

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 163**

51 Int. Cl.:

A61L 27/00 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2010 E 10746185 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2402040**

54 Título: **Composición de cemento óseo, método para producir el mismo y kit para producir el mismo**

30 Prioridad:

25.02.2009 JP 2009041976

15.06.2009 JP 2009142130

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

17.05.2016

73 Titular/es:

KYOTO UNIVERSITY (50.0%)
36-1, Yoshida-honmachi Sakyo-ku
Kyoto-shi, Kyoto 606-8501, JP y
ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

NAKAMURA, TAKASHI;
GOTO, KOJI;
SHIBUYA, TAKEHIRO;
UEDA, YOSHIMICHI;
SUITA, TOKUO y
NISHII, HIROAKI

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 570 163 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

Composición de cemento óseo, método para producir el mismo y kit para producir el mismo

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición de cemento óseo, a un kit de composición de cemento óseo y a un material formado de cemento óseo y a un método de producción del mismo, y particularmente a una composición de cemento óseo bioactivo que tiene la capacidad de formar apatita en el entorno de un fluido corporal y a un kit de composición de cemento óseo para obtener la composición de cemento óseo, y a un material formado de cemento óseo obtenido formando la composición de cemento óseo y a un método de producción del mismo.

Técnica anterior

- 10 Hasta ahora, se ha usado ampliamente en el mundo una composición de cemento óseo como material protésico óseo para una parte defectuosa de un hueso o como un adhesivo para fijar prótesis metálicas tales como una prótesis de articulación de cadera a sus huesos circundantes. Se ha usado lo más comúnmente una composición de cemento óseo a base de poli(metacrilato de metilo) (PMMA).

- 15 Sin embargo, la composición de cemento óseo a base de PMMA usada hasta ahora tiene biocompatibilidad, pero no tiene bioactividad, es decir, la capacidad de unión a hueso para unirse a un hueso, de modo que cuando la composición se usa como adhesivo para fijar una prótesis a sus huesos circundantes en particular, el adhesivo se separa de los huesos circundantes cuando ha pasado un periodo de tiempo prolongado desde la aplicación del mismo, dando como resultado que se provoque el problema de que se produzca holgura entre la prótesis y los huesos.

- 20 Por tanto, se propone una composición con partículas de dióxido de titanio añadidas a la composición de cemento óseo a base de PMMA para el fin de conferir bioactividad a la misma (véase, por ejemplo, el documento de patente 1).

- 25 Sin embargo, una composición de cemento óseo a base de PMMA de este tipo que contiene partículas de dióxido de titanio implica el problema de que la resistencia mecánica requerida en la práctica, específicamente, una resistencia tal que la resistencia a la flexión medida según el método de medición basado en la norma ISO 5833 es de al menos 60 MPa, no se logra aunque se logre la bioactividad.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

Documento de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2007-54619

- 30 **Divulgación de la invención**

PROBLEMA TÉCNICO

- 35 La presente invención se ha realizado basándose en las circunstancias anteriores y tiene como objeto la provisión de una composición de cemento óseo y un kit de composición de cemento óseo para obtener la composición de cemento óseo, que tiene bioactividad y puede formar un material endurecido que tiene la alta resistencia mecánica requerida en la práctica.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un material formado de cemento óseo que tiene tanto la bioactividad como la alta resistencia mecánica requerida en la práctica y un método de producción del mismo.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

- 40 Una composición de cemento óseo según la presente invención comprende partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 0,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 7,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno, y un componente de formación de base que comprende un polímero de (met)acrilato y un monómero de (met)acrilato, en la que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 50% en masa basándose en la masa total de la composición.

- 45 En la composición de cemento óseo según la presente invención, la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio pueden ser preferiblemente de 1,5 a 7,0 μm y de 0,5 a 5,0 m^2/g , respectivamente.

En la composición de cemento óseo según la presente invención, las partículas de dióxido de titanio pueden tener preferiblemente las siguientes características:

(1) las partículas son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo;

(2) las partículas son esféricas;

(3) las partículas son las sometidas a un tratamiento de lavado con ácido; y

5 (4) las partículas son las producidas mediante el paso a través de las etapas de someter una suspensión de ácido titánico a un tratamiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo gránulos secados, y someter los gránulos secados a un tratamiento de calcinación.

En la composición de cemento óseo según la presente invención, el contenido del polímero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base puede ser preferiblemente del 30 al 80% en masa basándose en la masa total del componente de formación de base.

10 La composición de cemento óseo según la presente invención puede comprender preferiblemente un iniciador de la polimerización.

La composición de cemento óseo según la presente invención puede endurecerse preferiblemente polimerizando el monómero de (met)acrilato *in vivo*.

15 Un kit de composición de cemento óseo según la presente invención comprende un componente del kit que contiene monómero que contiene al menos un monómero de (met)acrilato entre partículas de dióxido de titanio, un polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y un iniciador de la polimerización, y un componente del kit que contiene iniciador de la polimerización que contiene al menos el iniciador de la polimerización.

20 En el kit de composición de cemento óseo según la presente invención, el componente del kit que contiene iniciador de la polimerización puede contener preferiblemente las partículas de dióxido de titanio y polímero de (met)acrilato junto con el iniciador de la polimerización.

25 Un material formado de cemento óseo según la presente invención comprende partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 0,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 7,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno, y un componente de base que comprende un polímero de (met)acrilato, en el que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 50% en masa.

En el material formado de cemento óseo según la presente invención, la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio pueden ser preferiblemente de 1,5 a 7,0 μm y de 0,5 a 5,0 m^2/g , respectivamente.

30 En el material formado de cemento óseo según la presente invención, las partículas de dióxido de titanio pueden tener preferiblemente las siguientes características:

(1) las partículas son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo;

(2) las partículas son esféricas;

(3) las partículas son las sometidas a un tratamiento de lavado con ácido; y

35 (4) las partículas son las producidas mediante el paso a través de las etapas de someter una suspensión de ácido titánico a un tratamiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo gránulos secados, y someter los gránulos secados a un tratamiento de calcinación.

El material formado de cemento óseo según la presente invención puede tener preferiblemente una resistencia a la flexión de al menos 70 MPa tal como se mide según el método de medición ISO 5833 recomendado por las normas ISO.

40 El material formado de cemento óseo según la presente invención puede usarse como hueso artificial.

45 Un método de producción de un material formado de cemento óseo según la presente invención comprende el paso a través de una etapa de polimerización de polimerizar un monómero de (met)acrilato con un iniciador de la polimerización en presencia de partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 0,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 7,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno y un polímero de (met)acrilato, obteniendo de ese modo un material formado de cemento óseo que contiene las partículas de dióxido de titanio y un componente de base que comprende el polímero de (met)acrilato, en el que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 50% en masa basándose en la masa total del material formado.

50 En el método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención, el iniciador de la

polimerización puede ser preferiblemente peróxido de benzoílo.

En el método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención, puede usarse preferiblemente un acelerador de la polimerización en la etapa de polimerización.

5 En el método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención, la cantidad del polímero de (met)acrilato usado en la etapa de polimerización puede ser preferiblemente del 30 al 80% en masa basándose en la masa total de la cantidad del polímero de (met)acrilato usado y la cantidad del monómero de (met)acrilato usado en la etapa de polimerización.

En el método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención, el material formado puede formarse preferiblemente en la etapa de polimerización.

10 EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCIÓN

15 Según la composición de cemento óseo de la presente invención, están contenidas partículas de dióxido de titanio en la misma, de modo que se manifiesta la capacidad de formación de apatita en el entorno de un fluido corporal que presentan las propias partículas de dióxido de titanio, y se muestra una buena resistencia a la flexión según aplicaciones de uso en puntos del tamaño, la forma y el contenido de las partículas de dióxido de titanio. Por tanto, en un material endurecido formado polimerizando y endureciendo el monómero de (met)acrilato, puede lograrse la alta resistencia mecánica requerida en la práctica junto con la bioactividad.

20 Según el kit de composición de cemento óseo de la presente invención, puede obtenerse una composición de cemento óseo sometiendo los componentes del kit a un tratamiento de mezclado sencillo, de modo que puede producirse fácilmente un material endurecido o material formado por la composición de cemento óseo. Además, el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización se proporcionan como componentes del kit separados, de modo que puede impedirse que el monómero de (met)acrilato se polimerice en un estado almacenado o enviado antes de su aplicación.

25 Según el material formado de cemento óseo de la presente invención, están contenidas partículas de dióxido de titanio en el mismo, de modo que se manifiesta la capacidad de formación de apatita en el entorno de un fluido corporal que presentan las propias partículas de dióxido de titanio, y se muestra una buena resistencia a la flexión según aplicaciones de uso en puntos del tamaño, la forma y el contenido de las partículas de dióxido de titanio. Por tanto, de ese modo puede lograrse la alta resistencia mecánica requerida en la práctica junto con la bioactividad.

30 Según el método de producción del material formado de cemento óseo de la presente invención, se realiza una reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato para formar el componente de base en el material formado de cemento óseo que va a formarse en presencia de las partículas de dióxido de titanio específicas junto con el polímero de (met)acrilato, mediante lo cual el material formado que comprende el material endurecido resultante contendrá las partículas de dióxido de titanio específicas en la proporción específica. Por tanto, puede obtenerse fácilmente el material formado de cemento óseo que tiene la alta resistencia mecánica junto con la bioactividad.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra esquemáticamente los resultados del ejemplo 12 y el ejemplo comparativo 4.

Modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se describirá a continuación en el presente documento en detalle.

<Composición de cemento óseo>

40 La composición de cemento óseo según la presente invención contiene, como componentes esenciales, partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 0,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 7,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno, y un componente de formación de base que comprende un polímero de (met)acrilato y un monómero de (met)acrilato, y el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 50% en masa, más preferiblemente del 5 al 30% en masa basándose en la masa total de la composición.

50 La composición de cemento óseo según la presente invención es tal que el monómero de (met)acrilato que es un monómero polimerizable del componente de formación de base se polimeriza, mediante lo cual la viscosidad de la composición aumenta gradualmente, y la composición se vuelve pastosa y finalmente se endurece formando un material endurecido.

(Partículas de dióxido de titanio)

Las partículas de dióxido de titanio que son un componente esencial de la composición de cemento óseo según la

presente invención tienen la mediana del diámetro específica y el área de superficie específica BET y no tienen una estructura porosa en la superficie de las mismas cuando se observan a través de un microscopio electrónico. Por tanto, las partículas son partículas que tienen una estructura densa cuya área de superficie específica BET es relativamente pequeña. Las partículas de dióxido de titanio constituyen una carga.

5 Se requiere que las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención tengan una mediana del diámetro de 0,5 o más y 7,0 μm o menos tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser. La mediana del diámetro es preferiblemente de 1,5 a 7,0 μm , más preferiblemente de 2,0 a 7,0 μm , de manera particularmente preferible de 2,0 a 6,5 μm .

10 En el presente documento, por ejemplo, puede usarse específicamente un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "LA-950" (fabricado por HORIBA, Ltd.) como "analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser".

15 Si la mediana del diámetro de las partículas de dióxido de titanio es demasiado pequeña, no se logra la resistencia mecánica suficiente (por ejemplo, resistencia a la flexión) requerida en la práctica de un material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)-acrilato.

20 Si la mediana del diámetro de las partículas de dióxido de titanio es demasiado grande por otro lado, la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la flexión) del material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato se vuelve demasiado grande, de modo que es fácil que se produzcan problemas tales como una fractura provocada por una gran diferencia en la resistencia mecánica entre este material endurecido y un hueso de un sitio en el que va a aplicarse.

También se requiere que las partículas de dióxido de titanio tengan un área de superficie específica BET de 0,5 m^2/g o más y 7,0 m^2/g o menos tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno. El área de superficie específica BET es preferiblemente de 0,5 a 5,0 m^2/g , más preferiblemente de 0,5 a 4,0 m^2/g , de manera particularmente preferible de 0,5 a 3,0 m^2/g .

25 En el presente documento, por ejemplo, puede usarse un instrumento de medición del área de superficie específica BET "MONOSORB" (fabricado por YUASA-IONICS Inc.) en la medición del área de superficie específica BET mediante el método de adsorción de nitrógeno.

