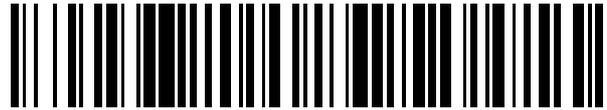


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 064**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2011** **E 11009254 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015** **EP 2596812**

54 Título: **Esterilización de monómeros polimerizables**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.09.2015**

73 Titular/es:

**HERAEUS MEDICAL GMBH (100.0%)**  
**Philipp-Reis-Strasse 8/13**  
**61273 Wehrheim, DE**

72 Inventor/es:

**VOGT, SEBASTIAN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 546 064 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Esterilización de monómeros polimerizables

5 La invención se refiere a un procedimiento para la esterilización de un monómero polimerizable y mezclas que contienen un monómero polimerizable. Se describen un kit para la producción de cemento óseo que contiene una mezcla de este tipo y una pasta de cemento óseo que contiene una mezcla de este tipo.

10 Los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) convencionales (cementos óseos de PMMA) se conocen desde hace décadas y tienen su origen en los trabajos fundamentales de Sir Charnley (Charnley, J.: Anchorage of the femoral head prosthesis of the shaft of the femur. J. Bone Joint Surg. 42 (1960) 28-30).

15 La estructura fundamental de los cementos óseos de PMMA ha permanecido principalmente igual desde entonces. Los cementos óseos de PMMA se componen de un componente de monómero líquido y un componente de polvo. El componente de monómero contiene en general (i) el monómero metacrilato de metilo y (ii) un activador disuelto en el mismo (por ejemplo N,N-dimetil-p-toluidina). El componente de polvo comprende (i) uno o varios polímeros, que se producen a base de metacrilato de metilo y comonómeros, tal como estireno, acrilato de metilo o monómeros similares, mediante polimerización, preferentemente polimerización en suspensión, (ii) un opacificador para rayos X y (iii) un iniciador (por ejemplo peróxido de dibenzoilo). Al mezclarse el componente de polvo con el componente de  
20 monómero se genera mediante hinchamiento de los polímeros del componente de polvo en el metacrilato de metilo del componente de monómero una masa plásticamente deformable. Al mismo tiempo el activador N,N-dimetil-p-toluidina reacciona con peróxido de dibenzoilo que se descompone con la formación de radicales. Los radicales formados inician la polimerización por radicales del metacrilato de metilo. Con la polimerización progresiva del metacrilato de metilo se aumenta la viscosidad de la masa de cemento hasta que la masa de cemento fragua y con  
25 ello se endurece.

30 Como alternativa a los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) de polvo-líquido se propone en la patente DE 102007050762 B3 un kit para la producción de cemento óseo que comprende dos pastas. Estas pastas contienen en cada caso un monómero polimerizable, tal como por ejemplo un monómero de metacrilato polimerizable por radicales, un polímero soluble en este monómero de metacrilato y un polímero particulado insoluble en este monómero de metacrilato. En una de estas pastas está contenido además un iniciador de polimerización por radicales, mientras que la otra pasta presenta un activador de polimerización. El cemento óseo producido a partir de estas pastas presenta como consecuencia de la composición seleccionada una viscosidad y cohesión  
35 suficientemente altas, para resistir la presión sanguínea hasta el endurecimiento. Al mezclarse las dos pastas el iniciador de polimerización reacciona con el acelerador con la formación de radicales, que inician la polimerización por radicales de los monómeros de metacrilato. Mediante la polimerización progresiva endurece la pasta con el consumo de los monómeros de metacrilato. En el caso de las pastas contenidas en el kit para la producción de cemento óseo se trata de sistemas no acuosos. Por lo tanto, en las pastas solo están contenidas, si lo están, trazas de agua.

40 Los cementos óseos de PMMA representan productos médicos de la clase IIb, con la adición de antibióticos productos médicos de clase III. Para garantizar la seguridad de los pacientes, los cementos óseos de PMMA solo pueden comercializarse en estado estéril en un envase doblemente esterilizado. En el caso de los cementos óseos de PMMA convencionales de un componente de monómero líquido y un componente de polvo se esteriliza el  
45 componente de polvo mediante acción de óxido de etileno. Además es habitual también la esterilización del componente de polvo mediante radiación gamma.

50 El monómero polimerizable metacrilato de metilo utilizado con frecuencia para la producción del componente de monómero es biocida debido a sus propiedades lipófilas y por lo tanto desnaturizantes para la mayoría de formas de vida microbianas vegetativas. En metacrilato de metilo libre de agua no pueden existir por lo tanto estos microorganismos. Además de las formas vegetativas de los microorganismos hay sin embargo también formas generativas tal como por ejemplo endosporas. Representan formas de persistencia de microorganismos y se forman por bacterias Gram positivas, especialmente de los géneros *Bacillus* y *Clostridium*, para poder sobrevivir condiciones de vida desfavorables. Las endosporas tienen en estado de reposo ningún metabolismo activo y tienen una envuelta de espora de varias capas, que protege en gran medida el núcleo de espora frente a la acción de productos químicos y otras influencias ambientales. De esta manera las endosporas son extremadamente resistentes frente a la acción de calor y de productos químicos (Borick, P. M.: Chemical sterilizers. Adv. Appl. Microbiol. 10 (1968) 291-312; Gould, G. W.: Recent advances in the understanding of resistance and dormancy in bacterial spores. J. Appl. Bacteriol. 42 (1977) 297-309; Gould, G. W.: Mechanisms of resistance and dormancy. Páginas 173-209. En Hurst, A. and Gould, G. W. (ed.), The bacterial spore. vol. 2 Academic Press, Inc. Nueva York, 1983). Las endosporas se utilizan, debido a su alta resistencia como bioindicadores para la validación y el control de eficacia de procesos de esterilización. Se parte a este respecto de que una inactivación de las endosporas reproduce una destrucción de todas las formas de vida microbianas vegetativas. Las endosporas de bacterias Gram positivas pertenecen al nivel de resistencia internacional III. Al nivel de resistencia I pertenecen bacterias que no forman esporas y formas vegetativas de formadores de esporas y entre el nivel de resistencia II figuran esporas que se han destruido en vapor de agua circulante a 105 °C en el plazo de algunos minutos. En el caso de una esterilización deben destruirse  
65

o inactivarse de forma irreversible según DAB (Deutsches Arzneimittelbuch) 2008 todos los microorganismos de los niveles de resistencia I-III.

5 Existe por lo tanto en principio la necesidad de procedimientos para la esterilización eficiente de monómeros polimerizables.

Los procedimientos para la esterilización de monómeros polimerizables se conocen en el campo de los productos médicos.

10 Para la esterilización de productos médicos se llevan a cabo con frecuencia procedimientos de esterilización físicos. A este respecto pueden mencionarse en particular irradiación gamma, irradiación electrónica, irradiación UV, esterilización por calor y tratamiento en autoclave con vapor presurizado. En estos procedimientos de esterilización es desventajoso en principio alto coste de aparatos y técnico de procedimiento necesario para el funcionamiento. Una esterilización de monómeros polimerizables mediante estos procedimientos de esterilización físicos se excluye  
15 sin embargo también por otros motivos: de este modo, en el caso de la acción de calor, en el caso de irradiación gamma o en el caso de irradiación de rayos X se desencadenaría una polimerización por radicales de los monómeros polimerizables, lo que provocaría un endurecimiento involuntario, prematuro del cemento óseo. En el caso de una esterilización con vapor se produciría por el contrario una hidrólisis de los monómeros polimerizables, mediante lo cual se impediría una polimerización de los monómeros polimerizables.

