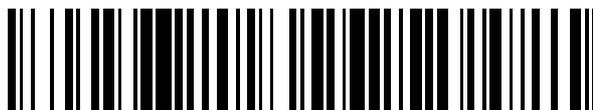


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 164**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/06** (2006.01)

**C08F 265/06** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2010 PCT/JP2010/070577**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11062227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010 E 10831620 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2502638**

54 Título: **Composición para la reparación de tejidos duros**

30 Prioridad:

**20.11.2009 JP 2009265648**

**20.11.2009 JP 2009265649**

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

**03.05.2018**

73 Titular/es:

**MITSUI CHEMICALS, INC. (100.0%)**

**5-2, Higashi-Shimbashi 1-chome**

**Minato-ku Tokyo 105-7117, JP**

72 Inventor/es:

**ASADA, NORIAKI;**

**AOKI, SHINYA;**

**NARUSE, HIROSHI;**

**MIYAKOSHI, SHOICHI y**

**ARATA, MASAMI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 666 164 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 para la reparación de tejidos duros

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición para la reparación de tejidos duros.

### 10 **Antecedentes de la técnica**

10 Como cemento óseo para la fijación de tejidos duros, tales como huesos y cartílagos, a articulaciones artificiales, materiales de relleno de hueso utilizados para la terapia de la osteoporosis o similar, materiales óseos artificiales, etc., se han estudiado en el pasado diversas composiciones para la reparación de tejidos duros. Por ejemplo, se han estudiado composiciones que contienen metacrilato de metilo, metacrilato de metilo y peróxido de benzoílo (iniciador de polimerización), composiciones que contienen (met)acrilato, una carga inorgánica, tal como fosfato de calcio, y un peróxido orgánico, etc. (véase, por ejemplo, la bibliografía de patente 1).

15 Dichas composiciones, sin embargo, experimentan una generación de calor a gran escala durante el curado y tienen un alto riesgo de dañar el tejido afectado.

20 Cuando una composición para la reparación se utiliza para tejidos duros tales como huesos, es habitual que los componentes que han de formar la composición se mezclen con antelación en un recipiente o similar para preparar una composición y que después se aplique la composición a la superficie de la parte afectada, teniendo en cuenta la operabilidad, la prevención de la infección, etc. Sin embargo, el estado de la composición después de la mezcla a veces tiene influencia sobre la operabilidad durante la aplicación de la composición.

30 Puesto que los adhesivos acrílicos que utilizan un iniciador que contiene un compuesto de organoboro tienen una baja toxicidad y baja nocividad y tienen una alta fuerza adhesiva, se ha promovido el desarrollo de los mismos para aplicaciones dentales (véase, por ejemplo, la bibliografía de patente 2). Sin embargo, si tienen por objeto otras aplicaciones médicas, tales como aplicaciones quirúrgicas, algunas veces se requiere una mejora adicional en la estabilidad de manipulación u operabilidad de la composición entre la mezcla de los componentes y la aplicación a la zona de aplicación.

### 35 **Lista de citas**

#### **Bibliografía de patentes**

Bibliografía de patente 1: Publicación de patente japonesa abierta a la inspección pública N.º 224294/1996

Bibliografía de patente 2: Publicación de patente japonesa abierta a la inspección pública N.º 110913/1997

40

### **Sumario de la invención**

#### **Problema técnico**

45 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición para la reparación de tejidos duros, que se someta a la generación de calor a pequeña escala durante el curado y tenga una excelente operabilidad.

#### **Solución al problema**

50 Con el fin de resolver los problemas anteriores, los presentes inventores han estudiado seriamente composiciones para la reparación de tejidos duros. Las reparaciones de tejidos duros incluyen la adhesión entre tejidos duros, la aplicación como relleno en tejidos duros, la adhesión entre tejidos duros y sustancias artificiales, tales como titanio, cerámica y acero inoxidable, la adhesión entre tejidos duros y otros tejidos tales como tejidos blandos, etc. En dichas reparaciones, no se incluye la adhesión entre los dientes y los materiales de relleno (es decir, uso dental).

55 Como resultado, los presentes inventores han descubierto que los problemas anteriores pueden resolverse mediante una composición que comprenda cantidades específicas de un monómero, un polímero de (met)acrilato y una composición iniciadora de la polimerización específica y han logrado la presente invención.

60 Es decir, la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención comprende de 24 a 84 partes en peso de (met)acrilato como monómero (A), de 35 a 65 partes en peso de un polímero de (met)acrilato (B) y de 0,05 a 20 partes en peso de una composición iniciadora de la polimerización (C) contiene de 0,5 a 10 partes en peso de tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro (c1) basado en 100 partes en peso de A, B y C, a condición de que la cantidad total de los componentes (A), (B) y (C) sea de 100 partes en peso y en la que el polímero (B) es una mezcla de polímeros que comprende partículas de polímero (b1) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $30 \times 10^4$  a  $60 \times 10^4$  y un área superficial específica de 1,5 a 4,5 ( $m^2/g$ ), partículas de polímero

65

(b2) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y un área superficial específica del 0,51 a 1,2 ( $m^2/g$ ) y partículas de polímero (b3) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y una superficie específica de 0,1 a 0,5 ( $m^2/g$ ), contiene las partículas de polímero (b1) en una cantidad del 20 al 95 % en peso y contiene las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3) en la cantidad total de no menos del 2 % en peso basado en el peso total de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3), a condición de que la cantidad total de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3) sea del 100 % en peso, comprendiendo la composición adicionalmente un medio de contraste de rayos X y la composición tiene una viscosidad a 25 °C de 0,01 a 80.000 Pa.s (10 a 80.000.000 cp) 540 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los componentes que contenga cuando sea necesario.

Es preferible que la composición iniciadora de la polimerización (C) contenga un disolvente aprótico (c2) que tenga un punto de ebullición de 30 °C a 150 °C en una cantidad de 30 a 80 partes en peso basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1). También es preferible que la composición iniciadora de la polimerización (C) contenga un disolvente aprótico (c2') que tenga un punto de ebullición de 50 °C a 120 °C en una cantidad de 5 a 40 partes en peso y un alcohol (c3) que tenga un punto de ebullición de 60 °C a 180 °C en una cantidad de 0,2 a 5 partes en peso, basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1).

La composición para la reparación de tejidos duros tiene preferentemente una viscosidad de  $4 \times 10^{-4}$  a 2.000 Pa.s (0,4 a 2.000.000 cp) 30 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C).

La composición para la reparación de tejidos duros puede comprender adicionalmente, por ejemplo, un inhibidor de la polimerización (D), un absorbente de luz ultravioleta, un flexibilizante y un plastificante.

Es una realización preferida que el contenido del inhibidor de la polimerización (D) esté en el intervalo de 10 a 5000 ppm basado en el monómero (A).

El inhibidor de la polimerización (D) es preferentemente al menos una sustancia seleccionada entre hidroquinona, dibutilhidroquinona, hidroquinona monometil éter, 2,6-di-terc-butilfenol, 2,6-di-terc-butyl-p-cresol, catecol, pirogalol, benzoquinona, 2-hidroxi-benzoquinona, p-metoxifenol, t-butilcatecol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y t-butilhidroquinona.

La composición para la reparación de tejidos duros puede comprender adicionalmente al menos una sustancia seleccionada entre:

agentes antiinfecciosos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, analgésicos, composiciones de analgésicos, fármacos anorexígenos, fármacos antihelmínticos, agentes antiartríticos, fármacos antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiuréticos, agentes antidiarreicos, fármacos antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos antimigrañosos, agentes antieméticos, fármacos antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, fármacos antipruriginosos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos, agentes simpaticomiméticos, fármacos cardiovasculares, fármacos antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores, fármacos inmunosupresores, fármacos relajantes musculares, fármacos parasimpaticolíticos, estimulantes, sedantes, tranquilizantes, agentes colinérgicos, fármacos quimioterápicos, radiofármacos, fármacos inductores óseos, agentes neutralizantes de heparina de la vejiga estática, procoagulantes, agentes hemostáticos, derivados de xantina, hormonas, proteínas de origen natural o proteínas sintetizadas mediante ingeniería genética, polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas, oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, sustancias tóxicas promotoras de coágulos, inhibidores del factor activador del plasminógeno, activadores de plaquetas, factores formadores de hueso, péptidos sintéticos que tienen acción hemostática, y perfumes, tales como aceite de naranja, aceite de pomelo, aceite de limón, aceite de lima, aceite de clavo, aceite de gaulteria, aceite de menta, alcohol de menta, destilado de plátano, destilado de pepino, destilado de miel, agua de rosas, mentol, anetol, salicilato de alquilo, benzaldehído, glutamato monosódico, etilvainillina, timol y vainillina.

Un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición para la reparación de tejidos duros y tiene un espesor de no menos de 0,1  $\mu m$ , una longitud de no menos de 25 mm y un ancho de no menos de 2 mm, preferentemente tiene un módulo elástico de flexión, medido en las condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, de no menos de 100 MPa y una resistencia a la tracción, medida en las condiciones de una velocidad de ensayo de 1 mm/min, de no menos de 10 MPa.

El kit para la reparación de tejidos duros de la presente invención tiene miembros en los que los componentes del monómero de (met)acrilato (A), el polímero de (met)acrilato (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) que contienen tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro, que están contenidos en la composición anterior para la reparación de tejidos duros, están revestidos en dos o más grupos divididos en una combinación opcional.

El kit para la reparación de tejidos duros tiene preferentemente una constitución en la que el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos cada uno independientemente y el monómero (A) se mezcla en primer lugar con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y posteriormente se mezcla con el polímero (B).

5 Cuando el kit contiene adicionalmente un inhibidor de la polimerización (D), el kit tiene preferentemente miembros en los que los componentes del monómero de (met)acrilato (A), el polímero de (met)acrilato (B), la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene tributilboron parcialmente oxidado como compuesto de organoboro y el inhibidor de la polimerización (D), que están contenidos en la composición anterior para la reparación de tejidos  
10 duros, están revestidos en dos o más grupos divididas en una combinación opcional.

El kit que contiene el inhibidor de la polimerización (D) tiene preferentemente una constitución en la que una mezcla del monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos de forma independiente cada uno y la mezcla del monómero (A) y el inhibidor de  
15 la polimerización (D) se mezclan primero con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y posteriormente se mezclan con el polímero (B).

El kit puede incluir una plantilla de guía que se usa para aplicar una composición para la reparación de tejidos duros obtenida mediante la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los componentes añadidos cuando sea necesario a  
20 la parte afectada.

La plantilla de guía es, por ejemplo, un cepillo, una bola de fibra, una tela, una bola de esponja o un trozo de esponja.

25 El kit puede contener adicionalmente una solución acuosa para el tratamiento previo que contiene del 1 al 15 % en peso de ácido cítrico y del 1 al 5 % en peso de cloruro de hierro (III).

#### Efectos ventajosos de la invención

30 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención experimenta una generación de calor de pequeña escala durante el curado, y, además, tiene una excelente operabilidad.

#### Breve descripción de los dibujos

35 La Fig. 1 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de un procedimiento para la preparación de una muestra de un producto curado utilizado en los ejemplos de la presente invención.

La Fig. 2 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de un procedimiento para la preparación de una muestra de un producto curado utilizado en los ejemplos (resistencia a la compresión) de la presente invención.

#### 40 Descripción de realizaciones

La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención contiene un (met)acrilato como monómero (A). Como monómero (A), puede usarse cualquier monómero de (met)acrilato sin restricción específica, siempre que pueda polimerizarse por la composición iniciadora de la polimerización (C) que se describe más  
45 adelante. Como monómero (A), puede usarse cualquiera de un monómero de (met)acrilato monofuncional y un monómero de (met)acrilato polifuncional dependiendo de la finalidad de uso.

Como monómero (A), al menos una sustancia seleccionada entre acrilatos y metacrilatos es preferible desde el punto de vista de una irritación relativamente baja del cuerpo humano (los acrilatos y metacrilatos a veces se denominan genéricamente "(met)acrilatos" en el presente documento).  
50

De los monómeros (A), son preferibles los monómeros que tienen un grupo ácido desde el punto de vista de una excelente adhesión a los tejidos duros.

55 Por tanto, el uso de una combinación de un (met)acrilato (que no tiene ningún grupo ácido) y un monómero que tiene un grupo ácido como monómero (A) es también una realización preferida.

