

### 30 **PROVE SPERIMENTALI**

La calorimetria differenziale a scansione (DSC) è stata impiegata per misurare il calore di fusione e il punto di fusione dell'UHMWPE, e successivamente si è eseguito il calcolo della percentuale di cristallinità del campione. Tale tecnica è stata utilizzata per la caratterizzazione

dei materiali.

Le prove sono state eseguite secondo lo Standard Test Method F2625 - 07, come specificato nella norma ISO 5834-2 e ASTM F648.

5 Per questa prova è stato utilizzato un dischetto di campione di peso massimo di 5 mg; la velocità di riscaldamento utilizzata è pari a 10°C/min da 40 a 180°C.

Per il calcolo della percentuale di cristallinità si è integrata l'area al di sotto della curva di fusione da 60  
10 a 160°C, al fine di trovare il valore di entalpia relativa alla transizione in Joules (J). Una volta determinato il calore di fusione si può quantificare la percentuale di cristallinità del campione (%X) nel modo seguente:

$$15 \quad \% X = \frac{\Delta H_s}{\Delta H_f} \times 100$$

dove  $\Delta H_f = 289.3 \text{ J/g}$  è il calore di fusione di un polietilene completamente cristallino.

L'errore sulla misura di cristallinità può essere valutato nell'intorno di circa 1%.

20 L'UHMWPE prima e dopo l'invecchiamento è stato caratterizzato mediante analisi infrarossa in trasformata di Fourier (FTIR) per la determinazione del livello di ossidazione, delle imperfezioni di catena, per l'analisi dei doppi legami vinilici e vinildenici, che permettono  
25 di valutare la dose di raggi gamma assorbita, infine per la determinazione del livello di reticolazione, per la determinazione quantitativa dei chetoni e degli esteri (L. Costa I. Carpentieri, P. Bracco, "Post electron-beam irradiation oxidation of orthopaedic UHMWPE", Polym Degr. and Stab. 2008, 93, 1695-1703).  
30

Le determinazioni sono state eseguite con lo spettrometro FTIR Spectrum 100, in trasmissione con 4 cm<sup>-1</sup> di risoluzione accumulando 32 scansioni. Come standard interno è stata usata la banda a 2020 cm<sup>-1</sup>,

banda associata al modo di twisting del CH<sub>2</sub>. Gli spettri sono stati normalizzati ad un valore di assorbanza di 0.05 che corrisponde ad uno spessore di circa 100 micron. Gli spettri differenza sono stati ottenuti mediante il software Spectrum della Perkin Elmer.

Le concentrazioni molari dei chetoni sono state calcolate utilizzando i coefficienti molari di estinzioni ricavati dalla letteratura (L. Costa I. Carpentieri, P. Bracco, "Post electron-beam irradiation oxidation of orthopaedic UHMWPE stabilized with Vitamin E" Poly. Degr. Stab. 2009, 94, 1542-1547).

Le determinazioni del livello di ossidazione sono state eseguite secondo lo Standard Test Method F 2102-01 come specificato nella norma ISO 5834-2 e ASTM F648.

È stata presa in considerazione la regione compresa tra circa 1600 e 1850 cm<sup>-1</sup> di interesse nello studio del processo di ossidazione relativa alla presenza della banda a 1720 cm<sup>-1</sup> assegnabile alle specie carboniliche, prodotti primari del processo di ossidazione.

La determinazione quantitativa degli idroperossidi e degli acidi mediante FTIR è stata effettuata previo trattamento con gas reattivi (NO per idroperossidi, SF<sub>4</sub> per acidi). La determinazione quantitativa della vitamina E presente nel materiale prima dell'irraggiamento è eseguita mediante FTIR (L. Costa I. Carpentieri, P. Bracco, "Post electron-beam irradiation oxidation of orthopaedic UHMWPE stabilized with Vitamin E" Poly. Degr. Stab. 2009, 94, 1542-1547).