30 Si el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio es demasiado pequeña, la mediana del diámetro de las mismas se vuelve grande. Como resultado, la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la flexión) del material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato se vuelve demasiado grande, de modo que es fácil que se produzcan problemas tales como una fractura provocada por una gran diferencia en la resistencia mecánica entre este material endurecido y un hueso de un sitio en el que va a aplicarse.

35 Si el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio es demasiado grande por otro lado, no se logra la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la flexión) requerida en la práctica del material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato, lo que puede atribuirse al hecho de que la mediana del diámetro del dióxido de titanio se vuelve demasiado pequeña o las partículas de dióxido de titanio pasan a estar en un estado agregado o estado poroso.

40 Las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención son preferiblemente las que tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 5,0 m^2/g , más preferiblemente las que tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 4,0 m^2/g , todavía más preferiblemente las que tienen una mediana del diámetro de 2,0 a 7,0 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 4,0 m^2/g , de manera particularmente preferible las que tienen una mediana del diámetro de 2,0 a 6,5 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 3,0 m^2/g .

45 En el presente documento, cuando las partículas de dióxido de titanio en la composición de cemento óseo según la presente invención tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 5,0 m^2/g , puede lograrse más indudablemente la resistencia mecánica suficiente (por ejemplo, resistencia a la flexión) requerida en la práctica del material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato, específicamente, una resistencia tal que la resistencia a la flexión medida según el método de medición basado en la norma ISO 5833 es de al menos 60 MPa. Además, cuando las partículas de dióxido de titanio tienen una mediana del diámetro de 2,0 a 6,5 μm y un área de superficie específica BET de 0,5 a 3,0 m^2/g en particular, todavía puede proporcionarse una resistencia mecánica superior (por ejemplo, resistencia a la flexión), específicamente, una resistencia tal que la resistencia a la flexión medida según el método de medición basado en la norma ISO 5833 es de al menos 70 MPa, al material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato.

55 Como partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención,

5 pueden usarse aquéllas cuya forma de partícula es granular o indeterminada, que se obtienen mediante un procedimiento de producción industrial habitual, o las que tienen diversas formas de partícula conocidas por el público, tales como formas de lámina, escama, aguja, varilla, fibra y columna. Sin embargo, se prefieren las que tienen una forma de partícula granular, y los ejemplos específicos preferibles de la forma granular incluyen formas esféricas tales como esfera verdadera y semiesfera.

10 La conformación de las partículas de dióxido de titanio se realiza para dar una forma esférica, mediante lo cual se confiere una alta fluidez a tales partículas, y en consecuencia se confieren una capacidad de dispersión uniforme en la composición y una buena capacidad de llenado a las mismas. Como resultado, las partículas de dióxido de titanio se dispersan con una alta uniformidad en el material endurecido y el material formado, formado a partir de esta composición, de modo que se espera que se impida que las partículas de dióxido de titanio se separen del material endurecido y del material formado.

Además, en la composición de cemento óseo según la presente invención, todas las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición tienen preferiblemente la misma forma.

15 Además, las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención pueden tener cualquier estructura cristalina de tipo rutilo, tipo anatasa y tipo brookita y pueden ser amorfas. Sin embargo, se prefieren partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo porque se logra una capacidad de formación de apatita (bioactividad) superior.

20 Además, las partículas de dióxido de titanio tienen preferiblemente hidrofiliidad en las superficies de las mismas dentro de límites que no alteran la afinidad por el polímero de (met)acrilato porque se logra una capacidad de formación de apatita (bioactividad) todavía superior.

Los ejemplos de un método para conferir una hidrofiliidad todavía superior a las superficies de las partículas de dióxido de titanio incluyen un tratamiento de lavado con ácido que se describirá posteriormente.

25 Además, las partículas de dióxido de titanio contienen preferiblemente pocas impurezas desde los puntos de vista de la seguridad en un organismo vivo, al que se aplica la composición, y la prevención de que una prótesis se vea afectada de manera adversa. Específicamente, la pureza del dióxido de titanio es preferiblemente de al menos el 99% en masa, más preferiblemente al menos el 99,5% en masa. Por otro lado, las partículas de dióxido de titanio puede someterse a un tratamiento de recubrimiento con una pequeña cantidad de una sustancia orgánica tal como un agente de acoplamiento de silano o una sustancia inorgánica tal como sílice o alúmina dentro de límites que no alteran la bioactividad y resistencia mecánica en la composición antes de su uso desde el punto de vista de la afinidad por el polímero de (met)acrilato.

30 Las partículas de dióxido de titanio que tienen una estructura de este tipo pueden producirse según un método habitual. Sin embargo, las partículas se producen lo más preferiblemente según el siguiente método.

35 Los ejemplos específicos de un método óptimo para producir las partículas de dióxido de titanio usadas en la composición de cemento óseo según la presente invención incluyen un método de obtención de partículas de dióxido de titanio mediante el paso a través de las etapas de usar, por ejemplo, ácido titánico como material de partida, someter una suspensión de ácido titánico como material de partida a un tratamiento de secado por pulverización tras someterse a un tratamiento de trituración en húmedo, según sea necesario, obtener de ese modo gránulos secados y someter los gránulos secados a un tratamiento de calcinación.

40 Según este método, la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio resultantes pueden ajustarse de manera sencilla a los intervalos deseados respectivos.

Como ácido titánico como material de partida de las partículas de dióxido de titanio, pueden usarse específicamente ácido ortotitánico y ácido metatitánico.

45 En el presente documento, el ácido ortotitánico es un compuesto obtenido neutralizando una disolución acuosa de un compuesto de titanio tal como tetracloruro de titanio o sulfato de titanilo con un álcali en presencia de una simiente según sea necesario, también denominado "hidróxido de titanio" y representado por la fórmula racional de "Ti(OH)₄" o "TiO₂·2H₂O". Puesto que este ácido ortotitánico es amorfo, se produce dislocación cristalina incluso a una baja temperatura de calentamiento (temperatura de calcinación) en el tratamiento de calcinación de tal manera que las partículas de dióxido de titanio resultantes tienen una estructura cristalina de tipo rutilo. Por tanto, este ácido se usa preferiblemente como material de partida.

50 El ácido metatitánico es un compuesto obtenido hidrolizando térmicamente un compuesto de titanio tal como sulfato de titanilo en una disolución acuosa del mismo en presencia de una simiente según sea necesario, representado por una fórmula racional de "TiO(OH)₂" o "TiO₂·H₂O" y que tiene una estructura cristalina de tipo anatasa.

Este ácido titánico como material de partida se suspende en un disolvente tal como, por ejemplo, agua, preparando de ese modo una suspensión.

A continuación, se describirán ahora en detalle el tratamiento de trituración en húmedo, el tratamiento de secado por pulverización y el tratamiento de calcinación a los que se somete la suspensión de ácido titánico resultante.

(1) Tratamiento de trituración en húmedo

5 En este tratamiento de trituración en húmedo, la suspensión de ácido titánico como material de partida se somete a un tratamiento de trituración, triturando de ese modo ácido titánico en la suspensión para obtener una dispersión de ácido titánico triturado en un estado en el que este ácido titánico triturado se ha dispersado en un disolvente.

10 Este tratamiento de trituración en húmedo es un tratamiento preferible porque se dispersa el ácido titánico en la suspensión, mediante lo cual la mediana del diámetro de partículas de dióxido de titanio obtenida mediante el paso a través del tratamiento de secado por pulverización y del tratamiento de calcinación de etapas posteriores puede ajustarse de modo que se vuelva pequeña.

15 Como sistema de trituración en este tratamiento de trituración en húmedo, puede usarse un sistema en el que se hace que la suspensión pase a través de un intersticio de una muela circular giratoria mediante, por ejemplo, un molino coloidal para aplicar fuerza de fricción y fuerza de cizalladura a la suspensión para realizar la trituración, o un sistema en el que se llena un cilindro con la suspensión, dentro del cual se ha insertado un agitador, junto con un medio esférico de perlas rígidas (por ejemplo, cerámica o vidrio duro) y se mezcla mediante, por ejemplo, un molino de bolas, molino Dyno o trituradora de arena para realizar la trituración mediante agitación a alta velocidad, impacto mecánico mediante vibración, cizalladura, fricción y similares. También puede usarse otro sistema de trituración mediante un dispositivo de tipo emulsionador a presión, agitación a alta velocidad dispositivo o similar.

20 Se mezcla preferiblemente una simiente de aceleración de la dislocación de rutilo en la suspensión de ácido titánico o la dispersión de ácido titánico triturado obtenida mediante el tratamiento de trituración en húmedo.

Cuando se mezcla la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo tal como se describió anteriormente, es fácil que se produzca dislocación cristalina en el tratamiento de calcinación provocando que las partículas de dióxido de titanio resultantes tengan una estructura cristalina de tipo rutilo.

25 En el presente documento, "la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo" es un núcleo cristalino diminuto que tiene una estructura cristalina de tipo rutilo y sirve para acelerar la dislocación de rutilo de ácido titánico.

Como simiente de aceleración de la dislocación de rutilo, puede usarse específicamente, por ejemplo, una simiente añadida tras la hidrólisis de sulfato de titanilo que es un material de partida en un método para producir un pigmento blanco de dióxido de titanio de tipo rutilo mediante un procedimiento con sulfato conocido por el público hasta ahora.

30 La cantidad de la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo mezclada puede ajustarse adecuadamente. Sin embargo, la cantidad es preferiblemente tal que la razón en masa (masa de dióxido de titanio en ácido titánico/masa de dióxido de titanio en la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo) con respecto al dióxido de titanio presente en la suspensión de ácido titánico o la dispersión de ácido titánico triturado, se encuentra dentro del intervalo de 90/10 a 99/1 debido a que puede provocarse suficientemente la dislocación de rutilo.

35 Por ejemplo, puede usarse un dispositivo de mezclado habitual tal como una máquina de agitación y mezclado o mezcladora en el método para mezclar la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo. El mezclado de esta simiente de aceleración de la dislocación de rutilo puede realizarse antes o después del tratamiento de trituración en húmedo, o tras realizar el tratamiento de trituración en húmedo, es decir, al mismo tiempo que el tratamiento de trituración en húmedo.

(2) Tratamiento de secado por pulverización

40 En este tratamiento de secado por pulverización, se usa un dispositivo de secado por pulverización para atomizar y eyectar la suspensión de ácido titánico o la dispersión de ácido titánico triturado obtenida mediante el tratamiento de trituración en húmedo realizado según sea necesario como gotitas de neblina finas desde una boquilla del dispositivo de secado por pulverización en aire caliente para secarlas, obteniendo de ese modo gránulos secos cuya forma de partícula es esférica.

45 Puede usarse una máquina de secado por pulverización habitual tal como una secadora por pulverización habitual como dispositivo de secado por pulverización, y puede seleccionarse adecuadamente un sistema de pulverización de, por ejemplo, un sistema de disco, un sistema de boquilla de presión, un sistema de boquilla de dos fluidos y un sistema de boquilla de cuatro fluidos según las propiedades de la suspensión de ácido titánico o dispersión de ácido titánico triturado, la capacidad de la máquina de secado por pulverización, etc.

50 Las condiciones de secado (temperatura de secado por pulverización) de las gotitas de neblina son preferiblemente de 150 a 250°C en la temperatura del aire de entrada y de 60 a 120°C en la temperatura del aire de salida.

En un tratamiento de secado por pulverización de este tipo, la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de los gránulos secos resultantes pueden controlarse, por ejemplo, ajustando la concentración de dióxido de titanio en la suspensión de ácido titánico o dispersión de ácido titánico triturado, ajustando la velocidad de

rotación del disco cuando se selecciona el sistema de disco como sistema de pulverización de la máquina de secado por pulverización, o ajustando la presión de pulverización cuando se selecciona el sistema de boquilla de presión, sistema de boquilla de dos fluidos o sistema de boquilla de cuatro fluidos como sistema de pulverización de la máquina de secado por pulverización, controlando de ese modo el tamaño de las gotitas pulverizadas.

- 5 Además, los gránulos secos resultantes pueden proporcionarse como partículas que tienen la misma forma esférica dependiendo del tratamiento de secado por pulverización.