Los ejemplos de los (met)acrilatos monofuncionales (que no tienen ningún grupo ácido) incluyen:

60 (met)acrilatos de alquilo, tales como (met)acrilato de metilo, (met)acrilato de etilo, (met)acrilato de propilo, (met)acrilato de butilo, (met)acrilato de hexilo, (met)acrilato de 2-etilhexilo, (met)acrilato de dodecilo, (met)acrilato de laurilo, (met)acrilato de ciclohexilo, (met)acrilato de bencilo y (met)acrilato de isobornilo;  
ésteres hidroxialquílicos de ácido (met)acrílico, tales como (met)acrilato de 2-hidroxiethyl, (met)acrilato de 2-hidroxi-propilo, (met)acrilato de 3-hidroxi-propilo, (met)acrilato de 4-hidroxi-butilo, (met)acrilato de 5-hidroxi-pentilo,  
65 (met)acrilato de 6-hidroxi-hexilo, mono(met)acrilato de 1,2-dihidroxi-propilo, mono(met)acrilato de 1,3-dihidroxi-propilo y mono(met)acrilato de eritritol;







Estos (met)acrilatos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

Los ejemplos de los monómeros que tienen un grupo ácido incluyen:

- 5 monómeros que tienen un grupo ácido carboxílico o su grupo anhídrido, tal como ácido (met)acrílico y su anhídrido, ácido 1,4-di(met)acriloxietilpirimelítico, ácido 6-(met)acriloxietilnaftaleno-1,2,6-tricarboxílico, ácido N-(met)acrilolil-p-aminobenzoico, ácido N-(met)acrilolil-o-aminobenzoico, ácido N-(met)acrilolil-m-aminobenzoico, ácido N-(met)acrilolil-5-aminosalicílico, ácido N-(met)acrilolil-4-aminosalicílico, ácido 4-(met)acriloxietiltrimelítico y su anhídrido, ácido 4-(met)acriloxibutiltrimelítico y su anhídrido, ácido 4-(met)acriloxihexiltrimelítico y su anhídrido, ácido 4-(met)acriloxideciltrimelítico y su anhídrido, ácido 2-(met)acrilolioxibenzoico, ácido 3-(met)acrilolioxibenzoico, ácido 4-(met)acrilolioxibenzoico, hidrogenosuccinato de  $\beta$ -(met)acrilolioxietilo, hidrogenomaleato de  $\beta$ -(met)acrilolioxietilo, hidrogenoftalato de  $\beta$ -(met)acrilolioxietilo, ácido 11-(met)acriloloxi-1,1-undecanodicarboxílico y ácido p-vinilbenzoico;
- 10 monómeros que tienen un grupo ácido fosfórico, tales como ácido (2-(met)acriloxietil)fosfórico, ácido (2-(met)acriloxietilfenil)fosfórico y ácido 10-(met)acriloxidecilfosfórico; y
- 15 monómeros que tienen un grupo ácido sulfónico, tal como ácido p-estirenosulfónico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico.

De estos monómeros que tienen un grupo ácido, ácido 4-metacriloxietiltrimelítico y su anhídrido son preferibles.

- 20 Estos monómeros que tienen un grupo ácido pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos. Los monómeros que tienen un grupo ácido pueden usarse como sales de calcio. Debido al uso de estos monómeros que tienen un grupo ácido, la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención tiende a tener más propiedades de adhesión mejoradas.

- 25 El monómero que tiene un grupo ácido está contenido preferentemente en una cantidad de 1 a 20 partes en peso, más preferentemente de 1 a 10 partes en peso, aún más preferentemente de 1 a 8 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total del (met)acrilato y el monómero que tiene un grupo ácido contenido en la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención. Si la cantidad del mismo está fuera del intervalo anterior, a veces se ejerce una influencia perjudicial sobre la resistencia de adherencia a tejidos duros o la biocompatibilidad con organismos.

- 30 La cantidad de (met)acrilato como monómero (A) está en el intervalo de 24 a 84 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total del monómero (A), el polímero (B) que se describe más adelante y la composición iniciadora de la polimerización (C) que se describe más adelante.

- 35 Si la cantidad del monómero (A) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, la viscosidad aumenta y la aplicación o inyección en los tejidos óseos se hace difícil, es decir, la operabilidad tiende a no ser excelente. Si la cantidad del monómero (A) supera el límite superior del intervalo anterior, la resistencia de adherencia y otras propiedades, tales como el módulo de flexión elástico, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión y la resistencia a la flexión, tienden a ser malos.

- 40 En la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, al menos un polímero (B) seleccionado entre polímeros de acrilato y polímeros de metacrilato está contenido adicionalmente (los polímeros de metacrilato y los polímeros de acrilato algunas veces se denominan genéricamente "polímeros de (met)acrilato" en el presente documento).

- 45 Los ejemplos de los polímeros de (met)acrilato incluyen: polímeros no reticulados, tales como (met)acrilato de polimetilo, (met)acrilato de polietilo, un copolímero de (met)acrilato de metilo/(met)acrilato de etilo, un copolímero de (met)acrilato de metilo/(met)acrilato de butilo y un copolímero de (met)acrilato de metilo/estireno, y polímeros reticulados, tales como un copolímero de (met)acrilato de metilo/di(met)acrilato de etilenglicol, un copolímero de (met)acrilato de metilo/di(met)acrilato de trietilenglicol y un copolímero de (met)acrilato de metilo y un monómero a base de butadieno, y polímeros que tienen sales de calcio parcialmente formadas.

- 50 En los polímeros de (met)acrilato, también se incluyen materiales compuestos orgánicos o inorgánicos en los que los óxidos metálicos o las sales metálicas están recubiertas con los polímeros no reticulados mencionados anteriormente o polímeros reticulados.

- 55 El peso molecular promedio en peso del polímero está preferentemente en el intervalo de 1.000 a 1.000.000, más preferentemente de 50.000 a 500.000, aún más preferentemente de 100.000 a 500.000. El peso molecular anterior es un peso molecular en términos de polimetacrilato de metilo patrón, como se determina mediante cromatografía de permeación en gel (CPG).

- 60 El polímero (B) es una mezcla de polímeros compuesta de partículas de polímero, que pueden ser partículas de polímero de múltiples tipos.

65

## ES 2 666 164 T3

- Los ejemplos de dichas partículas de polímero incluyen partículas de polímero (b1) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $30 \times 10^4$  a  $60 \times 10^4$  y un área superficial específica de 1,5 a 4,5 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ), partículas de polímero (b2) que tiene un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y un área superficial específica de 0,51 a 1,2 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ) y partículas de polímero (b3) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y una superficie específica de 0,1 a 0,5 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ).
- El área superficial específica de las partículas de polímero (b1) está en el intervalo de 1,5 a 4,5 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ), preferentemente de 2,0 a 4,0 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ).
- 10 El área superficial específica de las partículas de polímero (b2) está en el intervalo del 0,51 a 1,2 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ), preferentemente de 0,6 a 1,0 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ).
- El área superficial específica de las partículas de polímero (b3) está en el intervalo de 0,1 a 0,5 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ), preferentemente de 0,2 a 0,45 ( $\text{m}^2/\text{g}$ ).
- 15 El diámetro de partícula medio en volumen de las partículas de polímero (b1) está por lo general en el intervalo de 1 a 50 ( $\mu\text{m}$ ), preferentemente de 5 a 40 ( $\mu\text{m}$ ). El diámetro de partícula medio en volumen de las partículas de polímero (b2) está normalmente en el intervalo de 0,1 a 40 ( $\mu\text{m}$ ), preferentemente de 1 a 20 ( $\mu\text{m}$ ). El diámetro de partícula medio en volumen de las partículas de polímero (b3) está normalmente en el intervalo de 1 a 50 ( $\mu\text{m}$ ), preferentemente 5 a 40 ( $\mu\text{m}$ ).
- 20 La cantidad total de las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3) no es inferior al 2 % en peso, más preferentemente no inferior al 5 % en peso, basado en el peso total de las partículas de polímero (b1), las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3).
- 25 Cuando la cantidad total de las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3) no es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el polímero (B) es apto para dispersarse homogéneamente en el monómero (A) y es más excelente en la solubilidad en el monómero (A). Adicionalmente, en el curso de una operación de aplicación como relleno con la composición en huesos como cemento óseo o una operación de adhesión entre tejidos duros, entre tejidos duros y sustancias artificiales, tales como titanio y cerámica, o adhesión entre tejidos duros y otros tejidos tales como tejidos blandos, el rápido aumento de la viscosidad puede inhibirse y puede garantizarse un tiempo de funcionamiento suficiente. Además, cuando se añade el medio de contraste de rayos X que se describe más adelante a la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, la precipitación del medio de contraste de rayos X no se produce durante la mezcla y la
- 30
- 35 La cantidad total de las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3) es preferentemente no superior al 99 % en peso, más preferentemente no superior al 95 % en peso, aún más preferentemente no superior al 90 % en peso, basado en el peso total de las partículas de polímero (b1), las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3).
- 40 El contenido de las partículas de polímero (b1) es no superior al 95 % en peso, basado en el peso total de las partículas de polímero (b1), las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3). El contenido de las partículas de polímero (b1) es no inferior al 20 % en peso, basado en el peso total de las partículas de polímero (b1), las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3). Cuando las partículas de polímero (b1) están contenidas en la cantidad anterior en las partículas de polímero, la precipitación de un medio de contraste rara vez tiende a producirse incluso si la composición de la presente invención contiene el medio de contraste.
- 45
- 50 La cantidad del polímero de (met)acrilato (B) está en el intervalo de 35 a 65 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total del monómero (A), el polímero de (met)acrilato (B) y la composición iniciadora de la polimerización que se describe más adelante (C).
- Si la cantidad del polímero de (met)acrilato (B) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el progreso de la polimerización se vuelve difícil, y la resistencia de adherencia y otras propiedades, tales como el módulo de flexión elástico, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión y la resistencia a la flexión, tienden a ser pobres.
- 55 Si la cantidad del polímero de (met)acrilato (B) excede el límite superior del intervalo anterior, la viscosidad se incrementa y la aplicación o uso para tejidos óseos se hace difícil, es decir, la operabilidad tiende a ser no es excelente.
- 60 Cuando el polímero (B) es un polímero de (met)acrilato y es una mezcla de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3), la siguiente realización es preferible en las condiciones de que la cantidad total de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3) es del 100 % en peso y la cantidad total de las partículas de polímero (b2) y (b3) no es inferior al 2 % en peso, preferentemente no es inferior al 5 % en peso.
- 65 Cuando la cantidad del polímero (B) no es inferior a 35 partes en peso, pero inferior a 65 partes en peso basado en 100 partes en peso de la cantidad total del monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C), la cantidad de las partículas de polímero (b1) está en el intervalo del 20 % en peso al 95 % en

peso, la cantidad de las partículas de polímero (b2) es preferentemente no superior al 90 % en peso, más preferentemente no superior al 80 % en peso y la cantidad de las partículas de polímero (b3) es preferentemente no superior al 90 % en peso, más preferentemente no superior al 80 % en peso.

5 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención se caracteriza por el uso del compuesto de organoboro que se describe más adelante (c1) como la composición iniciadora (C) contenida, y cuando se añade el compuesto de organoboro a una composición que contiene un monómero, la reacción de polimerización se inicia en una etapa relativamente temprana y transcurre suavemente. Esto difiere enormemente del caso del uso de un peróxido como iniciador de la polimerización donde se requiere un tiempo relativamente largo para el comienzo de la polimerización incluso si se añade el iniciador de la polimerización, y una vez que la reacción de polimerización se inicia, la reacción transcurre rápidamente y se completa en un tiempo relativamente corto. Con el fin de preparar una composición que se usa preferentemente para tejidos duros, etc., por tanto, es importante usar un polímero de este tipo (B) de la presente invención en una cantidad como se ha descrito anteriormente basado en el monómero (A).  
10 Mediante el uso de un polímero tal (B) de este tipo, no solo puede garantizarse la operabilidad durante un largo tiempo, sino que también puede garantizarse la fluidez y las propiedades de aplicación que son preferibles en el uso para tejidos duros, etc.

La composición iniciadora de la polimerización (C) contenida en la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención contiene tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro (c1) como un componente esencial y puede contener un disolvente aprótico (c2) y un alcohol (c3), cuando sea necesario. El compuesto de organoboro (c1) tiene la característica de que la velocidad de polimerización aumenta cuando está presente una pequeña cantidad de oxígeno o agua y, puesto que la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene el compuesto de organoboro (c1) está contenida en la composición de la presente invención, una parte de la composición penetra en un tejido duro para iniciar la polimerización en la interfase de contacto cuando la composición entra en contacto con un organismo que tiene un contenido de humedad como en una operación de aplicación como relleno en el tejido duro o aplicación al mismo. Por tanto, las fugas del monómero (A) y la composición son pequeñas. Además, incluso después de que toda la composición se cura en el organismo, un residuo del monómero (A) tiende a ser menor en comparación con una composición usando un peróxido como iniciador de la polimerización. En consecuencia, la composición de la presente invención se usa favorablemente para organismos.  
20  
25  
30

El tributilboro parcialmente oxidado es un producto parcialmente oxidado de tributilboro. Como tributilboro parcialmente oxidado puede usarse tributilboro parcialmente oxidado obtenido mediante la adición de oxígeno en una cantidad de preferentemente 0,3 a 0,9 mol, más preferentemente de 0,4 a 0,6 mol, basado en 1 mol del tributilboro.  
35

Cuando se usa tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro (c1), no solo mejora la operabilidad de la composición, sino que también la composición tiende a tener una reactividad adecuada a los organismos que tienen contenido de humedad. Cuando se usa tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro (c1), además, la reacción se inicia y transcurre incluso en un lugar de alto contenido de humedad, tal como un organismo, de modo que el monómero rara vez permanece en la interfase entre el adhesivo y el organismo. Por tanto, las propiedades perjudiciales para el organismo son extremadamente pequeñas.  
40

La composición iniciadora de la polimerización (C) puede contener adicionalmente un disolvente aprótico (c2). Puesto que el disolvente aprótico está contenido en la composición iniciadora de la polimerización (C) como anteriormente y el compuesto de organoboro se diluye, las propiedades exotérmicas del compuesto de organoboro (c1) que tiene propiedades de ignición se vuelven más suaves para suprimir las propiedades de ignición y, por tanto, se facilita la manipulación de la composición durante el transporte, el almacenamiento y la mezcla. En el caso en el que se usa una cantidad extremadamente grande de la composición de la presente invención, puede inhibirse la rápida generación de calor debido a la disminución adecuada de las propiedades exotérmicas y, por consiguiente, tiende a disminuir el daño de un organismo que está en contacto con la composición de la presente invención. El punto de ebullición del disolvente aprótico (c2) a 1 atm está por lo general en el intervalo de 30 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 120 °C. Si el punto de ebullición es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el disolvente aprótico se evapora o se dispersa de la composición iniciadora de la polimerización durante el transporte o almacenamiento y el efecto supresor de la ignición del compuesto de organoboro (c1) tiende a disminuir. Si el punto de ebullición excede el límite superior del intervalo anterior, un residuo del disolvente aprótico en un producto curado formado a partir de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención aumenta y, en consecuencia, la resistencia de adherencia del producto curado a la parte afectada y otras propiedades, tales como el módulo de flexión elástico, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión y la resistencia a la flexión, tienden a ser malos.  
45  
50  
55  
60

Como disolvente aprótico (c2), es preferible un disolvente que no tenga un grupo que contiene hidrógeno activo, estando dicho grupo reactivo en el compuesto de organoboro (c1), tal como un grupo hidroxilo o un grupo mercapto y es capaz de formar una solución homogénea junto con el compuesto de organoboro (c1).  
65

Los ejemplos de los disolventes apróticos (C2) incluyen:

5 hidrocarburos, tales como pentano, hexano, ciclohexano, heptano, benceno y tolueno;  
 hidrocarburos halogenados, tales como fluorobenceno, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano y los denominados  
 flones;  
 éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, etilenglicol dimetil éter y tetrahidrofurano;  
 cetonas, tales como acetona, metil etil cetona y dietil cetona; y  
 ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo.

