

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 387**

51 Int. Cl.:

<b>A61L 27/16</b>	(2006.01)
<b>A61L 24/06</b>	(2006.01)
<b>A61L 24/00</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/40</b>	(2006.01)
<b>A61L 27/50</b>	(2006.01)
<b>A61L 24/02</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2019 PCT/JP2019/008554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019 WO19181477**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2019 E 19770427 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2024 EP 3769795**

54 Título: **Composición de reparación de tejidos duros y kit de reparación de tejidos duros**

30 Prioridad:

**20.03.2018 JP 2018053013**  
**13.06.2018 JP 2018112503**  
**25.10.2018 JP 2018200808**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.10.2024**

73 Titular/es:

**MITSUI CHEMICALS, INC. (100.0%)**  
**2-1, Yaesu 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 104-0028, JP**

72 Inventor/es:

**AOKI, SHINYA;**  
**YANG, JINGJING;**  
**NAKAGAWA, AYA;**  
**GOTO, KENGO;**  
**MIURA, TAKASHI y**  
**BANDO, AYAKO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 981 387 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición de reparación de tejidos duros y kit de reparación de tejidos duros

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición para la reparación de tejidos duros y a un kit para la reparación de tejidos duros excelentes en diversas propiedades requeridas para una composición para la reparación de tejidos duros, propiedades que incluyen, por ejemplo, la adhesión a un adherente tal como una articulación artificial, etc., la penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso, etc., y la reducción de la cantidad de monómeros eluidos.

**Antecedentes de la técnica**

Se han investigado diversas composiciones para la reparación de tejidos duros como cemento óseo para fijar tejidos duros tales como huesos y cartílagos, etc., a una articulación artificial; un relleno óseo utilizado para el tratamiento de la osteoporosis, etc.; y un material óseo artificial. Por ejemplo, dichas composiciones investigadas de este modo incluyen una composición que contiene polimetacrilato de metilo, metacrilato de metilo y peróxido de benzoilo (iniciador de la polimerización); así como una composición que contiene un (met)acrilato, una carga inorgánica, tal como fosfato de calcio, etc., y un peróxido orgánico (por ejemplo, Documento de Patente 1). Sin embargo, dichas composiciones provocan una gran generación de calor tras el curado y tienen un alto riesgo de dañar el tejido afectado.

Como composición para la reparación de tejidos duros que ha mejorado el punto anterior, por ejemplo, el Documento de Patente 2 desvela una composición para la reparación de tejidos duros que contiene un (met)acrilato (A), un polímero de (met)acrilato (B) y un iniciador de la polimerización específico (C). Esta composición genera un poco de calor tras el curado y también tiene una excelente trabajabilidad. El documento EP 2821086 A1 desvela composiciones de cemento óseo que comprenden un componente polimérico en polvo y un componente líquido monomérico. El polvo de polímero tiene un diámetro de partícula promedio de 0,2 a 7  $\mu\text{m}$ .

**Documentos de la técnica relacionada****Documentos de patente**

Documento de patente 1: Publicación de solicitud de patente japonesa sin examinar (JP-A) N.º 8-224294; J.P. 08-224294(1996)

Documento de patente 2: Publicación internacional WO 2011/062227

**Sumario de la invención****Problema técnico**

Cuando se usa para fijar una composición para la reparación de tejidos duros, por ejemplo, una articulación artificial y un hueso, la composición para la reparación de tejidos duros en una forma de masa blanda (masa) antes del endurecimiento se implanta en la cavidad medular, se presiona y se deforma, y después, se endurece totalmente (se polimeriza).

Una composición para la reparación de tejidos duros por lo general se prepara mezclando una pluralidad de componentes inmediatamente antes de su uso en un sitio de uso (por ejemplo, un sitio que se ha de tratar). Justo después de mezclar los componentes, la composición para la reparación de tejidos duros forma una suspensión, que se vuelve pegajosa y se pega con fibras a los guantes de látex del usuario (por ejemplo, un profesional sanitario). A continuación, después de un período de tiempo desde la preparación, la composición para la reparación de tejidos duros se convierte en una forma de masa blanda (masa). Específicamente, el momento en el que se forma esta masa blanda (masa) se identifica cualitativamente como el momento en el que la composición en la forma de masa blanda ya no tiene fibras y no se pega al guante de látex del usuario. Puesto que la composición para la reparación de tejidos duros en forma de masa blanda (masa) tiene una viscosidad y una fluidez adecuadas, dicha composición es fácil de manipular y presenta una buena fuerza de fijación incluso después de la implantación.

Una composición para la reparación de tejidos duros se usa generalmente en la fase de formación de masa blanda (masa) como se ha descrito anteriormente. El fenómeno de que la composición para la reparación de tejidos duros se convierte en una forma de masa blanda (masa) se denomina habitualmente "Kijika", como palabra japonesa que significa "formación de masa" o "amasado", y el tiempo para alcanzar una forma de masa blanda (masa) por lo general se llama "tiempo de masa".

Una composición para la reparación de tejidos duros que tiene un tiempo de masa prolongado tiene una eficiencia operativa inferior. Además, es difícil manipular una composición para la reparación de tejidos duros antes de que se complete la formación de masa. Por otra parte, cuando se implanta una composición para la reparación de tejidos duros antes de completar la formación de masa, por ejemplo, en la cavidad medular, la composición no puede

mantener una forma adecuada para fijar la articulación artificial y el hueso, y se forma un espacio en la interfaz entre la composición y la articulación artificial y/o el tejido óseo. Como resultado, es probable que provoque una fijación insuficiente de la articulación artificial. Se considera que esta fijación insuficiente induce fácilmente el aflojamiento o desgaste de la articulación artificial, que además provoca dolor o infección al paciente. Por otra parte, cuando se requiere cirugía de revisión de la articulación artificial, el paciente soporta una gran carga física. Por lo tanto, una mala adhesión entre la composición para la reparación de tejidos duros formada como una masa y la articulación artificial, así como una mala penetrabilidad de la masa en el tejido óseo son indeseables desde el punto de vista de la seguridad para el paciente y la reducción de la carga.

Además, los presentes inventores consideraron que había margen de mejora con respecto a las composiciones convencionales para la reparación de tejidos duros en términos de adhesión macroscópica al tejido óseo. Por ejemplo, si un cemento óseo (como composición para la reparación de tejidos duros) tiene poca penetrabilidad en el hueso esponjoso, se produce un espacio en la interfaz con el hueso, que provoca dolor debido a la osteólisis. Si dicho síntoma empeora, es necesaria una cirugía de revisión.

Además, siempre existe la posibilidad de que un componente monomérico no polimerizado contenido en la composición para la reparación de tejidos duros también permanezca en el polímero, que eluye en el cuerpo vivo. Por ejemplo, se sabe que, cuando los monómeros que quedan en una composición para la reparación de tejidos duros eluyen en un cuerpo vivo, los monómeros son perjudiciales para los tejidos y las células del cuerpo vivo, lo que además provoca una caída de la presión arterial. En particular, cuando la caída de la presión arterial debido a la elución de monómero en el cuerpo vivo se produce además de una caída de la presión arterial provocada por otras razones durante el tratamiento, es probable que provoque arritmia e isquemia miocárdica. Una cantidad tan grande de monómeros eluidos no es deseable desde el punto de vista de la seguridad para el paciente durante su uso (durante el tratamiento) y después de su uso (después del tratamiento).

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición para la reparación de tejidos duros y a un kit para la reparación de tejidos duros excelentes en diversas propiedades requeridas para una composición para la reparación de tejidos duros, propiedades que incluyen, por ejemplo, la adhesión a un adherente tal como una articulación artificial, etc., la penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso, etc., y la reducción de la cantidad de monómeros eluidos.

#### **Solución al problema**

Los presentes inventores han investigado intensamente para lograr el objetivo descrito anteriormente y, como resultado, descubrieron que era muy eficaz usar un polvo de polímero (B) que comprende un polvo de polímero que tiene una relación de aspecto dentro de un intervalo específico, y optimizar la relación acumulada concerniente a las relaciones de aspecto con respecto a todas las partículas contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros. Por lo tanto, los presentes inventores han completado la presente invención basándose en los hallazgos anteriores, es decir, la presente invención es como se define en las reivindicaciones 1 a 9.

#### **Efecto ventajoso de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar una composición para la reparación de tejidos duros y un kit para la reparación de tejidos duros, que son excelentes en diversas propiedades requeridas para una composición para la reparación de tejidos duros, propiedades que incluyen, por ejemplo, la adhesión a un adherente tal como una articulación artificial, etc., la penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso, etc., y la reducción de la cantidad de monómeros eluidos.

#### **Descripción de las realizaciones**

[Monómero (A)]

El monómero (A) utilizado en la presente invención es un monómero a base de (met)acrilato. En la presente invención, "(met)acrilato" es un término genérico para acrilato y metacrilato. En general, un monómero que contiene un grupo ácido tiene una excelente adhesión a un tejido duro. Puesto que el monómero que tiene un grupo ácido actúa también como un agente descomplejante que se describe más adelante, la reacción de polimerización se puede iniciar usando el monómero que contiene un grupo ácido, cuando se usa un complejo alquilborano-amina como iniciador de la polimerización (C). Por lo tanto, por ejemplo, la adhesión también se puede mejorar usando una cantidad adecuada de un monómero que contiene un grupo ácido en combinación con un monómero a base de (met)acrilato que no tiene ningún grupo ácido.

Los ejemplos concretos del monómero monofuncional a base de (met)acrilato que no tiene ningún grupo ácido incluyen ésteres alquílicos del ácido (met)acrílico 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 del ácido (met)acrílico tales como (met)acrilato de 2-hidroxietilo, (met)acrilato de 2-hidroxipropilo,







En la presente invención, "adhesión" significa la fuerza adhesiva y/o la fuerza de contacto estrecho de la composición para la reparación de tejidos duros con un adherente tal como una articulación artificial, un tejido óseo, etc. Por ejemplo, incluso cuando el adherente tal como una articulación artificial, etc., está hecho de un metal, la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención presenta un contacto estrecho excelente, mientras que el tipo de adherente no se limita a este. La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención expresa un contacto estrecho excelente también en su uso, por ejemplo, como cemento óseo para la adhesión entre partes de tejidos duros, aplicándolo como relleno en tejidos duros, la adhesión y/o contacto estrecho entre tejido duro y un artefacto metálico, la adhesión y/o contacto estrecho entre el tejido duro y otros tejidos tales como tejido blando, etc., y la fijación de tejidos duros, tales como huesos, cartílagos, etc., a una articulación artificial; un relleno para defectos óseos; un material de reemplazo óseo; un hueso artificial, etc. La razón por la que se pueden obtener los efectos de la presente invención se describirá a continuación.

(Adhesión al adherente tal como articulación artificial, etc.)

Generalmente, la estructura molecular del polvo de polímero (B) es similar a la del monómero (A), de manera que el polvo de polímero (B) se disuelve parcialmente en el monómero (A). Por lo tanto, la solución mixta se espesa rápidamente, en comparación con el caso del espesamiento que acompaña a la reacción de polimerización sola. Además, generalmente se sabe que cuando la viscosidad de la solución mixta aumenta, se vuelve difícil que ocurra la reacción de terminación entre las especies radicales en crecimiento y, por lo tanto, la velocidad de polimerización se vuelve rápida. Esto se denomina efecto jaula ("efecto Trommsdorff").

Puesto que el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande (una o más relaciones de aspecto de 1,10 o más) utilizado en la presente invención es más fácilmente soluble en el monómero (A) que el polvo de polímero (B-y) que tiene una relación de aspecto pequeña (una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10), la composición se espesa rápidamente y el tiempo de masa tiende a acortarse debido al efecto de acelerar la velocidad de polimerización por el efecto jaula.

Además, en la presente invención, la relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en todas las partículas de polvo es adecuadamente baja. Por lo tanto, la proporción de partículas de polvo que tienen una o más relaciones de aspecto grandes (partículas de polvo que tienen una relación de aspecto de 1,10 o más) es moderadamente alta. Entre las partículas de polvo que tienen una relación de aspecto grande de este tipo, el polvo de polímero (B-x) que tiene particularmente una relación de aspecto grande de este tipo presenta el efecto de acortar el tiempo de masa como se ha descrito anteriormente. Además, aunque las partículas de polvo que tenían una relación de aspecto grande de este tipo estaban hechas de un material insoluble en el monómero (A), las partículas de polvo que tienen una relación de aspecto grande de este tipo debido a sus formas tienden a aumentar la viscosidad de la composición, en comparación con partículas de polvo que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo. En consecuencia, cuando la proporción de partículas de polvo que tienen una relación de aspecto grande de este tipo es mayor, el tiempo de masa tiende a acortarse aún más.

El tiempo de masa más corto significa que el tiempo es más corto hasta que cada uno de los componentes se mezcla uniformemente en la relación de combinación deseada para formar una masa blanda y homogénea. Existe una tendencia a que una composición para la reparación de tejidos duros excelente en homogeneidad también sea excelente en operatividad, y la reducción sustancial del área de contacto con un adherente tal como una articulación artificial, etc., se suprime, en comparación con una composición inferior en homogeneidad. Por otra parte, la composición para la reparación de tejidos duros que tiene una homogeneidad excelente tiene una composición deseada (relación de combinación óptima desde el punto de vista de cada una de las propiedades) en cualquier posición. Se considera, a partir de estos puntos, que se presenta suficientemente el efecto de anclaje asociado a la reacción de polimerización de la composición y se obtiene el efecto de mejorar la adhesión al adherente tal como una junta artificial, etc., en forma de una masa blanda (masa).

(Penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso, etc.)

La composición para la reparación de tejidos duros es una composición similar a una suspensión (una suspensión que contiene polvo y líquido) en la que la reacción de polimerización aún no ha transcurrido suficientemente en la fase inmediatamente posterior a la preparación. La propiedad de fluidez de esta composición similar a una suspensión tiene una gran influencia en la penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso, etc. Generalmente, se sabe que los fluidos similares a una suspensión incluyen fluidos newtonianos que no están influenciados por la tensión de cizalla y cuyas propiedades de flujo (viscosidad) no cambian; y fluidos no newtonianos que están influenciados por la tensión de cizalla y cuyas propiedades de flujo cambian. Además, los fluidos no newtonianos incluyen fluidos que presentan dilatancia. La dilatancia es una característica por la que la viscosidad del fluido aumenta cuando aumenta la tensión de cizalla. Por ejemplo, cuando se permite que una composición similar a una suspensión penetre en un adherente tal como hueso esponjoso, etc., se genera tensión de cizalla en la superficie de contacto entre el fluido y el adherente. Por lo tanto, un fluido que presenta una dilatancia notable no es preferible como composición para la reparación de tejidos duros, porque la viscosidad aumenta durante su penetración en el adherente.