(3) Tratamiento de calcinación

10 En este tratamiento de calcinación, los gránulos secos obtenidos mediante el tratamiento de secado por pulverización se someten a un tratamiento de calcinación en condiciones de temperatura superior (específicamente, superior a 250°C) a la temperatura de secado por pulverización en el tratamiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo partículas calcinadas compuestas por dióxido de titanio.

Según este tratamiento de calcinación, la estructura cristalina y dureza de las partículas calcinadas resultantes pueden ajustarse junto con la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas calcinadas.

15 Con respecto a las condiciones de calcinación del tratamiento de calcinación, la temperatura de calcinación es preferiblemente de 500 a 1.200°C, más preferiblemente de 700 a 1.000°C, de manera particularmente preferible de 800 a 950°C.

20 Si la temperatura de calcinación es inferior a 500°C, existe la posibilidad de que la dislocación cristalina realizada con el fin de que las partículas de óxido de titanio resultantes tengan una estructura cristalina de tipo rutilo avance con dificultad. Si la temperatura de calcinación supera 1.200°C por otro lado, la dureza de las partículas resultantes de dióxido de titanio se vuelve alta, de modo que existe la posibilidad de que pueda producirse abrasión por las partículas de dióxido de titanio sobre un hueso o una prótesis en un sitio de aplicación de la composición.

25 El tiempo de calcinación puede ajustarse adecuadamente. Sin embargo, el tiempo se ajusta específicamente a de 30 minutos a 10 horas, mediante lo cual puede lograrse un efecto suficiente mediante la calcinación, específicamente, un efecto de aceleración de la dislocación de fases para dar un tipo rutilo, sobre las partículas calcinadas formadas.

No se impone ninguna limitación particular sobre la atmósfera de calcinación. Sin embargo, se prefiere una atmósfera en la que esté presente oxígeno, tal como el aire, desde el punto de vista económico.

30 Además, el tratamiento de calcinación puede ser tal que se realiza un primer tratamiento de calcinación a una temperatura de calcinación de 500 a 800°C, y entonces se realiza un segundo tratamiento de calcinación a una temperatura de calcinación de 800 a 1.200°C con el propósito de aplicar uniformemente una carga de calcinación.

35 Las partículas calcinadas formadas mediante el paso a través del tratamiento de trituración en húmedo, tratamiento de secado por pulverización y tratamiento de calcinación de este manera pueden usarse como componente de la composición de cemento óseo según la presente invención, es decir, las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención, tal como están. Sin embargo, las partículas calcinadas obtenidas mediante el tratamiento de calcinación se someten preferiblemente a un tratamiento de lavado con ácido, según sea necesario, para el fin de conferir una hidrofiliidad todavía superior a las superficies de las partículas para lograr una capacidad de formación de apatita (bioactividad) todavía superior.

(4) Tratamiento de lavado con ácido

40 El tratamiento de lavado con ácido puede realizarse, por ejemplo, preparando una suspensión de las partículas calcinadas, mezclando esta suspensión con un ácido y agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente o con calentamiento. Las partículas de dióxido de titanio pueden obtenerse mediante el paso a través de un tratamiento de separación sólido-líquido, un tratamiento de lavado y un tratamiento de secado, y un tratamiento de agrietamiento realizado según sea necesario tras este tratamiento de lavado con ácido.

45 Ejemplos de ácidos utilizables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fluorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico y ácido oxálico. La concentración del ácido en la mezcla de la suspensión y del ácido es, por ejemplo, de 0,01 a 10 mol/l.

Cuando el tratamiento de lavado con ácido se realiza con calentamiento, el calentamiento se realiza preferiblemente en condiciones en las que la temperatura de la mezcla de la suspensión y del ácido se controla a de 30 a 105°C.

50 Este tratamiento de lavado con ácido es un tratamiento realizado para conferir una hidrofiliidad todavía superior a las superficies de las partículas de dióxido de titanio según sea necesario y también puede aplicarse a partículas de dióxido de titanio producidas mediante cualquier otro procedimiento además de las partículas calcinadas.

En el transcurso de la producción de las partículas de dióxido de titanio, según sea necesario, las partículas calcinadas pueden someterse a otras etapas distintas de un tratamiento de lavado con ácido, tal como un

tratamiento de trituración en seco usando, por ejemplo, una trituradora centrífuga o un tratamiento de trituración en húmedo usando, por ejemplo, un molino de bolas, molino Dyno o trituradora de arena con el propósito de desflocular (agrietar) los agregados contenidos en las partículas calcinadas obtenidas mediante el tratamiento de calcinación, un tratamiento de clasificación en húmedo mediante, por ejemplo, un método estacionario con el propósito de seleccionar las partículas que tienen una mediana del diámetro deseada, y el mezclado entre sí de las partículas de dióxido de titanio con una mediana del diámetro y/o área de superficie específica BET diferentes.

Se requiere que el contenido de las partículas de dióxido de titanio que constituyen la composición de cemento óseo según la presente invención sea del 5% en masa o más y del 50% en masa o menos basándose en la masa total de la composición. El contenido es preferiblemente del 5 al 40% en masa, más preferiblemente del 5 al 30% en masa, todavía más preferiblemente del 10 al 30% en masa, aún todavía más preferiblemente del 10 al 25% en masa, de manera particularmente preferible del 15 al 20% en masa.

Si el contenido de las partículas de dióxido de titanio es demasiado bajo, no puede lograrse una bioactividad suficiente.

Si el contenido de las partículas de dióxido de titanio es demasiado alto por otro lado, no puede lograrse la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la flexión) requerida en la práctica del material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato.

En el presente documento, el contenido de las partículas de dióxido de titanio en relación con el polímero de (met)acrilato, es decir, la proporción del contenido de las partículas de dióxido de titanio con respecto a la cantidad de composición total (contenido total) de las partículas de dióxido de titanio y del polímero de (met)acrilato, es preferiblemente del 6 al 77% en masa, más preferiblemente del 6 al 46% en masa, todavía más preferiblemente del 13 al 46% en masa, aún todavía más preferiblemente del 13 al 38% en masa, de manera particularmente preferible del 20 al 29% en masa.

(Polímero de (met)acrilato)

El polímero de (met)acrilato que es un componente esencial de la composición de cemento óseo según la presente invención es el que constituye un componente de formación de base junto con un monómero de (met)acrilato que se describirá posteriormente.

El polímero de (met)acrilato se obtiene polimerizando monómero de (met)acrilato como monómero polimerizable. Los ejemplos específicos del mismo incluyen (A) poli(metacrilatos de alquilo) tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(metacrilato de etilo) (PEMA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) que son polímeros de monómeros de metacrilato de alquilo tales como metacrilato de metilo (MMA), metacrilato de etilo (EMA) y metacrilato de butilo, (B) copolímeros obtenidos copolimerizando metacrilato de metilo con al menos un monómero seleccionado del grupo que consiste en estireno, metacrilato de etilo y acrilato de metilo, y (C) polímeros de monómeros de dimetacrilato tales como bisfenol A-dimetacrilato de diglicidilo (Bis-GMA), 2,2-bis[4-(3-metacriloxi-2-hidroxipropoxi)-fenil]propano, 2,2-bis(4-metacriloxietoxifenil)-propano (Bis-MEPP), dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), dimetacrilato de dietilenglicol (DEGDMA) y dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA).

El polímero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base de la composición de cemento óseo según la presente invención es preferiblemente el obtenido polimerizando el mismo monómero polimerizable que el monómero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base. Específicamente, se prefiere poli(metacrilato de metilo) (PMMA) o un copolímero obtenido usando metacrilato de metilo como monómero polimerizable a partir de la relación con el monómero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base, y se prefiere particularmente poli(metacrilato de metilo) (PMMA) o un copolímero de metacrilato de metilo-estireno.

Como polímero de (met)acrilato, se usa preferiblemente un polímero en polvo que tiene un peso molecular promedio en peso de preferiblemente al menos 100.000, más preferiblemente de 130.000 a 170.000.

En el polímero en polvo de (met)acrilato, el diámetro de partícula (diámetro de partícula promedio) del mismo es preferiblemente de 10 a 60 μm , más preferiblemente de 20 a 60 μm , todavía más preferiblemente de 30 a 50 μm , de manera particularmente preferible de 35 a 45 μm .

En el presente documento, el diámetro de partícula promedio del polímero de (met)acrilato es una mediana del diámetro medida mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser. Como analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser, puede usarse específicamente, por ejemplo, un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "Microtrac" (fabricado por NIKKISO CO., LTD.).

El polímero en polvo de (met)acrilato tiene preferiblemente una forma de partícula esférica.

Cuando se realiza la conformación del polímero de (met)acrilato para dar una forma esférica, se confiere de ese modo una alta fluidez a un polímero de este tipo, y en consecuencia se confiere al mismo una capacidad de

dispersión uniforme en la composición.

El contenido del polímero de (met)acrilato es preferiblemente del 30 al 80% en masa, más preferiblemente del 50 al 75% en masa, todavía más preferiblemente del 53 al 72% en masa, de manera particularmente preferible del 59 al 72% en masa basándose en la masa total del componente de formación de base.

- 5 Si el contenido del polímero de (met)acrilato es demasiado bajo, el contenido del monómero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base se vuelve demasiado alto, de modo que existe la posibilidad de que se tarde mucho tiempo en obtener el material endurecido formado mediante la polimerización del monómero de (met)acrilato.

- 10 Si el contenido del polímero de (met)acrilato es demasiado alto por otro lado, existe la posibilidad de que pueda ser imposible contener otros componentes esenciales en las proporciones deseadas respectivas o contener componentes opcionales en las cantidades necesarias respectivas.

(Monómero de (met)acrilato)

- 15 El monómero de (met)acrilato que es un componente esencial de la composición de cemento óseo según la presente invención es el que constituye el componente de formación de base junto con el polímero de (met)acrilato descrito anteriormente. Este monómero de (met)acrilato que es un monómero polimerizable se polimeriza, mediante lo cual la composición de cemento óseo se endurece. Como resultado, se obtiene el material endurecido.

Los ejemplos específicos del monómero de (met)acrilato incluyen los mencionados como monómeros polimerizables para obtener el polímero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base, tal como los monómeros de metacrilato de alquilo y monómeros de dimetacrilato.

- 20 Los ejemplos específicos preferibles del monómero de (met)acrilato incluyen metacrilato de metilo (MMA).

El contenido del monómero de (met)acrilato es preferiblemente del 19 al 35% en masa, más preferiblemente del 25 al 35% en masa basándose en la masa total de la composición.

- 25 Además de las partículas de dióxido de titanio y del componente de formación de base que comprende el monómero de (met)acrilato y el polímero de (met)acrilato que son componentes esenciales, la composición de cemento óseo según la presente invención comprende preferiblemente un iniciador de la polimerización para el fin de provocar que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato comience y avance más rápidamente, y también comprende preferiblemente un acelerador de la polimerización junto con el iniciador de la polimerización con el propósito de provocar que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato avance más rápidamente.

- 30 Como iniciador de la polimerización, puede usarse, por ejemplo, peróxido de benzoilo, peróxido de terc-butilo, peróxido de lauroilo o azobisisobutironitrilo.

Entre estos, se usa preferiblemente peróxido de benzoilo porque puede provocarse que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato comience rápidamente, y esta reacción es fácil de sostener.

El contenido del iniciador de la polimerización es preferiblemente de 1,0 a 10 partes en masa, más preferiblemente de 3 a 8 partes en masa por 100 partes en masa del monómero de (met)acrilato.

- 35 Si el contenido del iniciador de la polimerización es demasiado bajo, existe la posibilidad de que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato avance con dificultad. Si el contenido del iniciador de la polimerización es demasiado alto por otro lado, es probable que el iniciador de la polimerización permanezca en el material endurecido de la composición de cemento óseo, que se forma polimerizando el monómero de (met)acrilato.

- 40 Como acelerador de la polimerización, puede usarse, por ejemplo, N,N-dimetil-p-toluidina o 2,4,6-tris-(dimetilaminometil)fenol.

Entre estos, se usa preferiblemente N,N-dimetil-p-toluidina porque puede provocarse que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato avance rápidamente.

El contenido del acelerador de la polimerización es preferiblemente de 0,1 a 5 partes en masa, más preferiblemente de 0,3 a 3 partes en masa por 100 partes en masa del monómero de (met)acrilato.