La determinazione quantitativa dei macroradicali (EPR) viene condotta per verificare l'efficienza della vitamina E come scavenger dei macroradicali prodotti dall'irraggiamento. Lo strumento utilizzato è uno spettrometro EPR Bruker EMX X-band. Le condizioni sperimentali sono 0.1 di potenza della microonda di eccitazione, larghezza di scansione di 300 Gauss,

ampiezza di modulazione 2.01 G (Rif I. Carpentieri, V. Brunella, P. Bracco, M.C. Paganini, E.M. Brach del Prever, M.P. Luda, S. Bonomi, L. Costa" Post-irradiation oxidation of different polyethylene" Poly. Degr. Stab 96, 5 (2011) 624-629). La misura è stata condotta sul campione di UHMWPE vergine e quello contenente lo 0.1% di Vitamina E irraggiati a 25 kGy e sul campione con vitamina E irraggiato a 75 kGy.

Il grado di reticolazione è stato valutato mediante il 10 livello di espansione secondo lo Standard Test Method F2214 - 02, come specificato nella norma ISO 5834-2 e ASTM F648. Lo scopo di questo test è quello di fornire un valore approssimativo del grado di reticolazione del campione. Per questa prova sono stati utilizzati 3 15 cilindri del peso di circa 100 mg di campione.

Il campione è stato punzonato con una fustella del diametro di 6.35 mm ottenendo un cilindro che è stato tagliato in tre sezioni ciascuna di peso approssimativo di 100 mg. Ogni campione è stato pesato 3 volte e 20 successivamente inserito in provettoni contenenti xilene, preventivamente riscaldati a 135°C in bagno ad olio.

Trascorse 3 ore di riscaldamento, si preleva il campione dal fondo del provettone con delle pinzette, asciugandolo velocemente, e lo si pone velocemente in un 25 provettone asciutto e precedentemente pesato.

Per differenza rispetto al peso del provettone vuoto si calcola il peso del campione rigonfio, e con successivi calcoli si arriva alla massa molecolare tra due reticolazioni.

30 La stabilizzazione al processo ossidativo dell'UHMWPE è determinata secondo la norma prevista ASTM F2003-02, (Standard Practice for Accelerated Ageing of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene after Gamma Irradiation in Air). Tali analisi sono state condotte sia per 14 giorni, 35 tempo richiesto dalla norma, sia per 28 giorni ovvero per

il doppio del tempo richiesto dalla norma.

Le prove meccaniche di trazione biassiale sono state eseguite in accordo con la norma ASTM F2183-02 (Standard Test Method for Small Punch testing of Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Used in Surgical Implants) sui campioni vergini irradiati e dopo test di invecchiamento.

Dalle barre di UHMWPE sono stati ricavati, mediante tornitura andando dalla superficie verso l'interno, dei blocchi di spessore 50 mm; da ogni blocco sono stati ottenuti dei film di spessore 254  $\mu\text{m}$  mediante microtomatura, successivamente ridotti in dischi del diametro di 6.35 mm grazie a una fustella.

Per la prova sono stati utilizzati due dischetti del diametro di 254  $\mu\text{m}$ , per uno spessore totale di circa 508  $\mu\text{m}$ .

Le prove meccaniche di trazione sono state eseguite in accordo con la norma D 882 - 02 (Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting). Dalle barre di UHMWPE, mediante tornitura, andando dalla superficie verso l'interno sono stati ricavati dei blocchi di spessore 150 mm; da ogni blocco sono stati ottenuti dei film di spessore 180  $\mu\text{m}$  mediante microtomatura, da cui sono stati ricavati dei provini conformati ad osso di cane grazie ad una fustella in metallo (10.61 mm).

I vari campioni di UHMWPE considerati sono riportati in tabella 1:

Campione 1	UHMWPE GUR 1020 vergine
Campione 2	UHMWPE GUR 1020+ 0.1% Vitamina E
Campione 3	UHMWPE GUR 1020 vergine sterilizzato con 25 kGy raggi gamma
Campione 4	UHMWPE GUR 1020+ 0.1% Vitamina E (VitE); sterilizzato con 25 kGy raggi gamma
Campione 5	UHMWPE GUR 1020+ 0.1% Vitamina E (VitE); sterilizzato e reticolato, irraggiamento

	con 75 kGy raggi gamma
--	------------------------

Tabella 1: campioni utilizzati

Le due barre di campione GUR 1020 e GUR 1020 + 0.1% di Vitamina E. I sono stati forniti dalla ditta Orthoplastic.