Se considera que tiende a ser difícil que el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo utilizado en la presente invención genere menos espacios entre las partículas incluso cuando se aplica tensión externa, en comparación con un polvo de polímero que tiene una relación de aspecto pequeña de este tipo. Se considera que es difícil que dicho fluido, poco propenso a formar espacios, exprese dilatación. Además, se considera que es poco probable que cualquier partícula de polvo que tenga una relación de aspecto grande de este tipo distinta del polvo de polímero (B-x) genere espacios entre partículas, y tampoco es probable que el fluido exprese dilatación. Como resultado, se suprime un aumento en la viscosidad de la composición similar a una suspensión y mejora la penetrabilidad en un adherente tal como hueso esponjoso.

10 (Reducción de la cantidad de monómero eluido)

Como se ha descrito anteriormente, en general, el líquido mixto del polvo de polímero (B) y el monómero (A) se espesa rápidamente en comparación con el caso del espesamiento que acompaña a la reacción de polimerización sola. Adicionalmente, el efecto jaula también aumenta la velocidad de polimerización. Como resultado, por lo general se reduce la cantidad de monómeros no polimerizados de la superficie de la composición para la reparación de tejidos duros.

20 Sin embargo, cuando hay agua presente en exceso en el cuerpo vivo, la actividad de polimerización del iniciador de la polimerización (C) se reduce fácilmente. Por lo tanto, la polimerización en sí se inhibe fácilmente. También hay una tendencia a que, puesto que la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) disminuye debido a la influencia del agua, que tiene una gran diferencia en su estructura molecular con respecto al polvo de polímero (B), el efecto jaula no se presenta suficientemente. En este caso, la cantidad de los monómeros eluidos no se puede reducir suficientemente.

25 Por otro lado, en la presente invención, puesto que el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo se disuelve fácilmente en el monómero (A), una disminución en la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) tiende a suprimirse incluso en presencia de agua en cantidad excesiva en el cuerpo vivo. Como resultado, se considera que el efecto jaula se presenta suficientemente, la reacción de polimerización se promueve y la cantidad de monómeros eluidos se reduce.

30 Además, cuando un compuesto de boro orgánico (C1) que se describe más adelante, por ejemplo, se usa como iniciador de la polimerización (C), la reacción de polimerización transcurre desde la interfaz con el fluido corporal o el fluido cefalorraquídeo contenido en un tejido vivo, con el que se pone en contacto directamente la composición implantada para la reparación de tejidos duros. Como resultado, se considera que la cantidad de monómeros no polimerizados disminuye aún más y, por lo tanto, la cantidad de monómeros eluidos se reduce. Se supone que la razón por la que la reacción de polimerización transcurre desde la interfaz es que la actividad de polimerización aumenta o se mantiene mediante el oxígeno disuelto contenido en el agua existente en la interfaz con el fluido corporal o el fluido cefalorraquídeo.

40 (Otra propiedad 1: Acortamiento del tiempo de masa)

Como se ha descrito anteriormente, en general, el líquido mixto del polvo de polímero (B) y el monómero (A) espesa rápidamente en comparación con el caso del espesamiento que acompaña a la reacción de polimerización sola. Adicionalmente, el efecto jaula también aumenta la velocidad de polimerización. Como resultado, el tiempo de masa tiende a acortarse, como se ha descrito anteriormente.

(Otra propiedad 2: Reducción de la cantidad de monómero residual)

50 Como se ha descrito anteriormente, puesto que el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo se disuelve fácilmente en el monómero (A), incluso si hay agua presente en exceso en el cuerpo vivo, la disminución de la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) tiende a suprimirse. Como resultado, se considera que el efecto jaula se expresa suficientemente, la reacción de polimerización se promueve y la cantidad de monómero residual se reduce.

55 (Otra propiedad 3: Rendimiento de descarga del equipo para rellenar)

60 Por ejemplo, cuando se descarga un fluido similar a una suspensión desde una boquilla de descarga, se genera tensión de cizalla en la superficie de contacto entre el fluido y el adherente. Como resultado, se produce una pérdida de presión (pérdida de energía). En particular, con respecto al equipo general para rellenar, tal como un mezclador de cemento ortopédico, un inyector de cemento ortopédico, un dispensador de cemento ortopédico, una pistola de cemento, etc., el diámetro interno (área de sección transversal) se reduce notablemente de la porción de jeringa (porción de diámetro grande) a la porción de boquilla de descarga (porción de diámetro pequeño). En un caso de este tipo, cuando la composición para la reparación de tejidos duros presenta una dilatación notable, el rendimiento de descarga disminuye debido al aumento de la pérdida de presión (pérdida de energía) en el sitio con la reducción del área de sección transversal. Por otro lado, existe una tendencia a que el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo y las otras partículas de polvo que tienen una relación de aspecto grande de este tipo,

utilizados en la presente invención, es poco probable que formen espacios entre las partículas. Por lo tanto, se considera que es difícil que se exprese dilatancia, como se ha descrito anteriormente. Como resultado, el aumento de la viscosidad de la composición similar a una suspensión se suprime y el rendimiento de descarga tiende a mejorar.

5 (Otra propiedad 4: Tenacidad)

En general, la destrucción de una composición endurecida para la reparación de tejidos duros después del curado se produce debido a la concentración de tensión generada en los defectos contenidos en la composición. Los ejemplos de los defectos incluyen aquellos debidos a impurezas contenidas en cada componente del monómero (A), el polvo de polímero (B), el iniciador de la polimerización (C), etc.; aquellos debidos a componentes aditivos tales como el medio de contraste (X), un colorante, etc.; aquellos debidos a estructuras no uniformes tales como espacios, huecos, líneas de soldadura, etc., que se producen durante el trabajo de mezcla para preparar una composición para la reparación de tejidos duros; y aquellos debidos a estructuras no uniformes de orden superior de componentes de alto peso molecular contenidos en la composición después del curado. Los valores de propiedades físicas utilizables como índice de resistencia contra el inicio y el progreso de la destrucción de la composición incluyen el "valor de tenacidad a la fractura". Además, en general, los métodos de mejora de la tenacidad a la fractura de un material de resina incluyen aquellos de adición de diversos componentes tales como partículas de caucho, una resina termoplástica, una carga inorgánica, etc. Es importante que la interfaz entre los componentes aditivos y el material de resina esté firmemente adherida y/o en contacto estrecho. Cuando las propiedades físicas entre los componentes aditivos y el material de resina son significativamente diferentes, la adhesión y/o el contacto estrecho en su interfaz tienden a ser insuficientes. Por lo tanto, existe una tendencia a que se produzca pelado interfacial fácilmente y, por lo tanto, su valor de tenacidad a la fractura disminuye. Por otro lado, de acuerdo con la presente invención, es fácil seleccionar el tipo del polvo de polímero (B) basándose en el tipo de monómero (A), es decir, el polvo de polímero (B) se puede seleccionar fácilmente, que es igual o similar al monómero (A) en sus estructuras moleculares fundamentales. Cuando sus estructuras moleculares fundamentales son iguales o similares, la uniformidad de la interfaz formada por la composición para la reparación de tejidos duros preparada de este modo es excelente, y, por lo tanto, es difícil que se produzca pelado interfacial. Además, cuando se usa el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo, aunque se produzcan grietas en la composición, los efectos debidos a la soldadura física y/o el solape se vuelven fácilmente evidentes, en comparación con una composición que contiene un polvo de polímero que tiene una relación de aspecto pequeña de este tipo utilizada sola y, por lo tanto, el progreso de las grietas tiende a suprimirse. Se considera que dicha mejora de los efectos relativos a la tenacidad se expresa mediante la supresión del progreso de las grietas.

El polvo de polímero (B) comprende, un polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto de 1,10 o más y un polvo de polímero (B-y) que tiene una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 desde un punto de vista de la mejora de diversas propiedades (por ejemplo, las propiedades explicadas anteriormente) según se requiera para la composición para la reparación de tejidos duros. La cantidad de combinación del polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y) se describirá a continuación.

Con respecto a diversas propiedades tales como la adhesión a un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc., cuando el polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y) se mezclan para preparar el 100 % en masa del polvo de polímero (B), la cantidad de combinación del polvo de polímero (B-x) es del 4,0 al 70 % en masa y más preferentemente del 5,0 al 60 % en masa. La cantidad de combinación del polvo de polímero (B-y) es del 30 al 96,0 % en masa y más preferentemente del 40 al 95,0 % en masa. Es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de mantener adecuadamente la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A); la expresión de un efecto espesante suficiente y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"); el acortamiento del tiempo de masa; y la mejora de diversas propiedades tales como la operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc. Además, es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable para permitir preparar una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión de la reducción del efecto de anclaje con reducción sustancial del área de contacto con un adherente; y la mejora de diversas propiedades tales como la adhesión con un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc.

Además, con respecto a diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc., cuando el polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y) se mezclan para preparar el 100 % en masa del polvo de polímero (B), la cantidad de combinación del polvo de polímero (B-x) es preferentemente del 1,0 al 45 % en masa, más preferentemente del 6,0 al 45 % en masa y más preferentemente del 10 al 45 % en masa. La cantidad de combinación del polvo de polímero (B-y) es preferentemente del 55 al 99,0 % en masa, más preferentemente del 55 al 94,0 % en masa y más preferentemente del 55 al 90 % en masa. Es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la expresión de la dilatancia, la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc. Además, es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un

espesamiento notable y la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc.

5 Además, con respecto a diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, cuando el polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y) se mezclan para preparar el 100 % en masa del polvo de polímero (B), la cantidad de combinación del polvo de polímero (B-x) es preferentemente del 1,0 al 70 % en masa, más preferentemente del 5,0 al 60 % en masa y más preferentemente del 10 al 55 % en masa. La cantidad de combinación del polvo de polímero (B-y) es preferentemente del 30 al 99,0 % en masa, más preferentemente del 40 al 95,0 % en masa y más preferentemente del 45 al 90 % en masa. Es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que  
10 tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la expresión del efecto jaula suficiente ("efecto Trommsdorff") y la mejora de diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc. Además, es preferible usar el polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto grande de este tipo en una cantidad específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable para permitir preparar una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión del aumento de las estructuras no uniformes en la superficie y/o dentro del producto curado; y la mejora de diversas propiedades tales como la reducción en la cantidad de monómeros eluidos, etc.

20 De acuerdo con la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, es preferible que la relación acumulada de las partículas que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en la partícula de polímero (B) entera o todas las partículas de polvo en la misma esté en el intervalo definido específicamente, desde un punto de vista de la mejora de diversas propiedades (por ejemplo, diversas propiedades explicadas anteriormente) requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros. Dicha relación acumulada se describirá a continuación.

25 Con respecto a diversas propiedades tales como la adhesión a un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc., la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 basada en el polvo de polímero (B) entero (como el 100 % acumulado) es preferentemente del 86 % acumulado o menos y más preferentemente del 3,5 al 80 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo, como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable para permitir preparar una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión de la disminución del efecto de anclaje con reducción sustancial del área de contacto con un adherente; y la mejora de diversas propiedades tales como la adhesión con un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc.  
30 Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de mantener adecuadamente la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A); la expresión del efecto espesante suficiente y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"); el acortamiento del tiempo de masa; y la mejora de diversas propiedades tales como operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc.  
40

45 Además, con respecto a diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc., la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (By) que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 basadas en el polvo de polímero (B) entero (como el 100 % acumulado) es preferentemente del 15 al 55 % acumulado y más preferentemente del 20 al 50 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo, como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable y la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc. Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo, como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la expresión de dilatancia y la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc.  
50

55 Además, con respecto a diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc., la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en el polvo de polímero (B) entero (como el 100 % acumulado) es preferentemente del 15 al 55 % acumulado y más preferentemente del 20 al 50 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión del espesamiento notable para permitir preparar una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión del aumento de las estructuras no uniformes en la superficie y/o dentro del producto curado; y la mejora de diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc. Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la expresión del efecto jaula suficiente ("efecto Trommsdorff") y la mejora de diversas propiedades tales como  
60  
65

la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc.

La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede contener partículas de polvo distintas del polvo de polímero (B) dependiendo de las condiciones. En un caso de este tipo, es preferible considerar la relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en todas las partículas de polvo en la composición para la reparación de tejidos duros. Las partículas de polvo distintas del polvo de polímero (B) incluyen, por ejemplo, un medio de contraste (X), partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y un iniciador de la polimerización (C) como se describe más adelante. Como se describe a continuación, el iniciador de la polimerización (C) puede estar en forma líquida o en forma sólida (por ejemplo, en forma de polvo). El iniciador de la polimerización en polvo se mezcla con el polvo de polímero (B) o se soporta sobre el polvo de polímero (B). Por lo tanto, el iniciador de la polimerización en polvo corresponde a las partículas de polvo distintas del polvo de polímero (B). Por lo tanto, la expresión anterior "todas las partículas de polvo" contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros puede significar que las partículas de polvo consisten en todo el polvo de polímero (B) y las partículas de polvo distintas del polvo de polímero (B) como se ha ejemplificado anteriormente.

Con respecto a diversas propiedades tales como la adhesión a un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc., la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en todas las partículas de polvo contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros (la suma del polvo de polímero (B) y otras partículas de polvo corresponde al 100 % acumulado) es del 2,5 al 65 % acumulado, y más preferentemente del 3,0 al 60 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10, como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable para permitir preparar una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión de la disminución en el efecto de anclaje con reducción sustancial del área de contacto con un adherente; y la mejora de diversas propiedades tales como la adhesión a un adherente (por ejemplo, articulación artificial), etc. Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10, como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de mantener adecuadamente la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A); la expresión del efecto espesante suficiente y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"); el acortamiento del tiempo de masa; y la mejora de diversas propiedades tales como operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc.

Además, con respecto a diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc., la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 para todas las partículas de polvo contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros (la suma del polvo de polímero (B) y otras partículas de polvo corresponde al 100 % acumulado) es del 75 % acumulado o menos, preferentemente del 2,5 al 55 % acumulado, más preferentemente del 3,0 al 40 % acumulado y más preferentemente del 3,0 al 35 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión del espesamiento notable y la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc. Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la expresión de dilatación y la mejora de diversas propiedades tales como la penetrabilidad en un adherente (por ejemplo, hueso esponjoso), etc.