20 Una esterilización de monómeros polimerizables se consigue con frecuencia mediante filtración estéril y posterior envasado aséptico. La producción aséptica de monómeros polimerizables es sin embargo sumamente cara. A este respecto es problemático además que los virus no pueden eliminarse por medio de filtración. Una esterilización de pastas para la producción de cemento óseo mediante filtración estéril no es posible además debido a la alta viscosidad de las pastas y los opacificadores para rayos X contenidos en las pastas y materiales de relleno.

Además de estos procedimientos de esterilización físicos se utilizan con frecuencia también compuestos químicos para la esterilización de productos médicos. A estos pertenecen por ejemplo óxido de etileno, formaldehído, glutaraldehído, o-ftaldialdehído, hipocloruro, dióxido de cloro, ácido peracético y peróxido de hidrógeno. El uso de  
30 estos compuestos va acompañado sin embargo con desventajas significativas. De este modo por ejemplo dióxido de etileno solo actúa de manera esporádica en presencia de humedad, de modo que su uso en ausencia de agua no lleva al efecto de esterilización deseado. Así mismo, las pastas para la producción de cemento óseo se encuentran habitualmente en bolsas de lámina estancas a la difusión cerradas o cartuchos de plástico cerrados. En estos recipientes no puede penetrar sin embargo óxido de etileno, de modo que no es posible una esterilización de las pastas empacadas. Los aldehídos a su vez se usan, debido a su mecanismo de acción habitualmente como  
35 soluciones acuosas o, en el caso de formaldehído, en estado gaseoso. Ácido peracético y peróxido de hidrógeno se utilizan como agentes fuertemente oxidantes así como en forma de soluciones acuosas. Para la esterilización de mezclas que no deben contener nada de agua o agua solo en pequeñas cantidades, no son por lo tanto adecuados estos compuestos. Compuestos a base de cloro son por regla general agentes de esterilización muy eficaces. Es  
40 desventajoso sin embargo, que después de la esterilización permanezcan productos secundarios que contienen cloro en el producto médico.

De la industria farmacéutica se conoce que soluciones acuosas de proteína, tal como por ejemplo sueros de  
45 vacunación, son muy sensibles frente a agentes de esterilización oxidantes y distintos procedimientos de esterilización físicos, por ejemplo la esterilización con irradiación gamma. Por este motivo se mezclan estas soluciones acuosas de proteína para la esterilización con frecuencia con pequeñas cantidades del agente de acilación  $\beta$ -propiolactona. Con  $\beta$ -propiolactona puede conseguirse tanto una inactivación de virus como también de esporas, en particular también de endosporas. Estos efectos se producen probablemente debido a una acilación de los grupos amino de ADN/ARN o proteínas. El agua contenida como disolvente puede descomponer lentamente la  
50  $\beta$ -propiolactona, de modo que en las soluciones acuosas de proteína, tras un corto tiempo, ya no está contenida ninguna  $\beta$ -propiolactona activa. El principio de la esterilización de soluciones acuosas de proteína por medio de agentes de acilación, tal como  $\beta$ -propiolactona, se basa en que en medios acuosos puede tener lugar un hinchamiento de las esporas. Debido a este hinchamiento estas paredes dobles de las esporas se vuelven permeables para estos agentes de acilación, de modo que estos agentes de acilación penetran en las esporas y  
55 pueden desplegar su efecto.

En mezclas que contienen monómero polimerizable y, si están presentes, solo pequeñas cantidades de agua, no es posible sin embargo un hinchamiento de las esporas. Por lo tanto, mediante el hinchamiento tampoco puede tener lugar ninguna preparación de las esporas para una penetración del agente de acilación. En consecuencia parece no ser posible una esterilización de mezclas de este tipo por medio de agentes de acilación, tal como  $\beta$ -propiolactona.

La solicitud de patente EP-A-2198893 describe la esterilización de monómeros polimerizables para la producción de pastas de cemento óseo con peróxido de hidrógeno.

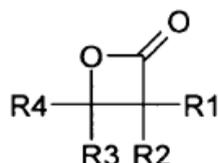
65 Por lo tanto, la invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento eficaz para la esterilización de un

monómero polimerizable. Mediante este procedimiento podrán obtenerse en particular mezclas que están libres de endosporas. Preferentemente este procedimiento será adecuado para la esterilización de monómeros polimerizables en mezclas que no contienen nada de agua o contienen agua solo en pequeñas cantidades, tal como por ejemplo no más del 2,0 por ciento en peso de agua, más preferentemente no más del 1,0 por ciento en peso de agua y aún más preferentemente no más del 0,5 por ciento en peso de agua, con respecto al peso total de la mezcla. Así mismo, después de llevarse a cabo la esterilización en la mezcla no estará contenido preferentemente ningún residuo tóxico o perjudicial para la salud, tal como por ejemplo residuos que contienen cloro. Además, se evitarán preferentemente otras ventajas conocidas por el estado de la técnica.

10 Otros objetivos, en los que se basa la invención, consisten en la provisión de una mezcla (I), que puede usarse para la esterilización de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención, de una mezcla (II), que puede obtenerse al llevarse a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, un kit para la producción de cemento óseo, que puede obtenerse después de llevarse a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención y una pasta de cemento óseo, que puede obtenerse después de llevarse a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención.

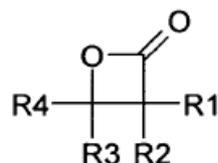
15 Estos objetivos se resuelven mediante los objetos de las reivindicaciones independientes. De manera correspondiente se proporciona un procedimiento para la esterilización de un monómero polimerizable, en el que se produce una mezcla (I), que contiene al menos el monómero polimerizable, un compuesto (a) y un compuesto (b), seleccionándose el compuesto (a) de compuestos (a1), que están representados por la fórmula general (I)

20



25 en la que R1, R2, R3 y R4 representan independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano, compuestos (a2), que se seleccionan del grupo, que se compone de dímeros de los compuestos (a1), y compuestos (a3), que se seleccionan del grupo, que se compone de dicarbonatos de dialquilo, y compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes, siendo el porcentaje de compuesto (b) no superior al 2 por ciento en peso, con respecto al peso total de la mezcla.

30 La invención pone a disposición además una mezcla (I), que contiene al menos un monómero polimerizable, un compuesto (a) y un compuesto (b), seleccionándose el compuesto (a) de compuestos (a1), que están representados por la fórmula general (I)

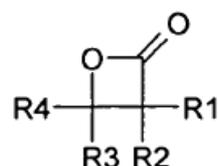


35 en la que R1, R2, R3 y R4 representan independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano, compuestos (a2), que se seleccionan del grupo, que se compone de dímeros de los compuestos (a1), y compuestos (a3), que se seleccionan del grupo, que se compone de dicarbonatos de dialquilo, y compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes, no siendo el porcentaje de compuesto (b) superior al 2 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I).

40

Así mismo, se proporciona una mezcla (II), que contiene al menos un monómero polimerizable y un compuesto (c), seleccionándose el compuesto (c) del grupo que se compone de alcoholes, ácidos carboxílicos con al menos tres átomos de carbono y ésteres, y pudiendo obtenerse mediante reacción de un compuesto (a) con un compuesto (b), seleccionándose el compuesto (a) de compuestos (a1), que están representados por la fórmula general (I)

45



en la que R1, R2, R3 y R4 representan independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un

resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano, compuestos (a2), que se seleccionan del grupo, que se compone de dímeros de los compuestos (a1), y compuestos (a3), que se seleccionan del grupo, que se compone de dicarbonatos de dialquilo, y el compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes.

5 Además se proporciona un kit para la producción de cemento óseo, que comprende al menos una pasta A y una pasta B, conteniendo al menos una de las pastas A y B una mezcla II, tal como se describe en el presente documento.