5 Di seguito si riportano risultati e discussione per le varie analisi svolte.

1) DSC. In figura 1 è riportato il diagramma del campione vergine mentre in tabella 2 sono riportati i risultati delle analisi eseguite sui campioni originali e  
10 quelli invecchiati in test accelerato. Si può notare che in base ai risultati ottenuti sui campioni di UHNWPE non additivato, le cristallinità risultano leggermente superiori. Inoltre, la percentuale di cristallinità non varia in seguito al test di invecchiamento.

	Temperatura in cui è Max velocità di fusione	Cristallinità
Campione 1	138°C	58 %
Campione 2	138°C	56 %
Campione 3	139°C	60 %
Campione 4	139°C	59 %
Campione 5	140°C	61 %

15 Tabella 2: Risultati analisi DSC

2) FT-IR Test. La tecnica è stata utilizzata per la caratterizzazione dei campioni prima e dopo il test accelerato di invecchiamento a 28 giorni di trattamento.

Nelle figure 2a e 2b si riporta lo spettro FTIR di un  
20 film di 180 micron nella zona 2100-1550 relativa agli assorbimenti dei prodotti di ossidazione dopo irraggiamento (fig. 2a) e dopo test di invecchiamento per

28 giorni (fig. 2b).

Dagli spettri IR in trasmissione ottenuti sui campioni prima del trattamento di invecchiamento è stata inoltre determinata la concentrazione dei doppi legami vinilici, specie che viene consumata durante l'irraggiamento e la concentrazione delle specie vinileniche che si formano durante l'irraggiamento con radiazioni ad alta energia e da cui è possibile determinare, mediante curve di taratura, la dose assorbita di radiazione assorbita dal campione (ASTM F2313-04 Standard Test Method for "Evaluating Trans-Vinylene Yield in Irradiated Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Fabricated Forms Intended for Surgical Implants by Infrared Spectroscopy".

Campione	assorbanza vinili (909 cm <sup>-1</sup> ) <sup>1)</sup>	concentrazione vinili (909 cm <sup>-1</sup> ) [mmol/l]	assorbanza trans vinileni (965 cm <sup>-1</sup> ) <sup>1)</sup>	Concentrazione trans vinileni (965 cm <sup>-1</sup> ) [mmol/l]	dose stimata assorbita [kGy]	Dose di irraggiamento da scheda
Campione 1	0.0065	5.8	0.0000	0.0	0	0
Campione 2	0.0066	5.9	0.0000	0.0	0	0.0
Campione 3	0.0048	3.5	0.005	4.6	26	25.5
Campione 4	0.0049	3.4	0.005	4.8	26	26.7
Campione 5	0.0012	0.9	0.0146	13.9	78	75.4

Tabella 3: Concentrazione delle specie nei campioni originali

#### Determinazione Vitamina E

La funzione fenolica della vitamina E viene consumata già con 25 kGy di irraggiamento, pertanto è determinabile solo sul materiale vergine. (L. Costa I. Carpentieri, P. Bracco, "Post electron-beam irradiation oxidation of orthopaedic UHMWPE stabilized with Vitamin E" Poly. Degr. Stab. 2009, 94, 1542-1547). La concentrazione di vitamina E nella barra è risultata di 0.105 %.

Dagli spettri allegati è possibile notare che oltre alla presenza di un assorbimento a  $1720\text{ cm}^{-1}$  assegnabile ai chetoni, è anche presente un assorbimento a  $1740\text{ cm}^{-1}$  che è da assegnare ai gruppi esteri. Tale assorbimento è dovuto sostanzialmente alla degradazione meccanica che avviene durante il taglio delle barre con il microtomo nella preparazione dei film (L. Costa , M.P. Luda and L. Trossarelli; "Ultra High Molecular Weight Polyethylene: I. Mechano-oxidative degradation" Polymer Degradation and Stability, 55, 329-338 (1997)).

La presenza degli esteri non influisce in modo sensibile sulle proprietà meccaniche del campione, poiché non induce scissioni di catena e non accelera il processo di ossidazione. Tale processo non risulta stabilizzato dall'aggiunta di vitamina E.

Il processo di ossidazione è funzione della dose assorbita dal campione e dalla presenza dell'ossigeno all'interno della massa di polimero (Brunella; P. Bracco; I. Carpentieri; M.C, Paganini; M. Zanetti, L.Costa "Lifetime of alkyl macroradicals in irradiated UHMWPE" Polym Degr. and Stab 2007, 92, 1498-1503).

Dal confronto delle figure si nota quindi un aumento del livello di ossidazione per i campioni che hanno subito una dose elevata di irraggiamento.