Con respecto a diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc., la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 para todas las partículas de polvo contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros (la suma del polvo de polímero (B) y otras partículas de polvo corresponde al 100 % acumulado) es del 2,5 al 65 % acumulado, más preferentemente del 2,5 al 55 % acumulado, más preferentemente del 4,0 al 40 % acumulado y más preferentemente del 4,0 al 35 % acumulado. Es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10, como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de un espesamiento notable para permitir la preparación de una composición homogénea para la reparación de tejidos duros; la supresión del aumento de las estructuras no uniformes en la superficie y/o dentro del producto curado; y la mejora de diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc. Además, es preferible definir la relación acumulada de las partículas de polvo de polímero (B-y) que tienen una relación de aspecto pequeña de este tipo, como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la expresión del efecto jaula suficiente ("efecto Trommsdorff"), y la mejora de diversas propiedades tales como la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, etc.

La relación de aspecto del polvo de polímero (B-x) es 1,10 o más. Desde el punto de vista de la mejora de diversas propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros, la relación de aspecto anterior es preferentemente 1,10 o más y 1,90 o menos; y más preferentemente 1,15 o más y 1,80 o menos. Es preferible definir la relación de aspecto del polvo de polímero (B-x) como una relación específica de este tipo o más como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, la expresión fácil de la solubilidad deseada del polvo de

polímero (B-x) en el monómero (A) y la mejora de diversas propiedades. Además, es preferible definir la relación de aspecto del polvo de polímero (B-x) como una relación específica de este tipo o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, la supresión del aumento excesivo en la solubilidad del polvo de polímero (B-x) en el monómero (A) por encima del nivel deseado o la supresión de un aumento excesivo en la agregabilidad del polvo de polímero (B) o las partículas de polvo enteras; que dan como resultado la mejora de diversas propiedades tales como la operabilidad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc.

La relación de aspecto del polvo de polímero (B-y) es 1 o más y menos de 1,10. Desde el punto de vista de mejorar diversas propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros, la relación de aspecto anterior es preferentemente 1,00 o más y 1,05 o menos. Es preferible definir la relación de aspecto del polvo de polímero (B-y) como 1,05 o menos como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, la supresión del aumento excesivo en la solubilidad del polvo de polímero (B-y) en el monómero (A) por encima del nivel deseado o la supresión del aumento excesivo en la agregabilidad del polvo de polímero (B) o las partículas de polvo enteras, que dan como resultado la mejora de diversas propiedades tales como la operabilidad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc.

Cuando el polvo de polímero (B) contiene el polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y), la relación de aspecto del polvo de polímero (B) entero es preferentemente 1,11 o más y 1,80 o menos, más preferentemente 1,15 o más y 1,80 o menos, y más preferentemente 1,15 o más y 1,75 o menos, desde el punto de vista de mejorar diversas propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros. Es preferible definir la relación de aspecto del polvo de polímero (B) entero dentro de un intervalo específico de este tipo como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, mantener la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) en un nivel adecuado o mantener la agregabilidad del polvo de polímero (B) o las partículas de polvo enteras en un nivel adecuado, que dan como resultado la mejora de diversas propiedades tales como la operabilidad de la composición para la reparación de tejidos duros, etc.

Los métodos de medición de la relación de aspecto y la relación acumulada (%) explicados como anteriormente se describen en la sección de Ejemplos que se describen más adelante.

El peso molecular promedio en peso del polvo de polímero (B) (cuando se usa un tipo de polímero solo como un único componente, se adopta el peso molecular promedio en peso del polímero utilizado solo, mientras que, cuando se usa una mezcla de dos o más tipos de polímeros, se adopta el peso molecular promedio en peso de toda la mezcla) es preferentemente de 40.000 a 6.000.000, más preferentemente de 50.000 a 5.000.000, más preferentemente de 75.000 a 2.000.000, más preferentemente de 75.000 a 880.000 y más preferentemente de 100.000 a 400.000, desde el punto de vista de mejorar diversas propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros. Es preferible definir el peso molecular promedio en peso del polvo de polímero (B) dentro de un intervalo específico de este tipo como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, mantener la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) en un nivel adecuado y la supresión del efecto espesante y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"), lo que da como resultado una mejora de la operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros. Por otra parte, cuando se mejora la operatividad, resulta más fácil obtener una composición para la reparación de tejidos duros que tenga una homogeneidad excelente. Como resultado, tienden a mejorar diversas propiedades, propiedades que incluyen la adhesión a un adherente, la penetrabilidad en un adherente, la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, así como, con respecto a la composición para la reparación de tejidos duros después del curado, el módulo de flexión, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión, la resistencia a la flexión, la tenacidad (valor límite de energía de disipación de la superficie), etc.

El diámetro de partícula medio en volumen del polvo de polímero (B) (cuando se usa un tipo de polvo de polímero solo como un solo componente, se adopta el diámetro de partícula medio en volumen del polvo de polímero utilizado solo, mientras que, cuando se usa una mezcla de dos o más tipos de polvos de polímero, (se adopta el diámetro de partícula medio en volumen de toda la mezcla) es preferentemente de 7 a 120  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 10 a 118  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 15 a 77  $\mu\text{m}$ , desde el punto de vista de mejorar diversas propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros. Es preferible definir el diámetro de partícula medio en volumen del polvo de polímero (B) dentro de un intervalo específico de este tipo como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, mantener la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) en un nivel adecuado y la supresión del efecto espesante y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"), lo que da como resultado una mejora de la operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros. Por otra parte, cuando se mejora la operatividad, resulta más fácil obtener una composición para la reparación de tejidos duros que tenga una homogeneidad excelente. Como resultado, tienden a mejorar diversas propiedades, propiedades que incluyen la adhesión a un adherente, la penetrabilidad en un adherente, la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, así como, con respecto a la composición para la reparación de tejidos duros después del curado, el módulo de flexión, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión, la resistencia a la flexión, la tenacidad (valor límite de energía de disipación de la superficie), etc.

La cantidad de combinación del polvo de polímero (B) es preferentemente de 54,9 a 80 partes en masa, más preferentemente de 56,7 a 73,7 partes en masa y aún más preferentemente de 59,7 a 70,7 partes en masa (la suma de los componentes (A) a (C) se toma como 100 partes en masa), desde el punto de vista de mejorar diversas

propiedades requeridas para la composición para la reparación de tejidos duros. Es preferible definir la cantidad de combinación del polvo de polímero (B) dentro de un intervalo específico de este tipo como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de, por ejemplo, mantener la solubilidad del polvo de polímero (B) en el monómero (A) en un nivel adecuado y la supresión del efecto espesante y el efecto jaula ("efecto Trommsdorff"), lo que da como resultado una mejora de la operatividad de la composición para la reparación de tejidos duros. Por otra parte, cuando se mejora la operatividad, resulta más fácil obtener una composición para la reparación de tejidos duros que tenga una homogeneidad excelente. Como resultado, tienden a mejorar diversas propiedades, propiedades que incluyen la adhesión a un adherente, la penetrabilidad en un adherente, la reducción de la cantidad de monómeros eluidos, así como, con respecto a la composición para la reparación de tejidos duros después del curado, el módulo de flexión, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión, la resistencia a la flexión, la tenacidad (valor límite de energía de disipación de la superficie), etc.

[Iniciador de la polimerización (C)]

El iniciador de la polimerización (C) utilizado en la presente invención no está particularmente limitado y se pueden usar diversos compuestos conocidos. Entre ellos, son preferibles un compuesto de boro orgánico (c1) y un peróxido orgánico, y es más preferible el compuesto de boro orgánico (c1). Es probable que el compuesto de boro orgánico (c1) acorte el tiempo de masa en comparación con otros iniciadores de la polimerización. Se considera que la razón de esto es que la reacción de polimerización se produce desde la interfaz con el aire circundante que contacta directamente con la composición para la reparación de tejidos duros, que se convierte en una masa blanda (masa) al desaparecer las fibras en una fase temprana. Además, también se considera como la razón que, incluso si la composición para la reparación de tejidos duros contiene agua, la actividad de polimerización aumenta o se mantiene mediante el oxígeno disuelto en el agua.

El peróxido orgánico incluye, por ejemplo, peróxidos de diacilo tales como peróxido de diacetilo, peróxido de diisobutilo, peróxido de didecanoilo, peróxido de benzoilo (BPO) y peróxido de ácido succínico, etc.; peroxidicarbonatos tales como peroxidicarbonato de diisopropilo, peroxidicarbonato de di-2-etilhexilo, peroxidicarbonato de dialilo, etc.; peroxiésteres tales como peroxi isobutirato de *terc*-butilo, peroxi neodecanoato de *terc*-butilo, peroxi neodecanoato de cumeno, etc.; y peroxi sulfonatos tales como peróxido de acetilciclohexilsulfonilo, etc.

El peróxido orgánico se puede usar como iniciador redox en combinación con una amina terciaria o con una amina terciaria y ácido sulfínico o su sal de metal alcalino. Entre ellos, se usan preferentemente peróxido de benzoilo (BPO) combinado con N,N-dimetil-p-toluidina, y, peróxido de benzoilo (BPO) combinado con N,N-dihidroxietil-p-toluidina.

La amina terciaria, etc., tal como N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-dihidroxietil-p-toluidina, preferentemente se añade al monómero (A) antes de su uso. La cantidad de adición de la misma es preferentemente de 5,0 partes en masa o menos, más preferentemente de 0,1 a 3,0 partes en masa y más preferentemente de 0,25 a 2,6 partes en masa (la suma del monómero (A) y la amina terciaria se toma como 100 partes en masa). Cuando se usa la amina terciaria, la reacción de polimerización se puede iniciar fácilmente sin calentamiento, porque los radicales se generan por transferencia de electrones incluso a temperatura ambiente.

Como compuesto de boro orgánico (c1), por ejemplo, se pueden usar trialquilboro, alcoxialquilboro, dialquilborano, trialquilboro parcialmente oxidado y complejo alquilborano-amina.

Los ejemplos concretos del trialquilboro incluyen trialquilboros que incluyen uno o más grupos alquilo que tienen de 2 a 8 átomos de carbono tales como trietilboro, tripropilboro, triisopropilboro, tributilboro, tri-sec-butilboro, triisobutilboro, tripentilboro, trihexilboro, triheptilboro, triocilboro, triclopropilboro, triciclohexilboro, etc. El grupo alquilo puede ser uno cualquiera de un grupo alquilo lineal, un grupo alquilo ramificado o un grupo cicloalquilo, y tres grupos alquilo contenidos en el trialquilboro pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos concretos del alcoxialquilboro incluyen monoalcoxialquilboros tales como butoxidibutilboro, etc.; y dialcoximonoalquilboros. El grupo alquilo del alcoxialquilboro y la porción alquilo de su grupo alcoxi pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos concretos del dialquilborano incluyen diciclohexilborano y diisoamilborano. Dos grupos alquilo del dialquilborano pueden ser iguales o diferentes. Dos grupos alquilo contenidos en el dialquilborano pueden estar conectados para formar una estructura monocíclica o una estructura de biciclo. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano.

El trialquilboro parcialmente oxidado es un compuesto de óxido parcial de un trialquilboro. Entre ellos, es preferible el tributilboro parcialmente oxidado. La cantidad de oxígeno que se ha de añadir con respecto a 1 mol de un trialquilboro es preferentemente de 0,3 a 0,9 mol, más preferentemente de 0,4 a 0,6 mol.

Los ejemplos concretos de los complejos alquilborano-amina incluyen trietilborano-diaminopropano (TEB-DAP), trietilborano-dietilentriamina (TEB-DETA), tri-n-butilborano-3-metoxipropilamina (TnBB-MOPA), tri-n-butilbotano-diaminopropano (TnBB-DAP), tri-sec-butilborano-diaminopropano (TsBB-DAP), metilaminoetoxidietilborano

(MAEDEB), metilaminoetoxidiciclohexilborano (MAEDCB) y derivados del mismo. Uno de estos complejos alquilborano-amina se puede usar solo, o se pueden usar dos o más complejos en combinación.

5 Cuando se usa el complejo alquilborano-amina como iniciador de la polimerización (C), se prefiere usar adicionalmente un agente descomplejante junto con el monómero (A). La expresión "agente descomplejante" utilizada en la memoria descriptiva significa un compuesto que es capaz de liberar un alquilborano del complejo alquilborano-amina y permite el inicio de la reacción de polimerización mediante la liberación del alquilborano.

10 Como agente descomplejante adecuado, por ejemplo, se puede usar cualquier ácido o uno o más monómeros que contienen un grupo ácido (el uno o más monómeros que contienen un grupo ácido mencionados anteriormente utilizados como monómero (A)). Los ácidos preferidos incluyen ácidos de Lewis (por ejemplo,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ) y ácidos de Broensted (por ejemplo, ácidos carboxílicos,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ácido fosfónico, ácido fosfínico, ácido silícico). Los ácidos carboxílicos adecuados incluyen aquellos representados por la fórmula general  $\text{R-COOH}$ . En la fórmula, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono (preferentemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono), un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente un grupo alqueno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono), un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono (preferentemente un grupo alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono) o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono (preferentemente un grupo arilo que tiene de 6 a 8 átomos de carbono). El grupo alquilo, el grupo alqueno y el grupo alquino representados por R pueden ser lineales o ramificados. El grupo alifático en R puede estar saturado o insaturado. El grupo arilo en R puede estar sustituido con uno o más sustituyentes tales como un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, etc., o pueden estar sin sustituir. Los ejemplos concretos del ácido carboxílico representado por la fórmula general descrita anteriormente incluyen ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido acético, ácido benzoico y ácido p-metoxibenzoico. Son ejemplos específicos del uno o más monómeros que contienen un grupo ácido aquellos como se describen en la sección del monómero (A) mencionado anteriormente, entre ellos, son preferibles el ácido 4-metacriloxietiltrimelítico y un anhídrido del mismo.

20 Entre los compuestos de boro orgánicos (c1), se prefieren el tributilboro y el tributilboro parcialmente oxidado, y es más preferible el tributilboro parcialmente oxidado. Cuando se usan tributilboro y/o tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de boro orgánico (c1), no sólo mejora la operabilidad, sino que también existe una tendencia a proporcionar una reactividad adecuada a un organismo vivo que contiene agua. Además, cuando se usa tributilboro y/o tributilboro parcialmente oxidado como compuesto de boro orgánico (c1), la reacción comienza incluso en un lugar con una gran cantidad de agua, tal como organismos vivos, y la reacción transcurre. Como resultado, los monómeros rara vez permanecen en la interfaz entre la composición y el organismo vivo, y el daño al organismo vivo en dicha situación es extremadamente pequeño. Uno de estos compuestos de boro orgánicos (c1) se puede usar solo o se pueden usar dos o más compuestos de boro orgánicos (c1) en combinación.