- 45 Si el contenido del acelerador de la polimerización es demasiado bajo, existe la posibilidad de que la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato avance con dificultad. Si el contenido del acelerador de la polimerización es demasiado alto por otro lado, es probable que el acelerador de la polimerización permanezca en el material endurecido de la composición de cemento óseo, que se forma polimerizando el monómero de (met)acrilato.

- 50 En la composición de cemento óseo según la presente invención, puede usarse cualquier otra sustancia orgánica distinta de dióxido de titanio, tal como, por ejemplo, fosfato de calcio (hidroxiapatita, trifosfato de calcio), sulfato de bario, óxido de silicio (sílice), óxido de aluminio (alúmina) u óxido de zirconio (zircona), como carga junto con las

partículas de dióxido de titanio que son un componente esencial de la composición de cemento óseo y tienen la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET específicas. En otras palabras, en la composición de cemento óseo según la presente invención, las partículas de dióxido de titanio pueden usarse, como carga, o bien individualmente o bien en combinación con una o más sustancias seleccionadas adecuadamente de otras sustancias inorgánicas distintas de dióxido de titanio.

Además, la composición de cemento óseo según la presente invención puede contener, por ejemplo, pigmentos, sustancias antibióticas, factores de crecimiento óseo y otros componentes opcionales permisibles farmacéuticamente además del iniciador de la polimerización, el acelerador de la polimerización y la carga.

La composición de cemento óseo de tal constitución tal como se describió anteriormente según la presente invención contiene las partículas de dióxido de titanio que tienen la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET específicas junto con el componente de formación de base que comprende el polímero de (met)acrilato y el monómero de (met)acrilato, en el contenido específico. Por tanto, se manifiesta la capacidad de formación de apatita en el entorno de un fluido corporal que presentan las propias partículas de dióxido de titanio, y se muestra una buena resistencia a la flexión según aplicaciones de uso en puntos del tamaño, la forma y el contenido de las partículas de dióxido de titanio, y de ese modo en el material endurecido formado polimerizando y endureciendo el monómero de (met)acrilato, puede lograrse la alta resistencia mecánica requerida en la práctica, específicamente, una resistencia tal que la resistencia a la flexión medida según el método de medición basado en la norma ISO 5833 es de al menos 60 MPa, junto con la bioactividad.

Por consiguiente, la composición de cemento óseo según la presente invención puede usarse a lo largo de un periodo de tiempo prolongado sin ningún problema.

Puesto que la composición de cemento óseo según la presente invención tiene una alta resistencia mecánica junto con una alta bioactividad, la composición puede usarse adecuadamente como material protésico para una parte defectuosa de un hueso, como adhesivo para fijar una prótesis metálica tal como una prótesis de articulación de cadera a sus huesos circundantes o como agente de fijación para prótesis y, además, también puede usarse como material de formación de hueso artificial para formar un hueso artificial.

Además, la composición de cemento óseo según la presente invención también puede aplicarse *in vivo*, es decir, puede endurecerse polimerizando el monómero de (met)acrilato *in vivo*. Específicamente, la composición de cemento óseo según la presente invención puede amasarse, introducirse en un organismo vivo mediante un método apropiado y aplicarse a un sitio de aplicación necesario tal como, por ejemplo, una parte defectuosa de un hueso, una parte de adhesión entre una prótesis y un hueso o una parte de fijación de una prótesis, usándola de ese modo como material protésico, agente adhesivo o de fijación.

En el presente documento, los ejemplos específicos de un caso en el que se aplica *in vitro* la composición de cemento óseo según la presente invención incluyen una aplicación como material de formación de hueso artificial, por ejemplo, incrustando, por ejemplo, un hueso artificial o cráneo artificial formado endureciendo la composición *in vitro* en un organismo vivo.

Una composición de cemento óseo de este tipo según la presente invención puede producirse mezclando las partículas de dióxido de titanio y del componente de formación de base que comprende el polímero de (met)acrilato y el monómero de (met)acrilato, que son componentes esenciales, y otros componentes opcionales. La composición también puede prepararse según sea necesario, por ejemplo, conteniendo los componentes individuales en elementos de almacenamiento separados de antemano para almacenarlos como un kit desde el punto de vista de la simplicidad y comodidad de su producción.

<Kit de composición de cemento óseo>

El kit de composición de cemento óseo según la presente invención es la composición de cemento óseo según la presente invención, que contiene un iniciador de la polimerización, y un kit de composición de cemento óseo para obtener de manera sencilla un material endurecido y un material formado de la composición de cemento óseo según la presente invención.

Este kit de composición de cemento óseo según la presente invención comprende un componente del kit que contiene monómero que contiene al menos un monómero de (met)acrilato entre partículas de dióxido de titanio, un polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y un iniciador de la polimerización, y un componente del kit que contiene iniciador de la polimerización que contiene al menos el iniciador de la polimerización.

Un kit de composición de cemento óseo de este tipo según la presente invención requiere sólo proporcionar el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización como componentes del kit separados desde el punto de vista de impedir que el monómero de (met)acrilato experimente una reacción de polimerización antes de su aplicación. Por ejemplo, los componentes individuales pueden proporcionarse como componentes del kit separados. Sin embargo, el kit se compone preferiblemente de dos componentes del kit de un componente del kit que contiene monómero y un componente del kit que contiene iniciador de la polimerización desde los puntos de vista de la comodidad del transporte del kit de composición de cemento óseo y la simplicidad de la operación de reacción de

polimerización.

5 En el kit de composición de cemento óseo compuesto por los dos componentes del kit del componente del kit que contiene monómero y del componente del kit que contiene iniciador de la polimerización, las partículas de dióxido de titanio, polímero de (met)acrilato e iniciador de la polimerización entre los componentes esenciales son generalmente sólidos, y el monómero de (met)acrilato es generalmente líquido, de modo que es preferible que sólo el monómero de (met)acrilato esté contenido en el componente del kit que contiene monómero, y el polímero de (met)acrilato y las partículas de dióxido de titanio están contenidos en el componente del kit que contiene iniciador de la polimerización junto con el iniciador de la polimerización.

10 Cuando un acelerador de la polimerización y/u otra carga distinta de las partículas de dióxido de titanio, específicamente, otra sustancia inorgánica (a continuación en el presente documento también denominada "sustancia inorgánica de formación de carga") distinta de dióxido de titanio están contenidos junto con las partículas de dióxido de titanio, polímero de (met)acrilato, monómero de (met)acrilato e iniciador de la polimerización en el kit de composición de cemento óseo según la presente invención, este acelerador de la polimerización y/o sustancia inorgánica de formación de carga pueden proporcionarse como componentes del kit separados del componente del kit que contiene monómero y del componente del kit que contiene iniciador de la polimerización. Sin embargo, estos componentes están contenidos preferiblemente en uno cualquiera de estos dos componentes del kit desde los puntos de vista de la comodidad del transporte del kit y la simplicidad de la operación de reacción de polimerización.

20 Específicamente, el acelerador de la polimerización está generalmente en estado líquido y no tiene reactividad con el monómero de (met)acrilato, de modo que el acelerador está contenido preferiblemente en el componente del kit que contiene monómero de los dos componentes del kit. Por otro lado, la sustancia inorgánica de formación de carga está generalmente en estado sólido, de modo que la sustancia inorgánica está contenida preferiblemente en el componente del kit que contiene iniciador de la polimerización de los dos componentes del kit.

25 Como elementos de almacenamiento para almacenar los componentes del kit del kit de composición de cemento óseo, puede usarse cualquier elemento siempre que puedan almacenar y transportar los respectivos componentes del kit. Por ejemplo, pueden seleccionarse adecuadamente para su uso recipientes de vidrio, metal o plástico, o elementos de envasado hechos de, por ejemplo, papel o plástico.

30 Según un kit de composición de cemento óseo de este tipo de la presente invención, puede obtenerse una composición de cemento óseo sometiendo los componentes del kit a un tratamiento de mezclado sencillo, de modo que pueda producirse fácilmente un material endurecido o material formado de la composición de cemento óseo. Además, el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización se proporcionan como componentes del kit separados, de modo que puede impedirse que el monómero de (met)acrilato se polimerice en un estado almacenado o enviado antes de su aplicación.

35 Cuando el kit de composición de cemento óseo según la presente invención se compone de los dos componentes del kit del componente del kit que contiene monómero y del componente del kit que contiene iniciador de la polimerización, el número total de componentes del kit es pequeño, de modo que la comodidad del transporte del kit de composición de cemento óseo y la simplicidad de la operación de reacción de polimerización son excelentes.

<Material formado de cemento óseo>

40 El material formado de cemento óseo según la presente invención comprende, como componentes esenciales, partículas de dióxido de titanio que tienen la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET específicas, y un componente de base que comprende un polímero de (met)acrilato, en el que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 50% en masa, preferiblemente del 5 al 30% en masa basándose en la masa total del material formado. El material formado se compone de un material endurecido de la composición de cemento óseo según la presente invención.

45 Más específicamente, el material formado de cemento óseo según la presente invención se compone de un material endurecido formado usando la composición de cemento óseo según la presente invención como material y polimerizando el monómero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base en la composición de cemento óseo. El componente de base del material formado de cemento óseo comprende el polímero de (met)acrilato que es un componente de formación de base de la composición de cemento óseo según la presente invención como material, y un polímero formado polimerizando el monómero de (met)acrilato que es un componente de formación de base asimismo.

55 En el material formado de cemento óseo según la presente invención, se requiere que el contenido de las partículas de dióxido de titanio sea del 5% en masa o más y del 50% en masa o menos basándose en la masa total del material formado como la composición de cemento óseo según la presente invención que es un material. El contenido es preferiblemente del 5 al 40% en masa, más preferiblemente del 5 al 30% en masa, todavía más preferiblemente del 10 al 30% en masa, aún todavía más preferiblemente del 10 al 25% en masa, de manera particularmente preferible del 15 al 20% en masa.

Si el contenido de las partículas de dióxido de titanio es demasiado bajo, no puede lograrse la suficiente

bioactividad.

Si el contenido de las partículas de dióxido de titanio es demasiado alto por otro lado, no puede lograrse la resistencia mecánica (por ejemplo, resistencia a la flexión) requerida en la práctica.

5 En el material formado de cemento óseo según la presente invención, la resistencia a la flexión medida según el método de medición basado en la norma ISO, específicamente, ISO 5833 es de al menos 60 MPa, preferiblemente al menos 65 MPa, más preferiblemente al menos 70 MPa, de manera particularmente preferible al menos 75 MPa.

En el material formado de cemento óseo según la presente invención, el módulo de flexión medido según el método de medición basado en la norma ISO 5833 es de al menos 1.800 MPa, y la resistencia a la compresión promedio medida según el mismo método es de al menos 70 MPa.

10 Según un material formado de cemento óseo de este tipo de la presente invención, las partículas de dióxido de titanio específicas están contenidas en la proporción específica junto con el componente de base que comprende el polímero de (met)acrilato, de modo que se manifiesta la capacidad de formación de apatita en el entorno de un fluido corporal que presentan las propias partículas de dióxido de titanio, y se muestra una buena resistencia a la flexión según aplicaciones de uso en puntos del tamaño, la forma y el contenido de las partículas de dióxido de titanio, y de
15 ese modo puede lograrse la alta resistencia mecánica requerida en la práctica junto con la bioactividad.

Puesto que el material formado de cemento óseo según la presente invención tiene alta resistencia mecánica junto con la bioactividad, el material formado puede usarse adecuadamente como hueso artificial, y además, también puede usarse, por ejemplo, como material de hueso artificial para incrustarse en una parte defectuosa de un hueso.

<Método de producción del material formado de cemento óseo>

20 El método de producción de un material formado de cemento óseo según la presente invención comprende el paso a través de un etapa de polimerización de polimerización de un monómero de (met)acrilato con un iniciador de la polimerización en presencia de partículas de dióxido de titanio que tienen la mediana del diámetro específica y el área de superficie específica BET y un polímero de (met)acrilato, obteniendo de ese modo un material formado de cemento óseo que contiene las partículas de dióxido de titanio y un componente de base que comprende el polímero de (met)acrilato.
25

En resumen, el método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención comprende usar la composición de cemento óseo según la presente invención como material y formar un material endurecido formado polimerizando el monómero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base en la composición de cemento óseo, obteniendo de ese modo el material formado de cemento óseo según la presente invención.
30

Específicamente, en la etapa de polimerización en este método de producción del material formado de cemento óseo según la presente invención, el monómero de (met)acrilato se añade a un recipiente cargado con las partículas de dióxido de titanio, el polímero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización, y se amasa el contenido para poner el monómero de (met)acrilato en contacto con el iniciador de la polimerización, provocando de ese modo que
35 avance una reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato para endurecer el monómero de (met)acrilato de modo que se forma un material endurecido como material formado de cemento óseo.