Il livello di ossidazione, misurato secondo la norma ASTM prima della prova di invecchiamento risulta trascurabile. I valori di indice di ossidazione sono inferiori a 0.05.

Il livello di ossidazione dopo il test di invecchiamento è ancora trascurabile anche se leggermente cresciuto. I valori sono compresi tra 0.05 e 0.15.

A  $1740\text{ cm}^{-1}$  permane ed aumenta l'ossidazione dovuta ai gruppi esteri che si formano durante il taglio con il microtomo.

La dose di radiazione assorbita, determinata dalle

misure di concentrazione di doppi legami vinilenici si discostano dai valori dichiarati dall'azienda che ha eseguito il processo di irraggiamento.

3. Determinazione della concentrazione di macroradicali

5 I macroradicali sono stati determinati sui campioni irradiati e le relative concentrazioni sono riportate in tabella 4.

Campione	Conc. macroradicali in mmoli/l
Campione 3	0,130
Campione 4	0.020
Campione 5	0.090

Tabella 4. Misure di concentrazione dei macroradicali

4) Test di reticolazione - prove di espansione

10 Di seguito i risultati sono riportati in tabella 5:

Campione	Massa Molecolare tra 2 crosslinking [g/mol]
Campione 1	63500
Campione 2	66500
Campione 3	17700
Campione 4	16000
Campione 5	7800

Tabella 5: Risultati prova espansione

Questa determinazione conferma i risultati ottenuti con le misure di doppi legami vinilenici.

5) Prove meccaniche mediante tecnica small punch test

15 I risultati delle prove, espressi come curve carico-spostamento in termini di medie di picco di carico, di carico e allungamento a rottura sono riportati in tabella

20 Nelle figure 3a e 3b è riportato il diagramma del campione 4 prima (fig. 3a) e dopo ageing (fig. 3b).

Osservando le curve carico-spostamento, si nota una buona ripetibilità delle prove per i provini impiegati.

Nella tabella 6 che segue sono riassunti i valori medi

delle principali variabili prese in considerazione prima e dopo l'ageing test:

Campione	Picco di carico (N)		Carico a rottura (N)		Allungamento a rottura (mm)	
	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing
Campione 1	63	69	59	65	4.3	4.0
Campione 2	62	69	58	65	4.3	4.0
Campione 3	58	68	58	65	3.8	3.2
Campione 4	58	66	60	68	3.9	3.4
Campione 5	56	64	68	75	3.5	3.0

Tabella 6. Risultati del Punch test prima e dopo 28 giorni di ageing

5 Si nota un aumento del carico di snervamento e di rottura in funzione della dose di radiazione assorbita. Dopo il test di invecchiamento si ha aumento del carico sia di rottura sia di snervamento.

10 Invece gli allungamenti a rottura diminuiscono in funzione della dose assorbita, e del trattamento di invecchiamento.

6) Prove meccaniche mediante trazione

15 Di seguito in tabella 7 sono riassunti i valori medi delle variabili prese in considerazioni nella curve di trazione prima del test di invecchiamento.

Campione	Forza a snervamento (MPa)		Allungamento a rottura (%)		Forza a rottura (MPa)	
	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing	Prima dell'ageing	Dopo l'ageing
Campione 1	20	23	550	480	63	62

Campione 2	20	23	545	490	64	62
Campione 3	20	24	485	340	63	59
Campione 4	20	24	490	360	62	61
Campione 5	22	24	400	272	65	60

Tabella 7: Risultati del test di trazione prima e dopo  
28 giorni di ageing

Il test di trazione conferma come riportato in letteratura i risultati ottenuti con lo small punch test.

5 Si riscontrano minime variazioni su carico di snervamento e di rottura in funzione della dose assorbita ed aumento di dette proprietà dopo il test di invecchiamento. Inoltre, si ha diminuzione di allungamento alla rottura sia in funzione della dose  
10 assorbita e del test di invecchiamento.

A nome di: **Costa Luigi** - Lungo Po Antonelli 183 - 10153  
Torino.