10 Además se pone a disposición una pasta de cemento óseo que contiene una mezcla II, tal como se describe en el presente documento.

15 La invención se basa en parte en el conocimiento totalmente sorprendente de que una esterilización de monómero polimerizable con un agente de acilación de acuerdo con el compuesto (a) en mezclas es también posible cuando el porcentaje de agua en estas mezclas no es superior al 2,0 por ciento en peso, más preferentemente no es superior al 1,0 por ciento en peso y aún más preferentemente no es superior al 0,5 por ciento en peso, con respecto al peso total de la mezcla. Aunque en el caso de estas pequeñas cantidades de agua no puede tener lugar ningún hinchamiento de las esporas contenidas en la mezcla, se consigue sorprendentemente una esterilización efectiva del monómero polimerizable en la mezcla.

20 Es además totalmente sorprendente el conocimiento de que ni el compuesto (a), ni los productos obtenidos mediante la reacción del compuesto (a) con el compuesto (b) inhiben la polimerización de los monómeros polimerizables. Esto es válido también cuando en la mezcla, que se somete al procedimiento para la esterilización, están contenidos otros constituyentes, tal como por ejemplo constituyentes de una pasta para la producción de cemento óseo.

25 La invención se refiere a un procedimiento para la esterilización de un monómero polimerizable.

30 En el procedimiento de acuerdo con la invención se obtiene monómero polimerizable, que se caracteriza por esterilidad. En el contexto de la invención con esterilidad se designa un estado libre de microorganismos viables. En este contexto, puede recurrirse a la definición correspondiente en EN 556-1:2001.

Al procedimiento para la esterilización se somete al menos un monómero polimerizable.

35 Por monómero polimerizable se entienden preferentemente compuestos que presentan al menos un enlace olefínico polimerizable.

40 En un sentido más amplio, por la expresión monómero polimerizable se entienden también macrómeros con grupos metacrilato terminales, grupos acrilato, grupos itaconato, grupos maleinato o grupos fumarato. Estos macrómeros pueden ser líquidos o semilíquidos. Así mismo, en el caso de los macrómeros puede tratarse de compuestos lineales o ramificados.

45 El monómero polimerizable utilizado de acuerdo con la invención presenta preferentemente un peso molecular de menos de 1000 g/mol. De estos están comprendidos también monómeros polimerizables que son parte constituyente de una mezcla monomérica, presentando al menos uno de los monómeros polimerizables de la mezcla monomérica una estructura definida con un peso molecular inferior a 1000 g/mol.

50 De acuerdo con una forma de realización preferida el monómero polimerizable se selecciona del grupo que se compone de ésteres de ácido metacrílico (preferentemente ésteres de ácido metacrílico monofuncionales y polifuncionales), ésteres de ácido acrílico (preferentemente ésteres de ácido acrílico monofuncionales y polifuncionales), metacrilamida, ácido metacrílico, ácido acrílico, ésteres de ácido itacónico, ácido itacónico, ésteres de ácido maleico, ácido maleico, ésteres de ácido fumárico y ácido fumárico. En el caso de los ésteres de ácido metacrílico y ésteres de ácido acrílico se trata preferentemente de ésteres alquílicos del ácido metacrílico y ácido acrílico. El grupo alquilo de los ésteres alquílicos presenta a este respecto preferentemente una longitud de cadena de 1 - 10 átomos de carbono, más preferentemente una longitud de cadena de 1 - 4 átomos de carbono, aún más preferentemente una longitud de cadena de 1 - 2 átomos de carbono y de manera especialmente preferente un átomo de carbono.

60 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida el monómero polimerizable se selecciona del grupo que se compone de éster metílico del ácido metacrílico, metacrilamida y dimetacrilato de etilenglicol.

Para la esterilización del monómero polimerizable se prepara una mezcla (I).

65 La mezcla (I) es preferentemente autoesterilizante. Se denomina autoesterilizante una mezcla preferentemente cuando para la esterilización no requiere la adición de otros constituyentes o la influencia de factores externos, tal como por ejemplo irradiación.

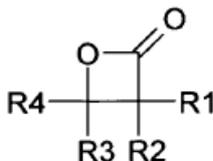
La mezcla (I) contiene además del monómero polimerizable al menos un compuesto (a).

En el caso del compuesto (a) se trata preferentemente de un agente de acilación. Este agente de acilación puede preferentemente acilar grupos amino de ADN/ARN o proteínas.

5 El compuesto (a) puede por lo tanto destruir microorganismos y de este modo desplegar el efecto esterilizante.

El compuesto (a) se selecciona del grupo que se compone de los compuestos (a1), (a2) y (a3) descritos en el presente documento.

10 En el caso del compuesto (a) puede tratarse de un compuesto (a1) que está representado por la fórmula general (I)



15 En esta fórmula R1, R2, R3 y R4 pueden representar independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano.

La estereoquímica de los compuestos (a1) no está adicionalmente limitada. Preferentemente, en el contexto de la invención pueden utilizarse como compuesto (I) todos los isómeros que entran en la fórmula general (I), independientemente de su configuración exacta.

20 Los restos alquilo pueden ser independientemente entre sí restos alquilo sustituidos o no sustituidos. El al menos un sustituyente de un resto alquilo sustituido se selecciona preferentemente del grupo que se compone de restos halógeno, restos nitro y restos ciano.

25 Los restos alquilo pueden ser independientemente entre sí restos alquilo saturados o insaturados. Preferentemente un resto alquilo insaturado presenta al menos un doble enlace carbono-carbono.

Los restos alquilo pueden ser independientemente entre sí restos alquilo ramificados o no ramificados. Como restos alquilo R1, R2, R3 y R4 se prefieren restos alquilo no ramificados.

30 Los restos alquilo presentan independientemente entre sí preferentemente una longitud de la cadena principal en el intervalo de 1 - 4 átomos de carbono, más preferentemente una longitud de cadena principal en el intervalo de 1 - 2 átomos de carbono y aún más preferentemente un átomo de carbono.

35 Como restos halógeno pueden tenerse en cuenta en la fórmula general (I) preferentemente restos flúor, restos cloro y restos bromo. Estos restos pueden representar en cada caso independientemente entre sí uno o varios de los restos R1, R2 R3 y R4.

De acuerdo con una forma de realización preferida los restos R1, R2, R3 y R4 representan en cada caso H.

40 De acuerdo con una forma de realización preferida adicional el resto R1 representa un resto metilo y los restos R2, R3 y R4 representan H.

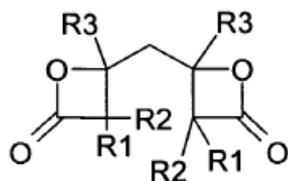
45 De acuerdo con una forma de realización preferida adicional los restos R1, R2 y R3 representan H y el resto R4 representa un resto metilo.

De acuerdo con aún una forma de realización adicional los restos R1 y R3 representan H y los restos R2 y R4 representan un resto metilo.

50 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida en el caso del compuesto (a1) se trata de  $\beta$ -propiolactona (número de CAS 57-57-8).

En el caso del compuesto (a) puede tratarse también de un compuesto (a2) que es un dímero de uno de los compuestos (a1). Este dímero está representado preferentemente por la fórmula general (II)

55



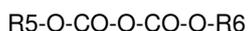
en la que los restos R1, R2 y R3 pueden presentar independientemente entre sí el significado definido anteriormente.

5 La estereoquímica de los compuestos (a2) no está limitada adicionalmente. Preferentemente, en el contexto de la invención pueden utilizarse como compuesto (a2) todos los dímeros del compuesto (a1), en particular todos los isómeros, que entran en la fórmula general (II), independientemente de su configuración exacta.

10 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida, los restos R1, R2 y R3 representan en cada caso H.