10 De éstos, son preferibles hidrocarburos alifáticos saturados, tales como pentano, hexano y heptano, éteres y ésteres, y son más preferibles hexano, éter de diisopropilo y acetato de etilo.

Estos disolventes apróticos (c2) pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

15 El contenido del disolvente aprótico (c2) en la composición iniciadora de la polimerización (C) está preferentemente en el intervalo de 30 a 80 partes en peso basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1).

20 Si el contenido del disolvente aprótico (c2) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, no se obtiene efecto de dilución satisfactorio y el efecto de supresión de la generación de calor o ignición tiende a ser insuficiente. Por otro lado, si el contenido del disolvente aprótico (c2) excede el límite superior del intervalo anterior, la capacidad de inicio de la polimerización de la composición iniciadora de la polimerización (C) tiende a disminuir.

25 La composición iniciadora de la polimerización (C), puede contener adicionalmente un alcohol (c3) además del disolvente aprótico (c2). Mediante la adición de una pequeña cantidad del alcohol (C3) a la composición iniciadora de la polimerización (C), la reacción por el compuesto de organoboro (c1) se hace aún más suave, sin disminuir la actividad de polimerización, e incluso si la composición se pone en contacto con papel o similar al aire, la quema o ignición tiende a suprimirse.

30 El punto de ebullición del alcohol (c3) a 1 atm está por lo general en el intervalo de 60 °C a 180 °C, preferentemente de 60 °C a 120 °C. Si el punto de ebullición es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el alcohol se evapora o se dispersa de la composición de iniciador de la polimerización durante el transporte o almacenamiento y el efecto supresor de la ignición del compuesto de organoboro (c1) tiende a disminuir. Si el punto de ebullición excede el límite superior del intervalo anterior, el tiempo de curado de la composición de la presente invención tiende a ser más largo y la resistencia de adherencia del producto curado a la parte afectada y otras propiedades, tales como el módulo elástico de flexión, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión y la resistencia a la flexión, tienden a ser malas.

40 Los ejemplos de los alcoholes (c3) incluyen metanol, etanol, n-propanol y sus isómeros, n-butanol y sus isómeros, n-pentanol y sus isómeros, n-hexanol y sus isómeros y n-heptanol y sus isómeros.

De estos alcoholes (c3), son preferibles alcoholes de 4 o menos átomos de carbono, a saber, metanol, etanol, n-propanol y sus isómeros y son más preferibles n-butanol y sus isómeros y etanol y n-propanol.

45 Estos alcoholes (c3) pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

El contenido del alcohol (c3) en la composición iniciadora de la polimerización (C) está por lo general en el intervalo de 0,2 a 5 partes en peso, preferentemente de 0,3 a 4,5 partes en peso, más preferentemente de 0,5 a 4 partes en peso, basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1).

50 Si el contenido del alcohol (c3) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, no se obtiene efecto de dilución satisfactorio y el efecto de supresión de la generación de calor o ignición tiende a ser insuficiente. Por otro lado, si el contenido del alcohol (c3) excede el límite superior del intervalo anterior, la capacidad de inicio de la polimerización de la composición iniciadora de la polimerización (C) tiende a ser inferior a la necesaria.

55 Cuando se usan el alcohol (c3) y el disolvente aprótico (c2) en combinación, el contenido del disolvente aprótico (c2) en la composición iniciadora de la polimerización (C) está preferentemente en el intervalo de 5 a 40 partes en peso, más preferentemente 10 a 30 partes en peso, aún más preferentemente de 10 a 25 partes en peso, basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (C1).

60 Si el contenido del disolvente aprótico (c2) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1), el efecto de supresión de la generación de calor o ignición tiende a ser insuficiente. Por otro lado, si el contenido del disolvente aprótico (c2) excede el límite superior del intervalo anterior, basado en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1), la capacidad de inicio de la polimerización de la composición iniciadora de la polimerización (C) tiende a disminuir.

65

La cantidad de la composición iniciadora de la polimerización (C) está por lo general en el intervalo de 0,05 a 20 partes en peso, preferentemente de 0,5 a 10 partes en peso, más preferentemente de 1 a 3 partes en peso, basado en 100 partes en peso de la cantidad total del monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C).

5 Si la cantidad de la composición iniciadora de la polimerización (C) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el progreso de la polimerización es difícil y el tiempo de curado tiende a prolongarse. Si la cantidad de la composición iniciadora de la polimerización (C) supera el límite superior del intervalo anterior, hay una posibilidad de disminuir la viscosidad debido a la dilución o a una posibilidad de ejercer una influencia perjudicial sobre la  
10 seguridad. Además, se asume que transcurre una rápida polimerización para formar un producto de polimerización inmediatamente.

15 La composición para la reparación de tejidos duros puede contener adicionalmente otros componentes cuando sea necesario, siempre y cuando no ejerzan una influencia perjudicial en el funcionamiento de un agente de reparación de tejidos duros.

20 Como uno de los otros componentes, puede mencionarse un inhibidor de la polimerización (D). Los ejemplos de los inhibidores de la polimerización (D) incluyen compuestos de hidroquinona, tales como hidroquinona y dibutilhidroquinona, hidroquinona monometil éter, fenoles, tales como 2,6-di-terc-butilfenol y 2,6-di-terc-butil-p-cresol, catecol, pirogalol, benzoquinona, 2-hidroxibenzoquinona, p-metoxifenol, t-butilcatecol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y t-butilhidroquinona. De estos, se usa preferentemente una mezcla de hidroquinona monometil éter y 2,6-di-terc-butil-p-cresol.

25 De estos inhibidores de la polimerización (D), algunas es veces preferible hidroquinona monometil éter desde el punto de vista de la buena estabilidad de la propia hidroquinona monometil éter.

Los inhibidores de la polimerización (D) anteriores pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

30 Cuando se añade el inhibidor de la polimerización (D), la cantidad del mismo está preferentemente en el intervalo de 10 a 5000 ppm, más preferentemente de 50 a 1000 ppm, aún más preferentemente de 50 a 500 ppm, basado en la cantidad total de la composición de reparación de tejidos duros.

35 También es preferible añadir el inhibidor de la polimerización (D) en una cantidad de 10 a 5000 ppm basado en el monómero (A).

40 Mediante la preparación de una composición de este tipo, por ejemplo, cuando la composición se aplica a una parte, tal como la parte afectada (tejido duro que contiene humedad tal como un fluido corporal) en la operación quirúrgica, la composición se vuelve excelente para garantizar propiedades de aplicación y un tiempo de curado adecuado y puede manipularse de forma más estable que antes. Además, la composición es excelente en operabilidad.

45 Aunque la cantidad del inhibidor de polimerización (D) es como se ha descrito anteriormente, el inhibidor de la polimerización (D) se añade más preferentemente en una cantidad de 50 a 1000 ppm, aún más preferentemente de 50 a 500 ppm, basado en el monómero (A). Mediante la preparación de una composición de este tipo, por ejemplo, la composición puede no solo manipularse de forma estable durante la aplicación sino también curarse eficientemente después de la aplicación. Si el contenido del inhibidor de polimerización (D) es inferior al límite inferior del intervalo anterior, el curado tiene lugar inmediatamente después de la mezcla del monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) y, por tanto, la aplicación tiende a ser difícil. Por  
50 otro lado, si el contenido del inhibidor de polimerización (D) sobrepasa el límite superior del intervalo anterior, la capacidad de inicio de la polimerización de la composición iniciadora de la polimerización (C) se reduce y el tiempo de curado se hace más largo de lo necesario. Por tanto, el uso médico de la composición tiende a volverse difícil.

Como uno de los otros componentes, puede mencionarse adicionalmente un absorbente de luz ultravioleta. Los ejemplos de los absorbentes de luz ultravioleta incluyen:

55 compuestos de benzotriazol, tales como 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol, 2-(3',5'-di-terc-butil-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(5'-terc-butil-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-5'-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil)benzotriazol, 2-(3',5'-di-terc-butil-2'-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-metilfenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-sec-butil-5'-terc-butil-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(2'-hidroxi-4'-octoxifenil)benzotriazol, 2-(3',5'-di-terc-amil-2' hidroxifenil)benzotriazol, 2-(3',5'-bis(α,α)-dimetilbencil)-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-(2-octiloxicarboniletal)fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-terc-butil-5'-[2-(2-etil-hexiloxi)carboniletal]-2'-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-(2-metoxicarboniletal)fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-(2-metoxicarboniletal)fenil)benzotriazol, 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-(2-octiloxicarboniletal)fenil)benzotriazol, 2-(3'-terc-butil-5'-[2-(2-etil-hexiloxi)carboniletal]-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(3'-dodecil-2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol, una mezcla de 2-(3'-terc-butil-2'-hidroxi-5'-(2-isooctiloxicarboniletal)fenil)benzotriazol y 2,2'-metilen-bis 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-benzotriazol-2

- ilfenol], un producto de reacción de intercambio de éster de 2-[3'-terc-butil-5'-(2-metoxicarboniletil)-2'-hidroxifenil]benzotriazol con polietilenglicol 300 y [[R-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>]<sub>2</sub>-(en la que R es 3'-terc-butil-4'-hidroxi-5'-2H-benzotriazol-2-il-fenilo);
- compuestos de benzofenona, tales como 2,4-dihidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-octoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-decioxibenzofenona, 2-hidroxi-4-dodecioxibenzofenona, 2-hidroxi-4-bencioxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona y 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona;
- salicilato de 4-terc-butilfenilo, salicilato de fenilo, salicilato de octilfenilo, dibenzoilresorcinol, bis(4-terc-butylbenzoi)resorcinol, benzoilresorcinol, 3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzoato de 2,4-di-terc-butilfenilo, 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibenzoato de hexadecilo, 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibenzoato de octadecilo, benzoato de 2-metil-4,6-di-terc-butylfenilo y benzoato de 3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibencilo;
- compuestos de amina impedidos, tales como bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidil)sebacato, bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidil)succinato, bis(1,2,2,6,6-pentametilpiperidil)sebacato, bis(1,2,2,6,6-pentametilpiperidil)n-butyl-3,5-di-terc-butyl-4-hidroxibencilmalonato, un producto de condensación de 1-hidroxietyl-2,2,6,6-tetrametil-4-hidroxipiperidina y ácido succínico, un producto de condensación de N,N'-bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)hexametilendiamina y 4-terc-octilamino-2,6-dicloro-1,3,5-s-triazina, tris(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)nitrilotriacetato, tetraquis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)1,2,3,4-butanotetranoato, 1,1'-(1,2-etanodiilo), bis(3,3,5,5-tetrametilpiperazinona), 4-benzoil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 4-esteariloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)-2-n-butyl-2-(2-hidroxi-3,5-di-terc-butylbencilo), 3-n-octyl-7,7,9,9-tetrametil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-2,4-diona, bis(1-octiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidil)sebacato, bis(1-octiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidil)succinato, un producto de condensación de N,N'-bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)hexametilendiamina y 4-morfolino-2,6-dicloro-1,3,5-triazina, un producto de condensación de 2-cloro-4,6-di-(4-n-butylamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidil)-1,3,5-triazina y 1,2-bis(3-aminopropilamino)etano, un producto de condensación de 2-cloro-4,6-di-(4n-butylamino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidil)-1,3,5-triazina y 1,2-bis(3-aminopropilamino)etano, 8-acetil-3-dodecil-7,7,9,9-tetrametil-1,3,8-triaza-espiro [4.5]decano-2,4-diona, 3-dodecil-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolidina-2,5-diona, y 3-dodecil-1-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)pirrolidin-2,5-diona;
- compuestos de oxalamida, tales como 4,4'-diociloxianilida, 2,2'-diociloxi-5,5'-di-terc-butiloxianilida, 2,2'-didodeciloxi-5,5'-di-terc-butiloxianilida, 2-etoxi-2'-etiloxianilida, N,N'-bis(3-dimetilaminopropil)oxalamida, una mezcla de 2-etoxi-5-terc-butyl-2'-etiloxianilida y 2-etoxi-2'etil-5,4'-di-terc-butiloxianilida, una mezcla de oxanilidas o-metoxi y p-metoxi-di-sustituidas y una mezcla de oxanilidas o-etoxi y p-etoxi-di-sustituidas;
- compuestos de 2-(2-hidroxifenil)-1,3,5-triazina, tales como 2,4,6-tris(2-hidroxi-4-octiloxifenil)-1,3,5-triazina, 2-(2-hidroxi-4-octiloxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, 2-(2,4-dihidroxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, 2,4-bis(2-hidroxi-4-propiloxifenil)-6-(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, 2-(2-hidroxi-octiloxifenil)-4,6-bis(4-metilfenil)-1,3,5-triazina, 2-(2-hidroxi-4-dodeciloxifenil)-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5 triazina, 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-butiloxipropiloxi)fenil]-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, 2-[2-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-octiloxipropiloxi)fenil]-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina y 2-[4-dodecil/trideciloxi-(2-hidroxi)propil]oxi-2-hidroxifenil]-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina; y
- compuestos de fosfito o compuestos de fosfonito, tales como fosfito de trifenilo, fosfito de difenilalquilo, fosfito de fenildialquilo, tris(nonilfenilfosfito), fosfito de trilaurilo, fosfito de trioctadecilo, difosfito de diestearil pentaeritritilo, tris(2,4-di-terc-butylfenil)fosfito, difosfito de diisododecil pentaeritritol, bis(2,4-di-terc-butylfenil)difosfito de pentaeritritilo, difosfito de bis(2,6-di-terc-butyl-4-metilfenil)pentaeritritilo, difosfito de bisisododeciloxipentaeritritilo, difosfito de bis(2,4-di-terc-butyl-6-metilfenil)pentaeritritilo, difosfito de bis(2,4,6-tri-terc-butylfenil)pentaeritritilo, trifosfito de triestearil sorbitilo, tetraquis(2,4-di-terc-butylfenil)-4,4'-bifenilenedifosfonito, 6-isooctiloxi-2,4,8,10-tetra-terc-butyl-12H-dibenzo[dg]-1,3,2-dioxafosfocina, 6-fluoro-2,4,8,10-tetra-terc-butyl-12-metildibenzo[d,g]-1,3,2-dioxafosfocina, fosfito de bis(2,4-di-terc-butyl-6-metilfenil)metilo y fosfito de bis(2,4-di-terc-butyl-6-metilfenil)etilo.