30 El compuesto de boro orgánico (c1) puede contener además un disolvente aprótico. Cuando el compuesto de boro orgánico (c1) se diluye con un disolvente aprótico, la acumulación de calor del compuesto de boro orgánico pirofórico (c1) se vuelve más suave y se suprime su piroforicidad, y, a continuación, la manipulación durante el transporte, el almacenamiento y el tratamiento de mezcla se vuelve más fácil. Además, puesto que se puede suprimir la generación de calor rápida, incluso cuando se usa una cantidad muy grande de una composición para la reparación de tejidos duros, el daño al tejido en contacto con la composición para la reparación de tejidos duros tiende a reducirse. El punto de ebullición a 101,32 kPa (una atmósfera de presión (1 atm)) del disolvente aprótico por lo general es de 30 °C a 150 °C, preferentemente de 50 °C a 120 °C. Es preferible definir el punto de ebullición del disolvente aprótico como una temperatura específica de este tipo o superior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la volatilización o la dispersión del disolvente aprótico desde el iniciador de la polimerización durante el transporte o el almacenamiento; y la supresión suficiente de la propiedad de generación de calor e ignición del compuesto de boro orgánico (c1). Además, es preferible definir el punto de ebullición del disolvente aprótico como una temperatura específica de este tipo o inferior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la reducción de la cantidad residual del disolvente aprótico en el producto curado obtenido de la composición para la reparación de tejidos duros, y la mejora de diversas propiedades del producto curado tales como la fuerza adhesiva a un sitio afectado y el módulo de flexión, así como, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión, la resistencia a la flexión, etc.

55 Como disolventes apróticos, son preferibles dichos disolventes, que no tienen grupos que comprenden un hidrógeno activo tal como un grupo hidroxilo, un grupo mercapto, etc., que reaccionan con un compuesto de boro orgánico (c1), y que pueden formar una solución homogénea con el compuesto de boro orgánico (c1).

60 Los ejemplos del disolvente aprótico incluyen hidrocarburos tales como pentano, hexano, ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, etc.; hidrocarburos halogenados tales como fluorobenceno, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, el llamado flon, es decir, fluorocarbono, etc.; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, etilenglicol dimetil éter, tetrahidrofurano, etc.; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, etc.; y ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc. Entre ellos, hidrocarburos alifáticos saturados tales como pentano, hexano, heptano, etc., son preferibles los éteres y ésteres. Son más preferibles hexano, diisopropil éter y acetato de etilo. Uno de estos disolventes apróticos se puede usar solo, o se pueden usar dos o más disolventes apróticos en combinación.

- 5 El contenido del disolvente aprótico es preferentemente de 30 a 80 partes en masa con respecto a 100 partes en masa del compuesto de boro orgánico (c1). Es preferible definir el contenido del disolvente aprótico como una temperatura específica de este tipo o superior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de una dilución suficiente del compuesto de boro orgánico (c1), y una supresión suficiente de la propiedad de generación de calor e ignición del compuesto de boro orgánico (c1). Además, es preferible definir el contenido del disolvente aprótico como una temperatura específica de este tipo o inferior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la disminución en la capacidad de iniciación de la polimerización del compuesto de boro orgánico (c1).
- 10 El compuesto de boro orgánico (c1) puede contener un alcohol además o en lugar del disolvente aprótico. Mediante la adición de un alcohol al compuesto de boro orgánico (c1), existe una tendencia a que la reacción por el compuesto de boro orgánico (c1) se vuelva aún más suave sin reducir la actividad de polimerización, y la quema y la cocción se suprimen fácilmente incluso cuando el compuesto de boro orgánico (c1) entra en contacto con un material tal como papel, etc., en el aire.
- 15 El punto de ebullición del alcohol a 101,32 kPa (1 atm) es por lo general de 60 °C a 180 °C, preferentemente de 60 °C a 120 °C. Es preferible definir el punto de ebullición del alcohol como una temperatura específica de este tipo o superior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la supresión de la volatilización o dispersión del alcohol del iniciador de la polimerización durante el transporte o durante el almacenamiento, y la supresión suficiente de la generación de calor y la propiedad de ignición del compuesto de boro orgánico (c1). Además, es preferible definir el punto de ebullición del alcohol como una temperatura específica de este tipo o inferior como se ha descrito anteriormente desde un punto de vista de la reducción de la cantidad residual del alcohol en el producto curado obtenido de la composición para la reparación de tejidos duros, y la mejora de diversas propiedades del producto curado tales como la fuerza adhesiva a un sitio afectado y el módulo de flexión, así como, la resistencia a la tracción, la resistencia a la compresión, la resistencia a la flexión, etc.
- 20 El alcohol incluye, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol e isómeros del mismo, n-butanol e isómeros del mismo, n-pentanol e isómeros del mismo, n-hexanol e isómeros del mismo, y n-heptanol e isómeros del mismo. Entre ellos, son preferibles alcoholes que tienen 4 o menos átomos de carbono, es decir, metanol, etanol, n-propanol e isómeros del mismo y n-butanol e isómeros del mismo, y son más preferibles etanol y n-propanol. Se puede usar un tipo de estos espesantes solo o se pueden usar dos o más tipos en combinación.
- 30 El contenido del inhibidor es por lo general de 0,01 a 40 partes en masa, preferentemente de 0,1 a 30 partes en masa y más preferentemente de 0,5 a 20 partes en masa con respecto a 100 partes en masa del compuesto de boro orgánico (c1).
- 35 Cuando se usan un alcohol y un disolvente aprótico en combinación, el contenido del disolvente aprótico es deseablemente de 5 a 40 partes en masa, preferentemente de 10 a 30 partes en masa y más preferentemente de 10 a 25 partes en masa con respecto a 100 partes en masa del compuesto de boro orgánico (c1).
- 40 La cantidad de combinación del iniciador de la polimerización es preferentemente de 0,1 a 10 partes en masa, más preferentemente de 1,0 a 7,0 partes en masa y más preferentemente de 2,1 a 4,3 partes en masa con respecto a 100 partes en masa de la suma del monómero (A), el polvo de polímero (B) y el iniciador de la polimerización (C). Cuando la cantidad de combinación del iniciador de la polimerización (C) es el valor establecido o más como se ha descrito anteriormente, dicha cantidad de combinación es preferible desde el punto de vista de que puede garantizarse fácilmente la seguridad del tejido vivo, porque es posible reducir los componentes no polimerizados como el monómero (A) que queda en y/o eluye de la composición mediante la expresión de la capacidad de iniciación de la polimerización deseada del iniciador de la polimerización. Además, cuando la cantidad de combinación es el valor establecido o menos como se ha descrito anteriormente, dicha cantidad de combinación es preferible desde el punto de vista de que puede evitarse la formación rápida de un producto duro polimerizado suprimiendo el progreso rápido de la polimerización y/o la generación de calor. Además, el iniciador de la polimerización (C) en forma líquida es preferible desde el punto de vista de que se puede suprimir la disminución del rendimiento de manipulación debido a una reducción excesiva de la viscosidad.
- 45 [Medio de contraste (X)]
- 50 La composición para la reparación de tejidos duros € acuerdo con la presente invención puede contener un medio de contraste (X). El diámetro de partícula medio en volumen del medio de contraste (X) es preferentemente de 0,15 a 25,1 µm, y más preferentemente de 0,45 a 18,0 µm. Es preferible que el diámetro de partícula medio en volumen del medio de contraste (X) esté dentro de un intervalo determinado como se ha descrito anteriormente, desde un punto de vista de que la propiedad de manipulación deseada de la composición para la reparación de tejidos duros se puede expresar fácilmente manteniendo una agregabilidad adecuada del medio de contraste (X) y/o la partícula de polvo entera (ya que la suma del polvo de polímero (B) y otras partículas de polvo es del 100 % acumulado).
- 60 El tipo de medio de contraste (X) no está particularmente limitado e incluye sulfato de bario, circona, carbonato de bismuto, wolframato de calcio, iterbio y compuestos de yodo. De estos, son preferibles el sulfato de bario y la circona,
- 65

porque tienen un historial comprobado en sus usos para tejidos duros, en particular, como cemento óseo.

5 La cantidad de combinación del medio de contraste (X) es preferentemente de 0 a 70 partes en masa, más preferentemente de 0,01 a 70 partes en masa, más preferentemente de 0,01 a 45 partes en masa, más preferentemente de 2,5 a 33,8 partes en masa y más preferentemente de 4,5 a 22,5 partes en masa con respecto a 100 partes en masa de la suma del monómero (A), el polvo de polímero (B) y el iniciador de la polimerización (C).

[Partícula de fármaco antimicrobiano (Y)]

10 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede contener partículas de fármaco antimicrobiano (Y). Los ejemplos concretos de fármacos antimicrobianos incluyen antibióticos, yodo elemental, polivinilpirrolidona yodada sólida y polivinilpirrolidona yodada; 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, triclosán, 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-amilfenol, 4-*terc*-amilfenol, 4-n-hexilfenol, 4-n-heptilfenol, monoalquilhalofenoles, polialquilhalofenoles, halofenoles aromáticos y sales de amonio, sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos de los mismos; nitrato de plata; hexaclorofeno; y merbromina. De estos, son preferibles los antibióticos.

20 Entre las sustancias producidas por microorganismos o sintetizadas químicamente, por antibióticos se entiende aquellos que inhiben el crecimiento de los demás microorganismos. Además, la definición de antibióticos también incluye los obtenidos por conversión química de productos microbianos o por síntesis química.

25 Los ejemplos concretos de los antibióticos incluyen gentamicina, sulfato de gentamicina, tobramicina, sulfato de tobramicina, amikacina, sulfato de amikacina, dibekacina, sulfato de dibekacina, vancomicina, clorhidrato de vancomicina, daptomicina, arbekacina, sulfato de arbekacina, fosfomicina, cefazolina, cefazolina de sodio, minociclina, clindamicina, colistina, linezolid, clorhidrato de tetraciclina, hidrato de tetraciclina, oxitetraciclina y eritromicina. Entre ellas, es preferible contener al menos un antibiótico seleccionado del grupo que consiste en gentamicina, tobramicina, amikacina, dibekacina, vancomicina, daptomicina y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

35 Cuando se usa daptomicina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma como partículas de fármaco antimicrobiano (Y), es particularmente deseable usarla junto con una carga que tenga la propiedad de liberación sostenida de calcio entre las cargas inorgánicas que se describen a continuación. Un derivado de daptomicina unido al calcio en la forma elemental o de ion calcio penetra en las membranas celulares de las bacterias y se une a las mismas, y, por lo tanto, progresa la despolarización de las membranas celulares. Dicho progreso hace que las células mueran al someterlas a perder su potencial de membrana. Por lo tanto, existe una tendencia a que su actividad antimicrobiana mejore. Una de las cargas con liberación sostenida de calcio se puede usar sola o se pueden usar dos o más cargas combinadas.

40 El diámetro de partícula medio en volumen de las partículas de agente antimicrobiano (Y) es preferentemente inferior a 250  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 1,0 a 200  $\mu\text{m}$  y más preferentemente de 2,5 a 150  $\mu\text{m}$ .

45 La cantidad de las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) que se han de combinar se puede determinar adecuadamente de acuerdo con el tipo. Su cantidad es preferentemente de 30 partes en masa o menos, más preferentemente de 0,01 a 30 partes en masa, más preferentemente de 1,0 a 30 partes en masa, más preferentemente de 1,2 a 25 partes en masa y más preferentemente de 1,4 a 20 partes en masa con respecto a 100 partes en masa de la suma del monómero (A), el polvo de polímero (B) y el iniciador de la polimerización (C).

50 [Polisacáridos (Z)]

55 La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede contener un polisacárido (Z). Los ejemplos concretos de polisacáridos (Z) incluyen sacarosa, lactosa, maltosa, trehalosa, turanosa, celobiosa, rafinosa, melecitosa, maltotriosa, acarbosa, estaquiosa, almidón, glucógeno, celulosa, carboximetilcelulosa, dextrina, glucano, xiloglucano, fructano, quitina, quitosano, agarosa, carragenina, ácido hialurónico, pectina, glucomanano, sulfato de condroitina, ácido algínico, pululano y derivados y/o sales farmacológicamente aceptables derivadas de los mismos. Se puede usar un tipo de estos polisacáridos solo o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. En particular, cuando se usa junto con las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) mencionadas anteriormente y/o cargas que tienen la propiedad de liberación sostenida del calcio que se describe a continuación, hay una tendencia a mejorar la propiedad antimicrobiana y/o una tendencia a reducir el daño al cuerpo vivo.

60 La cantidad de combinación del polisacárido (Z) se puede determinar adecuadamente dependiendo de su tipo. La cantidad de combinación es preferentemente de 40 partes en masa o menos, y más preferentemente de 0,1 a 30 partes en masa con respecto a 100 partes en masa de la suma del monómero (A), el polvo de polímero (B) y el iniciador de la polimerización (C).

65

## [Otros componentes]

La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede contener un inhibidor de la polimerización, si fuera necesario. Los inhibidores de la polimerización incluyen compuestos de hidroquinona tales como hidroquinona, dibutil hidroquinona, etc.; fenoles tales como hidroquinona monometil éter, 2,6-di-*terc*-butilfenol, 2,6-di-*terc*-butil-*p*-cresol, etc.; catecol; pirogalol; benzoquinona; 2-hidroxibenzoquinona; *p*-metoxifenol; *t*-butilcatecol; hidroxianisol butilado; hidroxitolueno butilado; *t*-butilhidroquinona, etc. Entre ellos, es preferible una mezcla de hidroquinona monometil éter y 2,6-di-*terc*-butil-*p*-cresol. Además, en algunos casos, puede ser preferible la hidroquinona monometil éter en términos de su propia estabilidad. Uno de los inhibidores de la polimerización se puede usar solo o, se pueden usar dos o más inhibidores de la polimerización en combinación.

La cantidad del inhibidor de la polimerización que se ha de añadir es preferentemente de 1 a 1500 ppm, más preferentemente de 5 a 1000 ppm y más preferentemente de 5 a 500 ppm, basándose en la cantidad total de la composición para la reparación de tejidos duros. La cantidad de adición del inhibidor de la polimerización es de 10 a 5000 ppm, más preferentemente de 25 a 1000 ppm y más preferentemente de 25 a 500 ppm con respecto al monómero (A).