En el caso del compuesto (a), puede tratarse también de un compuesto (a3) que se selecciona del grupo que se compone de dicarbonatos de dialquilo.

15 Los dicarbonatos de dialquilo pueden estar representados por la siguiente fórmula general (III):



20 Los restos R5 y R6 pueden ser distintos o idénticos. Preferentemente los restos R5 y R6 son idénticos.

Los restos R5 y R6 pueden ser independientemente entre sí restos saturados o restos insaturados. Los restos insaturados presentan preferentemente al menos un doble enlace carbono-carbono.

25 Los restos R5 y R6 pueden ser independientemente entre sí restos alquilo ramificados o restos alquilo no ramificados. Preferentemente los restos R5 y R6 son no ramificados.

Los restos R5 y R6 pueden ser independientemente entre sí restos alquilo sustituidos o restos alquilo no sustituidos. Como sustituyentes de los restos R5 y R6 se tienen en cuenta por ejemplo sustituyentes halógeno, preferentemente sustituyentes cloro. Preferentemente los restos R5 y R6 son sin embargo no sustituidos.

30 De acuerdo con una forma de realización preferida los restos R5 y R6 presentan independientemente entre sí una longitud de cadena principal en el intervalo de 1 - 8 átomos de carbono, más preferentemente una longitud de cadena principal en el intervalo de 1 - 4 átomos de carbono, aún más preferentemente 1 - 2 átomos de carbono y de manera especialmente preferente un átomo de carbono.

De acuerdo con una forma de realización muy especialmente preferida, en el caso del compuesto (a) se trata de  $\beta$ -propiolactona (número de CAS 57-57-8).

40 El porcentaje de compuesto (a) se encuentra preferentemente en al menos el 0,0001 por ciento en peso, más preferentemente en al menos el 0,001 por ciento en peso, aún más preferentemente en al menos el 0,01 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en al menos el 0,1 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I). Preferentemente el porcentaje de compuesto (a) se encuentra en no más como del 50 por ciento en peso, más preferentemente en no más del 5 por ciento en peso, aún más preferentemente en no más del 2 por

45 ciento en peso y de manera especialmente preferente en no más del 0,4 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I). El porcentaje de compuesto (a) se encuentra preferentemente en el intervalo del 0,0001 - 50 por ciento en peso, más preferentemente en el intervalo del 0,001 - 5 por ciento en peso, aún más preferentemente en el intervalo del 0,001 - 2 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en el intervalo del 0,1 - 0,4 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I).

50 La mezcla (I), que se produce para la esterilización del monómero polimerizable, contiene también un compuesto (b).

El compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes.

55 En el caso del agua se trata preferentemente de agua doblemente destilada. Preferentemente el agua es libre de pirógenos.

El alcohol no está estructuralmente limitado adicionalmente.

60

Preferentemente el alcohol presente una longitud de 1 - 20 átomos de carbono en la cadena principal, más preferentemente una longitud de 1 - 10 átomos de carbono en la cadena principal y aún más preferentemente una longitud de 1 - 4 átomos de carbono en la cadena principal.

- 5 El alcohol puede ser un alcohol saturado un alcohol insaturado. Si el alcohol es insaturado, entonces el alcohol contiene preferentemente al menos un doble enlace carbono-carbono.

Así mismo, el alcohol puede estar sustituido o no sustituido. El al menos un sustituyente del alcohol sustituido se selecciona preferentemente del grupo que se compone de sustituyentes halógeno, sustituyentes ciano y sustituyentes nitro.

En el caso del alcohol puede tratarse de un monoalcohol o un polialcohol. Preferentemente el alcohol es un monoalcohol.

- 15 El alcohol puede ser un alcohol ramificado o un alcohol no ramificado. Preferentemente el alcohol es un alcohol no ramificado.

El alcohol se selecciona preferentemente del grupo que se compone de alcoholes primarios y secundarios.

- 20 A continuación se describe el alcohol preferentemente mediante la fórmula general (IV)

R7-OH.

El resto R7 no está limitado adicionalmente. Preferentemente, en el caso del resto R7 se trata de un resto alquilo. Este resto alquilo presenta preferentemente 1 - 20 átomos de carbono en la cadena principal, más preferentemente 1 - 10 átomos de carbono en la cadena principal, aún más preferentemente 1 - 5 átomos de carbono en la cadena principal, de manera especialmente preferente 1 - 2 átomos de carbono en la cadena principal y de manera muy especialmente preferente 1 átomo de carbono. El resto alquilo puede ser saturado o insaturado. El resto R7 puede estar sustituido o no sustituido. Como sustituyentes se tienen en cuenta por ejemplo grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos ciano y halógenos. El resto R7 puede estar ramificado o no ramificado.

De acuerdo con una forma de realización preferida el alcohol primario se selecciona del grupo que se compone de metanol, etanol, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y pentaeritrol. Bajo la expresión alcohol primario entran preferentemente también monómeros polimerizables con grupos hidroxilo alcohólicos, tal como por ejemplo éster 2-hidroxietílico del ácido metacrílico.

De acuerdo con una forma de realización preferida adicional el alcohol secundario se selecciona del grupo que se compone de isopropanol y butan-2-ol.

- 40 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida, el alcohol se selecciona del grupo que se compone de metanol, etanol, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol.

En el contexto de la invención es también posible que en el caso del monómero polimerizable y compuesto (b) se trate del mismo compuesto. Por ejemplo, en el caso del éster 2-hidroxietílico del ácido metacrílico se trata del monómero polimerizable esterilizable, que representa al mismo tiempo el compuesto (b).

El porcentaje de compuesto (b) se encuentra preferentemente en al menos el 0,0001 por ciento en peso, más preferentemente en al menos el 0,001 por ciento en peso, aún más preferentemente en al menos el 0,01 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en al menos el 0,1 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I). El porcentaje de compuesto (b) se encuentra en no más del 2,0 por ciento en peso, más preferentemente en no más del 1,0 por ciento en peso, aún más preferentemente en no más del 0,5 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en no más del 0,4 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I). El porcentaje de compuesto (b) se encuentra preferentemente en el intervalo del 0,0001 - 2,0 por ciento en peso, más preferentemente en el intervalo del 0,001 - 1,0 por ciento en peso, aún más preferentemente en el intervalo del 0,001 - 0,5 por ciento en peso y aún más preferentemente en el intervalo del 0,1 - 0,4 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (I).

De acuerdo con una forma de realización preferida, la relación de la cantidad de sustancia contenida en la mezcla (I) de compuesto (b),  $n_b$ , con respecto a la cantidad de sustancia contenida en la mezcla (I) de compuesto (a),  $n_a$ , satisface la desigualdad  $n_b/n_a > 0,5$ , más preferentemente la desigualdad  $n_b/n_a > 0,8$  y aún más preferentemente la desigualdad  $n_b/n_a > 1$ .

La mezcla (I) puede presentar además del monómero polimerizable, el compuesto (a) y el compuesto (b) opcionalmente al menos un constituyente adicional (d).

Por ejemplo, es de acuerdo con la invención que en el caso de la mezcla (I) se trata de una parte de un producto

medicinal que, además del monómero polimerizable contiene los compuestos (a) y (b). En particular es de acuerdo con la invención llevar a cabo el procedimiento para la esterilización de un monómero polimerizable en una mezcla (I) que, además de los compuestos (a) y (b) contiene al menos uno, pero preferentemente todas las sustancias contenidas, que están contenidas en un constituyente de un kit para la producción de cemento óseo, pudiendo tratarse en el caso del constituyente por ejemplo de una pasta. De manera correspondiente, en el caso de la mezcla (I) puede tratarse también de una mezcla que, además de compuesto (a) y compuesto (b) contiene los constituyentes de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) descrito en el documento DE 102007052116, el documento DE 102007050762 o el documento DE 102010005956. Además, la mezcla (I) puede ser también una mezcla que, además de los compuestos (a) y (b) contiene los constituyentes de cementos óseos inorgánicos o de materiales dentales polimerizables. En el caso de la mezcla (I) puede tratarse además de una mezcla que, además del compuesto (a) y el compuesto (b) contiene los constituyentes de un líquido monomérico, que está contenido en un kit para la producción de cemento óseo (por ejemplo de cemento óseo de poli(metacrilato de metilo)).