Como el absorbente de luz ultravioleta, es preferible un compuesto de benzotriazol.

- 50 Cuando se añade el absorbente de luz ultravioleta, la cantidad del mismo está preferentemente en el intervalo de 10 a 1000 ppm, más preferentemente de 100 a 800 ppm, basado en el monómero (A). Mediante la adición del absorbente de luz ultravioleta como anteriormente, se suprime la coloración de un líquido que contiene un monómero y la propia estabilidad de almacenamiento del monómero tiende a potenciarse.

- 55 Como ejemplos de los otros componentes, pueden mencionarse adicionalmente un flexibilizante y un plastificante.

Los ejemplos de los flexibilizantes incluyen cauchos, tales como cauchos naturales y cauchos sintéticos y elastómeros, tales como elastómeros termoplásticos. Mediante el uso de un flexibilizante de este tipo, la flexibilidad de la composición para la reparación de tejidos duros puede potenciarse.

- 60 Los ejemplos de los cauchos sintéticos incluyen EPT (etileno/propileno/terpolímero). Los ejemplos de los elastómeros termoplásticos incluyen elastómeros a base de estireno, elastómeros a base de cloruro de vinilo, elastómeros a base de olefinas, elastómeros a base de poliéster, elastómeros a base de poliamida y elastómeros a base de uretano.

65

El peso molecular del elastómero está por lo general en el intervalo de 1.000 a 1.000.000, preferentemente de 2.000 a 500.000. El punto de transición vítrea (Tv) del elastómero es por lo general no superior a 20 °C, preferentemente no superior a 0 °C.

5 Los ejemplos de los plastificantes incluyen ésteres de ácidos hidroxicarboxílicos, tales como ésteres de citrato, ésteres de isocitrato, ésteres de tartrato, ésteres de malato, ésteres de lactato, ésteres de glicerato y ésteres de glicolato; trimelitato de trimetilo, dibenzoato de dietilenglicol, malonato de dietilo, o-acetilcitrato de trietilo, butil ftalato de bencilo, dibenzoato de dipropilenglicol, adipato de dietilo, o-acetilcitrato de tributilo, sebacato de dimetilo y diéster de alquilenglicol.

10 Aunque la cantidad del flexibilizante y el plastificante se selecciona adecuadamente de acuerdo con los tipos de los materiales, se usan de manera que puedan estar contenidos por lo general en una cantidad del 0 al 30 % en peso, preferentemente del 0 al 20 % en peso, más preferentemente del 0 al 10 % en peso, en toda la composición para la reparación de tejidos duros.

15 Como uno de los otros componentes, puede mencionarse adicionalmente un conservante.

Los ejemplos de los conservantes incluyen:

20 metilparabeno, metilparabeno de sodio, etilparabeno, propilparabeno, propilparabeno de sodio, butilparabeno; cresol, clorocresol;  
resorcinol, 4-n-hexilresorcinol, 3a,4,7,7a-tetrahidro-2-((triclorometil)tio)-1H-isoindol-1,3(2H)diona;  
cloruro de benzalconio, cloruro de sodio de benzalconio, cloruro de bencetonio;  
25 ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, ácido deshidroacético, o-fenilfenol, fenol, alcohol feniletilo, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol, compuestos fenilmercúricos, tales como borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico y acetato fenilmercúrico, y formaldehído.

30 Como ejemplos de los otros componentes, pueden mencionarse, adicionalmente, agentes antiinfecciosos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, analgésicos, composiciones de analgésicos, fármacos anorexígenos, fármacos antihelmínticos, agentes antiartríticos, fármacos antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepressivos, antiuréticos, agentes antidiarreicos, fármacos antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos antimigrañosos, agentes antieméticos, fármacos antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, fármacos antipruriginosos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos, agentes simpaticomiméticos, fármacos cardiovasculares, fármacos antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores, fármacos inmunosupresores, fármacos relajantes musculares, fármacos parasimpaticolíticos, estimulantes, sedantes, tranquilizantes, agentes colinérgicos, fármacos quimioterápicos, radiofármacos, fármacos inductores óseos, agentes neutralizantes de heparina de la vejiga estática, procoagulantes, agentes hemostáticos, derivados de xantina, hormonas, proteínas de origen natural o proteínas sintetizadas mediante ingeniería genética,  
40 polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas, oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, sustancias tóxicas promotoras de coágulos, inhibidores del factor activador del plasminógeno, activadores de plaquetas, factores formadores de hueso, péptidos sintéticos que tienen acción hemostática. Puesto que estos componentes están contenidos, la composición de la presente invención puede usarse también para el sistema de entrega de fármacos o la finalidad de la medicina regenerativa.

45 Los ejemplos de agentes antibacterianos incluyen:

yodo elemental, polivinilpirrolidona de yodo sólida, polivinilpirrolidona de yodo;  
50 compuestos fenólicos, tales como tribromofenol, triclorofenol, tetraclorofenol, nitrofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, o-fenilfenol, m-fenilfenol, p-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol, 2,4-dicloro-3,5-dimetilfenol, 4-clorotimol, clorofeno, triclosan, fenticlor, fenol, 2-metilfenol, 3-metilfenol, 4-metilfenol, 4-etilfenol, 2,4-dimetilfenol, 2,5-dimetilfenol, 3,4-dimetilfenol, 2,6-dimetilfenol, 4-n-propilfenol, 4-n-butilfenol, 4-n-aminofenol, 4-terc-amilfenol, 4-n-hexilfenol, 4-n-heptilfenol, monoalquilhalofenol, polialquilhalofenol, halofenol aromático y sales de amonio, sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos de estas sustancias;  
55 nitrato de plata, hexaclorofeno, merbromina, HCl de tetraciclina, hidrato de tetraciclina y eritromicina.

La composición para la reparación de tejidos duros puede contener factor de formación de hueso, etc. con el propósito de acelerar la reparación de tejidos y similares.

60 Como ejemplos de los otros componentes, pueden mencionarse adicionalmente perfumes, tales como aceite de naranja, aceite de pomelo, aceite de limón, aceite de lima, aceite de clavo, aceite de gaulteria, aceite de menta, alcohol de menta, destilado de plátano, destilado de pepino, destilado de miel, agua de rosas, mentol, anetol, salicilato de alquilo, benzaldehído, glutamato monosódico, etilvainillina, timol y vainillina.

65 Además, una carga inorgánica, una carga orgánica, una carga de material compuesto orgánico, un colorante de carga, etc., pueden estar contenidos como los otros componentes para transmitir la propiedad de contraste de rayos

X y para potenciar propiedades tales como la resistencia de adherencia y resistencia a la compresión.

Los ejemplos de las cargas inorgánicas incluyen:

- 5        polvos de óxidos metálicos, tales como óxido de circonio, óxido de bismuto, óxido de titanio, óxido de cinc y partículas de óxido de aluminio;  
          polvos de sales metálicas, tales como carbonato de bismuto, fosfato de circonio y sulfato de bario;  
          cargas de vidrio, tales como vidrio de sílice, vidrio que contiene aluminio, vidrio que contiene bario, vidrio que contiene estroncio y vidrio de silicato de circonio;
- 10        cargas que tienen la propiedad de liberación sostenida de plata;  
          cargas que tienen la propiedad de liberación sostenida de calcio; y  
          cargas que tienen la propiedad de liberación sostenida de flúor.

- 15        Desde el punto de vista de la formación de una fuerte unión entre una carga inorgánica y el monómero (A) después del curado, es preferible usar una carga inorgánica que se haya sometido a un tratamiento superficial tal como tratamiento con silano o recubrimiento con polímero.

Estas cargas inorgánicas pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más tipos.

- 20        La composición de la invención comprende un medio de contraste para rayos X. Los ejemplos de los medios de contraste de rayos X incluyen óxido de circonio, sulfato de bario, carbonato de bismuto, tungstato de calcio, iterbio y un compuesto de yodo. De estos medios de contraste de rayos X, es preferible el óxido de circonio desde el punto de vista de que el óxido de circonio tiene resultados reales de uso para tejidos duros, particularmente como cemento óseo y presenta una mayor propiedad de contraste de rayos X y una mayor capacidad de dispersión en comparación con el sulfato de bario que también tiene resultados reales de uso.

- 30        Aunque la cantidad de medio de contraste de rayos X se selecciona adecuadamente de acuerdo con la finalidad de uso, etc., está por lo general en el intervalo de 10 a 70 partes en peso, preferentemente de 15 a 65 partes en peso, basado en 100 partes en peso de todo el peso de la composición para la reparación de tejidos duros excluyendo el medio de contraste para rayos X.

La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención es excelente en la operabilidad como un agente de reparación de tejidos duros, es decir, propiedades de aplicación y propiedades de inyección.

- 35        En la presente invención, el monómero (A), el polímero de (met)acrilato (B), la composición iniciadora de la polimerización (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario se mezclan previamente para preparar una composición para la reparación de tejidos duros y la composición puede usarse aplicándola a la parte afectada. La temperatura del calor generado por la composición preparada como anteriormente es por lo general no superior a 70 °C y el riesgo de dañar el tejido afectado se vuelve menor.

- 40        Cuando estos componentes se mezclan, el orden de mezcla no está limitado específicamente, pero es preferible que el monómero (A) se mezcle primero con la composición iniciadora de la polimerización (C) y posteriormente se mezcle con el polímero, desde el punto de vista de que la estabilidad de la composición resultante para la reparación de tejidos duros sea más excelente.

- 45        Cuando la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención contiene el inhibidor de la polimerización (D), es preferible que una mezcla del monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D) se mezclen primero con la composición iniciadora de la polimerización (C) y se mezclen posteriormente con el polímero (B), desde el punto de vista de que la estabilidad de la composición resultante sea más excelente.

- 50        Un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición y tiene un espesor no inferior a 0,1 µm, una longitud no inferior a 25 mm y un ancho no inferior a 2 mm, preferentemente tiene un módulo elástico de flexión, medido en condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, no inferior a 100 MPa y preferentemente tiene una resistencia a la tracción, medida en condiciones de una velocidad de ensayo de 1 mm/min, no inferior a 10 MPa y preferentemente tiene una resistencia a la flexión, medida en condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, no inferior a 10 MPa.

- 60        El módulo elástico de flexión del producto curado anterior puede ser preferentemente no inferior a 100 MPa, más preferentemente no inferior a 150 MPa, aún más preferentemente no inferior a 200 MPa.

- 65        Cuando la composición para la reparación de tejidos duros contiene un medio de contraste de rayos X, un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición y tiene un espesor de 0,5 mm, una longitud de 25 mm y un ancho de 2 mm, preferentemente tiene un módulo elástico de flexión, medido en las condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, no inferior a 1800 MPa, más preferentemente no inferior a 2000 MPa, aún más preferentemente no

## ES 2 666 164 T3

inferior a 2200 MPa y preferentemente tiene una resistencia a la flexión, medida en condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, no inferior a 50 MPa.

5 Adicionalmente, un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros y se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición, preferentemente tiene una resistencia a la cizalla no inferior a 10 MPa (velocidad del ensayo: 2 mm/min). Además, este producto curado tiene preferentemente una resistencia a la compresión no inferior a 10 MPa (velocidad del ensayo: 2 mm/min). Cuando la composición para la reparación de tejidos duros contiene un medio de contraste de rayos X, un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición y tiene un espesor de 5 mm, una longitud de 10 mm y un ancho de 10 mm, preferentemente tiene una resistencia a la compresión, como se mide en condiciones de una velocidad de ensayo de 2 mm/min, no inferior a 70 MPa, más preferentemente no inferior a 75 MPa.

10 La composición para la reparación de tejidos duros es excelente en la adhesión entre tejidos duros, la aplicación como relleno entre los tejidos duros, la adhesión entre tejidos duros y sustancias artificiales, tales como titanio, cerámica y acero inoxidable, la adhesión entre tejidos duros y otros tejidos tales como los tejidos blandos, etc., excluyendo las aplicaciones dentales.

