

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-252425  
(P2013-252425A)

(43) 公開日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 L 27/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 27/00 F	4 C 0 8 1
<b>A 6 1 L 24/00 (2006.01)</b>	A 6 1 L 25/00 A	

審査請求 有 請求項の数 20 O L 外国語出願 (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2013-98951 (P2013-98951)	(71) 出願人	510340506
(22) 出願日	平成25年5月9日(2013.5.9)		ヘレウス メディカル ゲーエムベーハー
(31) 優先権主張番号	12003855		ドイツ国 ヴェールハイム フィリップー
(32) 優先日	平成24年5月16日(2012.5.16)		ライス-シュトラッセ 8/13
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100106002
			弁理士 正林 真之
		(74) 代理人	100120891
			弁理士 林 一好
		(72) 発明者	フォクト セバスティアン
			ドイツ国 99092 エアフルト ガム
			シュテッター ヴェグ 11
		Fターム(参考)	4C081 AA04 AA14 AB03 AB04 AC04
			BC02 CA081 CC01 CC05 CE01
			CE08 DA14

(54) 【発明の名称】 ペースト様骨セメント

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】分離されて保管時安定で、混合後速やかに重合する、関節の内部人工器官の機械的固定等のためのペースト様骨セメントの提供。

【解決手段】(a1) 1, 0 1 3 m b a rの圧力で120 未満の沸点を有するラジカル重合用モノマー; (a2) 重合開始剤として過酸化物; 並びに(a3) 重合共促進剤として1つの第三級アミン、アミジン又は第三級アミンとアミジンとの混合物を含むペーストAと、(b1) 1, 0 1 3 m b a rの圧力で120 未満の沸点を有する少なくとも1つのラジカル重合用モノマー; (b2) 重合促進剤として重金属化合物; 並びに(b3) 重合共促進剤としてスルフィミド、ジカルボン酸イミド又はスルフィミドとジカルボン酸イミドとの混合物を含むペーストBとを含み、ペーストA及びBのうちの少なくとも1つは、(a4) 及び/又は(b4) として、(a1) 及び/又は(b1) の中で不溶性の充填剤を含有するキット。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ペースト A およびペースト B を含むキットであって、ここで、

( a ) ペースト A が、

( a 1 ) 1 , 0 1 3 m b a r の圧力で 1 2 0 未満の沸点を有する少なくとも 1 つのラジカル重合用モノマー；

( a 2 ) 重合開始剤として、少なくとも 1 つの過酸化物；および

( a 3 ) 重合共促進剤として、少なくとも 1 つの第三級アミン、少なくとも 1 つのアミジンまたは少なくとも 1 つの第三級アミンおよび少なくとも 1 つのアミジンの混合物；  
を含み、および

( b ) ペースト B が、

( b 1 ) 1 , 0 1 3 m b a r の圧力で 1 2 0 未満の沸点を有する少なくとも 1 つのラジカル重合用モノマー；

( b 2 ) 重合促進剤として少なくとも 1 つの重金属化合物；および

( b 3 ) 重合共促進剤として、少なくとも 1 つのスルフィミド、少なくとも 1 つのジカルボン酸イミドまたは少なくとも 1 つのスルフィミドおよび少なくとも 1 つのジカルボン酸イミドの混合物；  
を含み、

ペースト A および B のうちの少なくとも 1 つは、成分 ( a 4 ) および / または ( b 4 ) として、それぞれ、( a 1 ) および / または ( b 1 ) の中で不溶性の少なくとも 1 つの充填剤を含有するキット。

## 【請求項 2】

前記少なくとも 1 つのラジカル重合用モノマー ( a 1 ) および / または ( b 1 ) が、メタクリレートモノマーである請求項 1 に記載のキット。

## 【請求項 3】

ペースト A およびペースト B が、前記少なくとも 1 つのラジカル重合用モノマー ( a 1 ) および / または ( b 1 ) を、いずれもペースト A および / またはペースト B の総重量に対して、それぞれ 1 5 ~ 8 5 重量 % の範囲の量で含む請求項 1 または 2 に記載のキット。

## 【請求項 4】

少なくとも 1 つの過酸化物 ( a 2 ) が、7 0 で > 1 0 時間の半減期を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 5】