Como constituyentes adicionales (d) pueden tenerse en cuenta preferentemente sustancias que se seleccionan del grupo que se compone de polímeros (d1) solubles en el monómero polimerizable, polímeros (d2) insolubles en el monómero polimerizable, iniciadores de polimerización por radicales (d3), activadores de polimerización (d4), materiales de relleno (d5), colorantes (d6), principios activos farmacéuticos (d7) y mezclas de los mismos.

De acuerdo con una forma de realización preferida el constituyente adicional (d) es un polímero soluble en el monómero polimerizable (d1). En el caso del polímero (d1) soluble en el monómero polimerizable se trata preferentemente de un polímero con un peso molecular promedio en peso inferior a 500.000 g/mol y más preferentemente de un polímero con un peso molecular promedio en peso inferior a 150.000 g/mol. El dato del peso molecular se refiere al peso molecular determinado mediante viscosimetría. El polímero soluble (d1) puede estar reticulado o no reticulado y preferentemente está no reticulado. El polímero soluble (d1) puede ser un homopolímero o un copolímero. Preferentemente el polímero soluble (d1) es un polímero de un éster de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida el polímero soluble (d1) es un copolímero de éster metílico de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida adicional el polímero soluble (d1) se selecciona del grupo que se compone de poli(éster metílico de ácido metacrílico) (PMMA), poli(éster etílico de ácido metacrílico) (PMAE), poli(éster propílico de ácido metacrílico) (PMAP), poli(éster isopropílico de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) y poli(estireno-co-metacrilato de metilo). El polímero (d1) es soluble en el monómero polimerizable. De acuerdo con la definición, el polímero es soluble en el monómero polimerizable, cuando el polímero en el monómero polimerizable, a una temperatura de 25°C presenta una solubilidad de al menos 25 g/l, más preferentemente una solubilidad de al menos 50 g/l y de manera muy especialmente preferente una solubilidad de al menos 100 g/l.

De acuerdo con una forma de realización preferida adicional, el constituyente adicional (d) es un polímero insoluble en el monómero polimerizable (d2). El polímero insoluble (d2) es preferentemente particulado. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida el polímero insoluble (d2) presenta un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 100 nm - 500 µm. Por tamaño de partícula promedio se entiende en el presente caso un intervalo de tamaño que se supone al menos el 90 por ciento de las partículas. El polímero insoluble (d2) presenta preferentemente un peso molecular promedio en peso de al menos 150.000 g/mol y más preferentemente un peso molecular promedio en peso de al menos 500.000 g/mol. El dato del peso molecular se refiere al peso molecular determinado mediante viscosimetría. El polímero insoluble (d2) puede estar reticulado o no reticulado y está preferentemente reticulado. La reticulación tiene lugar a este respecto preferentemente con un compuesto difuncional. El compuesto difuncional puede seleccionarse por ejemplo del grupo que se compone de dimetacrilatos de alquilenglicol. Como reticulante ha dado buen resultado por ejemplo dimetacrilato de etilenglicol. En el caso del polímero insoluble (d2) puede tratarse de un homopolímero o de un copolímero. Preferentemente en el caso del polímero insoluble (d2) se trata de un polímero de un éster de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización preferida el polímero insoluble (d2) es un homopolímero o un copolímero de un éster alquílico de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida el polímero insoluble (d2) se selecciona del grupo que se compone de poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) reticulado y poli(metacrilato de metilo) reticulado. El polímero insoluble (d2) es insoluble en el monómero polimerizable. De acuerdo con la definición el polímero es insoluble en el monómero polimerizable, cuando el polímero, a una temperatura de 25°C presenta una solubilidad en el monómero polimerizable inferior a 50 g/l, preferentemente inferior a 25 g/l, más preferentemente inferior a 10 g/l y aún más preferentemente inferior a 5 g/l.

De acuerdo con una forma de realización aún preferida adicional, el constituyente adicional (d) es un iniciador de polimerización por radicales (d3).

De acuerdo con una forma de realización aún preferida adicional, el constituyente adicional (d) es un activador de polimerización (d4). Este activador de polimerización puede encontrarse adicionalmente o como alternativa al iniciador de polimerización por radicales (d3).

De acuerdo con una forma de realización aún preferida, el constituyente adicional (d) es un material de relleno (d5). El material de relleno (d5) se selecciona preferentemente del grupo que se compone de materiales de relleno inorgánicos, materiales de relleno orgánicos, vidrio, metales y carbono. Los materiales de relleno inorgánicos se

- 5 selecciona preferentemente del grupo que se compone de sulfatos de calcio (tal como sulfato de calcio, sulfato de calcio dihidratado o sulfato de calcio semihidratado), carbonato de calcio, fosfatos de calcio (tal como fosfato de  $\alpha$ -tricalcio o fosfato de  $\beta$ -tricalcio), hidroxilapatita, sulfato de bario y dióxido de zirconio. Los materiales de relleno orgánicos se seleccionan preferentemente del grupo que se compone de partículas de polímero no reticuladas, partículas de polímero reticuladas y fibras de polímero. El vidrio puede encontrarse como material de relleno por ejemplo en forma de un polvo de vidrio o en forma de fibras de vidrio. El metal puede ser preferentemente tantalio o zirconio.
- 10 De acuerdo con una forma de realización aún preferida adicional el constituyente adicional (d) es un colorante (d6).
- De acuerdo con una forma de realización aún preferida adicional, el constituyente adicional es un principio farmacéutico (d7). Este principio activo farmacéutico (d7) se selecciona preferentemente del grupo que se compone de antibióticos, antiinfecciosos, antisépticos, antiflogísticos y factores de crecimiento.
- 15 La mezcla (I) puede ser preferentemente líquida o semilíquida a temperatura ambiente y una presión de 1,013 bar.
- De acuerdo con una forma de realización preferida la mezcla (I), que contiene al menos el monómero polimerizable, el compuesto (a) y el compuesto (b), se encuentra en un medio de embalaje. Este medio de embalaje está preferentemente cerrado. Preferentemente el medio de embalaje es estanco a la difusión. En el caso del medio de embalaje puede tratarse por ejemplo de un cartucho. Es posible también que el medio de embalaje esté contenido en un cartucho. El cartucho puede ser parte de un dispositivo de aplicación para pasta de cemento óseo. Este dispositivo de aplicación puede contener preferentemente un dispositivo de mezclado. Este dispositivo de mezclado puede ser adecuado para mezclar componentes individuales de un kit para la producción de cemento óseo para formar una pasta de cemento óseo.
- 20
- 25 Ha resultado ser ventajoso para el procedimiento de acuerdo con la invención para la esterilización de un monómero polimerizable un tiempo de exposición del compuesto (a) sobre el monómero polimerizable de al menos 20 minutos y más preferentemente de al menos 30 minutos.
- 30 Así mismo, preferentemente la temperatura durante el procedimiento de acuerdo con la invención para la esterilización de un monómero polimerizable, en la que el compuesto (a) actúa sobre el monómero polimerizable, es preferentemente mayor o igual a la temperatura de fusión del monómero polimerizable.
- 35 El compuesto (b) presenta la propiedad de poder reaccionar con el compuesto (a). En el caso de la reacción del compuesto (a) con el compuesto (b) se obtienen en función de la estructura de los compuestos (a) y (b) diferentes productos. La reacción del compuesto (a) con el compuesto (b) tiene lugar sorprendentemente en mezclas que contienen un monómero polimerizable, con una velocidad de reacción comparativamente lenta. Por lo tanto, el compuesto (a) en mezclas con compuestos (b) muestra en primer lugar su efecto esterilizante, antes de que tenga lugar una reacción con el compuesto (b). Mediante la reacción del compuesto (a) con el compuesto (b) puede limitarse temporalmente además el efecto esterilizante del compuesto (a).
- 40
- Una ventaja esencial del procedimiento de acuerdo con la invención para la esterilización de un monómero polimerizable consiste en que después de la producción de la mezcla (I) tiene lugar el efecto esterilizante sin otras influencias externas. Así mismo es por ejemplo posible cargar la mezcla (I) en un medio de embalaje adecuado, preferentemente estanco a la difusión. A este respecto, el compuesto (a) también entra en contacto con el lado interior del medio de embalaje, de modo que mediante la acción del compuesto (a) no se esteriliza mediante el monómero polimerizable y opcionalmente otros constituyentes contenidos en la mezcla (I), sino además también el lado interior del medio de embalaje.
- 45
- 50 En el procedimiento de acuerdo con la invención para la esterilización de un monómero polimerizable se obtiene una mezcla (II).
- La mezcla (II) presenta al menos un monómero polimerizable. En el caso de este monómero polimerizable se trata preferentemente de un monómero polimerizable de acuerdo con la descripción anterior en relación con la mezcla (I).
- 55 La mezcla (II) contiene además un compuesto (c). El compuesto (c) se obtiene mediante reacción de los compuestos (a) y (b) descritos anteriormente.
- Esta reacción tiene lugar preferentemente a temperatura ambiente y sin que sean necesarias otras medidas de procedimiento externas.
- 60
- En la reacción de los compuestos (a) y (b) se obtienen, en función de la estructura de estos compuestos diferentes productos.
- 65 Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra agua y como compuesto (a) un compuesto (a1) con la fórmula general (I), entonces, en el procedimiento de acuerdo con la invención, con apertura de anillo de lactona, se produce