Titolo: **"METODO PER LA REALIZZAZIONE DI UN DISPOSITIVO  
MEDICALE, QUALE UNA PROTESI, IN POLIETILENE"**

5

\* \* \* \* \*

#### RIVENDICAZIONI

1. Metodo per la realizzazione di un dispositivo  
medicale, quale una protesi, in polietilene UHMWPE o HDPE  
che prevede di:

- 10 - mettere a disposizione un materiale polimerico a base di  
polietilene UHMWPE o HDPE che viene combinato con uno o  
più composti antiossidanti a formare una miscela;  
- processare detta miscela a definire un prodotto semi-  
lavorato o finito;
- 15 - sottoporre detto prodotto semi-lavorato o finito a  
lavorazione meccanica per ottenere la sagoma e  
configurazione definitiva del dispositivo medicale finale,  
**caratterizzato dal fatto che** il dispositivo medicale  
finale ottenuto viene sottoposto ad un'unica operazione di  
20 irraggiamento con raggio elettronico o con raggi gamma che  
ne determina sia la voluta reticolazione del polietilene  
UHMWPE o HDPE e sia la contestuale sterilizzazione del  
dispositivo medicale finale, detto metodo essendo condotto  
a temperatura ambiente, o leggermente superiore a  
25 temperatura ambiente, non prevedendo alcun pre-  
riscaldamento, prima di detta unica operazione di  
irraggiamento, né alcun post-trattamento termico  
successivo all'irraggiamento.

30 **2.** Metodo come nella rivendicazione 1, **caratterizzato  
dal fatto che** detta lavorazione meccanica per ottenere il  
dispositivo medicale finale determina spessori massimi di  
detto dispositivo medicale compresi tra circa 3 mm e 40  
mm.

**3.** Metodo come nella rivendicazione 1 o 2,

**caratterizzato dal fatto che** l'uno o più composti antiossidanti possono essere scelti in un gruppo comprendente carotenoidi, quali beta-carotene e licopene, flavonoidi, naringenina, esperitina, luteolina, oppure  
5 composti quali curcumina, propil gallato, octil gallato, dodecil gallato, melatonina, eugenolo, coenzima Q10, antiossidanti amminici, antiossidanti fenolici, idrochinone, vitamina C, vitamina E e acetato di vitamina E.

10 **4.** Metodo come nella rivendicazione 1, 2 o 3, **caratterizzato dal fatto che** comprende vitamina E come composto antiossidante.

**5.** Metodo come nella rivendicazione 4, **caratterizzato dal fatto che** la vitamina E è aggiunta al polietilene  
15 UHMWPE o HDPE con un tenore percentuale in peso inferiore a circa 0,2%, preferibilmente inferiore a circa 0,15%.

**6.** Metodo come in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, **caratterizzato dal fatto che** l'irraggiamento viene effettuato con una dose di irraggiamento compresa  
20 tra circa 25 kGy e circa 200 kGy, preferibilmente tra 50 kGy e 150 kGy, ancor più preferibilmente tra circa 70 kGy e 80 kGy.

**7.** Metodo come in una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, **caratterizzato dal fatto che** prevede di  
25 confezionare in un imballo adatto il dispositivo medicale finale ottenuto dalla lavorazione meccanica e di sottoporre a detto irraggiamento il dispositivo medicale finale nella condizione imballata.