En esta etapa de polimerización, es preferible que el producto amasado de las partículas de dióxido de titanio, el polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización se ponga en un recipiente que tiene una conformación deseada y capacidad de liberación, y se endurezca y se forme en ese estado, formando de ese modo un material formado de modo que tenga una conformación que se adapta a la conformación del recipiente.
40

Específicamente, por ejemplo, se amasa una mezcla de las partículas de dióxido de titanio, el polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización en un recipiente cerrado que puede desgasificarse a vacío, y este producto amasado se pone en un recipiente que se adapta a la conformación de un material formado de cemento óseo que va a formarse y la capacidad de liberación antes de endurecerse, y se deja en reposo y se endurece en ese estado, formando de ese modo un material formado que tiene la conformación deseada, es decir, un material formado de cemento óseo.
45

En esta etapa de polimerización, las condiciones para formar el material formado varían según las clases respectivas y cantidades usadas de las partículas de dióxido de titanio, el polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y el iniciador de la polimerización, la conformación del material formado que va a formarse, y similares. Sin embargo, como condiciones de amasado, el tiempo de amasado es de 1 minuto, por ejemplo, en una atmósfera desgasificada, y como condiciones de reposo, el tiempo de reposo es de al menos 24 horas, por ejemplo, en un entorno de 30°C de temperatura.
50

Según un método de producción de este tipo del material formado de cemento óseo de la presente invención, la reacción de polimerización del monómero de (met)acrilato para formar el componente de base en el material
55

5 formado de cemento óseo que va a formarse se realiza en presencia de las partículas de dióxido de titanio específicas junto con el polímero de (met)acrilato, mediante lo cual el material formado que se compone del material endurecido resultante contendrá las partículas de dióxido de titanio específicas en la proporción específica, de modo que puede obtenerse fácilmente el material formado de cemento óseo que tiene la alta resistencia mecánica junto con la bioactividad.

Ejemplos

A continuación en el presente documento se describirán específicamente ejemplos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

10 Los métodos para las mediciones de las medianas del diámetro y las áreas de superficie específica BET de partículas de dióxido de titanio, las concentraciones de dióxido de titanio, y los diámetros de partícula promedio de polímeros de (met)acrilatos, que se realizaron en los siguientes ejemplos y ejemplos comparativos, son los siguientes.

(Método de medición de la mediana del diámetro de partículas de dióxido de titanio)

15 La mediana del diámetro se midió mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser, y la medición se realizó usando un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "LA-950" (fabricado por HORIBA, Ltd.) como analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser.

20 Más específicamente, se añadieron partículas de polvo, cuya mediana del diámetro iba a medirse, a 50 ml de un medio de dispersión compuesto por una disolución acuosa de hexametáfosfato de sodio que tenía una concentración del 0,2% en masa, y se agitó y se mezcló la mezcla resultante, preparando de ese modo una suspensión. Se vertió esta suspensión desde un orificio de entrada de muestra al interior del instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "LA-950" (fabricado por HORIBA, Ltd.) y se sometió a un tratamiento con ultrasonidos durante 3 minutos, y entonces se inició la medición.

(Método de medición del área de superficie específica BET de partículas de dióxido de titanio)

25 El área de superficie específica BET se midió mediante un método de adsorción de nitrógeno, y la medición se realizó usando un instrumento de medición del área de superficie específica BET "MONOSORB" (fabricado por YUASA-IONICS Inc.).

Este instrumento de medición del área de superficie específica BET "MONOSORB" (fabricado por YUASA-IONICS Inc.) es adecuado para la medición mediante el método de un único punto de BET.

30 (Método de medición de la concentración de dióxido de titanio)

Se midieron la concentración de dióxido de titanio, específicamente, las concentraciones de dióxido de titanio en una suspensión de ácido ortotitánico y una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo, tomando cada suspensión en un crisol para secarla y luego someterla a un tratamiento de calcinación en condiciones de 750°C de temperatura.

35 (Método de medición del diámetro de partícula promedio de polímero de (met)acrilato)

Como diámetro de partícula promedio, se midió una mediana del diámetro mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser, y se usó un instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "Microtrac" (fabricado por NIKKISO CO., LTD.) como analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser.

40 Más específicamente, se añadieron partículas de polvo, cuyo diámetro de partícula promedio iba a medirse, a 50 ml de un medio de dispersión compuesto por Tween 20 (monolaurato de polioxietileno (20)-sorbitano) que tenía una concentración del 0,2% en masa, y se agitó y se mezcló la mezcla resultante y luego se sometió a un tratamiento con ultrasonidos durante 1 minuto, preparando de ese modo una suspensión. Se vertió esta suspensión desde un orificio de entrada de muestra al interior del instrumento de medición de la distribución del tamaño de partícula "Microtrac" (fabricado por NIKKISO CO., LTD.) y se sometió a un tratamiento con ultrasonidos durante 3 minutos, y entonces se inició la medición.

[Ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio]

(Preparación de la suspensión de ácido titánico)

50 Tras neutralizarse una disolución acuosa de tetracloruro de titanio con amoníaco acuoso, se realizaron la filtración y el lavado con agua, obteniendo de ese modo ácido ortotitánico en un estado de torta húmeda. Después de eso, se cargaron el ácido ortotitánico resultante en el estado de torta húmeda y agua pura en una mezcladora y se agitaron y mezclaron suficientemente, obteniendo de ese modo una suspensión de ácido ortotitánico. Se midió la mediana del

diámetro de las partículas de ácido ortotitanico que constituyen esta suspensión de ácido ortotitanico y se encontró que era de 6,8 μm .

(Procedimiento de trituración en húmedo)

5 Se usó un molino Dyno "DYNO-MILL" (fabricado por SHINMARU ENTERPRISES CORPORATION) para cargar 480 ml de perlas de titanio (producto de Toyama Ceramics Co., Ltd.) que tenían un diámetro de partícula promedio de 0,6 mm en el interior (volumen: aproximadamente 600 ml) del cuerpo de este molino Dyno, y se alimentó la suspensión de ácido ortotitanico obtenida anteriormente en condiciones de una velocidad de flujo de 160 ml/min y se trató en el molino Dyno haciendo girar una pala del rotor prevista en el interior del cuerpo del molino, obteniendo de ese modo una suspensión de ácido ortotitanico (a continuación en el presente documento también denominada "la suspensión de ácido titanico sometida a tratamiento de trituración (a)").

10 La concentración de dióxido de titanio en esta suspensión de ácido titanico sometida a tratamiento de trituración (a) era del 9,15% en masa, y se midió la mediana del diámetro de partículas de ácido ortotitanico que constituyen esta suspensión de ácido titanico sometida a tratamiento de trituración (a) y se encontró que era de 1,7 μm .

(Procedimiento de secado por pulverización)

15 Se mezcló en primer lugar una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo que tenía una concentración de dióxido de titanio del 16,08% en masa con la suspensión de ácido titanico sometida a tratamiento de trituración (a) obtenida en el procedimiento de trituración en húmedo en una proporción tal que la razón en masa (masa de dióxido de titanio en ácido titanico/masa de dióxido de titanio en la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo) con respecto al dióxido de titanio presente en la suspensión de ácido titanico sometida a tratamiento de trituración (a) es de 95/5, y la concentración de dióxido de titanio en esta mezcla se ajustó al 1,5% en masa añadiendo agua pura a la misma, preparando de ese modo una suspensión mezclada. Tras agitarse y mezclarse la suspensión mezclada resultante por medio de una mezcladora doméstica, se eliminaron las partículas gruesas mediante un tamiz de 400 de malla, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización (a continuación en el presente documento también denominada "la suspensión (a) para tratamiento de secado por pulverización").

20 Entonces se usó una máquina de secado por pulverización "MDL-050C" (fabricada por Fujisaki Electric Co., Ltd.), y se alimentó la suspensión (a) para tratamiento de secado por pulverización a esta máquina de secado por pulverización mediante una bomba de rodillos para realizar un tratamiento de secado por pulverización en las condiciones de una velocidad de flujo de la bomba de rodillos de 30 ml/min (velocidad de flujo fija cuando se alimentó agua pura), una temperatura del aire de entrada de 200°C, una temperatura del aire de salida de 65 a 85°C y una velocidad de flujo de aire de 80 l/min. Se recogieron en una parte de recogida de polvo prevista en la máquina de secado por pulverización y que comprende un recipiente de vidrio y un filtro de bolsa, porciones grandes en mediana del diámetro y porciones pequeñas en mediana del diámetro de los gránulos secados obtenidos mediante este tratamiento de secado por pulverización en el recipiente de vidrio y el filtro de bolsa, respectivamente.

30 En el presente documento, las porciones recogidas en el recipiente de vidrio de la máquina de secado por pulverización se denominan "producto de ciclón", y las porciones recogidas en el filtro de bolsa se denominan "producto de bolsa" por otro lado.

(Procedimiento de calcinación)

40 Las partículas recogidas como producto de ciclón de los gránulos secados obtenidos en el procedimiento de secado por pulverización y que tenían una mediana del diámetro de 1,9 μm se pusieron en primer lugar en un crisol de calcinación para realizar un primer tratamiento de calcinación por medio de un horno eléctrico "SK-3035F" (fabricado por MOTOYAMA CO., LTD.) en condiciones de calcinación de una temperatura de calcinación de 650°C (velocidad de calentamiento: 10°C/min) y un tiempo de calcinación de 3 horas, y entonces se realizó el enfriamiento con aire. Después de eso, se sometió el producto calcinado enfriado con aire de los gránulos secados a un tratamiento de trituración en seco por medio de una trituradora centrífuga "ZM1" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 2 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 12.000 rpm.

45 Entonces se puso el producto intermedio calcinado sometido al tratamiento de trituración en seco en un crisol de calcinación para realizar un segundo tratamiento de calcinación por medio del horno eléctrico "SK-3035F" (fabricado por MOTOYAMA CO., LTD.) en condiciones de calcinación de una temperatura de calcinación de 950°C (velocidad de calentamiento: 10°C/min) y un tiempo de calcinación de 3 horas, y entonces se realizó el enfriamiento con aire. Después de eso, se sometieron las partículas calcinadas, que eran un producto calcinado enfriado con aire del producto calcinado intermedio, a un tratamiento de trituración en seco por medio de la trituradora centrífuga "ZM1" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 2 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 12.000 rpm, obteniendo de ese modo partículas calcinadas.

50 (Procedimiento de lavado con ácido)

Se añadieron las partículas calcinadas obtenidas en el procedimiento de calcinación a ácido clorhídrico 1 N y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente por medio de un motor de agitación, realizando de ese modo un tratamiento de lavado con ácido. Después de eso, se retiró el sobrenadante mediante decantación, se filtró el residuo y se lavó con agua pura por medio de un embudo Buchner para confirmar que la resistencia específica del filtrado es de al menos 10 kΩ·m. Entonces se sometió el residuo así tratado a un tratamiento de secado en condiciones de una temperatura de 110°C por medio de una máquina de secado de temperatura constante y a un tratamiento de trituración en seco por medio de la trituradora centrífuga "ZM1" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 2 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 12.000 rpm, obteniendo de ese modo partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio (A)").

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (A) resultantes y se encontró que eran de 2,3 μm y 2,02 m²/g, respectivamente.