15 Una película, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición y tiene un espesor no inferior a 1  $\mu\text{m}$  (preferentemente no superior a 1 cm), una longitud no inferior a 25 mm y un ancho no inferior a 2 mm, puede tener preferentemente un alargamiento a la tracción, medido en condiciones de una velocidad de ensayo de 1 mm/min, no inferior al 30 %, más preferentemente no inferior al 40 %, aún más preferentemente no inferior al 50 %.

20 Cuando la composición para la reparación de tejidos duros contiene un medio de contraste de rayos X, un producto curado, que se obtiene a partir de la composición para la reparación de tejidos duros, se proporciona 24 horas después de la preparación de la composición y tiene un espesor de 0,5 mm, una longitud de 25 mm y un ancho de 2 mm, preferentemente tiene una resistencia a la tracción, medida en condiciones de una velocidad de ensayo de 1 mm/min, no inferior a 30 MPa, más preferentemente no inferior a 31 MPa.

25 En consecuencia, la composición de la presente invención es favorable para la reparación de tejidos duros.

30 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención tiene preferentemente una viscosidad de  $4 \times 10^{-4}$  a 2.000 Pa.s (de 0,4 a 2.000.000 cp) 30 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario.

35 Puesto que la viscosidad está en el intervalo anterior, la composición es excelente en la operabilidad, es decir, por ejemplo, la aplicación de la composición en la reparación de tejidos duros se hace fácilmente o la inyección de la composición para aplicarla como relleno en el tejido óseo se hace fácilmente.

40 Desde los puntos de vista de la operabilidad y la fluidez, la viscosidad está preferentemente en el intervalo de  $4 \times 10^{-4}$  a 500 Pa.s (de 0,4 a 500.000 cp), más preferentemente de  $10^{-3}$  a 500 Pa.s (de 1 a 500.000 cp).

45 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención tiene preferentemente una viscosidad de  $10^{-3}$  a 2.000 Pa.s (de 1 a 2.000.000 cp), más preferentemente de 0,01 a 2.000 Pa.s (de 10 a 2.000.000 cp), 60 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario.

50 Además, la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención tiene una viscosidad de 0,01 a 80.000 Pa.s (de 10 a 80.000.000 cp), más preferentemente de 0,05 a 50.000 Pa.s (de 50 a 50.000.000 cp), aún más preferentemente de 0,1 a 20.000 Pa.s (de 100 a 20.000.000 cp), 540 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario.

55 Puesto que la viscosidad está en el intervalo anterior, la composición es excelente en la operabilidad, es decir, por ejemplo, la aplicación de la composición en la reparación de tejidos duros se hace fácilmente o la transfusión de la composición en una pistola de cemento para aplicarla como relleno en el tejido óseo o la inyección de la composición en el hueso se hace fácilmente.

60 Antes o durante el curado de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, la composición puede irradiarse con ondas electromagnéticas, tales como luz visible, radiación ionizante (por ejemplo, rayos  $\gamma$ ) o rayos de electrones, para realizar la esterilización. La irradiación con luz visible algunas veces es deseable porque la luz visible no cambia en gran medida las condiciones de curado. La esterilización puede realizarse mediante tratamiento con gas, tal como calor seco, vapor, óxido de etileno (EO) o peróxido de hidrógeno, filtración, tratamiento con líquido, esterilización en autoclave o similares.

65

Antes de la aplicación de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención a la parte afectada, la superficie de la parte afectada puede desinfectarse con un desinfectante tal como alcohol.

5 Antes de la aplicación de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención a la parte afectada, el tratamiento previo puede realizarse además con el propósito de mejorar la adhesión a la parte afectada. El líquido de tratamiento previo es, por ejemplo, una solución acuosa que contiene del 1 al 15 % en peso de ácido cítrico y del 1 al 5 % en peso de cloruro de hierro (III).

10 Si existe el temor de que la forma o el rendimiento de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención varíe durante un tiempo largo, perjudicando de este modo el efecto de la presente invención, es posible que todos los componentes, que consisten en el monómero de (met)acrilato (A), el polímero de (met)acrilato (B), la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene tributilboro parcialmente oxidado, y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y se usan para la reparación de tejidos duros, se almacenen en forma de un kit para la reparación de tejidos duros que tenga dos o más miembros en el que los componentes anteriores estén revestidos independientemente o en grupos divididos en una combinación opcional y antes de su uso, los componentes se mezclen para formar la composición para la reparación de tejidos duros. Los miembros para revestir los componentes de la misma son, por ejemplo, recipientes de resina sellables que tienen propiedades de barrera a los gases con el fin de evitar la evaporación o la dispersión del monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C) o jeringas de vidrio. Los miembros para revestir el polímero (B) en los mismos son, por ejemplo, recipientes de resina que tienen buenas propiedades de sellado con el fin de evitar la absorción de humedad, o recipientes de vidrio. En cuanto a la cantidad que se ha de revestir, existe un caso en el que se reviste la cantidad que se usa una vez o un caso en el que se reviste la cantidad que se usa una pluralidad de veces.

25 Los ejemplos de maneras de almacenamiento de los componentes incluyen una manera en la que los componentes se dividen en tres grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, una mezcla del componente (B) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (B) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y el componente (B) y una mezcla del componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y el componente (B) y una mezcla del componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (B) y una parte de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (C) y un residuo de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (B) y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en el componente (A) y una mezcla del componente (B), el componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; y una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y una parte de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (B), el componente (C) y un residuo de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido de almacenarlos.

50 Cuando está contenido el inhibidor de la polimerización (D), los ejemplos de maneras de almacenamiento de los componentes incluyen una manera en la que los componentes se dividen en tres grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, una mezcla del componente (B) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (B), el componente (D) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (B) y el componente (D) y una mezcla del componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (B), el componente (D) y una parte de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (C) y un residuo de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (D) y los y los componentes que haya que incluir

cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (B) y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A) y el componente (D) y una mezcla del componente (B), el componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; y una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del componente (A), el componente (D) y una parte de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del componente (B), el componente (C) y un residuo de los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos.

Cuando se usa una mezcla de un monómero que tiene un grupo ácido y un monómero que no tiene grupo ácido como el monómero (A), los componentes pueden almacenarse de manera que el monómero que tiene un grupo ácido no esté en contacto con la composición iniciadora de la polimerización, además de las maneras anteriores. Los ejemplos de dichas formas incluyen una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del monómero que tiene un grupo ácido, el componente (B) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del monómero que no tiene grupo ácido y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del monómero que tiene un grupo ácido y el componente (B) y una mezcla del monómero que no tiene grupo ácido, el componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos; de una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en una mezcla del monómero que tiene un grupo ácido y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario y una mezcla del monómero que no tiene grupo ácido, el componente (B) y el componente (C), seguido del almacenamiento de los mismos; y una manera en la que los componentes se dividen en dos grupos que consisten en el monómero que tiene un grupo ácido y una mezcla del monómero que no tiene grupo ácido, el componente (B), el componente (C) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario, seguido del almacenamiento de los mismos.

Los componentes divididos en dos grupos se colocan en miembros separados, por ejemplo, recipientes tales como jeringas, después los miembros se revisten en un kit para la reparación de tejidos duros y el kit puede proporcionarse en forma de un artículo.

La constitución del kit para la reparación de tejidos duros no está restringida específicamente, a condición de que no haya temor de que la forma o el rendimiento cambie por el almacenamiento para alterar el efecto de la presente invención, pero el kit tiene preferentemente una constitución en la que el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están cada uno revestidos de forma independiente y el monómero (A) se mezcla primero con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y se mezclan posteriormente con el polímero (B). En virtud de dicha constitución, tiende a obtenerse una composición para la reparación de tejidos duros que tiene un rendimiento más estable.

Los ejemplos de los kits para la reparación de tejidos duros incluyen:

un kit que tiene miembros (por ejemplo, recipientes, jeringas) en los que el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) se revisten cada uno independientemente y que tiene un miembro (por ejemplo, recipiente de mezcla, plato de mezcla) para sacar los componentes revestidos de los miembros y mezclarlos; y

un kit que tiene un recipiente que tiene tres o más cámaras separadas por particiones, estando en dichas cámaras el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) cada uno revestido independientemente y que tiene una unidad de agitación para la mezcla del monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C) con el polímero (B), habiendo pasado dichos componentes (A) y (C) a través de una derivación formada en una jeringa debido a la ruptura de las particiones o al desplazamiento de las particiones.

Cuando el kit contiene el inhibidor de la polimerización (D), el kit tiene preferentemente una constitución en la que una mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos cada uno independientemente, y la mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D) se mezcla primero con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y posteriormente se mezclan con el polímero (B). En virtud de dicha constitución, tiende a obtenerse una composición que tiene un rendimiento más estable.

Los ejemplos de dichos kits incluyen:

un kit que tiene miembros (por ejemplo, recipientes, jeringas) en los que una mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos cada uno independientemente y que tiene un miembro (por ejemplo, recipiente de mezcla, plato de mezcla) para sacar los componentes revestidos de los miembros y mezclarlos; y

5 un kit que tiene un recipiente que tiene tres o más cámaras separadas por particiones, en dichas cámaras una mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) que están cada uno revestidos independientemente, y que tiene una unidad de agitación para la mezcla de la mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D) y la composición iniciadora de la polimerización (C) con el polímero (B), habiendo pasado dicha mezcla y dicho componente (C) a través de una derivación formada en una jeringa debido a la ruptura de las particiones o al desplazamiento de las particiones.

10 El kit que tiene un recipiente en el que los componentes están revestidos en las tres o más cámaras separadas requiere menos mano de obra en comparación con un medio en el que la composición de la presente invención se divide, se coloca en dos o más miembros, normalmente recipientes y se mezclan inmediatamente antes de su uso. Además, este kit no usa ningún recipiente de mezcla o similar y puede usarse económicamente mediante sacando una cantidad necesaria de la composición del recipiente y poniéndola en contacto con una plantilla de guía tal como una esponja.

15 También es posible que una plantilla de guía que se usa para aplicar la composición para la reparación de tejidos duros a la parte afectada, por ejemplo, tejido duro tal como hueso o cartílago, tejido blando o una sustancia artificial tal como titanio, cerámica o acero inoxidable pueda contener una parte o la totalidad de la composición iniciadora de la polimerización (C) por adelantado, y la plantilla de guía se pone en contacto con el monómero (A) o una mezcla que contiene el monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y los y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario cuando sea necesario para preparar la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención in situ, seguido de la aplicación a la parte afectada.

20 Los ejemplos de las plantillas de guía para aplicar la composición a la parte afectada incluyen un cepillo, una bola de fibra, una tela, una bola de esponja y un trozo de esponja.

25 En el kit para la reparación de tejidos duros o similar, pueden incluirse el líquido desinfectante antes mencionado tal como alcohol, la solución de tratamiento previo anteriormente mencionado para mejorar las propiedades de adhesión, etc.

30 Cuando los componentes de la composición se almacenan en el kit o similar, pueden someterse a tratamiento de esterilización con ondas electromagnéticas tales como luz visible, preferentemente en las en las condiciones que los componentes no se modifican (por ejemplo, el monómero no se cura).

35 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede usarse como cemento de unión que se usa para la adhesión entre tejidos duros, la aplicación como relleno en tejidos duros, la adhesión entre tejidos duros y sustancias artificiales, tales como titanio, cerámica y acero inoxidable, la adhesión entre tejidos duros y otros tejidos tales como tejidos blandos, la fijación de los tejidos duros, tales como el hueso y el cartílago, a articulaciones artificiales, etc. o puede usarse como material de relleno en defectos óseos, un material de sustitución ósea, un hueso artificial o similar.

### Ejemplos

45 La presente invención se describe adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, pero debe interpretarse que la presente invención no está en modo alguno limitada a esos ejemplos.

#### Ejemplos de Referencia 1A a 10A, reactivos de Ejemplos Comparativos 1A y 2A

50 En los ejemplos de referencia, se usaron los siguientes compuestos y composición como el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C).

Monómero (A): 4-META/MMA, solución de metacrilato de metilo de anhídrido 4-metacriloxietiltrimelítico (relación de peso: aproximadamente el 5 %)

55 Polímero (B): mezcla de tres tipos de los siguientes PMMA (metacrilatos de polimetilo) (b1) a (b3) y pigmento

60 Las relaciones de peso de estos componentes son los siguientes: en 100 partes en peso de la cantidad total de los tres tipos de PMMA y el pigmento, (b1) está contenido en una cantidad de 20,03 partes en peso, (b2) está contenido en una cantidad de 62,5 partes en peso, (b3) está contenido en una cantidad de 12,5 partes en peso y el pigmento está contenido en la cantidad restante.

Los pesos moleculares y propiedades de los PMMA (b1) a (b3) son como se indica a continuación.