La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención puede contener un absorbente de ultravioleta, si fuera necesario.

Los ejemplos concretos de los absorbentes de ultravioleta incluyen:

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-cloro-benzotriazol, 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( $\alpha,\alpha$ -dimetilbencil)-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(3'-*terc*-butil-2'-hidroxi-5'-(2-octiloxicarboniletil)fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-*terc*-butil-5'-[2-(2-etilhexiloxi)carboniletil]-2'-hidroxifenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-*terc*-butil-2'-hidroxi-5'-(2-metoxicarboniletil)fenil)-5-clorobenzotriazol, 2-(3'-*terc*-butil-2'-hidroxi-5'-(2-octiloxicarboniletil)fenil)benzotriazol, 2-(3'-*terc*-butil-5'-[2-(2-etilhexiloxi)carboniletil]-2'-hidroxifenil)benzotriazol, 2-(3'-dodecil-2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol, una mezcla de 2-(3'-*terc*-butil-2'-hidroxi-5'-(2-isooctiloxicarboniletil)fenil)benzotriazol y 2,2'-metilen-bis[4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-6-benzotriazol-2-ilfenol], un producto de reacción de transesterificación de 2-[3'-*terc*-butil-5'-(2-metoxicarboniletil)-2'-hidroxifenil]benzotriazol con polietilenglicol 300, [[R-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>]- (en donde, R = 3'-*terc*-butil-4'-hidroxi-5'-2H-benzotriazol-2-ilfenilo), etc.;

compuestos de benzofenona tales como 2,4-dihidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-octoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-deciloxibenzofenona, 2-hidroxi-4-dodeciloxibenzofenona, 2-hidroxi-4-benciloxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, etc.;

salicilato de 4-*terc*-butilfenilo, salicilato de fenilo, salicilato de octilfenilo, dibenzoilresorcinol, bis(4-*terc*-butilbenzoi)resorcinol, benzoilresorcinol, 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzoato de 2,4-di-*terc*-butilfenilo, 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzoato de hexadecilo, 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzoato de octadecilo, benzoato de 2-metil-4,6-di-*terc*-butilfenilo y 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibenzoato;

compuestos de amina impedidos tales como sebacato de bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), succinato de bis(2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), sebacato de bis(1,2,2,6,6-pentametilpiperidilo), *n*-butil-3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibencilmalonato de bis(1,2,2,6,6-pentametilpiperidilo), un producto de condensación de 1-hidroxietil-2,2,6,6-tetrametil-4-hidroxipiperidina con ácido succínico, un producto de condensación de *N,N'*-bis-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)hexametilendiamina con 4-*terc*-octilamino-2,6-dicloro-1,3,5-s-triazina, nitrilotriacetato de tris-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidilo), tetraoato de tetraquis-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)-1,2,3,4-butano, 1,1'-(1,2-etanodil) bis(3,3,5,5-tetraazaciotetradecano), 4-benzoil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 4-esteariloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 2-*n*-butil-2-(2-hidroxi-3,5-di-*terc*-butilbencil) malonato de bis(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidilo), 3-*n*-octil-7,7,9,9-tetrametil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, sebacato de (bis-(1-octiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), succinato de bis(1-octiloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidilo), un producto de condensación de *N,N'*-bis(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)hexametilendiamina con 4-morfolino-2,6-dicloro-1,3,5-triazina, una producción por condensación de 2-cloro-4,6-di-(4-*n*-butilamino-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-(4-*n*-butilamino-1,2,2,6,6-pentametilpiperidil)-1,3,5-triazina con 1,2-bis(3-aminopropilamino)etano, 8-acetil-3-dodecil-7,7,9,9-tetrametil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-2,4-diona, 3-dodecil-1-(2,2,6,6-tetrametil-4-piperidil)pirrolidin-2,5-diona, 3-dodecil-1-(1,2,2,6,6-pentametil-4-piperidil)pirrolidin-2,5-diona, etc.;

compuestos de oxalamida tales como 4,4'-dioctiloxianilida, 2,2'-dietoxioxanilida, 2,2'-dioctiloxi-5,5'-di-*terc*-butoxanilida, 2,2'-didodeciloxi-5,5'-di-*terc*-butoxanilida, 2-etoxi-2'-etiloxanilida, *N,N'*-bis(3-dimetilaminopropil)oxanilida, una mezcla de 2-etoxi-5-*terc*-butil-2'-etiloxanilida y 2-etoxi-2'-etil-5,4'-di-*terc*-butiloxanilida, mezclas de anilida *o*- y *p*-metoxi, y *o*- y *p*-etoxi-disustituida, etc.;

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-4-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, 2-[4-dodecil/trideciloxi-(2-hidroxi)propil]oxi-2-hidroxifenil]-4,6-bis(2,4-dimetilfenil)-1,3,5-triazina, etc.; y

5 compuestos de fosfito o compuestos de fosfonito tales como fosfito de trifenilo, fosfito de difenilalquilo, fosfito de fenildialquilo, fosfito de tris(nonilfenilo), fosfito de trilauroilo, fosfito de trioctadecilo, difosfito de diestearilo y pentaeritrito, fosfito de tris-(2,4-di-*terc*-butilfenilo), difosfito de diisodocilpentaeritrito, difosfito de bis(2,4-di-*terc*-butilfenil)pentaeritrito, difosfito de bis(2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenil)pentaeritrito, difosfito de bis-isodociloxipentaeritrito, difosfito de bis(2,4-di-*terc*-butil-6-metilfenil)pentaeritrito, difosfito de bis(2,4,6-tri-*terc*-butilfenil)pentaeritrito, trifosfato de triestearilsorbitilo, difosfonito de tetraquis(2,4-di-*terc*-butilfenil)4,4'-bifenileno, 6-isooctiloxi-2,4,8,10-tetra-*terc*-butil-12H-dibenzo[d,g]-1,3,2-dioxafosfocina, 6-fluoro-2,4,8,10-tetra-*terc*-butil-12H-metildibenzo[d,g]-1,3,2-dioxafosfocina, fosfito de bis(2,4-di-*terc*-butil-6-metilfenil)metilo, fosfito de bis(2,4-di-*terc*-butil-6-metilfenil)-etilo, etc.

15 Entre ellos, son preferibles los compuestos de benzotriazol.

La cantidad de absorbente ultravioleta que se ha de añadir es de preferentemente 1000 ppm o menos, más preferentemente 800 ppm o menos y más preferentemente 500 ppm o menos con respecto al monómero (A). Se suprime la coloración del líquido que contiene el monómero y la estabilidad al almacenamiento del propio monómero tiende a mejorar añadiendo el absorbente de ultravioleta en dichas cantidades.

Los ejemplos de otros componentes incluyen además ablandadores y plastificantes.

25 Los ejemplos de ablandadores incluyen cauchos tales como caucho natural, caucho sintético, etc., y elastómeros tales como elastómeros termoplásticos, etc. Dichos ablandadores pueden potenciar la blandura de la composición para la reparación de tejidos duros. Los ejemplos de caucho sintético incluyen EPT (terpolímero de etileno-propileno). Los ejemplos del elastómero termoplástico incluyen elastómeros a base de estireno, elastómeros a base de cloruro de vinilo, elastómeros a base de olefina, elastómeros a base de poliéster, elastómeros a base de poliamida y elastómeros a base de uretano. El peso molecular del polímero es por lo general de 1.000 a 1.000.000 y preferentemente de 2000 a 500.000. El punto de transición vítrea (T<sub>v</sub>) del elastómero descrito anteriormente es normalmente de 20 °C o menos, y preferentemente de 0 °C o menos.

35 Los ejemplos de los plastificantes incluyen ésteres de ácido hidroxicarboxílico tales como ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido isocítrico, ésteres de ácido tartárico, ésteres de ácido málico, ésteres de ácido láctico, ésteres de ácido glicérico, ésteres de ácido glicólico, etc.; trimelitato de trimetilo, dibenzoato de dietilenglicol, malonato de dietilo, O-acetil citrato de trietilo, ftalato de bencilbutilo, dibenzoato de dipropilenglicol, adipato de dietilo, O-acetil citrato de tributilo, sebacato de dimetilo y diésteres de alquilenglicol.

40 La cantidad de adición del ablandador y del plastificante se puede determinar adecuadamente dependiendo del tipo de los mismos. La cantidad de los mismos es generalmente del 0 al 30 % en masa, preferentemente del 0 al 20 % en masa y más preferentemente del 0 al 10 % en masa en toda la composición para la reparación de tejidos duros.

45 Los ejemplos de los otros componentes incluyen además un conservante. Los ejemplos concretos de conservantes incluyen metilparabeno, metilparabeno de sodio, etilparabeno, propilparabeno, propilparabeno de sodio, butilparabeno; cresol, clorcresol; 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; ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, ácido deshidroacético, o-fenilfenol, fenol, alcohol feniletílico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, timol, compuestos de fenilmercurio tales como borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, etc., y formaldehído.

55 Los ejemplos de los otros componentes incluyen además analgésicos, una composición que contiene un analgésico, fármacos anorexígenos, fármacos antihelmínticos, agentes antiartríticos, fármacos antiasmáticos, anticonvulsivos, agentes antidepresivos, antidiuréticos, agentes antidiarreicos, fármacos antihistamínicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos antimigrañosos, agentes antieméticos, fármacos antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, fármacos antipruríticos, antipsicóticos, fármacos antipiréticos, fármacos antiespasmódicos, agentes anticolinérgicos, agentes simpatomiméticos, fármacos cardiovasculares, fármacos antiarrítmicos, fármacos antihipertensores, diuréticos, vasodilatadores, fármacos inmunosupresores, fármacos relajantes musculares, fármacos parasimpaticolíticos, fármacos para despertar, fármacos sedantes, tranquilizantes, agentes colinérgicos, fármacos quimioterapéuticos, productos radiofarmacéuticos, fármacos para la inducción osteogénica, agentes neutralizadores de heparina con vejiga inmóvil, procoagulantes, agentes hemostáticos, derivados de la xantina, hormonas, proteínas de origen natural o proteínas sintetizadas por ingeniería genética, glicoproteínas, lipoproteínas, oligonucleótidos, anticuerpos, antígenos, vasopresina, análogos de vasopresina, epinefrina, selectina, tóxicos de procoagulación, inhibidores contra el factor activador del plasminógeno, activadores plaquetarios, factores formadores de hueso, factores de crecimiento óseo, péptidos sintéticos que tienen acción hemostática y otros componentes farmacéuticos o terapéuticos. La composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención también se

puede usar en sistemas de suministro de fármacos o como medicina regenerativa al contener el uno o más de otros componentes anteriores.

5 La composición para la reparación de tejidos duros puede contener además factores morfogenéticos óseos, factores de crecimiento óseo y otros componentes farmacéuticos o terapéuticos con el fin de promover la reparación de tejidos.

10 Los ejemplos de los otros componentes incluyen además perfumes, etc., tal como aceite de naranja, aceite de pomelo, aceite de limón, esencia de lima, aceite de clavo, aceite de gaulteria, aceite de hierbabuena, alcoholes de menta, destilado de plátano, destilado de pepino, destilado de miel, agua de rosas, mentol, anetol, salicilato de alquilo, benzaldehído, glutamato monosódico, etil-vainillina, timol y vainillina, etc.

15 Los ejemplos de los otros componentes pueden incluir además cargas inorgánicas (excepto por el medio de contraste para rayos X mencionado anteriormente), cargas orgánicas, cargas y colorantes de materiales compuestos orgánicos con el fin de aclarar la distinción visual del tejido óseo circundante, la mejora de la adhesión, la potenciación de propiedades físicas tales como la resistencia a la compresión, etc., o reducir el daño al tejido óseo circundante complementando las especies de radicales activos.

20 Los ejemplos de las cargas inorgánicas incluyen polvo de óxido de metal tal como óxido de bismuto, óxido de titanio, óxido de cinc, partículas de óxido de aluminio, etc.; polvos de sales de metal tales como fosfato de circonio, etc.; cargas de vidrio tales como vidrio de sílice, vidrio que contiene aluminio, vidrio que contiene bario, vidrio que contiene estroncio, vidrio de silicato de circonio, etc.; cargas con liberación sostenida de plata; cargas con liberación sostenida de calcio; y rellenos con liberación sostenida de flúor. Desde un punto de vista de formar un enlace fuerte entre la carga inorgánica y el monómero (A) después del curado, se usan preferentemente cargas inorgánicas tratadas en superficie mediante un tratamiento de superficie tal como tratamiento con silano, recubrimiento con polímero, etc. Una de estas cargas inorgánicas se puede usar sola, o se pueden usar dos o más cargas inorgánicas en combinación.

30 Los ejemplos de la carga que tiene una propiedad de liberación sostenida de calcio incluyen dihidrogenofosfato de calcio, monohidrato de dihidrogenofosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, dihidrato de hidrogenofosfato de calcio, fosfato tricálcico, fosfato octacálcico, hidroxiapatita, fluoroapatita, apatita de cloro, hidroxiapatita que contiene ácido carbónico, gluconato de calcio, glucuronato de calcio, lactato de calcio, acetato de calcio, sorbato de calcio, sulfato de calcio dihidrato, hemihidrato de sulfato de calcio,  $\alpha$ -fosfato tricálcico y  $\beta$ -fosfato tricálcico. Una de éstas que tienen una propiedad de liberación sostenida de calcio se puede usar sola o se pueden usar dos o más cargas combinadas. Cuando se usa la daptomicina descrita anteriormente o una sal farmacológicamente aceptable de la misma como partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y cuando se usa junto con la carga que tiene la propiedad de liberación sostenida del calcio, hay una tendencia de mejora de su actividad antimicrobiana. Además, cuando la carga anterior se usa junto con las partículas de agente antimicrobiano (Y) mencionadas anteriormente y/o el polisacárido (Z) mencionado anteriormente, existe una tendencia a que la actividad antimicrobiana mejore y/o que se reduzca el daño al cuerpo vivo.