la formación de un ácido carboxílico. Este ácido carboxílico puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (V)



5 en la que los restos R1, R2, R3 y R4 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra un alcohol con la fórmula general (IV) y como compuesto (a) un compuesto (a1) con la fórmula general (I), entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención, con apertura de anillo de lactona, se produce la formación de un éster. Este éster puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (VI)



15 en la que los restos R1, R2, R3, R4 y R7 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra agua y como compuesto (a) un compuesto (a2) con la fórmula general (II), entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención, con apertura de anillo de lactona, se produce la formación de un ácido carboxílico. Este ácido carboxílico puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (VII)



25 en la que los restos R1, R2 y R3 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra un alcohol y como compuesto (a) un compuesto (a2) con la fórmula general (II), entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención, con apertura de anillo de lactona, se produce la formación de un éster. Este éster puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (VIII):



en la que los restos R1, R2, R3 y R7 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

35 Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra agua y como compuesto (a) un compuesto (a3) con la fórmula general (III), entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención se produce la formación de dióxido de carbono y al menos un alcohol. Este al menos un alcohol puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (IX)



40 o mediante la fórmula general (X)



45 en las que los restos R5 y R6 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

Si en la mezcla (I) como compuesto (b) se encuentra un alcohol con la fórmula general (IV) y como compuesto (a) un compuesto (a3) con la fórmula general (III), entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención se produce la formación de dióxido de carbono, un alcohol y un éster. El alcohol puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (IX)



55 o la fórmula general (X)



en las que los restos R5 y R6 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

60 El éster puede describirse preferentemente mediante la fórmula general (XI)



65 pudiendo tener el resto R7 el significado descrito anteriormente.

El compuesto (c), que se genera a partir de la reacción del compuesto (a) con el compuesto (b), se selecciona del grupo que se compone de alcoholes, ácidos carboxílicos con al menos tres átomos de carbono y ésteres.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida el alcohol se selecciona del grupo que se compone de compuestos con la fórmula general (V), compuestos con la fórmula general (VI), compuestos con la fórmula general (VII), compuestos con la fórmula general (VIII), compuestos con la fórmula general (IX) y compuestos con la fórmula general (X), en las que los restos contenidos en las mismas R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

10 El ácido carboxílico se selecciona preferentemente del grupo que se compone de ácidos hidroxicarboxílicos. En el caso del ácido hidroxicarboxílico se trata preferentemente de un ácido  $\beta$ -hidroxicarboxílico. De acuerdo con una forma de realización preferida el ácido carboxílico se selecciona del grupo que se compone de compuestos con la fórmula general (V) y compuestos con la fórmula general (VII), en las que los restos contenidos en las mismas R1, R2, R3 y R4 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

15 El éster se selecciona preferentemente del grupo que se compone de hidroxieésteres y diésteres. En el caso del hidroxieéster se trata preferentemente de un  $\beta$ -hidroxieéster. El diéster puede ser preferentemente un diéster de ácido carbónico. De acuerdo con una forma de realización preferida el éster se selecciona del grupo que se compone de compuestos con la fórmula general (VI), compuestos con la fórmula general (VIII) y compuestos con la fórmula general (XI), en las que los restos contenidos en las mismas R1, R2, R3, R4 y R7 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

20 De acuerdo con una forma de realización preferida el compuesto (c) se selecciona del grupo que se compone de compuestos con la fórmula general (V), compuestos con la fórmula general (VI), compuestos con la fórmula general (VII), compuestos con la fórmula general (VIII), compuestos con la fórmula general (IX), compuestos con la fórmula general (X) y compuestos con la fórmula general (XI), en las que los restos contenidos en las mismas R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 independientemente entre sí pueden tener el significado descrito anteriormente.

30 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida el compuesto (c) se selecciona del grupo que se compone de ácido 3-hidroxipropiónico y ésteres de ácido 3-hidroxipropiónico. El porcentaje de compuesto (c) asciende preferentemente a al menos el 0,0001 por ciento en peso, más preferentemente al menos el 0,001 por ciento en peso, aún más preferentemente al menos el 0,01 por ciento en peso y de manera especialmente preferente al menos el 0,1 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (II). Preferentemente el porcentaje de compuesto (c) se encuentra preferentemente en no más del 5,0 por ciento en peso, más preferentemente en no más del 2,0 por ciento en peso, aún más preferentemente en no más del 1,0 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en no más del 0,5 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (II). El porcentaje de compuesto (c) se encuentra preferentemente en el intervalo del 0,0001 - 5,0 por ciento en peso, más preferentemente en el intervalo del 0,001 - 2,0 por ciento en peso, aún más preferentemente en el intervalo del 0,01 - 1,0 por ciento en peso y de manera especialmente preferente en el intervalo del 0,1 - 0,5 por ciento en peso, con respecto al peso total de mezcla (II). La mezcla (II) puede presentar además del monómero polimerizable y el compuesto (c) opcionalmente otros constituyentes (d). En el caso de estos constituyentes adicionales (d) se trata preferentemente de los constituyentes adicionales (d) de acuerdo con la descripción anterior en relación con la mezcla (I).