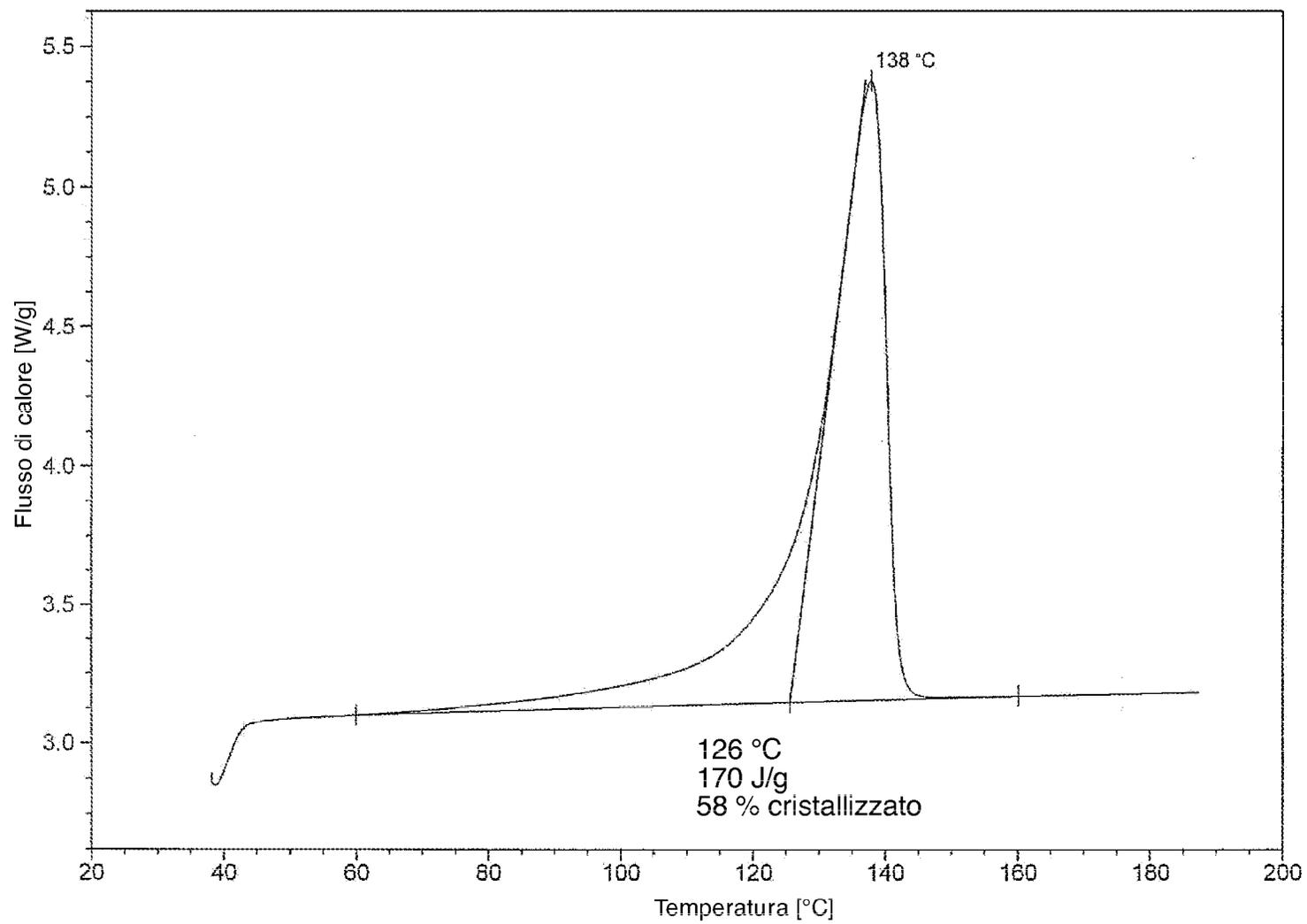


fig.1

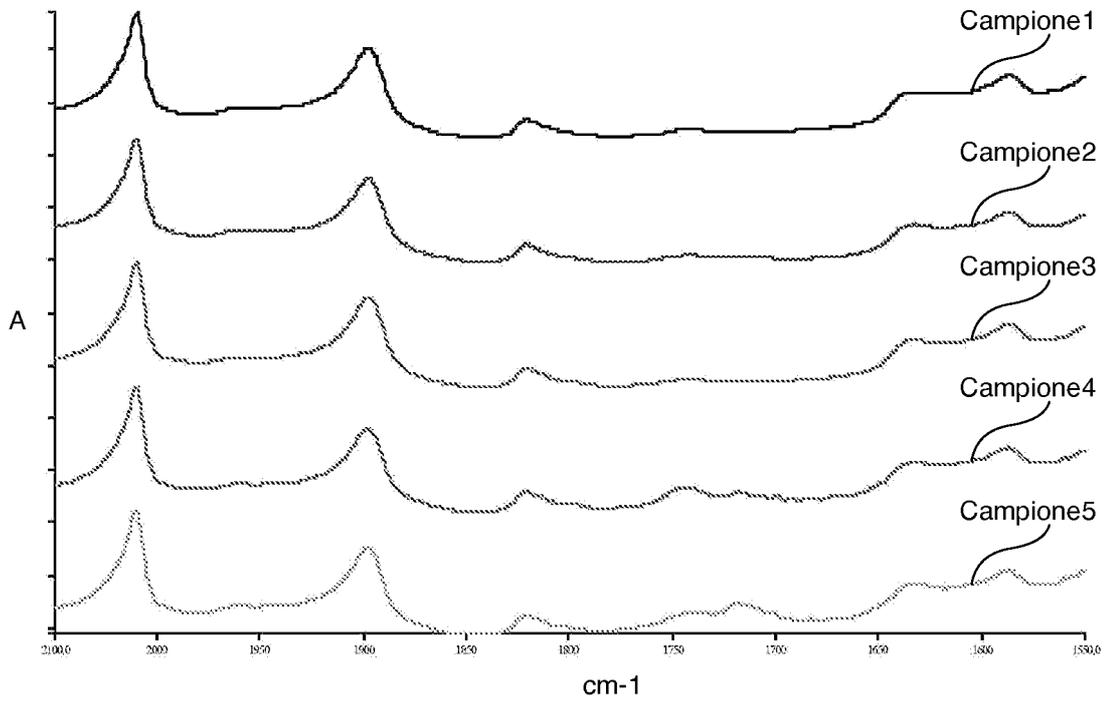