A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando un difractómetro de rayos X de polvo "RINT 1200" (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (A) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través de un microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 2 de partículas de dióxido de titanio]

Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio (B)") de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitánico (suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración), cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido ortotitánico era del 8,03% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico y del procedimiento de trituración en húmedo en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, se preparó una disolución mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y la suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo para dar una concentración de dióxido de titanio del 4,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, se usó esta suspensión para tratamiento de secado por pulverización para obtener gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 3,4 μm y gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 3,6 μm como productos de ciclón separados, los gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 3,4 μm y los gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 3,6 μm se sometieron individualmente al tratamiento de calcinación en el procedimiento de calcinación, sometiéndolos de ese modo al tratamiento de trituración en seco para obtener dos clases de partículas calcinadas, se mezclaron las dos clases así obtenidas de partículas calcinadas y se añadieron a agua pura para obtener una suspensión, y se sometió un residuo recogido mediante un método de sedimentación espontánea tras filtrarse esta suspensión por medio de un tamiz que tenía una abertura de 10 μm en el procedimiento de lavado con ácido.

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (B) resultantes y se encontró que eran de 2,9 μm y 1,90 m²/g, respectivamente.

A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo "RINT 1200" (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (B) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 3 de partículas de dióxido de titanio]

Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio (C)") de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitánico, cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido era del 9,22% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, no se realizó el procedimiento de trituración en húmedo, se preparó una suspensión mezclada de la suspensión de ácido ortotitánico y la suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo para dar una concentración de dióxido de titanio del 7,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, y se obtuvieron gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 6,0 μm como producto de ciclón.

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (C) resultantes y se encontró que eran de 5,1 μm y 0,85 m²/g, respectivamente.

A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo "RINT 1200" (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (C) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 4 de partículas de dióxido de titanio]

5 Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (D)”) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 3 de partículas de dióxido de titanio excepto porque la velocidad de flujo de aire de las condiciones del tratamiento de secado por pulverización mediante la máquina de secado por pulverización en el procedimiento de secado por pulverización en el ejemplo de preparación 3 de partículas de dióxido de titanio se cambió a 40 l/min, y se obtuvieron gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 7,4 μm como producto de ciclón.

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (D) resultantes y se encontró que eran de 6,4 μm y 0,59 m^2/g , respectivamente.

10 A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo “RINT 1200” (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (D) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 5 de partículas de dióxido de titanio]

15 Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (E)”) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitánico (suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración), cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido ortotitánico era del 9,44% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico y del procedimiento de trituración en húmedo en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, se preparó una suspensión mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo que tenía una concentración de dióxido de titanio del 24,43% en masa para dar una concentración de dióxido de titanio del 4,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, se usó el producto de bolsa resultante en el procedimiento de calcinación, y se sometieron las partículas calcinadas obtenidas en el procedimiento de calcinación a un tratamiento en húmedo durante 24 horas por medio de un molino de pote y luego se sometieron al procedimiento de lavado con ácido.

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (E) resultantes y se encontró que eran de 1,2 μm y 3,40 m^2/g , respectivamente.

30 A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo “RINT 1200” (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (E) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 6 de partículas de dióxido de titanio]

35 En este ejemplo de preparación 6 de partículas de dióxido de titanio, se prepararon por separado dos clases de partículas diferentes en mediana del diámetro, y finalmente se prepararon las partículas de dióxido de titanio usadas en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo mezclando las dos clases de partículas así preparadas.

(Ejemplo de preparación 6-1: Ejemplo de preparación de las primeras partículas de dióxido de titanio)

40 Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (F-1)”) que tenían una mediana del diámetro de 1,1 μm de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitánico (suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración), cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido ortotitánico era del 8,10% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico y del procedimiento de trituración en húmedo en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, se preparó una suspensión mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo que tenía una concentración de dióxido de titanio del 17,20% en masa para dar una concentración de dióxido de titanio del 4,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, las condiciones de velocidad de flujo de la bomba de rodillos en el tratamiento de secado por pulverización se cambiaron a 25 ml/min para obtener gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 1,2 μm como producto de bolsa, se usó el producto de bolsa resultante en el procedimiento de calcinación, se sometieron las partículas calcinadas obtenidas en el procedimiento de calcinación a un tratamiento en húmedo durante 40 horas por medio de un molino de pote y luego se sometieron al procedimiento de lavado con ácido, y se realizó el tratamiento de trituración en seco en el procedimiento de lavado con ácido por medio de una trituradora centrífuga “ZM100” (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 1,5 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 14.000 rpm.

(Ejemplo de preparación 6-2: Ejemplo de preparación de las segundas partículas de dióxido de titanio)

Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (F-2)”) que tenían una mediana del diámetro de 0,3 μm de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitanico (suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración), cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido ortotitanico era del 8,10% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico y del procedimiento de trituración en húmedo en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, se filtró una suspensión mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo que tenía una concentración de dióxido de titanio del 17,20% en masa, en la que se ajustó la concentración de dióxido de titanio al 1,0% en masa, por medio de un tamiz que tenía una abertura de 5 μm en el procedimiento de secado por pulverización para obtener una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, las condiciones de velocidad de flujo de la bomba de rodillos en el tratamiento de secado por pulverización se cambiaron a 20 ml/min para obtener gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 1,0 μm como producto de bolsa, se usó el producto de bolsa resultante en el procedimiento de calcinación, la temperatura de calcinación en el segundo tratamiento de calcinación se cambió a 850°C, se sometieron las partículas calcinadas obtenidas en el procedimiento de calcinación a un tratamiento en húmedo durante 17 horas por medio de un molino de pote y luego se sometieron al procedimiento de lavado con ácido, se realizaron la filtración y el lavado con agua pura en el procedimiento de lavado con ácido por medio de un filtro de membrana que tenía un tamaño de poro de 0,45 μm y se realizó el tratamiento de trituración en seco por medio de una trituradora centrífuga “ZM100” (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 1,5 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 14.000 rpm.

Se mezclaron treinta gramos de las partículas de dióxido de titanio (F-1) obtenidas en el ejemplo de preparación 6-1 y 19 g de las partículas de dióxido de titanio (F-2) obtenidas en el ejemplo de preparación 6-2, obteniendo de ese modo partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (F)”).

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (F) resultantes y se encontró que eran de 0,7 μm y 6,73 m^2/g , respectivamente.

A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractor de rayos X de polvo “RINT 1200” (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (F) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio comparativas]

(Procedimiento de secado por pulverización)

Se preparó en primer lugar una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo que tenía una concentración del 2,0% en masa con una simiente de aceleración de la dislocación de rutilo y agua pura. Tras agitarse y mezclarse esta suspensión por medio de una mezcladora doméstica, se eliminaron las partículas gruesas mediante un tamiz de 200 de malla, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización.

Entonces se usó una máquina de secado por pulverización “MDL-050C” (fabricada por Fujisaki Electric Co., Ltd.), y se alimentó la suspensión anterior para tratamiento de secado por pulverización a esta máquina de secado por pulverización mediante una bomba de rodillos para realizar un tratamiento de secado por pulverización en condiciones de una velocidad de flujo de bomba de rodillos de 30 ml/min, una temperatura del aire de entrada de 200°C, una temperatura del aire de salida de 70 a 90°C y una velocidad de flujo de aire de 110 l/min. Se recogieron en una parte de recogida de polvo prevista en la máquina de secado por pulverización y que comprende un recipiente de vidrio y un filtro de bolsa, gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 2,7 μm de los gránulos secados obtenidos mediante este tratamiento de secado por pulverización en el recipiente de vidrio como producto de ciclón.

(Procedimiento de calcinación)

Se puso el producto de ciclón (los que tenían una mediana del diámetro de 2,7 μm) de los gránulos secados obtenidos en el procedimiento de secado por pulverización en un crisol de calcinación para realizar un primer tratamiento de calcinación por medio de un horno eléctrico “SS-2030PKP” (fabricado por MOTOYAMA CO., LTD.) en condiciones de calcinación de una temperatura de calcinación de 650°C (velocidad de calentamiento: 10°C/min) y un tiempo de calcinación de 3 horas, y entonces se realizó el enfriamiento con aire. Después de eso, se agitó el producto calcinado enfriado con aire (producto calcinado intermedio) de los gránulos secados para realizar un segundo tratamiento de calcinación de nuevo por medio del horno eléctrico “SS-2030PKP” (fabricado por MOTOYAMA CO., LTD.) en condiciones de calcinación de una temperatura de calcinación de 650°C (velocidad de calentamiento: 10°C/min) y un tiempo de calcinación de 3 horas, y entonces se realizó el enfriamiento con aire.

Después de eso, se sometieron las partículas calcinadas, que eran un producto calcinado enfriado con aire del producto calcinado intermedio, a un tratamiento de trituración en seco por medio de la trituradora centrífuga "ZM100" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.) en condiciones de una velocidad de rotación de 14.000 rpm, obteniendo de ese modo partículas calcinadas.

5 (Procedimiento de lavado con ácido)

Se agitaron las partículas calcinadas obtenidas en el procedimiento de calcinación mediante una mezcladora doméstica y luego se añadieron a ácido clorhídrico para obtener una suspensión. Se ajustó el pH de la suspensión a 8,5, se eliminaron las partículas gruesas mediante un tamiz que tenía una abertura de 10 μm y se repitió dos veces un procedimiento en el que se eliminó el sobrenadante mediante succión usando un método de sedimentación espontánea, eliminando de ese modo partículas diminutas. Entonces se añadió el residuo a agua pura para obtener una suspensión, se añadió ácido sulfúrico a la suspensión de manera que la concentración del mismo sea de 1 mol/l, se dejó la mezcla resultante en reposo durante la noche, realizando de ese modo un tratamiento de lavado con ácido. Después de eso, se eliminó el sobrenadante, se filtró el residuo y se lavó con agua pura por medio de un embudo Buchner, y entonces se sometió el residuo así tratado a un tratamiento de secado por medio de una máquina de secado de temperatura constante y a un tratamiento de trituración en seco por medio de la trituradora centrífuga "ZM100" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.) en condiciones de una velocidad de rotación de 14.000 rpm, obteniendo de ese modo partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio comparativas (G)").

Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio comparativas (G) resultantes y se encontró que eran de 3,4 μm y 30,6 m^2/g , respectivamente.

[Ejemplo de preparación 2 de partículas de dióxido de titanio comparativas]

(Preparación de la suspensión de ácido titánico)

Tras neutralizarse una disolución acuosa de tetracloruro de titanio con amoníaco acuoso, se realizaron la filtración y el lavado con agua, obteniendo de ese modo ácido ortotitánico. Después de eso, se cargaron el ácido ortotitánico resultante y agua pura en una mezcladora y se agitaron y mezclaron suficientemente, obteniendo de ese modo una suspensión de ácido ortotitánico. Se midió la mediana del diámetro de partículas de ácido ortotitánico que constituyen esta suspensión de ácido ortotitánico y se encontró que era de 6,9 μm .

(Procedimiento de trituración en húmedo)

Se usó un molino Dyno "DYNO-MILL" (fabricado por SHINMARU ENTERPRISES CORPORATION) para cargar 480 ml de perlas de titania (producto de Toyama Ceramics Co., Ltd.) que tenían un diámetro de partícula promedio de 0,6 mm en el interior (volumen: aproximadamente 600 ml) del cuerpo de este molino Dyno, y se alimentó la suspensión de ácido ortotitánico obtenida anteriormente en condiciones de una velocidad de flujo de 160 ml/min y se trató en el molino Dyno una pala del rotor prevista en el interior del cuerpo del molino, obteniendo de ese modo una suspensión de ácido ortotitánico (a continuación en el presente documento también denominada "la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración (h)").

La concentración de dióxido de titanio en esta suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración (h) era del 8,22% en masa, y se midió la mediana del diámetro de partículas de ácido ortotitánico que constituyen esta suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración (h) y se encontró que era de 1,7 μm .

(Procedimiento de secado por pulverización)

Se mezcló en primer lugar una suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo (concentración de dióxido de titanio: 24,40% en masa) con la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración (h) obtenida en el procedimiento de trituración en húmedo en una proporción tal que la razón en masa (masa de dióxido de titanio en ácido titánico/masa de dióxido de titanio en la simiente de aceleración de la dislocación de rutilo) con respecto al dióxido de titanio presente en la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración (h) es de 5/95, y se ajustó la concentración de dióxido de titanio en esta mezcla al 20% en masa añadiendo agua pura a la misma, preparando de ese modo una suspensión mezclada. Tras agitarse y mezclarse la suspensión mezclada resultante por medio de una mezcladora doméstica, se eliminaron las partículas gruesas mediante un tamiz de 20 de malla, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización (a continuación en el presente documento también denominada "la suspensión (h) para tratamiento de secado por pulverización").