45 De acuerdo con una forma de realización preferida la mezcla (II), que contiene al menos el monómero polimerizable y el compuesto (c), se encuentra en un medio de embalaje. Este medio de embalaje está preferentemente cerrado. Preferentemente, el medio de embalaje es estanco a la difusión. En el caso del medio de embalaje puede tratarse por ejemplo de un cartucho. Es posible también que el medio de embalaje esté contenido en un cartucho. El cartucho puede ser parte de un dispositivo de aplicación para pasta de cemento óseo. Este dispositivo de aplicación puede contener preferentemente un dispositivo de mezclado. Este dispositivo de mezclado puede ser adecuado para el mezclado de componentes individuales de un kit para la producción de cemento óseo para formar una pasta de cemento óseo. Se proporciona además un kit para la producción de cemento óseo.

50 Este kit para la producción de cemento óseo comprende al menos una pasta A y una pasta B. Al menos una de las pastas A y B contiene una de las mezclas (II) descritas anteriormente. Preferentemente la pasta A y la pasta B contienen en cada caso una de las mezclas (II) descritas anteriormente, diferenciándose la pasta A en al menos uno de sus constituyentes de la pasta B.

60 Las pastas A y B pueden contener además del monómero polimerizable y el compuesto (c) al menos un constituyente adicional. Este al menos un constituyente adicional puede seleccionarse del grupo de los constituyentes adicionales (d) descritos anteriormente. De acuerdo con una forma de realización preferida la pasta A al menos presenta un monómero polimerizable, un compuesto (c) y un polímero soluble en el monómero polimerizable (d1) y la pasta B al menos un monómero polimerizable, un compuesto (c) y un polímero soluble en el monómero polimerizable (d1). Preferentemente, en al menos una de las pastas A y B está contenido además un polímero insoluble en el monómero polimerizable (d2). Es también posible que un polímero insoluble en el monómero polimerizable (d2) esté contenido en la pasta A y la pasta B. Además, en al menos una de las pastas A y

5 B está contenido preferentemente al menos un iniciador de polimerización por radicales (d3). Este iniciador de polimerización por radicales (d3) está contenido a este respecto preferentemente en la pasta, en la que también está contenido el polímero (d2) insoluble en el monómero polimerizable. Preferentemente, así mismo, al menos una de las pastas A y B presenta un activador de polimerización (d4). Además, está contenido preferentemente en al menos una de las pastas A y B un principio farmacéutico (d7).

10 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida, en el kit para la producción de cemento óseo, se encuentran la pasta A en un primer medio de embalaje y la pasta B en un segundo medio de embalaje. Estos medios de embalaje están preferentemente separados espacialmente uno de otro. Preferentemente estos medios de embalaje están cerrados. Así mismo, estos medios de embalaje son preferentemente estancos a la difusión. En el caso de los medios de embalaje puede tratarse por ejemplo de cartuchos. Es también posible que los medios de embalaje estén contenidos en cartuchos. Estos cartuchos pueden ser parte de un dispositivo de aplicación para pasta de cemento óseo. Este dispositivo de aplicación puede contener preferentemente un dispositivo de mezclado. Este dispositivo de mezclado puede ser adecuado para mezclar componentes individuales de un kit para la producción de cemento óseo para formar una pasta de cemento óseo.

15 Se describe además una pasta de cemento óseo. Por pasta de cemento óseo se entiende en este caso una pasta que puede aplicarse a un paciente y endurecer por sí solos.

20 Esta pasta de cemento óseo contiene una mezcla (II), tal como se define anteriormente.

25 De acuerdo con una forma de realización preferida la pasta de cemento óseo contiene al menos un constituyente adicional. Este al menos un constituyente adicional puede seleccionarse del grupo de los constituyentes adicionales (d) descritos anteriormente.

30 De acuerdo con una forma de realización especialmente preferida la pasta de cemento óseo de acuerdo con la invención presenta, además del monómero polimerizable y el compuesto (c), al menos un polímero soluble en el monómero polimerizable (d1), un polímero insoluble en el monómero polimerizable (d2), opcionalmente un iniciador de polimerización por radicales (d3), opcionalmente un activador de polimerización (d4) y opcionalmente un principio farmacéutico (d7).

La invención se explica en detalle mediante los siguientes Ejemplos, sin limitar sin embargo la invención.

**Ejemplos:**

35 **EJEMPLO 1:**

40 Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 20 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 14 µl de agua destilada se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 40 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. Después se añadieron 17 µl (20 mg) de β-propiolactona. Los botes con tapa roscada se cerraron y después de agitar brevemente con intensidad se almacenaron durante siete días a 23 °C.

45 **EJEMPLO 2:**

50 Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 20 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 35 µl de agua destilada se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 40 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. Después se añadieron 34 µl (40 mg) de β-propiolactona. Los botes con tapa roscada se cerraron y después de agitar brevemente con intensidad se almacenaron durante siete días a 23 °C.

**EJEMPLO 3:**

55 Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 20 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 20 µl de metanol se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 40 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. Después se añadieron 17 µl (20 mg) de β-propiolactona. Los botes con tapa roscada se cerraron y después de agitar brevemente con intensidad se almacenaron durante siete días a 23 °C.

60 **EJEMPLO 4:**

65 Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 20 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 34 µl de agua destilada se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 40 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. Después se añadieron 34 µl (40 mg) de dicarbonato de dimetilo. Los botes con tapa roscada se cerraron y después

de agitar brevemente con intensidad se almacenaron durante siete días a 23 °C.

#### **EJEMPLO COMPARATIVO 1:**

- 5 Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 20 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). En cada uno de los frascos de plástico se introdujeron entonces 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 60 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. Los botes con tapa roscada se cerraron y después de agitar brevemente con intensidad se almacenaron durante siete días a 23 °C.

#### **10 EJEMPLO 5:**

- Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 8,0 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 14 µl de agua destilada se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 60 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357 y 17 µl (20 mg) de β-propiolactona. A continuación se agitaron brevemente para la homogeneización. Después se añadió a esta preparación por bote con tapa roscada en cada caso una mezcla de 1,0 g de dióxido de zirconio, 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal y 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo) reticulado. Se formó una pasta. Después se agitó brevemente. Las mezclas se almacenaron entonces durante siete días a 23 °C.

#### **20 EJEMPLO 6:**

- Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 8,0 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 35 µl de agua destilada se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 60 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357 y 35 µl (40 mg) de β-propiolactona. A continuación se agitaron brevemente para la homogeneización. Después se añadió a esta preparación por bote con tapa roscada en cada caso una mezcla de 1,0 g de dióxido de zirconio, 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal y 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo) reticulado. Se formó una pasta. Después se agitó brevemente. Las mezclas se almacenaron entonces durante siete días a 23 °C.

#### **30 EJEMPLO 7:**

- Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 8,0 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). Después de la adición de 20 µl de metanol se introdujeron en cada uno de los frascos de plástico 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 60 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357 y 35 µl (40 mg) de β-propiolactona. A continuación se agitaron brevemente para la homogeneización. Después se añadió a esta preparación por bote con tapa roscada en cada caso una mezcla de 1,0 g de dióxido de zirconio, 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo y 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo) reticulado. Se formó una pasta. Después se agitó brevemente. Las mezclas se almacenaron entonces durante siete días a 23 °C.

#### **40 EJEMPLO COMPARATIVO 2:**

- Se pesaron en cinco botes con tapa roscada de 50 ml en cada caso 8,0 g de metacrilato de metilo (Sigma-Aldrich, estabilizado mediante hidroquinona). En cada uno de los frascos de plástico se introdujeron entonces 10 µl de una suspensión de esporas etanólica al 60 % de *Bacillus subtilis* ATCC9357. A continuación se agitaron brevemente para la homogeneización. Después se añadió a esta preparación por bote con tapa roscada en cada caso una mezcla de 1,0 g de dióxido de zirconio, 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo y 5,5 g de un poli(metacrilato de metilo) reticulado. Después se agitó brevemente. Se formó una pasta. Las mezclas se almacenaron entonces durante siete días a 23 °C.