65 (b1) peso molecular promedio en peso: 450.000, diámetro de partícula medio en volumen: 26,7  $\mu\text{m}$ , superficie específica: 2.913  $\text{m}^2/\text{g}$

(b2) peso molecular promedio en peso: 140.000, diámetro de partícula medio en volumen: 8,2  $\mu\text{m}$ , área

superficial específica: 827 m<sup>2</sup>/g

(b3) peso molecular promedio en peso: 140.000, diámetro de partícula medio en volumen: 24,6 μm, área superficial específica: 371 m<sup>2</sup>/g

- 5 El diámetro de partícula medio en volumen de PMMA (índice de refracción: 1,49) se midió de la siguiente manera. Como medio de dispersión, se usó metanol de calidad reactivo especial (índice de refracción: 1,33, disponible de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). El PMMA se dispersó en el medio de dispersión mediante un homogeneizador ultrasónico integrado en el aparato durante 5 minutos (salida: 25 W) y la medición se realizó en las condiciones de concentración del intervalo apropiado del aparato Loading Index a una velocidad de circulación del 50 % (100 %: 10 65 ml/s) mediante el uso de Microtrac MT3300EXII (medidor de la distribución del tamaño de partícula fabricado por Microtrac Inc.). El área superficial específica es un valor que se determina mediante adsorción de gas nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido (77 K) usando Autosorb 3 (fabricado por Quantachrome Instruments) y es un valor medido mediante el método BET.
- 15 Composición iniciadora de la polimerización (C): TBB tipo A, en concreto, tributilboro parcialmente oxidado: 80 partes en peso, hexano: 19 partes en peso, etanol: 1 parte en peso

#### Evaluación de la viscosidad

- 20 En un tubo de muestra, el polímero (B) se pesó de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1. En el tubo de muestra en el que se han pesado el polímero (B), el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se han mezclado juntos en un tubo de muestra diferente de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron juntos a 25 °C para preparar una composición adhesiva de la presente invención. 25 30 segundos después de la preparación, se midió la viscosidad de la composición. La viscosidad en el momento de preparación no era inferior a 4×10<sup>-4</sup> Pa.s (0,4 cp) y se confirmó que la viscosidad aumentó con el tiempo. La viscosidad se midió mediante un viscosímetro de tipo E (fabricado por Tokyo Keiki Inc., tipo EHP) a 25 °C. Los resultados de la evaluación se exponen en la Tabla 1.

30

#### Evaluación de propiedades de aplicación

- En una jeringa que tiene un tapón en la parte de conexión luer, el polímero (B) se pesó de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1. En esta jeringa, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron juntos a 25 °C. Después de ello, se retiró el tapón de la jeringa, después, se equipó con una boquilla que tenía un ancho de 1 cm y un espesor de 1 mm y se aplicó 1 ml de la composición mezclada a 4 cm sobre una lámina de polietileno. Las propiedades de la aplicación se evaluaron basándose en la evaluación de grado 5 de 1 a 5. Es decir, un caso en el que el ancho de la composición aplicada no era inferior a 1 cm, pero inferior a 1,2 cm se evaluó que era 5; un caso en el que el ancho de la composición aplicada no era inferior a 1,2 cm, pero inferior a 1,4 cm se evaluó que era 4; un caso en el que el ancho de la composición aplicada no era inferior a 1,4 cm, pero inferior a 1,6 cm se evaluó que era 3; un caso en el que el ancho de la composición aplicada no era inferior a 1,6 cm se evaluó que era 2; y un caso en el que la aplicación era imposible se evaluó que era 1. Los resultados de la evaluación se exponen en la Tabla 1.

45

#### Evaluación de la extrusión desde el recipiente

- 50 En una jeringa cuya abertura de descarga se había cerrado con una tapa, el polímero (B) se pesó de conformidad con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1. En la jeringa en la que se había colocado el polímero (B), se inyectaron el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 1A a 6A y el Ejemplo Comparativo 1A de la siguiente Tabla 1 de manera similar a lo anterior, y se mezclaron juntos a 25 °C. Después de esto, la tapa de la jeringa en la que se habían colocado los tres componentes de (A), (B) y (C) se retiró, después, se equipó con una aguja de 11G y se extruyó 1 ml de la composición mezclada en una lámina de polietileno. La extrusión se evaluó basándose en la evaluación de 3 grados de 1 a 3. Es decir, un caso en el que se extruyó toda la cantidad de la composición a los 20 segundos a una presión de 50 kPa se evaluó que era 3; un caso en el que se extruyó toda la cantidad de la composición en no menos de 20 segundos, pero menos de 60 segundos se evaluó que era 2; y un caso en el que la cantidad total de la composición no se extruyó incluso en no menos de 60 segundos se evaluó que era 1. Los resultados de la evaluación se exponen en la Tabla 1.

60

Tabla 1

	Composición adhesiva (parte o partes en peso)	Viscosidad 30 segundos después de la mezcla (Pa.s)	Propiedades de aplicación	Extrusión desde el recipiente
Ej. de referencia 1A	Monómero (A): 1680 mg (87,2) Polímero (B): 192,7 mg (10,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (2,8)	$5 \times 10^{-4}$	2	3
Ej. de referencia 2A	Monómero (A): 1680 mg (82,4) Polímero (B): 192,7 mg (15,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (2,6)	$10^{-3}$	4	3
Ej. de referencia 3A	Monómero (A): 1680 mg (77,5) Polímero (B): 433,5 mg (20,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (2,5)	0,024	4	3
Ej. de referencia 4A	Monómero (A): 1680 mg (67,8) Polímero (B): 743,1 mg (30,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (2,2)	0,04	5	3
Ej. de referencia 5A	Monómero (A): 1680 mg (58,1) Polímero (B): 1156 mg (40,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (1,9)	0,164	5	3
Ej. de referencia 6A	Monómero (A): 1680 mg (48,4) Polímero (B): 1734 mg Composición iniciadora (50,0) de polimerización (C): 54 mg (1,6)	2,56	5	3
Ej. Comp. 1A	Monómero (A): 1680 mg (19,4) Polímero (B): 6939 mg (80,0) Composición iniciadora de la polimerización (C): 54 mg (0,6)	No medible	1	1

#### Evaluación del módulo elástico de flexión, resistencia a la tracción y resistencia a la flexión

- 5 En un tubo de 5 ml de muestra, el polímero (B) se pesó de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 7A a 9A de la siguiente Tabla 2. En el tubo de muestra en la que había sido pesado el polímero (B), se introdujeron un líquido mixto de la solución de monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se había preparado en un tubo de muestra de 1 ml diferente de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 7A a 9A de la siguiente Tabla 2 de manera similar a lo
- 10 anterior, y se mezclaron juntos a 25 °C durante aproximadamente 5 segundos usando una barra de vidrio de modo que la mezcla se volviera homogénea.

La composición resultante se inyectó en una jeringa e inmediatamente se aplicó como relleno en un marco para preparar una muestra del producto curado de acuerdo con el siguiente procedimiento, como se ilustra en la Fig. 1.

15 En una placa de vidrio, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y un marco de resina fluorada que tenía un espesor de 0,5 mm (tamaño interno del marco: 25 mm (longitud) × 2 mm (ancho)) se superpusieron en este orden. En este marco, se aplicó como relleno la composición para la reparación de tejidos duros preparada. El trabajo de relleno se realizó cuidadosamente de modo que no se formen burbujas. Después de finalizar el relleno, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y una placa de vidrio se superpusieron adicionalmente sobre la misma en

20 este orden y las cuatro esquinas de las dos placas de vidrio más exteriores se fijaron con clips. A partir de entonces, se dejaron reposar durante 24 horas a 25 °C (temperatura ambiente) y después el producto curado se retiró del marco. Cuando el producto curado resultante tenía irregularidades en las superficies, las superficies se pulieron con un papel de lija resistente al agua n.º 600 para eliminar irregularidades, con lo que se preparó un producto curado. El producto curado resultante tenía un tamaño de una longitud de 25 mm, un ancho de 2 mm y un espesor de 0,5 mm.

25 Se determinaron el módulo de flexión elástica (velocidad de ensayo: 2 mm/min), la resistencia a la tracción (velocidad de ensayo: 1 mm/min) y la resistencia a la flexión (velocidad de ensayo: 2 mm/min) del producto curado 24 horas después de la preparación mediante EZTest/CE fabricado por Shimadzu Corporation. Los valores son cada uno una media de los valores obtenidos mediante mediciones de cuatro tiempos. Los resultados de la evaluación se

30 exponen en la Tabla 2.

Evaluación de la resistencia a la compresión

En un tubo de 5 ml de muestra, el polímero (B) se pesó de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en los Ejemplos de Referencia 7A a 9A de la siguiente Tabla 2. En el tubo de muestra en el que había sido pesado el polímero (B), se introdujeron un líquido mixto de la solución de monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se había preparado en un tubo de muestra de 1 ml diferente de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en la Referencia Ejemplos 7A a 9A de la siguiente Tabla 2 de manera similar a lo anterior, y se mezclaron juntos a 25 °C durante aproximadamente 5 segundos usando una barra de vidrio de modo que la mezcla se volviera homogénea.

A partir de la composición resultante, se prepararon un producto curado que tenía un tamaño de 4,0 mm x 4,0 mm x 3,0 mm y un producto de cuajada de 6 mm (diámetro) x 8 mm (longitud). 24 horas después de la preparación, se midió la resistencia a la compresión (velocidad de ensayo: 2 m/min) mediante un Autograph (DSS500 fabricado por Shimadzu Corporation). Los resultados se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2

	Composición adhesiva (parte o partes en peso)	Módulo elástico de flexión (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)	Resistencia a la compresión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)
Ej. de referencia 7A	Monómero (A): 586 mg (66,6) Polímero (B): 262 mg (29,7) Composición iniciadora de la polimerización (C): 33 mg (3,7)	420	30	55	50
Ej. de referencia 8A	Monómero (A): 586 mg (51,2) Polímero (B): 525 mg (45,9) Composición iniciadora de la polimerización (C): 33 mg (2,9)	540	26	60	60
Ej. de referencia 9A	Monómero (A): 586 mg (32,6) Polímero (B): 1180 mg (65,6) Composición iniciadora de la polimerización (C): 33 mg (1,8)	1,500	50	63	67

Propiedades exotérmicas

En un tubo de muestra de 30 ml, se pesaron el polímero (B) y sulfato de bario (disponible de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en el Ejemplo de Referencia 10A. Después, en un tubo de muestra de 10 ml, la solución de monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C) se pesaron de acuerdo con una relación de mezcla se describe en el Ejemplo de Referencia 10A de manera similar a lo anterior y se mezclaron juntos. La mezcla se introdujo en el tubo de muestra en el que había sido pesado el polímero (B) y se mezclaron juntos a 25 °C durante 1 minuto usando una barra de vidrio de modo que la mezcla se volviera homogénea. A partir de entonces, la mezcla se colocó en un recipiente cilíndrico que tenía un diámetro de 30 mm y una altura de 15 mm y se insertó un termómetro en la parte central de la mezcla para medir la temperatura.

Un ejemplo de un caso en el que se usó peróxido de benzoílo (disponible de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como iniciador de la polimerización se muestra como Ejemplo Comparativo 2A. Es decir, en un vaso de precipitados de 100 ml, se pesaron el polímero (B), sulfato de bario y peróxido de benzoílo de acuerdo con una relación de mezcla descrita en el Ejemplo Comparativo 2A. En este vaso de precipitados, se pesó la solución de monómero (A) y se introdujo y se mezclaron juntos a 25 °C durante 1 minuto usando una barra de vidrio de modo que la mezcla se volviera homogénea. A partir de entonces, la mezcla se colocó en un recipiente cilíndrico que tenía un diámetro de 30 mm y una altura de 15 mm y se insertó un termómetro en la parte central de la mezcla para medir la temperatura.

Los resultados se exponen en la Tabla 3. En cuanto a la composición preparada a partir del monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C), la temperatura comenzó a subir lentamente inmediatamente después de la mezcla y la temperatura más alta fue relativamente baja. Por otro lado, en el caso del uso de peróxido de benzoílo como iniciador de la polimerización, se necesitó un tiempo relativamente largo antes de que aumentara la temperatura y una vez que comenzó el aumento de temperatura, la temperatura se elevó rápidamente en un tiempo corto. Por otra parte, la temperatura más alta fue mayor que la de la composición preparada a partir del monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C).

Tabla 3

	Composición adhesiva (parte o partes en peso)	Temperatura
Ej. de referencia 10A	Monómero (A): 20 g (27,7) Polímero (B): 48 g (66,4) Composición iniciadora de la polimerización (C): 0,9 g (1,2) Sulfato de bario: 3,4 g (4,7)	La temperatura aumentó suavemente durante 5 minutos y 30 segundos después de la mezcla para alcanzar 30 °C, a partir de entonces aumentó de forma relativamente rápida para alcanzar la temperatura más alta de 60 °C en 7 minutos y 30 segundos después de la mezcla y después bajó lentamente.
Ej. Comp. 2A	Monómero (A): 20 g (30,6) Polímero (B): 40 g (61,2) Composición iniciadora de la polimerización (C): 0,4 g (0,6) Sulfato de bario: 5,0 g (7,6)	La temperatura apenas aumentó durante 6 minutos después de la mezcla, después, aumentó suavemente para alcanzar 30 °C en 9 minutos después de la mezcla, a partir de entonces aumentó rápidamente para alcanzar la temperatura más alta de 85 °C en 9 minutos y 30 segundos después de la mezcla y después bajó lentamente.

#### Evaluación de la resistencia de adherencia

- 5 Sobre una superficie del hueso cortical de fémur canino, se fijó una barra de resina acrílica que tenía un diámetro de 5 mm en ángulo recto usando una composición obtenida mediante la mezcla de los componentes de acuerdo con una relación de mezcla que se describe en el Ejemplo de Referencia 10<sup>a</sup>, y se sumergieron en agua a 37 °C durante 24 horas, seguido de la realización de un ensayo de descascarillado de la barra de resina acrílica del hueso usando un Autograph (DSS500 fabricado por Shimadzu Corporation). Como resultado, la resistencia de adherencia fue de 10 MPa.