fig.2a Spettri campioni originali

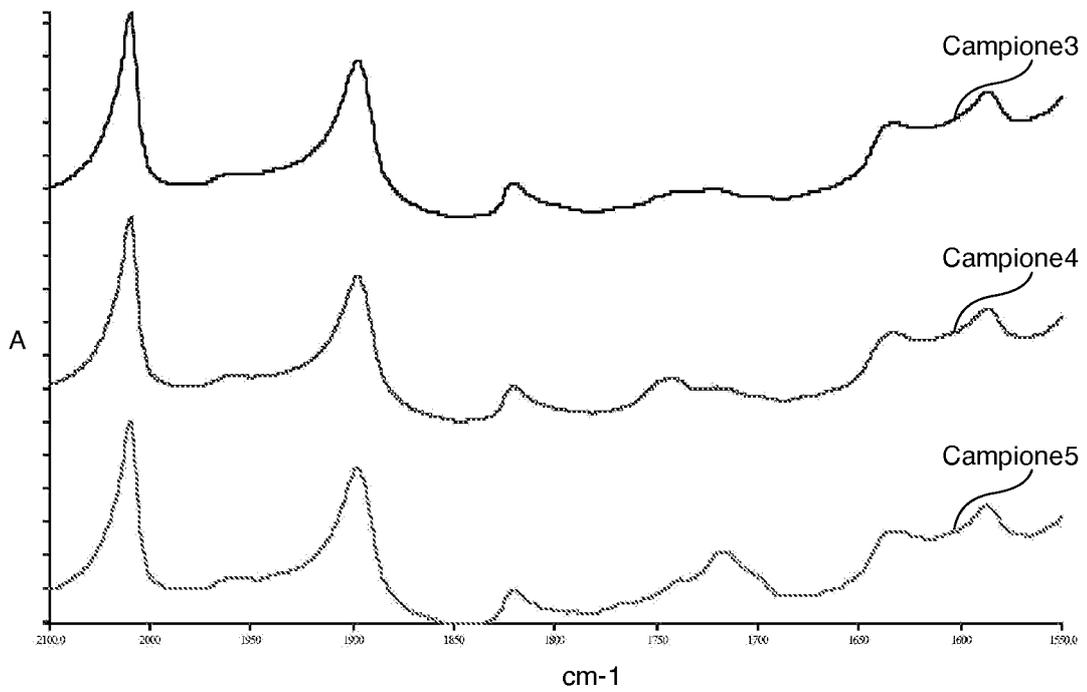


fig.2b Spettri campioni dopo ageing test a 28 giorni