40 Los ejemplos de los colorantes (cada número de color se representa como Índice por Nombre de color japonés), incluyen, Rojo N.º 2 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 3 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 102 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 104-(1) y lacas de aluminio o de bario del mismo, Rojos N.º 105-(1) y lacas de aluminio de los mismos, Rojo N.º 106 y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 4 y lacas de aluminio, lacas de bario o lacas de circonio del mismo, Amarillo N.º 5 y lacas de aluminio, lacas de bario o lacas de circonio del mismo, Verde N.º 3 y lacas de aluminio del mismo, Azul N.º 1 y lacas de aluminio, lacas de bario o lacas de circonio del mismo, Azul N.º 2 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 201, Rojo N.º 202, Rojo N.º 203, Rojo N.º 204, Rojo N.º 205, Rojo N.º 206, Rojo N.º 207, Rojo N.º 208, Rojo N.º 213, Rojo N.º 214, Rojo N.º 215, Rojo N.º 218, Rojo N.º 219, Rojo N.º 220, Rojo N.º 221, Rojo N.º 223, Rojo N.º 225, Rojo N.º 226, Rojo N.º 227 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 228, Rojo N.º 230-(1) y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 230-(2) y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 231 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 232 y lacas de aluminio del mismo, Naranja N.º 201, Naranja N.º 203, Naranja N.º 204, Naranja N.º 205 y lacas de aluminio, lacas de bario o lacas de circonio del mismo, Naranja N.º 206, Naranja N.º 207 y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 201, Amarillo N.º 202-(1) y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 202-(2) y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 203 y lacas de aluminio, lacas de bario o lacas de circonio del mismo, Amarillo N.º 204, Amarillo N.º 205, Verde N.º 201 y lacas de aluminio del mismo, Verde N.º 202, Verde N.º 204 y lacas de aluminio del mismo, Verde N.º 205 y lacas de aluminio o lacas de circonio del mismo, Azul N.º 201, Azul N.º 202 y lacas de bario del mismo, Azul N.º 203, Azul N.º 204, Azul N.º 205 y lacas de aluminio del mismo, Pardo N.º 201 y lacas de aluminio del mismo, Morado N.º 201, Rojo N.º 401 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 404, Rojo N.º 405, Rojo N.º 501, Rojo N.º 502 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 503 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 504 y lacas de aluminio del mismo, Rojo N.º 505, Rojo N.º 506 y lacas de aluminio del mismo, Naranja N.º 401, Naranja N.º 402 y lacas de aluminio o bario del mismo, Naranja N.º 403, Amarillo N.º 401, Amarillo N.º 402 y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 403-(1) y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 404, Amarillo N.º 405, Amarillo N.º 406 y lacas de aluminio del mismo, Amarillo N.º 407 y lacas de aluminio del mismo, Verde N.º 401, Verde N.º 402 y lacas de aluminio o bario del mismo, Azul N.º 403, Azul N.º 404, Morado N.º 401 y lacas de aluminio del mismo, Negro N.º 401 y lacas de aluminio del mismo; clorofila, clorofilina, verde malaquita, violeta de cristal, verde brillante, ftalocianina de cobalto, caroteno, vitamina B12 y derivados de los mismos.

Se puede usar un tipo de estos colorantes solo o se pueden usar dos o más colorantes en combinación.

La cantidad de adición del colorante se puede seleccionar adecuadamente dependiendo del tipo del mismo, y por lo general es del 0 al 5 % en masa, preferentemente del 0 al 2 % en masa y más preferentemente del 0 al 1 % en masa con respecto al 100 % en masa de la suma de la composición entera para la reparación de tejidos duros, es decir, con respecto al 100 % en masa de la suma del monómero (A), el polvo de polímero (B), el iniciador de la polimerización (C) y el medio de contraste (X) y/o las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y otros componentes que se deben incluir si es necesario.

10 [Composición para la reparación de tejidos duros]

La composición para la reparación de tejidos duros acuerdo con la presente invención se prepara mezclando el monómero (A), el polvo de polímero (B), el iniciador de la polimerización (C) y los otros componentes contenidos según sea necesario. Esta composición se puede usar aplicándola a un área afectada. En la presente invención, la "composición para la reparación de tejidos duros" se usa para la adhesión mutua de tejidos duros, rellenando tejidos duros, la adhesión entre tejidos duros y artefactos tales como titanio, cerámica, acero inoxidable, etc., y la adhesión entre tejidos duros y otros tejidos como tales tejidos blandos, etc., pero no incluye la adhesión entre los dientes y los materiales de empaste (es decir, para su uso dental).

20 Tras mezclar estos componentes, el orden de mezcla no está limitado, y desde el punto de vista de que la estabilidad de la composición para la reparación de tejidos duros que se ha de obtener es más excelente, es preferible que, en primer lugar, se mezclan el monómero (A) y el iniciador de la polimerización (C) y, posteriormente, el polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) se mezclen con los mismos. Es más preferible que el monómero (A), el iniciador de la polimerización (C) y el polvo de polímero (B) combinados tanto con el medio de contraste (X) como con las partículas de fármaco antimicrobiano (Y), se mezclen simultáneamente.

30 Cuando la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención contiene un inhibidor de la polimerización, es preferible que, en primer lugar, una mezcla del monómero (A) y un inhibidor de la polimerización se mezcle con el iniciador de la polimerización (C), y, posteriormente, el polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) se mezclen con los mismos, desde el punto de vista de que la estabilidad de la composición que se ha de obtener es más excelente. Es más preferible que una mezcla del monómero (A) y un inhibidor de la polimerización; el iniciador de la polimerización (C); y el polvo de polímero (B) mezclado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y), se mezclen simultáneamente.

40 Antes de curar la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, la composición se puede esterilizar mediante tratamientos con calor seco, vapor, óxido de etileno (OE), un gas tal como peróxido de hidrógeno, etc., o por filtración o tratamiento con un líquido, etc. Antes de la aplicación como relleno de la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención, la zona afectada puede desinfectarse de antemano con un desinfectante tal como alcohol, etc. Antes de rellenar el área afectada con la composición para la reparación de tejidos duros, por ejemplo, se puede realizar un tratamiento previo con el fin de mejorar la adhesión al área afectada. Como líquido para el tratamiento previo, por ejemplo, se menciona la solución salina fisiológica.

45 [Kit para la reparación de tejidos duros]

50 Cuando exista el caso de que la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención pueda cambiar en su forma y rendimiento durante un largo período de tiempo y que los efectos de la presente invención puedan verse afectados, es posible que todos los componentes utilizados para la reparación de tejidos duros que comprenden el monómero (A), el polvo de polímero (B), el iniciador de la polimerización (C) y los componentes que se van a incluir según sea necesario se separen entre sí como un único componente; o se dividan en una combinación opcional y se incluyan en tres o más elementos y, a continuación, se almacenen en forma de un kit para la reparación de tejidos duros. Los componentes almacenados se mezclan antes de su uso para preparar una composición para la reparación de tejidos duros. Los ejemplos de elementos para el almacenamiento incluyen un recipiente de resina sellable con barrera de gas y una ampolla de vidrio con el fin de evitar la volatilización y dispersión del monómero (A) y el iniciador de la polimerización (C). Los elementos para el almacenamiento del polvo de polímero (B) incluyen recipientes de resina y vidrio que tienen una buena sellabilidad para evitar la absorción de humedad, o tejidos de resina no tejidos y papeles esterilizados para la esterilización usando un gas tal como óxido de etileno (EO), peróxido de hidrógeno, etc.

60 Como método para almacenar los componentes anteriores, por ejemplo, un método preferible comprende dividir todos los componentes en tres porciones, es decir, una mezcla del monómero (A) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; una mezcla del polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; y una mezcla del iniciador de la polimerización (C) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario y, a continuación, almacenar las mezclas divididas de este modo. Los otros métodos posibles incluyen, por ejemplo, un método que comprende dividir los componentes en cinco porciones, es decir, una mezcla del monómero (A) y los otros

componentes que se han de incluir según sea necesario; una mezcla del polvo de polímero (B) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; el medio de contraste (X) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; y el iniciador de la polimerización (C) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario, y almacenar las mezclas divididas de este modo, así como, un método que comprende dividir los componentes en tres porciones, es decir, una mezcla del monómero (A), el medio de contraste (X), las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) y otros componentes que se han de incluir según sea necesario; una mezcla del polvo de polímero (B) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario; y una mezcla del iniciador de la polimerización (C) y otros componentes que se han de incluir según sea necesario, y almacenar las mezclas divididas de este modo.

Estas porciones divididas se pueden proporcionar como productos comerciales cargándolas en los elementos separados entre sí, por ejemplo, recipientes, etc., tales como ampollas, etc., y colocarlos en un kit para la reparación de tejidos duros.

El kit para la reparación de tejidos duros no está particularmente limitado en su estructura de piezas, siempre y cuando la forma y el rendimiento del mismo no cambien con el almacenamiento y el efecto de la presente invención no se vea alterado. Con respecto a un kit que tiene una estructura de piezas preferible, el monómero (A); una mezcla del polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) con otros componentes que se han de incluir según sea necesario; y el iniciador de la polimerización (C), se cargan por separado en los recipientes, en donde primero se mezclan el monómero (A) y el iniciador de la polimerización (C), y, posteriormente, se mezclan con los mismos una mezcla del polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) con otros componentes que se han de incluir según sea necesario. Es más preferible que el monómero (A); una mezcla del polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) con otros componentes que se han de incluir según sea necesario; y el iniciador de la polimerización (C), se mezclen simultáneamente. De acuerdo con la estructura de dichas piezas, se obtiene fácilmente una composición para la reparación de tejidos duros que tiene un rendimiento más estable.

El kit para la reparación de tejidos duros incluye, por ejemplo, un kit que comprende elementos (por ejemplo, recipiente de resina, ampolla de vidrio) que contienen por separado el monómero (A); el polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y); y el iniciador de la polimerización (C), entre sí, así como, un elemento para mezclar los componentes extraídos de los elementos (por ejemplo, mezclador de cemento ortopédico, inyector de cemento ortopédico, dispensador de cemento ortopédico, pistola de cemento, recipiente para mezclar, plato para mezclar, cilindro).

El kit para la reparación de tejidos duros incluye, por ejemplo, un kit que comprende tres o más cámaras separadas entre sí por una partición o un espaciador en un recipiente de mezcla, en el que el monómero (A), el polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y); y el iniciador de la polimerización (C) están contenidos, respectivamente; y una unidad de mezcla con una paleta agitadora colocada de antemano que permite mezclar accionando la paleta agitadora. De acuerdo con el kit anterior, el monómero (A) y el iniciador de la polimerización (C) pasan a través de una derivación diseñada de antemano en el recipiente de mezcla destruyendo o moviendo la partición, o retirando el espaciador y poniendo en contacto el polvo de polímero (B) combinado con el medio de contraste (X) y las partículas de fármaco antimicrobiano (Y), seguido de mezclarlos en la unidad de mezcla.

El kit que consiste en un recipiente de mezcla como anteriormente, en el que los componentes están contenidos por separado en tres o más cámaras divididas, puede reducir la complejidad en comparación con un método en el que la composición de la presente invención se divide en dos o más elementos, normalmente divididos en vasos separados, respectivamente, y se usan mezclándolos directamente antes de su uso. Además, puesto que el kit que consiste en un recipiente de mezcla como anteriormente puede aplicar como relleno la composición directamente en un sitio afectado mediante una guía tal como una pistola de cemento, etc., permitiendo verter la composición directamente desde el recipiente de mezcla, dicho kit es técnica y económicamente útil.

Además, una parte o la totalidad del componente del iniciador de la polimerización (C) se puede sujetar de antemano mediante una guía, que se usa para recubrir la composición para la reparación de tejidos duros en la parte afectada del tejido duro, etc., tal como huesos y cartílagos, etc.; tejido blando; y otros productos artificiales tales como titanio, cerámica o acero inoxidable, etc. En este caso, se puede preparar *in situ* una composición para la reparación de tejidos duros acuerdo con la presente invención, poniendo la guía en contacto con el monómero (A) o con una mezcla que contiene el monómero (A) y un inhibidor de la polimerización; el polvo de polímero (B) y los otros componentes que se han de incluir según sea necesario, justo antes de su uso, y, a continuación, la composición obtenida de este modo se puede aplicar como relleno en la parte afectada, tal cual.

Las guías para rellenar el sitio afectado con la composición incluyen, por ejemplo, un mezclador de cemento ortopédico, un inyector de cemento ortopédico, un dispensador de cemento ortopédico y una pistola de cemento.

El kit para la reparación de tejidos duros puede tener, por ejemplo, una solución antiséptica tal como un alcohol, etc.,

descrita anteriormente o una solución para el pretratamiento con el fin de mejorar la adhesión, etc.

5 Cuando los componentes del kit se envasan para la reparación de tejidos duros, los componentes se pueden esterilizar con una onda electromagnética tal como la luz visible, etc., preferentemente en condiciones en donde los componentes no se deterioran (por ejemplo, el monómero no cura).

**Ejemplos**

10 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente basándose en los ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

(1) Valor de relación de aspecto (valor de Ap) y relación acumulada (%)

15 El valor de Ap y la relación acumulada (%) se midieron usando, como disolvente de dispersión, 2-propanol (fabricado por Daishin Chemical Co., Ltd.), dispersando la muestra durante 60 segundos en un baño ultrasónico con una potencia de 500 W y midiendo el valor de Ap y la relación acumulada (%) de la muestra de acuerdo con un método de análisis de imágenes dinámico (método en húmedo) usando PITA-3 (fabricado por Seish-in Enterprise Co., Ltd., instrumento de medición de distribución de forma/tamaño de partículas) en condiciones de un caudal de líquido de muestra de 0,42 µl/s, un caudal de líquido portador de 416,67 µl/s y un aumento de observación (aumento de lente) de 10 veces.  
20 El número de partículas observadas fue de aproximadamente 10.000 por cada medición. El valor de Ap se calculó mediante la siguiente fórmula basándose en la imagen de proyección obtenida mediante este método de análisis de imágenes dinámico (método en húmedo).

$$\text{Valor de Ap} = L/A$$

25

L: eje mayor (longitud máxima) (µm)

A: eje corto (longitud en la dirección vertical a la longitud máxima) (µm)

30 La relación acumulada de las partículas de polvo que tenían valores de Ap de 1,00 o más y menos de 1,10 se determinó representando la distribución de los valores de Ap de la partícula de polvo obtenidos mediante la medición, como la distribución acumulada (toda la distribución de valores de Ap de las partículas de polvo corresponde al 100 % acumulado) y calculando la proporción de la distribución en la que los valores de Ap corresponden al intervalo de 1,00 o más y menos de 1,10.