Entonces se usó una máquina de secado por pulverización "MDL-050C" (fabricada por Fujisaki Electric Co., Ltd.), y se alimentó la suspensión (h) para tratamiento de secado por pulverización a esta máquina de secado por pulverización mediante una bomba de rodillos para realizar un tratamiento de secado por pulverización en condiciones de una velocidad de flujo de la bomba de rodillos de 40 ml/min, una temperatura del aire de entrada de 210 a 220°C, una temperatura del aire de salida de 65 a 85°C y una velocidad de flujo de aire de 60 l/min. Se recogieron en una parte de recogida de polvo prevista en la máquina de secado por pulverización y que comprende un recipiente de vidrio y un filtro de bolsa, gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 7,0 μm de los

gránulos secados obtenidos mediante este tratamiento de secado por pulverización en el recipiente de vidrio como producto de ciclón.

(Procedimiento de calcinación)

5 Se puso el producto de ciclón (específicamente, los que tienen una mediana del diámetro de 7,0 μm) de los gránulos secados obtenidos en el procedimiento de secado por pulverización en un crisol de calcinación para realizar un tratamiento de calcinación por medio de un horno eléctrico "SK-3035F" (fabricado por MOTOYAMA CO., LTD.) en condiciones de calcinación de una temperatura de calcinación de 650°C (velocidad de calentamiento: 10°C/min) y un tiempo de calcinación de 6 horas, y entonces se realizó el enfriamiento con aire. Después de eso, se sometieron las partículas calcinadas, que eran un producto calcinado enfriado con aire de los gránulos secados, a un tratamiento de trituración en seco por medio de la trituradora centrífuga "ZM100" (fabricada por NIHONSEIKI KAISHA LTD.), en la que se había fijado una malla que tenía un diámetro de criba de 1,5 mm, en condiciones de una velocidad de rotación de 14.000 rpm, obteniendo de ese modo partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio comparativas (H)").

10 Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio comparativas (H) resultantes y se encontró que eran de 6,6 μm y 24,1 m^2/g , respectivamente.

[Ejemplo 1]

(Ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo)

20 Se usó una mezcladora Henschel "IMC-1857" (fabricada por IMOTO MACHINERY CO., LTD.) para mezclar 8,82 g de las partículas de dióxido de titanio (A), 32,34 g de polvo de poli(metacrilato de metilo) (diámetro de partícula promedio: 35 μm , peso molecular promedio: 150.000, conformación de las partículas: esférica; producto de SEKISUI PLASTICS CO., LTD.) y 0,882 g de peróxido de benzoilo (producto de KAWAGUCHI CHEMICAL CO., LTD.) durante 3 minutos en condiciones de una velocidad de rotación de 1.000 rpm, y se sometió la mezcla resultante a un tratamiento de desgasificación durante 1 hora por medio de una bomba de vacío, obteniendo de ese modo un componente de polvo mezclado.

25 Por otro lado, se añadieron 0,2058 g de N,N-dimetil-p-toluidina (producto de Mitsuboshi Chemical Co., Ltd.) a 17,64 g de metacrilato de metilo (producto de MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.) para mezclarlos durante 5 minutos por medio de un agitador, obteniendo de ese modo un componente líquido mezclado.

30 Se almacenaron el componente de polvo mezclado y el componente líquido mezclado resultantes en recipientes separados, preparando de ese modo un kit de composición de cemento óseo (a continuación en el presente documento también denominado "el kit de composición de cemento óseo (1)") constituido por un componente del kit que contiene iniciador de la polimerización compuesto por el componente de polvo mezclado y un componente del kit que contiene monómero compuesto por el componente líquido mezclado.

35 En este kit de composición de cemento óseo (1), el contenido de las partículas de dióxido de titanio (A) era del 15% en masa (el contenido basado en el contenido total siendo el polímero de (met)acrilato del 21,4% en masa), y el contenido del polímero de (met)acrilato compuesto por el polvo de poli(metacrilato de metilo) basándose en la masa total del componente de formación de base era del 64,7% en masa. El contenido del monómero de (met)acrilato compuesto por metacrilato de metilo era del 29,5% en masa basándose en la masa total de la composición. La proporción del iniciador de la polimerización compuesto por peróxido de benzoilo con respecto al monómero de (met)acrilato era del 5,0% en masa, y la proporción del acelerador de la polimerización compuesto por N,N-dimetil-p-toluidina con respecto al monómero de (met)acrilato era del 1,17% en masa.

45 Tras ponerse el componente del kit que contiene iniciador de la polimerización del kit de composición de cemento óseo (1) en un recipiente de amasado hecho de politetrafluoroetileno, se vertió en el mismo el componente del kit que contiene monómero del kit de composición de cemento óseo (1), obteniendo de ese modo una composición de cemento óseo, y se amasó esta composición de cemento óseo durante 1 minuto bajo una atmósfera desgasificada formada mediante succión durante 30 segundos a presión normal. Se coló el producto amasado resultante en una plantilla hecha de politetrafluoroetileno para preparar una muestra para la medición de la resistencia a la flexión, y se cerró la tapa tras confirmar que la fluidez del producto amasado se redujo para dejar el producto amasado en reposo durante al menos 24 horas en un entorno de 30°C de temperatura, obteniendo de ese modo un material formado (a continuación en el presente documento también denominado "el material formado de cemento óseo (1)") compuesto por un material endurecido de la composición de cemento óseo.

50 En el presente documento, el contenido de las partículas de dióxido de titanio en el material formado de cemento óseo (1) resultante era del 15% en masa.

(Medición de la resistencia a la flexión)

55 Se sometió el material formado de cemento óseo (1) resultante a un tratamiento de pulido en húmedo usando papel para pulir n.º 400 para dar un tamaño de 75 mm x 10 mm x 3,3 mm, realizando de ese modo la medición de la

resistencia a la flexión según el método de medición basado en la norma ISO 5833. El resultado se muestra en la siguiente tabla 1.

[Ejemplo 2 a ejemplo 6]

5 Se obtuvieron kits de composición de cemento óseo de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usaron respectivamente las partículas de dióxido de titanio (B) a las partículas de dióxido de titanio (F) en lugar de las partículas de dióxido de titanio (A) en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo en el ejemplo 1, y se usaron los kits de composición de cemento óseo para obtener materiales formados (a continuación en el presente documento también denominados “el material formado de cemento óseo (2)” a “el material formado de cemento óseo (6)”, respectivamente) compuestos respectivamente por materiales endurecidos de las composiciones de cemento óseo.

10 Con respecto a cada uno del material formado de cemento óseo (2) al material formado de cemento óseo (6) resultante, se midió su resistencia a la flexión mediante el mismo método que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 1.

[Ejemplo comparativo 1]

15 Se obtuvo un kit de composición de cemento óseo de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usó dióxido de titanio de tipo rutilo “CR-EL” (producto de ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) en lugar de las partículas de dióxido de titanio (A) en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo en el ejemplo 1, y se usó el kit de composición de cemento óseo para obtener un material formado (a continuación en el presente documento también denominado “el material formado de cemento óseo comparativo (1)”) compuesto por un material endurecido de la composición de cemento óseo.

20 Con respecto al material formado de cemento óseo comparativo (1) resultante, se midió su resistencia a la flexión mediante el mismo método que en el ejemplo 1. El resultado se muestra en la siguiente tabla 1.

25 En el presente documento, se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET del dióxido de titanio de tipo rutilo “CR-EL” (producto de ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) y se encontró que eran de 1,0 μm y 7,35 m^2/g , respectivamente.

[Ejemplo comparativo 2 y ejemplo comparativo 3]

30 Se obtuvieron kits de composición de cemento óseo de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usaron respectivamente las partículas de dióxido de titanio comparativas (G) y las partículas de dióxido de titanio (H) en lugar de las partículas de dióxido de titanio (A) en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo en el ejemplo 1, y se usaron los kits de composición de cemento óseo para obtener materiales formados (a continuación en el presente documento también denominados “el material formado de cemento óseo comparativo (2)” y “el material formado de cemento óseo comparativo (3)”, respectivamente) compuestos respectivamente por materiales endurecidos de las composiciones de cemento óseo.

35 Con respecto a cada uno del material formado de cemento óseo comparativo (2) al material formado de cemento óseo comparativo (3) resultantes, se midió su resistencia a la flexión mediante el mismo método que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 1.

[Tabla 1]

		Partículas de dióxido de titanio			Resistencia a la flexión (MPa)
		Clases	Mediana del diámetro (μm)	Áreas de superficie específica BET (m^2/g)	
Ejemplo 1	Cuerpo formado de cemento óseo (1)	Partículas de dióxido de titanio (A)	2,3	2,02	81,3
Ejemplo 2	Cuerpo formado de cemento óseo (2)	Partículas de dióxido de titanio (B)	2,9	1,90	85,4
Ejemplo 3	Cuerpo formado de cemento óseo (3)	Partículas de dióxido de titanio (C)	5,1	0,85	86,0
Ejemplo 4	Cuerpo formado de cemento óseo (4)	Partículas de dióxido de titanio (D)	6,4	0,59	90,0
Ejemplo 5	Cuerpo formado de cemento óseo (5)	Partículas de dióxido de titanio (E)	1,2	3,40	61,6

Ejemplo 6	Cuerpo formado de cemento óseo (6)	Partículas de dióxido de titanio (F)	0,7	6,73	61,9
ejemplo comparativo 1	Cuerpo formado de cemento óseo comparativo (1)	Dióxido de titanio de tipo rutilo "CR-EL"	1,0	7,35	56,7
Ejemplo comparativo 2	Cuerpo formado de cemento óseo comparativo (2)	Partículas de dióxido de titanio comparativas (G)	3,4	30,6	54,5
Ejemplo comparativo 3	Cuerpo formado de cemento óseo comparativo (3)	Partículas de dióxido de titanio comparativas (H)	6,6	24,1	58,3

A partir de los resultados mostrados en la tabla 1, se confirmó que todos del material formado de cemento óseo (1) al material formado de cemento óseo (6), según el ejemplo 1 al ejemplo 6, tienen una resistencia a la flexión de al menos 60 MPa, y de ese modo se logra en los mismos la alta resistencia mecánica requerida en la práctica.

5 En particular, se confirmó que todos del material formado de cemento óseo (1) al material formado de cemento óseo (4), según el ejemplo 1 al ejemplo 4, tienen una resistencia a la flexión de al menos 80 MPa, y de ese modo se logra en los mismos una resistencia mecánica extremadamente alta.

10 Por otro lado, en el material formado de cemento óseo comparativo (1) al material formado de cemento óseo comparativo (3), según el ejemplo comparativo 1 al ejemplo comparativo 3, se confirmó que no se logra la suficiente resistencia mecánica requerida en la práctica debido a que las áreas de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio contenidas en los mismos es demasiado grande.

[Ejemplo de preparación 7 de partículas de dióxido de titanio]

15 Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas "partículas de dióxido de titanio (I)") de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se preparó una suspensión mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y la suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo para dar una concentración de dióxido de titanio del 4,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización en el ejemplo de preparación 1 de partículas de dióxido de titanio, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, y se obtuvieron gránulos secados que tenían una mediana del diámetro de 3,4 µm como producto de ciclón.

20 Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (I) resultantes y se encontró que eran de 3,4 µm y 1,24 m²/g, respectivamente.

25 A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo "RINT 1200" (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (I) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo 7 a ejemplo 10]

30 Se obtuvieron kits de composición de cemento óseo de la misma manera que en el ejemplo 2 excepto porque se usaron las partículas de dióxido de titanio (I) en lugar de las partículas de dióxido de titanio (B) en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo en el ejemplo 2, y se cambiaron las cantidades usadas de las partículas de dióxido de titanio (I) y el polvo de poli(metacrilato de metilo) (diámetro de partícula promedio: 35 µm, peso molecular promedio: 150.000, conformación de las partículas: esférica; producto de SEKISUI PLASTICS CO., LTD.) a sus correspondientes cantidades mostradas en la siguiente tabla 2. Se usaron los kits de composición de cemento óseo para obtener materiales formados (a continuación en el presente documento también denominados "el material formado de cemento óseo (7)" a "el material formado de cemento óseo (10)", respectivamente) compuestos respectivamente por materiales endurecidos de las composiciones de cemento óseo. Por cierto, en la preparación de cada uno de los kits de composición de cemento óseo usados para obtener el material formado de cemento óseo (7) al material formado de cemento óseo (10), se usaron 17,64 g (29,5% en masa) de metacrilato de metilo, 0,882 g (proporción con respecto al monómero de (met)acrilato: 5,0% en masa) de peróxido de benzoilo y 0,2058 g (proporción con respecto al monómero de (met)acrilato: 1,17% en masa) de N,N-dimetil-p-toluidina.