#### **50 EVALUACIÓN DE LOS EJEMPLOS 1 - 7 y DE LOS EJEMPLOS COMPARATIVOS 1 Y 2:**

Para la evaluación se examinaron en cuanto a la esterilidad las mezclas obtenidas en los Ejemplos y Ejemplos comparativos.

- 55 Para ello se tomaron después de siete días de incubación en cada caso dos muestras por bote con tapa roscada. Las muestras se incubaron a continuación durante 14 días y después se examinaron en cuanto a la esterilidad de acuerdo con la norma ISO11737 parte 2.

Los resultados están representados en la Tabla 1:

60

**Tabla 1:** Examen de las mezclas de los Ejemplos 1 - 7 y de los ejemplos comparativos 1 y 2 en cuanto a la esterilidad de acuerdo con la norma ISO 11737 parte 2.

Ejemplo	Número de muestras estériles	Número de muestras no estériles
1	8	2
2	10	0
3	10	0
4	10	0
Ejemplo comparativo 1	2	8
5	10	0
6	10	0
7	10	0
Ejemplo comparativo 2	2	8

**EJEMPLO 8:**

5 A continuación se produjeron a continuación una pasta A y una pasta B mediante mezclado de las materias primas en botes con tapa roscada separados.

Pasta A	
Materia prima	Pesada
Ácido 1-ciclohexil-5-etil-barbitúrico	2,0 g
Metacrilamida	0,4 g
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	6,2 g
Poli(metacrilato de metilo) reticulado (Fracción de tamizado < 100 µm)	15,5 g
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	20 mg
β-Propiolactona	86 mg
Agua	86 mg
Pasta B	
Materia prima	Pesada
Cloruro de litio	40 mg
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	35 mg
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	16,9 g
Laca verde	50 mg
Hidróxido de cobre (II)	2 mg
β-Propiolactona	86 mg
Agua	86 mg

10 Las dos pastas se almacenaron a lo largo de siete días a temperatura ambiente. Se tomaron entonces 3,5 g de la pasta A y 3,5 g de la pasta B y se amasaron intensamente entre sí. Se generó una masa de cemento verde, no pegajosa. La masa se amasó entonces adicionalmente con la mano. Después de aproximadamente 2 minutos y 40 segundos podía percibirse el comienzo de la polimerización mediante desprendimiento de calor. Después de 4 minutos y 40 segundos se había alcanzado el final de la procesabilidad. Después de aproximadamente 6 minutos  
15 había endurecido la masa de cemento.

**EJEMPLO 9:**

20 A continuación se produjeron una pasta A y una pasta B.

Pasta A	
Materia prima	Pesada
Ácido 1-ciclohexil-5-etil-barbitúrico	2,0 g
Metacrilamida	0,4 g
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	6,2 g
Poli(metacrilato de metilo) reticulado (Fracción de tamizado < 100 µm)	15,5 g
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	20 mg
β-Propiolactona	86 mg

Agua	86 mg
Pasta B	
Materia prima	Pesada
Aliquat 336 (Cloruro de trioctilmetilamonio)	60 mg
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	35 mg
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	16,9 g
Laca verde	50 mg
Hidróxido de cobre (II)	2 mg
$\beta$ -Propiolactona	86 mg
Agua	86 mg

- 5 Las dos pastas se almacenaron a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de tiempo de siete días. Se tomaron entonces 3,5 g de la pasta A y 3,5 g de la pasta B y se amasaron intensamente entre sí. Se generó una masa de cemento verde, no pegajosa. La masa se amasó entonces adicionalmente con la mano. Después de aproximadamente 3 minutos podía percibirse un desprendimiento de calor. Después de 4 minutos 40 segundos se alcanzó el final de la procesabilidad. Después de aproximadamente 6 minutos y 20 segundos había endurecido la masa de cemento.

#### EJEMPLO 10:

10

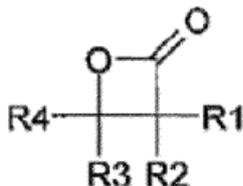
A continuación se produjeron una pasta A y una pasta B.

Pasta A	
Materia prima	Pesada
Ácido 1-ciclohexil-5-etil-barbitúrico	2,0 g
Metacrilamida	0,4 g
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	11,5 g
Poli(metacrilato de metilo) reticulado (Fracción de tamizado < 100 $\mu$ m)	7,7 g
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	20 mg
$\beta$ -Propiolactona	86 mg
Agua	86 mg
Pasta B	
Materia prima	Pesada
Aliquat 336 (Cloruro de trioctilmetilamonio)	60 mg
2,4-Di-t-butil-4-metil-fenol	35 mg
Metacrilato de metilo	18,9 g
Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo lineal, soluble en metacrilato de metilo (peso molecular < 500.000 g/mol)	11,5 g
Poli(metacrilato de metilo) reticulado (Fracción de tamizado < 100 $\mu$ m)	7,7 g
Laca verde	50 mg
Hidróxido de cobre (II)	2 mg
$\beta$ -Propiolactona	86 mg
Agua	86 mg

- 15 Las dos pastas se almacenaron durante siete días a temperatura ambiente. Se tomaron entonces 3,5 g de la pasta A y 3,5 g de la pasta B y se amasaron intensamente entre sí. Se generó una masa de cemento verde, no pegajosa. La masa se amasó entonces adicionalmente con la mano. Después de 5 minutos se había alcanzado el final de la procesabilidad. Después de aproximadamente 6 minutos había endurecido la masa de cemento.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la esterilización de un monómero polimerizable, en el que se produce una mezcla (I) que contiene al menos el monómero polimerizable, un compuesto (a) y un compuesto (b), seleccionándose el compuesto (a) de compuestos (a1) que están representados por la fórmula general (I)



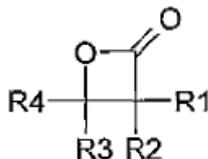
- 10 en la que R1, R2, R3 y R4 representan independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano, compuestos (a2) que se seleccionan del grupo que se compone de dímeros de los compuestos (a1), y compuestos (a3) que se seleccionan del grupo que se compone de dicarbonatos de dialquilo, y el compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes, no siendo el porcentaje de compuesto (b) superior al 2 por ciento en peso con respecto al peso total de la mezcla (I).

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el compuesto (a) es  $\beta$ -propiolactona.

- 15 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** la relación de la cantidad de sustancia de compuesto (b),  $n_b$ , contenida en la mezcla (I) con respecto a la cantidad de sustancia de compuesto (a),  $n_a$ , contenida en la mezcla (I) satisface la desigualdad  $n_b/n_a > 0,5$ .

20 4. Mezcla (I) que contiene al menos un monómero polimerizable, un compuesto

(a) y un compuesto (b), seleccionándose el compuesto (a) de compuestos (a1), que están representados por la fórmula general (I)



- 25 en la que R1, R2, R3 y R4 representan independientemente entre sí H, un resto alquilo sustituido o no sustituido, un resto halógeno, un resto nitro o un resto ciano, compuestos (a2) que se seleccionan del grupo que se compone de dímeros de los compuestos (a1), y compuestos (a3) que se seleccionan del grupo que se compone de dicarbonatos de dialquilo, y el compuesto (b) se selecciona del grupo que se compone de agua y alcoholes, no siendo el porcentaje de compuesto (b) superior al 2 por ciento en peso con respecto al peso total de la mezcla (I).

- 30 5. Mezcla de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada por que** el compuesto (a) es  $\beta$ -propiolactona.
- 35 6. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 4, **caracterizada por que** la mezcla contiene un polímero soluble en el monómero polimerizable.
7. Mezcla de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 - 6, **caracterizada por que** la mezcla contiene un polímero insoluble en el monómero polimerizable.