#### Ejemplos y Ejemplos de Referencia 1B a 13B, Ejemplos Comparativos 1B a 13B

- 15 En los siguientes ejemplos, ejemplos de referencia y ejemplos comparativos, se usaron el mismo monómero (A) y la misma composición iniciadora de la polimerización (C) como en los ejemplos de referencia anteriores. Como polímero (B), se usó una mezcla obtenida mediante la mezcla de los polímeros (b1), (b2) y (b3) mencionados anteriormente en una relación de mezcla que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. Como medio de contraste de rayos X, se usó óxido de circonio disponible de Daiichi Kigenso Kagaku Kogyo Co., Ltd. La mezcla de los polímeros (b1), (b2) y (b3) con óxido de circonio se realizó mediante un agitador Turbula (tipo T2C fabricado por Willy A. Bachofen AG) durante 30 minutos a 23 ± 1 °C.

#### Evaluación de la capacidad de dispersión homogénea

- 25 En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. En este recipiente de plástico, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclados juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes
- 30 Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron entre sí mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. A partir de entonces, el estado de la mezcla en el recipiente se confirmó mediante observación visual. La evaluación se realizó de la siguiente manera. Un caso en el que un polvo de polímero (B) no pudo mezclarse se evaluó que era 0; un caso en el que se observaron grumos no disueltos de polvo se evaluó que era 1; un caso en el que la mezcla no tenía fluidez y estaba en el estado disuelto similar a la arcilla se evaluó que era 2; y un caso en el que la mezcla tenía fluidez y estaba en el estado disuelto se evaluó que era 3. Los resultados de la evaluación se exponen en la Tabla 7. En el caso de 0, no se pudo preparar ninguna muestra de ensayo y, por tanto, no se realizaron otras evaluaciones. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### Dispersabilidad homogénea de medio de contraste de rayos X

En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de

manera similar a la anterior. En este recipiente de plástico, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron entre sí mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. El estado de la mezcla en el recipiente se confirmó mediante observación visual a través de la mezcla con espátula y pipeteo. La evaluación se realizó de la siguiente manera. Un caso en el que se observó la precipitación del medio de contraste de rayos X en el polímero (B) se evaluó que era 0; un caso en el que se observó la precipitación del medio de contraste de rayos X, pero la precipitación no pudo observarse durante la agitación de 20 segundos mediante espátula se evaluó que era 1; y un caso en el que la precipitación del medio de contraste de rayos X no se observó a partir de la etapa de agitación se evaluó que era 2. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### Evaluación de la viscosidad inicial

En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. En este recipiente de plástico, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron entre sí mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. 60 segundos después de la mezcla, la viscosidad se midió a 25 °C mediante el uso de un reómetro (fabricado por HAAKE, RS150). Se confirmó que la viscosidad aumentó con el tiempo. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### Evaluación de la operabilidad

En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. En este recipiente de plástico, el monómero y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia 1B a 13B y los Ejemplos Comparativos 1B a 13B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron entre sí mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. 540 segundos después de la mezcla, la viscosidad se midió a 25 °C mediante el uso de un reómetro (fabricado por HAAKE, RS150). Se confirmó que la viscosidad aumentó con el tiempo. La evaluación se realizó de la siguiente manera. Un caso en el que la viscosidad no era inferior a 80000 Pa.s ( $80000 \times 10^3$  cP) se evaluó que era 0; un caso en el que la viscosidad estaba en el intervalo de 80000 Pa.s a 50000 Pa.s (de  $80000 \times 10^3$  cP a  $50000 \times 10^3$  cP) se evaluó que era 1; un caso en el que la viscosidad estaba en el intervalo de 50000 Pa.s a 20000 Pa.s (de  $50000 \times 10^3$  cP a  $20000 \times 10^3$  cP) se evaluó que era 2; y un caso en el que la viscosidad era no superior a 20000 Pa.s ( $20000 \times 10^3$  cP) se evaluó que era 3. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### Evaluación de las propiedades mecánicas

##### (1) Módulo elástico de flexión, resistencia a la flexión y resistencia a la tracción

En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla del Ejemplo de Referencia 1B, el Ejemplo 2B, el Ejemplo 8B, el Ejemplo Comparativo 1B, el Ejemplo Comparativo 2B, el Ejemplo Comparativo 4B y los Ejemplos Comparativos 6B a 9B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. En este recipiente de plástico, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los ejemplos, los ejemplos de referencia y los ejemplos comparativos anteriores que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron juntos mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. La mezcla resultante se introdujo inmediatamente en un marco para preparar una muestra del producto curado de acuerdo con el siguiente procedimiento, como se ilustra en la Fig. 1. Sobre una placa de vidrio, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y un marco de resina fluorada que tenía un espesor de 0,5 mm (tamaño interno de marco: 25 mm (longitud) x 2 mm (ancho)) se superpusieron en este orden. En este marco, se aplicó como relleno la composición para la reparación de tejidos duros preparada. El trabajo de llenado se realizó cuidadosamente de modo que no se formaran burbujas. Después de finalizar el relleno, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y una placa de vidrio se superpusieron adicionalmente sobre la misma en este orden y las cuatro esquinas de las dos placas de vidrio más exteriores se fijaron con clips. A partir de entonces, se dejaron reposar durante 24 horas a 25 °C (temperatura ambiente) y después el producto curado se retiró del marco. Cuando el producto curado resultante tenía irregularidades en las superficies, las superficies se pulieron con un papel de lija resistente al agua n.º 600 para eliminar irregularidades, con lo que se preparó un producto curado. El producto curado resultante tenía

un tamaño de una longitud de 25 mm, un ancho de 2 mm y un espesor de 0,5 mm.

24 horas después de la preparación, se determinaron el módulo elástico de flexión (velocidad de ensayo: 2 mm/min), la resistencia a la flexión (velocidad de ensayo: 2 mm/min) y la resistencia a la tracción (velocidad de ensayo: 1 mm/min) del producto curado mediante un Autograph (EZ-S fabricado por Shimadzu Corporation). Los valores son cada uno una media de los valores obtenidos mediante mediciones de cuatro tiempos. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

La evaluación se realizó de la siguiente manera. Un caso en el que el módulo elástico de flexión no era inferior a 1800 MPa, la resistencia a la flexión no era inferior a 50 MPa y la resistencia a la tracción no era inferior a 30 MPa se consideró aprobado. Un caso en el que el medio de contraste de rayos X no se dispersó homogéneamente y no se obtuvo ninguna muestra de ensayo de un producto curado homogéneo se consideró no medible. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### 15 (2) Evaluación de la resistencia a la compresión

En un recipiente de polipropileno que tenía un diámetro interior de 2,5 cm y una profundidad de 1 cm, se pesaron el polímero (B) y óxido de circonio de acuerdo con una relación de mezcla del Ejemplo 2B, el Ejemplo 8B, el Ejemplo Comparativo 1B, el Ejemplo Comparativo 2B y el Ejemplo Comparativo 6B que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11. En este recipiente de plástico, el monómero (A) y la composición iniciadora de la polimerización (C), que se habían mezclado juntos en un tubo de muestra de vidrio de 10 ml de acuerdo con una relación de mezcla de los ejemplos y los ejemplos comparativos anteriores que se describen en las siguientes Tablas 4 a 11 de manera similar a lo anterior, se inyectaron y se mezclaron juntos mediante una espátula de polipropileno a 25 °C durante 20 segundos. Sobre una placa de vidrio, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y un marco de resina fluorada que tenía de un espesor de 5 mm (tamaño interno de marco: 10 mm (longitud) x 10 mm (anchura)) se superpusieron en este orden como se ilustra en la Fig. 2. En este marco, se aplicó como relleno la composición para la reparación de tejidos duros preparada. El trabajo de llenado se realizó cuidadosamente de modo que no se formaran burbujas. Después de finalizar la carga, una lámina de PE Lumirror (marca comercial) y una placa de vidrio se superpusieron adicionalmente sobre la misma en este orden y un peso de 200 g se colocó sobre la parte superior. A partir de entonces, que se dejaron reposar durante 24 horas a 25 °C (temperatura ambiente), después el producto curado se sacó del marco y, de este modo, se preparó un producto curado. Cuando el producto curado resultante tenía irregularidades en las superficies, las superficies se pulieron con un papel de lija resistente al agua n.º 600 para eliminar las irregularidades. 24 horas después de la preparación, se midió la resistencia a la compresión del producto curado mediante una máquina de ensayo universal de precisión (del tipo 2100 fabricado por Intesco Co., Ltd.) a una velocidad de ensayo de 2 mm/min y a  $23 \pm 1$  °C. La evaluación se realizó de la siguiente manera. Un caso en el que la resistencia a la compresión no era inferior a 70 MPa se consideró aprobado. Un caso en el que no se observó límite de elasticidad se consideró no medible. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

#### 40 Evaluación global

Un caso en el que la capacidad de dispersión homogénea no era inferior a 2, la dispersibilidad homogénea del medio de contraste de rayos X no era inferior a 1, la viscosidad inicial, es decir, la viscosidad después de 60 segundos, estaba en el intervalo de 0,01 a 2.000 Pa.s (de 10 a 2.000.000 cP), la operabilidad fue de 3 y las propiedades mecánicas se consideraron aprobadas se evaluó que era AA; un caso en el que la solubilidad no era inferior a 1, la homogeneidad de la solución no era inferior a 1, la viscosidad después de 60 segundos estaba en el intervalo de 0,01 a 2.000 Pa.s (de 10 a 2.000.000 cP), la operatividad no era inferior a 2 y las propiedades mecánicas se consideraron aprobadas se evaluó que era A; un caso en el que la solubilidad no era inferior a 1, la homogeneidad de la solución no era inferior a 1, la viscosidad después de 60 segundos estaba en el intervalo de 0,01 a 2.000 Pa.s (de 10 a 2.000.000 cP), la operabilidad no era inferior a 1 y las propiedades mecánicas se consideraron aprobadas se evaluó que era B; un caso en el que la solubilidad era 0 o un caso en el que la homogeneidad de la solución era 0 o un caso en el que la viscosidad después de 60 segundos estaba fuera del intervalo de 0,01 a 2.000 Pa.s (de 10 a 2.000.000 cP), o un caso en el que la operabilidad era 0 o un caso en el que las propiedades mecánicas se consideraron suspensas se evaluó que era C. Los resultados de la evaluación se exponen en las Tablas 4 a 11.

Tabla 4

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión	
Ej. de Ref. 1B	Monómero (A): 560 mg (58,4)	3	1	150	5000	3	aprobado 2660	aprobado 59	aprobado 45	aprobado 114	AA
	Polímero (8): 363,5 mg (37,9)										
	(b1): 87,5 % (b2): 0 % (b3): 12,5 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,7)										
	Oxido de circonio: 363,5 mg										
Ej. 2B	Monómero (A): 560 mg (53,8)	3	2	2,8	280	3	aprobado 2660	aprobado 59	aprobado 45	aprobado 114	AA
	Polímero (8): 446,5 mg (42,9)										
	(b1): 25,0 % (b2): 62,5 % (b3): 12,5 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,3)										
	Oxido de circonio: 446,5 mg										

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión	
Ej. 3B	Monómero (A): 560 mg (53,8)	3	2	58	3	5500					AA
	Polímero (B): 446,5 mg (42,9)										
	(b1): 75,0 % (b2): 25,0 % (b3): 0 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,3)										
	Oxido de circonio: 446,5 mg										
Ej. de Ref. 4B	Monómero (A): 560 mg (53,8)	3	2	444	3	14800					AA
	Polímero (B): 446,5 mg (42,9)										
	(b1): 87,5 % (b2): 0 % (b3): 12,5 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,4)										
	Oxido de circonio: 446,5 mg										

Notas: (b1)+(b2)+(b3) = 100 % "% de (b1) a (b3) significa % en peso". Lo mismo se aplica en la Tabla 5 a 11.

Tabla 5

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión	
Ej. de Ref. 5B	Monómero (A): 560 mg (48,8)	3	2	50	3	7900					AA
	Polímero (8): 552,5 mg (48,1)										
	(b1): 50,0 % (b2): 0 % (b3): 50,0 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,1)										
Oxido de circonio: 552,5 mg											
Ej. de Ref. 6B	Monómero (A): 560 mg (48,8)	3	2	140	3	13000					AA
	Polímero (8): 552,5 mg (48,1)										
	(b1): 62,5 % (b2): 0 % (b3): 37,5 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,1)										
Oxido de circonio: 552,5 mg											

Ej. de Ref.	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global	
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión		
Ej. de Ref. 7B	Monómero (A): 560 mg (48,8)	3	2	500	2	24200						A
	Polímero (8): 552,5 mg (48,1)											
	(b1): 75,0 % (b2): 0 % (b3): 25,0 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,1)											
	Oxido de circonio: 552,5 mg											
Ej. 8B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	3	2	76	2	33000		aprobado 3130	aprobado 66	aprobado 48	aprobado 121	A
	Polímero (8): 694 mg (53,8)											
	(b1): 25,0 % (b2): 62,5 % (b3): 12,5 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8)											
	Oxido de circonio: 694 mg											

Tabla 6

Ej. de Ref.	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)			Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	
Ej. de Ref. 9B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	3	2	29	3	7100				AA
	Polímero (8): 694 mg (53,8)									
	(b1): 25,0 % (b2): 0 % (b3): 75,0 %									
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8)									
	Oxido de circonio: 694 mg									
Ej. de Ref. 10B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	3	2	267	1	52000				8
	Polímero (8): 694 mg (53,8)									
	(b1): 37,5 % (b2): 62,5 % (b3): 0 %									
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8)									
	Oxido de circonio: 694 mg									

Ej. de Ref.	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)			Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	
Ej. de Ref. 11B	Monómero (A): 560 mg (43,4) Polímero (8): 694 mg (53,8) (b1): 37,5 % (b2): 0 % (b3): 62,5 % Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8) Óxido de circonio: 694 mg	3	2	110	3	8400				AA