40 Con respecto a cada uno del material formado de cemento óseo (7) al material formado de cemento óseo (10) resultantes, se midió su resistencia a la flexión mediante el mismo método que en el ejemplo 1. Los resultados se

muestran en la siguiente tabla 2.

[Ejemplo de preparación 8 de partículas de dióxido de titanio]

5 Se obtuvieron partículas de dióxido de titanio (a continuación en el presente documento también denominadas “partículas de dióxido de titanio (J)”) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 2 de partículas de dióxido de titanio excepto porque se obtuvo una suspensión de ácido ortotitánico (suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración), cuya concentración de dióxido de titanio en el ácido ortotitánico era del 8,34% en masa, en la preparación de la suspensión de ácido titánico y del procedimiento de trituración en húmedo en el ejemplo de preparación 2 de partículas de dióxido de titanio, se preparó una suspensión mezclada de la suspensión de ácido titánico sometida a tratamiento de trituración y la suspensión de simiente de aceleración de la dislocación de rutilo para dar una concentración de dióxido de titanio del 3,0% en masa en el procedimiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo una suspensión para tratamiento de secado por pulverización, y las condiciones de la velocidad de flujo de aire en el tratamiento de secado por pulverización se cambiaron a 90 l/min.

10 Se midieron la mediana del diámetro y el área de superficie específica BET de las partículas de dióxido de titanio (J) resultantes y se encontró que eran de 2,6 µm y 2,83 m²/g, respectivamente.

15 A partir del resultado de la difracción de rayos X de polvo usando el difractómetro de rayos X de polvo “RINT 1200” (fabricado por Rigaku Corporation), se confirmó que las partículas de dióxido de titanio (J) son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo, y a partir del resultado de la observación a través del microscopio electrónico, se confirmó que la conformación de las mismas es esférica.

[Ejemplo 11]

20 Se obtuvo un kit de composición de cemento óseo de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usaron las partículas de dióxido de titanio (J) en lugar de las partículas de dióxido de titanio (A) en el ejemplo de preparación de material formado de composición de cemento óseo en el ejemplo 1, la cantidad usada de las mismas se cambió a 17,64 g, y la cantidad usada del polvo de poli(metacrilato de metilo) se cambió a 23,520 g, y se usó el kit de composición de cemento óseo para obtener un material formado (a continuación en el presente documento también denominado “el material formado de cemento óseo (11)”) compuesto por un material endurecido de la composición de cemento óseo. Por cierto, en la preparación del kit de composición de cemento óseo usado para obtener el material formado de cemento óseo (11), se usaron 17,64 g (29,5% en masa) de metacrilato de metilo, 0,882 g (proporción con respecto al monómero de (met)acrilato: 5,0% en masa) de peróxido de benzoilo y 0,2058 g (proporción con respecto al monómero de (met)acrilato: 1,17% en masa) de N,N-dimetil-p-toluidina.

30 En el kit de composición de cemento óseo relacionado con el material formado de cemento óseo (11), la proporción del polímero de (met)acrilato compuesto por polvo de poli(metacrilato de metilo) contenido en el componente de formación de base total era del 57,1% en masa.

Con respecto a cada uno del material formado de cemento óseo (11) resultante, se midió su resistencia a la flexión mediante el mismo método que en el ejemplo 1. El resultado se muestra en la siguiente tabla 2.

35 [Tabla 2]

		Kit de composición de cemento óseo					Resistencia a la flexión (MPa)
		Partículas de dióxido de titanio			PMMA		
		Clases	Cantidades usadas (g)	Proporción en la composición total (% en peso)	Cantidades usadas (g)	Proporción en el componente de formación de base (% en peso)	
Ejemplo 7	Cuerpo formado de cemento óseo (7)	Partículas de dióxido de titanio (I)	2,94	5	38,220	68,4	76,4
Ejemplo 8	Cuerpo formado de cemento óseo (8)	Partículas de dióxido de titanio (I)	5,88	10	35,328	66,7	77,6
Ejemplo 9	Cuerpo formado de cemento óseo (9)	Partículas de dióxido de titanio (I)	8,82	15	32,340	64,7	87,4

ES 2 570 163 T3

Ejemplo 10	Cuerpo formado de cemento óseo (10)	Partículas de dióxido de titanio (I)	11,75	20	29,410	62,5	72,2
Ejemplo 11	Cuerpo formado de cemento óseo (11)	Partículas de dióxido de titanio (J)	17,64	30	23,520	57,1	60,2

A partir de los resultados mostrados en la tabla 2, se confirmó que cuando el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 30% en masa, se logra la suficiente resistencia mecánica requerida en la práctica.

[Ejemplo 12]

5 Se insertó un material endurecido preparado usando una composición de cemento óseo compuesta por el 15% en masa de las partículas de dióxido de titanio (J), el 55% en masa (proporción en el componente de formación de base, es decir, proporción con respecto a la cantidad total del polvo de poli(metacrilato de metilo) y metacrilato de metilo: 64,7% en masa) de polvo de poli(metacrilato de metilo) (diámetro de partícula promedio: 33,9 μm , peso molecular promedio (Mw): 141.000, conformación de las partículas: esférica), el 30% en masa de metacrilato de metilo, el 1,5% en masa de peróxido de benzoilo y el 0,35% en masa de N,N-dimetil-p-toluidina en perforaciones de 10 2,5 mm de diámetro formadas en los fémures de conejos blancos japoneses macho (peso: de 3,0 a 3,5 kg, disponibles de KITAYAMA LABES CO., LTD.). Tras 6 semanas y 12 semanas, se sometieron los conejos a autopsia patológica para medir la fuerza de adhesión. Los resultados se ilustran en la figura 1.

15 Se realizó la medición de la fuerza de adhesión usando el instrumento "Bone Strength Testing System CTR-Win" (fabricado por MARUTO INSTRUMENT CO., LTD.) como instrumento de medición para calcular la fuerza de adhesión basándose en la carga (fuerza de prueba) en el momento en el que el material endurecido y el hueso (fémur) se rompieron en condiciones de una velocidad de cruceta de 1 mm/min según el método de desalojo por empuje.

[Ejemplo comparativo 4]

20 Se preparó un material endurecido de la misma manera que en el ejemplo 12 excepto porque se usó una composición de cemento óseo disponible comercialmente "Surgical Simplex P" como composición de cemento óseo en el ejemplo 12 para realizar la prueba de fuerza de adhesión. Los resultados se ilustran en la figura 1.

25 En el presente documento, la composición de cemento óseo "Surgical Simplex P" contiene el 6,8% en masa de sulfato de bario, el 10,2% en masa de poli(metacrilato de metilo), el 51,0% en masa de un copolímero de poli(metacrilato de metilo)-estireno, el 31,2% en masa de metacrilato de metilo y el 0,8% en masa de N,N-dimetil-p-toluidina. En esta composición de cemento óseo, la proporción del polímero de (met)acrilato compuesto por el polvo de poli(metacrilato de metilo) y el copolímero de poli(metacrilato de metilo)-estireno contenida en el componente de formación de base total era del 66,3% en masa, la proporción del acelerador de la polimerización compuesto por N,N-dimetil-p-toluidina con respecto al monómero de (met)acrilato es del 2,49% en masa.

30 A partir de los resultados ilustrados en la figura 1, se confirmó que puesto que se logra una fuerza de adhesión superior a la del material endurecido según el ejemplo comparativo 4, en el material endurecido según el ejemplo 12 tras 6 semanas y 12 semanas, la composición del ejemplo 12 tiene una bioactividad excelente en comparación con la composición de cemento óseo disponible comercialmente.

REIVINDICACIONES

1. Composición de cemento óseo que comprende partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 5,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno, y un componente de formación de base que comprende un polímero de (met)acrilato y un monómero de (met)acrilato, en la que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 25% en masa basándose en la masa total de la composición.
2. Composición de cemento óseo según la reivindicación 1, en la que las partículas de dióxido de titanio son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo.
3. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que las partículas de dióxido de titanio son esféricas.
4. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las partículas de dióxido de titanio son las sometidas a un tratamiento de lavado con ácido.
5. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que las partículas de dióxido de titanio son las producidas mediante el paso a través de las etapas de someter una suspensión de ácido titánico a un tratamiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo gránulos secados, y someter los gránulos secados a un tratamiento de calcinación.
6. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido del polímero de (met)acrilato que constituye el componente de formación de base es del 30 al 80% en masa basándose en la masa total del componente de formación de base.
7. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un iniciador de la polimerización.
8. Composición de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, adecuada para endurecerse mediante polimerización del monómero de (met)acrilato *in vivo*.
9. Kit de composición de cemento óseo para obtener la composición de cemento óseo según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que comprende un componente del kit que contiene monómero que contiene al menos un monómero de (met)acrilato entre partículas de dióxido de titanio, un polímero de (met)acrilato, el monómero de (met)acrilato y un iniciador de la polimerización, y un componente del kit que contiene iniciador de la polimerización que contiene al menos el iniciador de la polimerización.
10. Kit de composición de cemento óseo según la reivindicación 9, en el que el componente del kit que contiene iniciador de la polimerización contiene las partículas de dióxido de titanio y polímero de (met)acrilato junto con el iniciador de la polimerización.
11. Material formado de cemento óseo que comprende partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 5,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno, y un componente de base que comprende un polímero de (met)acrilato, en el que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 25% en masa basándose en la masa total del material formado.
12. Material formado de cemento óseo según la reivindicación 11, en el que las partículas de dióxido de titanio son partículas de dióxido de titanio de tipo rutilo.
13. Material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, en el que las partículas de dióxido de titanio son esféricas.
14. Material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que las partículas de dióxido de titanio son las sometidas a un tratamiento de lavado con ácido.
15. Material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que las partículas de dióxido de titanio son las producidas mediante el paso a través de las etapas de someter una suspensión de ácido titánico a un tratamiento de secado por pulverización, obteniendo de ese modo gránulos secados, y someter los gránulos secados a un tratamiento de calcinación.
16. Material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que tiene una resistencia a la flexión de al menos 70 MPa tal como se mide según el método de medición ISO 5833 recomendado por las normas ISO.
17. Material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, para su uso como

hueso artificial.

- 5 18. Método de producción de un material formado de cemento óseo, que comprende el paso a través de una etapa de polimerización de polimerizar un monómero de (met)acrilato con un iniciador de la polimerización en presencia de partículas de dióxido de titanio que tienen una mediana del diámetro de 1,5 a 7,0 μm tal como se mide mediante un analizador de la distribución del tamaño de partícula de tipo dispersión/difracción láser y un área de superficie específica BET de 0,5 a 5,0 m^2/g tal como se mide mediante un método de adsorción de nitrógeno y un polímero de (met)acrilato, obteniendo de ese modo un material formado de cemento óseo que contiene las partículas de dióxido de titanio y un componente de base que comprende el polímero de (met)acrilato, en el que el contenido de las partículas de dióxido de titanio es del 5 al 25% en masa basándose en la masa total del material formado.
- 10
19. Método de producción del material formado de cemento óseo según la reivindicación 18, en el que el iniciador de la polimerización es peróxido de benzoílo.
20. Método de producción del material formado de cemento óseo según la reivindicación 18 ó 19, en el que se usa un acelerador de la polimerización en la etapa de polimerización.
- 15 21. Método de producción del material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que la cantidad del polímero de (met)acrilato usado en la etapa de polimerización es del 30 al 80% en masa basándose en la masa total de la cantidad del polímero de (met)acrilato usado y la cantidad del monómero de (met)acrilato usado en la etapa de polimerización.
- 20 22. Método de producción del material formado de cemento óseo según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en el que el material formado se forma en la etapa de polimerización.

Fig.1