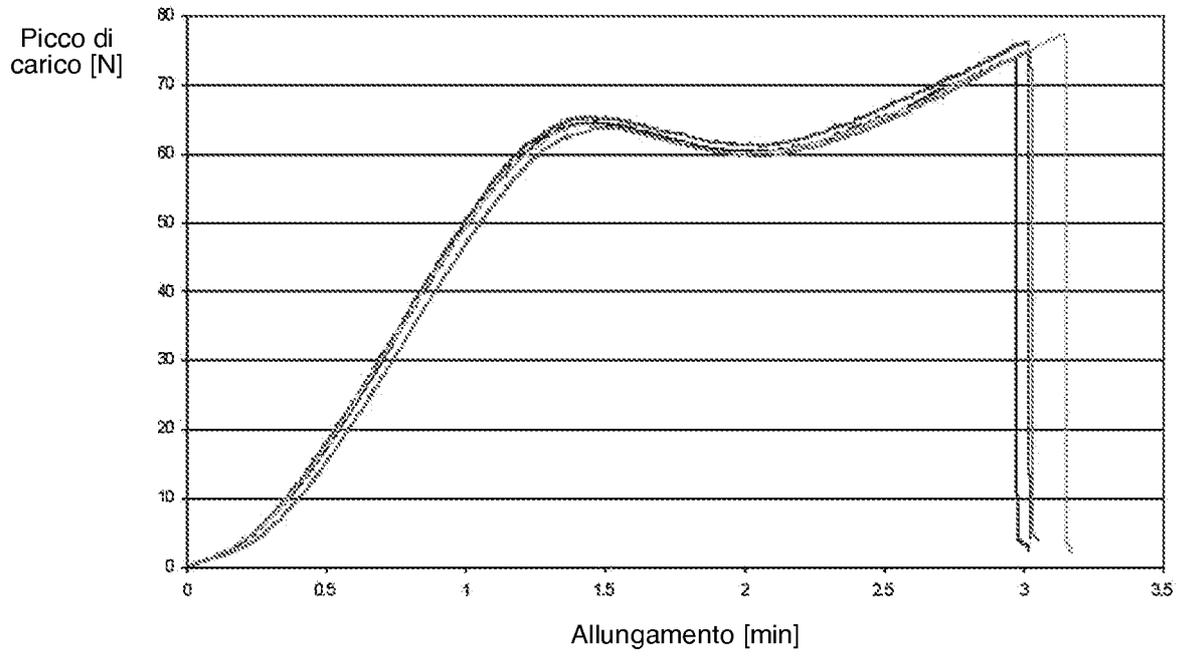


fig.3a

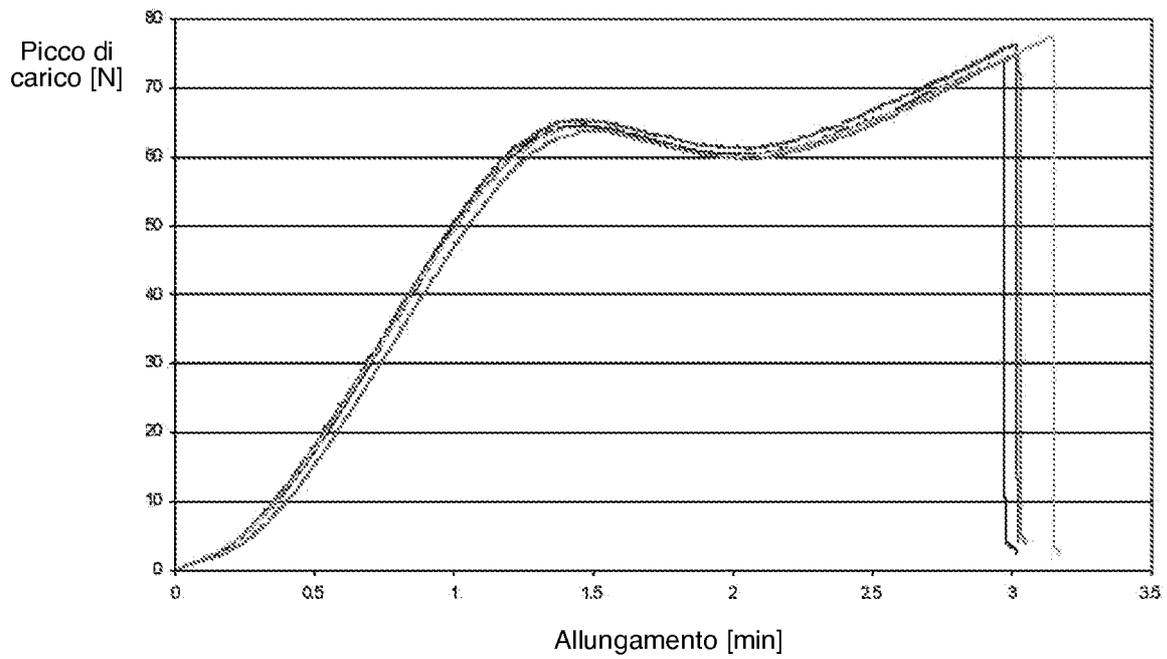


fig.3b