Tabla 7

Ej. de Ref.	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global	
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión		
Ej. de Ref. 12B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	3	2	179	2	2	47800					A
	Polímero (8): 694 mg (53,8)											
	(b1): 50,0 % (b2): 0 % (b3): 50,0 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8)											
	Oxido de circonio: 694 mg											
Ej. de Ref. 13B	Monómero (A): 560 mg (37,6)	3	2	270	2	1	69680					8
	Polímero (8): 892,5 mg (60,0)											
	(b1): 25,0 % (b2): 0 % (b3): 75,0 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,4)											
	Oxido de circonio: 892,5 mg											

Tabla 8

Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global
				Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión	
Ej. Comp. 1B Monómero (A): 560 mg (77,5) Polímero (B): 127,5 mg (17,6) (b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 % Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (4,9) Óxido de circonio: 127,5 mg	3	0			fallo 1780	fallo 42	aprobado 37	aprobado 85		C
	3	0	1,7	64	aprobado 2200	aprobado 51	aprobado 41	No medible		C
	3	0								
Ej. Comp. 2B Monómero (A): 560 mg (70,6) Polímero (B): 198,5 mg (25,0) (b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 % Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (4,4) Óxido de circonio: 198,5 mg	3	0								
	3	0	1,7	64	aprobado 2200	aprobado 51	aprobado 41	No medible		C
	3	0								

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión	
Ej. Comp. 3B	Monómero (A): 560 mg (62,7)	3	0	0,06	3	10					C
	Polímero (B): 297,5 mg (33,3) (b1): 0 % (b2): 100 % (b3): 0 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (4,0) Óxido de circonio: 297,5 mg										
Ej. Comp. 4B	Monómero (A): 560 mg (62,7)	3	0	0,4	3	36	aprobado 2670	aprobado 60	aprobado 45		C
	Polímero (B): 297,5 mg (33,3) (b1): 25,0 % (b2): 62,5 % (b3): 12,5 %										
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (4,0) Óxido de circonio: 297,5 mg										

Tabla 9

Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global	
				Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión		
Ej. Comp. 5B Monómero (A): 560 mg (62,7) Polímero (8): 297,5 mg (33,3) (b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 %	3	0	11	3	2400						C
Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (4,0) Oxido de circonio: 297,5 mg											
Ej. Comp. 6B Monómero (A): 560 mg (53,8) Polímero (8): 446,5 mg (42,9) (b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 %	3	2	700	0	81000	aprobado 2710	aprobado 64	aprobado 57	aprobado 110		C
Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (3,3) Oxido de circonio: 446,5 mg											

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)			Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	
Ej. Comp. 7B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	3	0	70	0	106500	aprobado 5480	aprobado 93	aprobado 41	C
	Polímero (8): 694 mg (53,8)						aprobado 8683	aprobado 103	No medible	
	(b1): 0 %									
	(b2): 100 % (b3): 0 %									
Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8) Óxido de circonio: 694 mg	3	0	1,5	3	110	aprobado 8683	aprobado 103	No medible	C	
Monómero (A): 560 mg (43,4)										
Polímero (8): 694 mg (53,8)										
(b1): 0 % (b2): 0 % (b3): 100 %										
Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8) Óxido de circonio: 694 mg										

Tabla 10

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)			Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	
Ej. Comp. 9B	Monómero (A): 560 mg (43,4)	2	2	4000	0	859300	aprobado 3330	aprobado 78	aprobado 110	C
	Polímero (8): 694 mg (53,8)									
	(b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 %									
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,8)									
Oxido de circonio: 694 mg										
Ej. Comp. 10B	Monómero (A): 560 mg (37,6)	3	2	31	0	99320				C
	Polímero (8): 892,5 mg (60,0)									
	(b1): 0 % (b2): 100 % (b3): 0 %									
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (2,4)									
Oxido de circonio: 892,5 mg										

Ej. Comp.	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)				Evaluación global	
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión		
11B	Monómero (A): 560 mg (31,4) Polímero (B): 1190 mg (66,7) (b1): 0 % (b2): 100 % (b3): 0 % Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (1,9) Oxido de circonio: 1190 mg	0										C

Tabla 11

	Composición para la reparación de tejidos duros (parte o partes en peso)	Agitabilidad	Homogeneidad de agitación	Viscosidad inicial (Pa.s)	Operabilidad		Propiedades mecánicas (MPa)					Evaluación global
					Evaluación	Viscosidad (Pa.s)	Módulo elástico de flexión	Resistencia a la flexión	Resistencia a la tracción	Resistencia a la compresión		
Ej. Comp. 12B	Monómero (A): 560 mg (31,4)	0										C
	Polímero (8): 1190 mg (66,7)											
	(b1): 0 % (b2): 0 % (b3): 100 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (1,9)											
	Oxido de circonio: 1190 mg											
Ej. Comp. 13B	Monómero (A): 560 mg (31,4)	0										C
	Polímero (8): 1190 mg (66,7)											
	(b1): 100 % (b2): 0 % (b3): 0 %											
	Composición iniciadora de la polimerización (C): 35 mg (1,9)											
	Oxido de circonio: 1190 mg											

Lista de signos de referencia

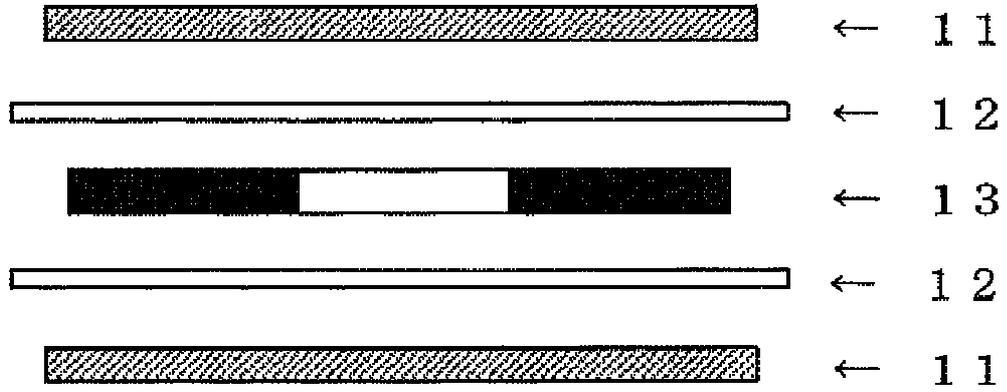
- 5 11: placa de vidrio, 12: Lumirror (marca comercial), 13: marco de resina fluorada (la parte de color blanco central indica un espacio de 25 mm (longitud) x 2 mm y esta parte se rellena con un líquido mixto de la solución de monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C).)
- 21: placa de vidrio, 22: Lumirror (marca comercial), 23: marco de resina de silicona (la parte de color blanco central indica un espacio de 10 mm (longitud) x 10 mm (ancho) x 5 mm (espesor) y esta parte se rellena con un líquido mixto de la solución de monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C).)

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para la reparación de tejidos duros, que comprende de 24 a 84 partes en peso de (met)acrilato como monómero (A), de 35 a 65 partes en peso de un polímero de (met)acrilato (B) y de 0,05 a 20 partes en peso de una composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene de 0,5 a 10 partes en peso de tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro (c1) basado en 100 partes en peso de A, B y C, a condición de que la cantidad total de los componentes (A), (B) y (C) sea de 100 partes en peso y en la que el polímero (B) es una mezcla de polímeros que comprende partículas de polímero (b1) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $30 \times 10^4$  a  $60 \times 10^4$  y un área superficial específica de 1,5 a 4,5 ( $m^2/g$ ), partículas de polímero (b2) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y un área superficial específica de 0,51 a 1,2 ( $m^2/g$ ) y partículas de polímero (b3) que tienen un peso molecular promedio en peso de  $5 \times 10^4$  a  $20 \times 10^4$  y una superficie específica de 0,1 a 0,5 ( $m^2/g$ ), que contiene las partículas de polímero (b1) en una cantidad del 20 al 95 % en peso y que contiene las partículas de polímero (b2) y las partículas de polímero (b3) en la cantidad total no inferior al 2 % en peso basada en el peso total de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3), a condición de que la cantidad total de las partículas de polímero (b1), (b2) y (b3) sea del 100 % en peso, la composición comprende adicionalmente un medio de contraste de rayos X, y la composición tiene una viscosidad a 25 °C de 0,01 al 80.000 Pa.s (de 10 a 80.000.000 cp) 540 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C) y los componentes que haya que incluir cuando sea necesario.
2. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición iniciadora de la polimerización (C) contiene un disolvente aprótico (c2) que tiene un punto de ebullición de 30 °C a 150 °C en una cantidad de 30 a 80 partes en peso basada en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1).
3. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición iniciadora de la polimerización (C) contiene un disolvente aprótico (c2') que tiene un punto de ebullición de 50 °C a 120 °C en una cantidad de 5 a 40 partes en peso y un alcohol (c3) que tiene un punto de ebullición de 60 °C a 180 °C en una cantidad de 0,2 a 5 partes en peso, basada en 100 partes en peso del compuesto de organoboro (c1).
4. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que tiene una viscosidad de  $4 \times 10^{-4}$  a 2.000 Pa.s (de 0,4 a 2.000.000 cp) 30 segundos después de la mezcla de los componentes (A), (B) y (C).
5. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente un inhibidor de la polimerización (D).
6. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 5, en la que el contenido del inhibidor de polimerización (D) está en el intervalo de 10 a 5000 ppm basado en el monómero (A).
7. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en las reivindicaciones 5 o 6, en la que el inhibidor de la polimerización (D) es al menos una sustancia seleccionada entre hidroquinona, dibutilhidroquinona, hidroquinona monometil éter, 2,6-di-terc-butilfenol, 2,6-di-terc-butil-p-cresol, catecol, pirogalol, benzoquinona, 2-hidroxibenzoquinona, p-metoxifenol, t-butilcatecol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado y t-butilhidroquinona.
8. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende adicionalmente un absorbente de luz ultravioleta.
9. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente al menos una sustancia seleccionada entre un flexibilizante y un plastificante.
10. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente al menos una sustancia seleccionada entre:
- agentes antiinfecciosos, antibióticos, agentes antibacterianos, agentes antivíricos, analgésicos, composiciones de analgésicos, fármacos anorexígenos, fármacos antihelmínticos, agentes antiartríticos, fármacos antiasmáticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiuréticos, agentes antidiarreicos, fármacos antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos antimigrañosos, agentes antieméticos, fármacos antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, fármacos antipruriginosos, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos, agentes simpaticomiméticos, fármacos cardiovasculares, fármacos antiarrítmicos, fármacos antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores, fármacos inmunosupresores, fármacos relajantes musculares, fármacos parasimpaticolíticos, estimulantes, sedantes, tranquilizantes, agentes colinérgicos, fármacos quimioterápicos, radiofármacos, fármacos inductores óseos, agentes neutralizantes de heparina de la vejiga estática, procoagulantes, agentes hemostáticos, derivados de xantina, hormonas, proteínas de origen natural o proteínas sintetizadas mediante ingeniería genética, polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas,

- oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, sustancias tóxicas promotoras de coágulos, inhibidores del factor activador del plasminógeno, activadores de plaquetas, factores formadores de hueso, péptidos sintéticos que tienen acción hemostática, y
- 5 perfumes, tales como aceite de naranja, aceite de pomelo, aceite de limón, aceite de lima, aceite de clavo, aceite de gaulteria, aceite de menta, alcohol de menta, destilado de plátano, destilado de pepino, destilado de miel, agua de rosas, mentol, anetol, salicilato de alquilo, benzaldehído, glutamato monosódico, etilvainillina, timol y vainillina.
11. La composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el medio de contraste de rayos X está presente en una cantidad en el intervalo de 10 a 70 partes en peso basada en 100 partes en peso de todo el peso de la composición.
- 10
12. Un kit para la reparación de tejidos duros, que tienen miembros en los que los componentes del monómero de (met)acrilato (A), el polímero de (met)acrilato (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro, que están contenidos en la composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 1, están revestidos en dos o más grupos divididos en una combinación opcional.
- 15
13. El kit para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 12, que tiene una constitución en la que el monómero (A), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos cada uno independientemente, y el monómero (A) se mezcla en primer lugar con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y posteriormente se mezcla con el polímero (B).
- 20
14. Un kit para la reparación de tejidos duros, que tiene miembros en los que los componentes del monómero de (met)acrilato (A), el polímero de (met)acrilato (B), la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de organoboro y el inhibidor de la polimerización (D), que están contenidos en la composición para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 5, están revestidos en dos o más grupos divididos en una combinación opcional.
- 25
15. El kit para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 14, que tiene una constitución en la que una mezcla del monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D), el polímero (B) y la composición iniciadora de la polimerización (C) están revestidos cada uno independientemente, y la mezcla del monómero (A) y el inhibidor de la polimerización (D) se mezcla en primer lugar con la composición iniciadora de la polimerización (C) que contiene un compuesto de organoboro y posteriormente se mezcla con el polímero (B).
- 30
- 35
16. El kit para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que incluye una plantilla de guía que se usa para aplicar a la parte afectada una composición para la reparación de tejidos duros obtenida mediante la mezcla de componentes que contienen los componentes (A), (B) y (C), o una composición para la reparación de tejidos duros obtenida mediante la mezcla de componentes que contienen los componentes (A), (B), (C) y (D).
- 40
17. El kit para la reparación de tejidos duros como se reivindica en la reivindicación 16, en el que la plantilla de guía es al menos una plantilla de guía seleccionada entre un cepillo, una bola de fibra, una tela, una bola de esponja y un trozo de esponja.
- 45
18. El kit para la reparación de tejidos duros como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, que contiene adicionalmente una solución acuosa para el tratamiento previo que contiene del 1 al 15 % en peso de ácido cítrico y del 1 al 5 % en peso de cloruro de hierro(III).

[Fig.1]



[Fig.2]