35 (2) Diámetro de partícula medio en volumen D50

40 El diámetro de partícula medio en volumen D50 de cada polvo de polímero se midió usando, como disolvente de dispersión, un reactivo de grado especial metanol (índice de refracción del disolvente 1,33) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) o una solución acuosa al 0,2 % en masa de hexametáfosfato de sodio (índice de refracción del disolvente 1,33) (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), dispersando la muestra mediante un homogeneizador ultrasónico integrado en el dispositivo durante 5 minutos (potencia 25 W) y midiendo el diámetro de partícula medio en volumen D50 de la muestra usando Microtrac MT3300EXII (fabricado por Microtrac, medidor de distribución de tamaño de partícula) a una velocidad de circulación del 50 % (al 100 %, 65 ml/s) en las condiciones de concentración en el intervalo de cantidad adecuado del índice de carga del dispositivo.

45

50 El valor del diámetro de partícula medio en volumen D50 de cada polvo de polímero (B) utilizado en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos es el valor del 50 % acumulado como diámetro de partícula medio en volumen en el polvo de polímero (B) entero, y el valor del diámetro de partícula medio en volumen D50 del polvo de polímero (B-x) es el valor del 50 % acumulado como diámetro de partícula medio en volumen en el polvo de polímero (B-x) entero, así como el valor del diámetro de partícula medio en volumen D50 del polvo de polímero (B-y) es el valor del 50 % acumulado como diámetro de partícula medio en volumen en el polvo de polímero (B-y) entero.

(3) Cantidad de monómero eluido (mg/g)

55 La cantidad de monómeros eluidos (mg/g) se midió en las condiciones prescritas en la Norma americana ASTM F451-16 (Especificación estándar para cemento óseo acrílico) con respecto al cemento óseo. Para la operación de elución, cada composición para la reparación de tejidos duros después de la preparación se fraccionó rápidamente en una proporción de 0,8 a 0,9 g y el área de contacto con agua (líquido de elución) se controló para que fuera de aproximadamente 0,65 cm<sup>2</sup>. La temperatura de elución fue de 37 °C. El período de elución se fijó en 7 días (168 horas) ± 15 minutos desde el punto 3 minutos después del inicio de la preparación de la composición para la reparación de tejidos duros.  
60

(4) Penetrabilidad ósea simulada (mm)

65 La penetrabilidad ósea simulada se midió como una profundidad de penetración (mm) impregnando un modelo de hueso que simulaba hueso esponjoso compuesto por una espuma de poliuretano que tenía porosidad de células

abiertas (fabricado por Human Body Corp, nombre comercial: SAW1522-507, porosidad: 95 %) con solución salina fisiológica (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., nombre comercial: solución salina fisiológica tamponada con fosfato 0,01 mol/l), colocando una composición como muestra 5 minutos después de que la composición se convirtiese en una masa blanda y no tuviese más fibras en la superficie superior de la espuma de poliuretano, aplicando una carga a la composición a una presión de 75 kPa durante 30 segundos y medir la profundidad de penetración (mm).

(5) Adhesión a metal (kPa)

10 La adhesión a un material metálico se midió como un valor de resistencia colocando una composición como muestra dentro de los 30 segundos después de que la composición se convirtiese en una masa blanda y no tuviese más fibras en la superficie superior de SUS304 procesado con espejo, aplicando una carga a la composición a una presión de 150 kPa durante 30 minutos, permitiendo que la composición reposase durante  $24 \pm 3$  horas sin aplicar carga y midiendo el valor de resistencia necesario para pelar el producto curado de la interfaz con SUS304. El valor de resistencia fue un valor medido cuando se presionó un extremo de la composición curada (como si se cortase) en una dirección paralela a la interfaz de adhesión con SUS304 a una velocidad de ensayo de 5 mm/min.

15 Como la placa de metal de SUS304, se usó una placa SUS304 con acabado de espejo (número de producto 304 # 400 placa de corte pulido) fabricada por Hakudo, y los entornos de operación y/o evaluación incluyeron  $23 \pm 2$  °C y una humedad relativa del 40 % HR o más.

(6) Tiempo de masa (minuto' segundo")

20 El tiempo de masa se midió en las condiciones prescritas en la Norma Internacional ISO 5833: 2002 (Implante quirúrgico-Cemento de resina acrílica) con respecto al cemento óseo.

(7) Cantidad de monómero residual (%)

30 La cantidad (%) de los monómeros residuales se midió de acuerdo con un método de medición prescrito en la norma JIS T6501:2012 "Resina acrílica para base de dentadura postiza (cantidad residual de monómero de metacrilato de metilo)". El tiempo de extracción del líquido monómero se fijó en 3 horas  $\pm$  10 minutos.

(8) Valor de resistencia (N) al descargar la jeringa

35 El valor de resistencia al descargar una jeringa se midió como el valor de resistencia cuando se presionó el émbolo de una jeringa Neofeed (marca registrada) (fabricada por Top Co., convencional de 20 ml) llena con la composición para la reparación de tejidos duros a una velocidad de ensayo de 100 mm/min. El ensayo se inició 2 minutos y 30 segundos después del inicio de la preparación de la composición para la reparación de tejidos duros. El valor de resistencia fue un valor promedio de dos valores medidos cuando el desplazamiento (distancia de movimiento) del prensador llegó a ser de aproximadamente  $5 \pm 3$  mm y aproximadamente  $50 \pm 5$  mm.

(9) Valor límite de energía de disipación de superficie (valor  $G_{Cl}$ ) (KJ/m<sup>2</sup>)

45 El valor límite de la energía de disipación de superficie (valor  $G_{Cl}$ ) se midió mediante el método SENB (Doblado con una sola muesca, por sus siglas en inglés) prescrito en la Norma americana ASTM D5045-24 con respecto a materiales plásticos. El espesor de la placa B de la pieza de ensayo SENB fue de 4,0 mm y la velocidad de ensayo fue de 10 mm/min.

[Ejemplos 1 a 6 y Ejemplos comparativos 1 a 3]

50 En los Ejemplos 1, 3, 4, 6 y los Ejemplos Comparativos 1 y 3, se usó metacrilato de metilo como monómero (A), una mezcla de un 85 % en masa de tributilboro parcialmente oxidado y un 15 % en masa de etanol (fabricado por Mitsui Chemicals, Inc., número de producto: BC-S1i) se usó como iniciador de la polimerización (C) (la suma del iniciador de la polimerización (C) se considera el 100 % en masa) y se usó sulfato de bario (fabricado por Sakai Chemical Industry Co., Ltd.), como medio de contraste (X).

55 En el Ejemplo 2, 5 y el Ejemplo Comparativo 2, una mezcla del 99,5 % en masa de metacrilato de metilo y el 0,5 % en masa de reactivo de primera clase N,N-dimetil-p-toluidina (fabricada por Wako Pure Chemical Industries) se utilizó como monómero (A) (la suma del monómero (A) se toma como el 100 % en masa), se usó peróxido de benzoílo (BPO) (fabricado por Aldrich Co., Ltd., nombre comercial: Luperox (marca registrada) A75) como iniciador de la polimerización (C) y se usó sulfato de bario (fabricado por Sakai Chemical Industry Co., Ltd.), como medio de contraste (X).

60 En el Ejemplo 3 y el Ejemplo comparativo 3, se usó sulfato de gentamicina (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., título = 654 µg/mg) como partículas de fármaco antimicrobiano (Y).

65 En los Ejemplos 1 a 6, se usó metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,30, peso molecular promedio en peso

Pm = 452.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 18,7 µm) o metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,72, peso molecular promedio en peso Pm = 457.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 21,7 µm), como polvo de polímero (B-x).

5 En los Ejemplos 1a a 1d, el Ejemplo 1h, los Ejemplos 2a a 2b, el Ejemplo 4a y los Ejemplos Comparativos 1 a 3, se usaron (1) metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,04, peso molecular promedio en peso Pm = 117.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 8,2 µm) y (2) metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,04, peso molecular promedio en peso Pm = 147.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 40,5 µm) en combinación (relación en peso (1):(2) = 38,9:61,1), como polvo de polímero (B-y).

10 En los Ejemplos 1e a 1g, los Ejemplos 1i a 1k, los Ejemplos 2c a 2e, el Ejemplo 3, los Ejemplos 4b a 4c y el Ejemplo 5, se usó metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,03, peso molecular promedio en peso Pm = 139.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 70,5 µm), como polvo de polímero (B-y).

15 En el Ejemplo 6, se usaron (1) metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,04, peso molecular promedio en peso Pm = 117.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 8,2 µm) y (2) metacrilato de polimetilo (relación de aspecto = 1,04, peso molecular promedio en peso Pm = 147.000, diámetro de partícula medio en volumen D50 = 40,5 µm) en combinación (relación en masa (1):(2) = 22,2:77,8), como polvo de polímero (B-y).

20 A continuación, las mezclas obtenidas previamente dispersando uniformemente el polvo de polímero (B) y el medio de contraste (X), y si es necesario, las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) en las relaciones de combinación que se muestran en las Tablas 1 a 3, las Tablas 11 a 12, las Tablas 18 y 19, la Tabla 22, las Tablas 25 y 28 se mezclaron con el monómero (A) y el iniciador de la polimerización (C) mezclados previamente en tubos de muestra de vidrio de 50 ml en las relaciones de combinación que se muestran en las Tablas 1 a 3, las Tablas 11 a 12, las Tablas 18 a 19, la Tabla 22, la Tabla 25 y Tabla 28, respectivamente, mediante el uso de un recipiente de polipropileno (fabricado por Shofusha, nombre comercial: mezclador de resina de bandeja) y una espátula hecha de caucho de silicona, y las propiedades se midieron mediante los métodos explicados anteriormente. El tiempo de mezcla fue de 60 segundos. Los resultados se muestran en las Tablas 4 a 10, las Tablas 13 a 17, las Tablas 20 a 21, las Tablas 23 a 24, las Tablas 26 a 27 y las Tablas 29 a 30, respectivamente.

30 La relación de combinación que se muestra entre paréntesis para cada componente en las tablas es una relación (partes en masa) basada en 100 partes en masa de la suma de los componentes (A) a (C). Además, la relación de combinación de los componentes (B-x) y (B-y) es una relación (% en masa) basada en el 100 % en masa del polvo de polímero (B).

35 El valor de Ap del polvo de polímero (B) en las tablas es el valor del 50 % acumulado de la relación de aspecto en el polvo de polímero (B) entero y el valor de Ap del polvo de polímero (B-x) es el valor del 50 % acumulado de la relación de aspecto en el polvo de polímero (B-x) entero, así como, el valor de Ap del polvo de polímero (B-y) es el valor del 50 % acumulado de la relación de aspecto en el polvo de polímero (B-y) entero.

40 En la columna de "Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10" en las tablas, la relación acumulada (%) del polvo de polímero (B) es el valor de la relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10 en el polvo de polímero (B) entero; y la relación acumulada (%) de la partícula de polvo entera es el valor de la relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10 en la mezcla entera del polvo de polímero (B) y el medio de contraste (X) (es decir, todas las partículas contenidas en la composición).

Tabla 1 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 1a	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	67,1	58,0
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,14		
	(B-x)	5,6 %	1,30		
	(B-y)	94,4 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

ES 2 981 387 T3

(continuación)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 1b	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	42,7	26,7
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,16		
	(B-x)	11,1 %	1,30		
	(B-y)	88,9 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1c	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	44,9	27,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,19		
	(B-x)	16,7 %	1,30		
	(B-y)	83,3 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1d	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	44,4	27,2
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,21		
	(B-x)	17,2 %	1,30		
	(B-y)	82,8 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1e	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	38,8	21,7
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,19		
	(B-x)	18,4 %	1,30		
	(B-y)	81,6 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1f	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	40,7	24,0
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,21		
	(B-x)	22,2 %	1,30		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 2 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 1g	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	28,9	15,5
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,29		
	(B-x)	26,7 %	1,30		
	(B-y)	73,3 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1h	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	26,0	12,7
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,32		
	(B-x)	27,8 %	1,30		
	(B-y)	72,2 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1i	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	24,4	9,7
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,33		
	(B-x)	33,3 %	1,30		
	(B-y)	66,7 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1j	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	18,7	3,5
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,34		
	(B-x)	38,9 %	1,30		
	(B-y)	61,1 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 1k	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	17,4	3,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,35		
	(B-x)	50,0 %	1,30		
	(B-y)	50,0 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 3 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo comparativo 1a	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	86,3	69,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo comparativo 1b	Monómero (A)	22,6 g (37,2)	-	86,3	69,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (59,2)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	2,2 g (3,6)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (6,6)	-		
Ejemplo comparativo 1c	Monómero (A)	15,0 g (28,6)	-	86,3	69,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (68,7)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,4 g (2,7)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,6)	-		

Tabla 4 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)
Ejemplo 1a	1,46
Ejemplo 1b	1,51
Ejemplo 1c	1,49
Ejemplo 1d	1,29
Ejemplo 1f	1,11
Ejemplo 1h	0,88
Ejemplo 1i	0,79
Ejemplo 1j	0,75
Ejemplo 1k	0,71
Ejemplo comparativo 1b	3,46

Tabla 5 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 1a	1,31
Ejemplo 1b	1,36
Ejemplo 1c	1,41
Ejemplo 1d	1,81
Ejemplo 1e	5,66

(continuación)

	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 1f	5,22
Ejemplo 1g	1,88
Ejemplo 1i	1,29
Ejemplo 1j	1,04
Ejemplo comparativo 1a	0,12

Tabla 6 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Adhesión a metal (kPa)
Ejemplo 1a	127
Ejemplo 1b	150
Ejemplo 1d	135
Ejemplo 1f	109
Ejemplo 1i	96
Ejemplo 1j	71
Ejemplo comparativo 1a	31

Tabla 7 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Tiempo de masa (minuto' segundo")
Ejemplo 1a	4'55"
Ejemplo 1b	4'10"
Ejemplo 1d	3'35"
Ejemplo 1f	3'15"
Ejemplo 1h	3'00"
Ejemplo 1i	2'45"
Ejemplo 1j	2'20"
Ejemplo 1k	1'15"
Ejemplo comparativo 1a	6'30"
Ejemplo comparativo 1b	7'15"

Tabla 8 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero residual (%)
Ejemplo 1b	4,05
Ejemplo 1c	3,65
Ejemplo 1d	3,26
Ejemplo 1f	2,90
Ejemplo 1h	2,81
Ejemplo 1i	2,79
Ejemplo 1j	2,22
Ejemplo comparativo 1a	5,44
Ejemplo comparativo 1b	5,77

Tabla 9 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Valor de resistencia (N) al descargar la jeringa
Ejemplo 1a	49,2
Ejemplo 1b	34,4

(continuación)

	Valor de resistencia (N) al descargar la jeringa
Ejemplo 1d	42,3
Ejemplo 1f	55,5
Ejemplo 1h	61,0
Ejemplo 1i	61,8
Ejemplo 1j	76,2
Ejemplo comparativo 1a	86,0
Ejemplo comparativo 1c	110,2

Tabla 10 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Valor de $G_{IC}$ (kJ/m <sup>2</sup> )
Ejemplo 1a	0,70
Ejemplo 1b	0,86
Ejemplo 1d	0,93
Ejemplo 1f	0,97
Ejemplo 1j	1,02
Ejemplo comparativo 1a	0,59

Tabla 11 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de $A_p$	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de $A_p$ inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 2a	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	67,1	58,0
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,14		
	(B-x)	5,6 %	1,30		
	(B-y)	94,4 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 2b	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	44,4	27,2
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,21		
	(B-x)	17,2 %	1,30		
	(B-y)	82,8 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 2c	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	32,9	19,8
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,21		
	(B-x)	22,2 %	1,30		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

(continuación)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 2d	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	18,7	3,5
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,34		
	(B-x)	38,9 %	1,30		
	(B-y)	61,1 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 2e	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	17,4	3,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,35		
	(B-x)	50,0 %	1,30		
	(B-y)	50,0 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 12 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo comparativo 2	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	89,0	76,6
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 13 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)
Ejemplo 2a	1,79
Ejemplo 2b	1,94
Ejemplo 2c	1,76
Ejemplo 2d	1,65
Ejemplo 2e	1,14
Ejemplo comparativo 2	3,10

Tabla 14 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Penetrabilidad ósea simulada (mm)	Adhesión a metal (kPa)
Ejemplo 2a	1,23	109
Ejemplo 2b	1,40	112
Ejemplo 2c	5,86	99
Ejemplo 2d	1,46	69
Ejemplo comparativo 2	0,49	20

Tabla 15 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Tiempo de masa (minuto' segundo")
Ejemplo 2a	4'55"
Ejemplo 2b	3'45"
Ejemplo 2c	3'55"
Ejemplo 2d	2'55"
Ejemplo 2e	1'30"
Ejemplo comparativo 2	6'50"

Tabla 16 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Cantidad de monómero residual (%)	Valor de resistencia (N) al descargar la jeringa
Ejemplo 2a	3,91	50,8
Ejemplo 2b	4,20	49,8
Ejemplo 2c	3,77	61,8
Ejemplo 2d	3,06	79,4
Ejemplo comparativo 2	5,89	104,6

5

Tabla 17 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Valor de $G_{IG}$ (kJ/m <sup>2</sup> )
Ejemplo 2b	0,61
Ejemplo 2c	0,69
Ejemplo 2d	0,73
Ejemplo comparativo 2	0,37

Como se muestra en las Tablas 4 a 10, y las Tablas 13 a 17, las composiciones para la reparación de tejidos duros de los Ejemplos 1 y 2 fueron excelentes en diversas propiedades.

- 10 Por otro lado, las composiciones para la reparación de tejidos duros de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 fueron deficientes en algunas propiedades, porque el polvo de polímero (B-x) que tenía una relación de aspecto de 1,10 o más no estaba contenido y la relación acumulada de partículas de polvo que tenían una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en las partículas de polvo enteras era grande.
- 15 Además, el Ejemplo 1, en el que se usó el compuesto de boro orgánico (c1) como iniciador de la polimerización (C), fue más excelente en algunas propiedades que el Ejemplo 2, en el que se usó peróxido de benzoílo (BPO) como iniciador de la polimerización (C). Por ejemplo, cuando el conjunto del Ejemplo 1a y el Ejemplo 2a y el conjunto del Ejemplo 1d y el Ejemplo 2b, en cada uno de los cuales las formulaciones distintas del iniciador de la polimerización (C) son aproximadamente iguales, se comparan directamente, los Ejemplos 1a y 1d que usaron el compuesto de boro orgánico (c1) como iniciador de la polimerización (C) fueron más excelentes en una cualquiera de la cantidad de monómeros eluidos (Tablas 4 y 13), la penetrabilidad ósea simulada (Tablas 5 y 14) y la adhesión a un metal (Tablas 6 y 14).
- 20

Tabla 18 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de $A_p$	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de $A_p$ inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 3a	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	40,7	23,5
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,21		
	(B-x)	22,2 %	1,30		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
	Partículas de fármaco antimicrobiano (Y)	1.0q (1,8)	-		

(continuación)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 3b	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	40,7	16,5
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,21		
	(B-x)	22,2 %	1,30		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
	Partículas de fármaco antimicrobiano (Y)	3,0 g (5,3)	-		
Ejemplo 3c	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	40,7	14,3
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,21		
	(B-x)	22,2 %	1,30		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
	Partículas de fármaco antimicrobiano (Y)	6,0 g (10,6)	-		

Tabla 19 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo comparativo 3a	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	86,3	67,1
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
	Partículas de fármaco antimicrobiano (Y)	1,0 g (1,8)	-		
Ejemplo comparativo 3b	Monómero (A)	22,6 g (37,2)	-	86,3	67,1
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (59,2)	1,04		
	(B-x)	0,0 %	-		
	(B-y)	100,0 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	2,2 g (3,6)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (6,6)	-		
	Partículas de fármaco antimicrobiano (Y)	1,0 g (1,6)	-		

Tabla 20 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)	Cantidad de monómero residual (%)
Ejemplo3a	1,28	2,64
Ejemplo3b	1,27	2,62
Ejemplo3c	1,39	3,23
Ejemplo comparativo 3b	3,60	5,60

Tabla 21 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 3a	3,23
Ejemplo 3b	4,23
Ejemplo 3c	4,78
Ejemplo comparativo 3a	0,44

Como se muestra en las Tablas 20 a 21, la composición para la reparación de tejidos duros del Ejemplo 3 fue excelente en diversas propiedades.

5 Por otro lado, la composición para la reparación de tejidos duros del Ejemplo Comparativo 3 fue deficiente en algunas propiedades, porque el polvo de polímero (B-x) que tenía una relación de aspecto de 1,10 o más no estaba contenido y la relación acumulada de partículas de polvo que tenían una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en la partícula de polvo entera era grande.

10

Tabla 22 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 4a	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-	44,0	30,2
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,70		
	(B-x)	11,1 %	1,72		
	(B-y)	88,9 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
Ejemplo 4b	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-	30,2	19,1
	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-		
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,69		
	(B-x)	22,2 %	1,72		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
Ejemplo 4c	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-	25,7	7,7
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
	Monómero (A)	18,8 g (33,2)	-		
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (63,6)	1,73		
	(B-x)	33,3 %	1,72		
(B-y)	66,7 %	1,03			
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 23 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 4a	1,33	1,94
Ejemplo 4b	0,91	5,07
Ejemplo 4c	0,74	2,22

Tabla 24 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero residual (%)
Ejemplo 4a	3,50
Ejemplo 4b	2,62
Ejemplo 4c	2,41

Tabla 25 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 5a	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	34,2	24,1
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,72		
	(B-x)	17,2 %	1,72		
	(B-y)	82,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		
Ejemplo 5b	Monómero (A)	18,7 g (34,1)	-	30,2	19,1
	Polvo de polímero (B)	36,0 g (65,7)	1,69		
	(B-x)	22,2 %	1,72		
	(B-y)	77,8 %	1,03		
	Iniciador de la polimerización (C)	0,10 g (0,2)	-		
	Medio de contraste (X)	4,0 g (7,1)	-		

Tabla 26 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 5a	1,66	3,26
Ejemplo 5b	1,38	4,30

5

Tabla 27 (Iniciador de la polimerización (C): tipo BPO)

	Cantidad de monómero residual (%)
Ejemplo 5a	4,01
Ejemplo 5b	3,48

Como se muestra en las Tablas 23 a 24 y las Tablas 26 a 27, las composiciones para la reparación de tejidos duros de los Ejemplos 4 a 5 fueron excelentes en diversas propiedades.

- 10 Además, el Ejemplo 4, en el que se usó el compuesto de boro orgánico (c1) como iniciador de la polimerización (C), fue más excelente en algunas propiedades que el Ejemplo 5, en el que se usó peróxido de benzoilo (BPO) como iniciador de la polimerización (C). Por ejemplo, cuando el Ejemplo 4b y el Ejemplo 5b, en los que las formulaciones distintas del iniciador de la polimerización (C) son aproximadamente iguales, se compara, el Ejemplo 4b que usó el compuesto de boro orgánico (c1) como iniciador de la polimerización (C) fue más excelente en una cualquiera de la
- 15 cantidad de monómeros eluidos (Tablas 23 y 26), la penetrabilidad ósea simulada (Tablas 23 y 26) y la cantidad de los monómeros residuales (Tablas 24 y 27).

Tabla 28 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Composición para la reparación de tejidos duros (Partes en masa)		Valor de Ap	Relación acumulada (%) de partículas de polvo que tienen valores de Ap inferiores a 1,10	
				Polvo de polímero (B)	Partículas de polvo enteras
Ejemplo 6	Monómero (A)	18,8 g (40,3)	-	39,5	10,4
	Polvo de polímero (B)	26,0 g (55,8)	1,22		
	(B-x)	23,1 %	1,30		
	(B-y)	76,9 %	1,04		
	Iniciador de la polimerización (C)	1,8 g (3,9)	-		
	Medio de contraste (X)	14,0 g (30,0)	-		

Tabla 29 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero eluido (mg/g)	Penetrabilidad ósea simulada (mm)
Ejemplo 6	1,40	5,15

Tabla 30 (Iniciador de la polimerización (C): Tipo de compuesto de boro orgánico)

	Cantidad de monómero residual (%)
Ejemplo 6	3,09

- 5 Como se muestra en las Tablas 29 a 30, la composición para la reparación de tejidos duros del Ejemplo 6 fue excelente en diversas propiedades.

**Disponibilidad industrial**

- 10 La composición para la reparación de tejidos duros acuerdo con la presente invención es útil, por ejemplo, como material para un cemento óseo, un relleno para un defecto óseo, un material de relleno óseo, un hueso artificial, etc., en donde el cemento óseo se usa para la adhesión mutua entre tejidos duros, rellenando tejidos duros, la adhesión y/o el contacto íntimo entre tejidos duros y artefactos tales como titanio, cerámica, acero inoxidable, etc., la adhesión y/o el contacto íntimo entre tejidos duros y otros tejidos tales como tejidos blandos, etc., y fijando tejidos duros tales como hueso, cartílago, etc., a una articulación artificial, etc.

- Además, cuando la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención contiene partículas de fármaco antimicrobiano (Y), también es útil como material para moldear un espaciador de cemento médico y una perla de cemento. Por ejemplo, cuando el sitio afectado se infecta después de la cirugía de articulación artificial, se da el caso de que se retira la articulación artificial insertada. Generalmente se usa un espaciador de cemento que contiene un antibiótico para rellenar el espacio creado por esta retirada con el espaciador de cemento. En algunos casos, sólo se realiza el desbridamiento (retirada y limpieza del tejido necrótico) sin retirar la articulación artificial, y se incrustan las perlas de cemento que contienen el fármaco antimicrobiano. Además, existe un informe que usa un espaciador flexible. Por ejemplo, se puede obtener un espaciador de cemento o perlas de cemento que tengan la forma deseada, curando la composición para la reparación de tejidos duros de la presente invención en un molde para moldear.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la reparación de tejidos duros que comprende un monómero (A), un polvo de polímero (B) y un iniciador de la polimerización (C), en donde

5 el monómero (A) es un monómero a base de (met)acrilato,  
 el polvo de polímero (B) es una mezcla de un polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto de 1,10 o más y un polvo de polímero (B-y) que tiene una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10, en donde el polvo de polímero (B-x) y el polvo de polímero (B-y) son cada uno un polvo de polímero a base de (met)acrilato,  
 10 y en donde, con respecto a la cantidad total del polvo de polímero (B), la cantidad del polvo de polímero (B-x) es del 4,0 al 70 % en masa y la cantidad del polvo de polímero (B-y) es del 30 al 96,0 % en masa, y la relación acumulada de partículas de polvo que tienen relaciones de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 en todas las partículas de polvo contenidas en la composición para la reparación de tejidos duros está entre el 2,5 y el 65 % acumulado, y  
 15 en donde la relación de aspecto se determina usando el siguiente método:

- i) una muestra de polvo de polímero se dispersó en 2-propanol como disolvente dispersante y la muestra se dispersó durante 60 segundos en un baño ultrasónico con una potencia de 500 W;
- ii) la relación de aspecto se midió usando un método de análisis de imagen dinámico (método en húmedo) usando PITA-3 en las condiciones de un caudal de líquido de muestra de 0,42 µl/s, un caudal de líquido portador de 416,67 µl/s y un aumento de observación (aumento de lente) de 10 veces;
- iii) después, la relación de aspecto se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Valor de relación de aspecto} = L/A$$

L: eje mayor (longitud máxima, µm)  
 A: eje corto (longitud en la dirección vertical a la longitud máxima, µm)

30 y en donde la relación acumulada de las partículas de polvo que tienen una relación de aspecto de 1,00 o más y menos de 1,10 se determinó trazando la distribución de las relaciones de aspecto de las partículas de polvo en un gráfico y calculando la proporción de la distribución en la que la relación de aspecto corresponde al intervalo de 1,00 o más y menos de 1,10.

35 2. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polvo de polímero (B) comprende un polvo de polímero (B-x) que tiene una relación de aspecto de 1,10 o más y 1,90 o menos, y la relación de aspecto de todo el polvo de polímero (B) es 1,11 o más y 1,80 o menos.

40 3. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el iniciador de la polimerización (C) comprende un compuesto de boro orgánico (c1).

4. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 10 a 45 partes en masa del monómero (A), de 54,9 a 80 partes en masa del polvo de polímero y de 0,1 a 10 partes en masa del iniciador de la polimerización (C) (la suma de los componentes (A) a (C) se toma como 100 partes en masa).

45 5. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un medio de contraste (X).

50 6. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la cantidad de combinación del medio de contraste (X) es de 0,01 a 70 partes en masa (la suma de los componentes (A) a (C) se toma como 100 partes en masa).

7. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además partículas de fármaco antimicrobiano (Y).

55 8. La composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la cantidad de combinación de las partículas de fármaco antimicrobiano (Y) es de 0,01 a 30 partes en masa (la suma de los componentes (A) a (C) se toma como 100 partes en masa).

60 9. Un kit para la reparación de tejidos duros que comprende tres o más elementos, en el que cada uno de los componentes del monómero (A), el polvo de polímero (B) y el iniciador de la polimerización (C) contenidos en la composición para la reparación de tejidos duros de acuerdo con la reivindicación 1 están divididos y contenidos en los elementos en una combinación opcional.