少なくとも 1 つの過酸化物 ( a 2 ) が、クメンヒドロペルオキシド、1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルブチルヒドロペルオキシド、t - ブチルヒドロペルオキシド、t - アミルヒドロペルオキシド、ジイソプロピルベンゼンモノヒドロペルオキシド、ジ - t - ブチルペルオキシド、ジクミルペルオキシド、および t - ブチルクミルペルオキシドからなる群から選択される、請求項 4 に記載のキット。

## 【請求項 6】

ペースト A が、前記少なくとも 1 つの過酸化物 ( a 2 ) を、いずれもペースト A の総重量に対して、0 . 0 1 ~ 1 0 重量 % の範囲の量で含む請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 7】

少なくとも 1 つの第三級アミン ( a 3 ) が、トリブチルアミン、トリエタノールアミン、N , N - ジメチル - p - トルイジン、N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) - p - トルイジン、および N , N - ジメチルアニリンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 8】

少なくとも 1 つのアミジン ( a 3 ) が、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エンおよび 1 , 5 - ジアザビシクロ [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 5 - エンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

20

30

40

50

## 【請求項 9】

ペースト A が、いずれもペースト A の総重量に対して、0.1 ~ 20 重量%の範囲の量の重合共促進剤 (a 2) を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの重金属化合物 (b 2) が、水酸化銅 (II)、メタクリル酸銅 (II)、アセチルアセトナト銅 (II)、2 - エチルヘキサン酸銅 (II)、水酸化コバルト (II)、2 - エチルヘキサン酸コバルト (II)、およびベーシック炭酸銅 (II) からなる群から選択される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 11】

ペースト B が、前記少なくとも 1 つの重金属化合物 (b 2) を、ペースト B の総重量に対して 0.0005 ~ 0.5 重量%の範囲の量で含む請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

## 【請求項 12】

前記少なくとも 1 つのスルフィミド (b 4) が、サッカリンである請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 13】

前記少なくとも 1 つのジカルボン酸イミド (b 4) が、フタルイミド、マレイミドまたはスクシンイミドである請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 14】

ペースト B が、前記重合共促進剤 (b 3) を、ペースト B の総重量に対して 0.1 ~ 10 重量%の範囲の量で含む請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のキット。

20

## 【請求項 15】

(a 1) および / または (b 1) の中でそれぞれ不溶性である、少なくとも 1 つの充填剤 (a 4) および / または (b 4) が、特定のポリマーである、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 16】

(a 1) および / または (b 1) の中でそれぞれ不溶性である、少なくとも 1 つの充填剤 (a 4) および / または (b 4) が、架橋ポリ (メチルメタクリレート - co - メチルアクリレート)、架橋ポリ (メチルメタクリレート)、およびこれら 2 つのポリマーの混合物からなる群から選択される不溶性ポリマーである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

30

## 【請求項 17】

ペースト A、ペースト B またはペースト A およびペースト B が、(a 1) および / または (b 1) 中で、それぞれ可溶性であるポリマー (a 5) および / または (b 5) を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 18】

(a 1) および / または (b 1) 中で、それぞれ可溶性であるポリマー (a 5) および / または (b 5) が、ポリ (メタクリル酸メチルエステル)、ポリ (メタクリル酸エチルエステル)、ポリ (メチルメタクリル酸プロピルエステル)、ポリ (メタクリル酸イソプロピルエステル)、ポリ (メチルメタクリレート - co - メチルアクリレート)、およびポリ (スチレン - co - メチルメタクリレート) からなる群から選択される請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載のキット。

40

## 【請求項 19】

関節の内部人工器官の機械的固定のための、頭蓋骨欠陥の被覆のための、骨空洞を充填するための、大腿骨形成術のための、椎体形成術のための、椎骨形成術のための、スペーサの製造のための、または局所的な抗生物質療法のための担体材料の製造のためのペーストの製造のための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のキットの使用。

## 【請求項 20】

請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載のキットにおけるペースト A およびペースト B の混合によって得ることができるペーストの重合によって得られる成形体。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、関節の内部人工器官の機械的固定のための、頭蓋骨欠陥の被覆のための、骨空洞を充填するための、大腿骨形成術 (femuroplasty) のための、椎体形成術のための、椎骨形成術のための、スペーサの製造のための、または局所的な抗生物質療法のための担体材料の製造のためのペーストを製造するためのキット、そのキットの使用、および成形体に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来のポリメチルメタクリレート骨セメント (PMM A 骨セメント) は数十年にわたって知られており、Char n l e y 卿の基礎研究 (非特許文献 1) を基礎としている。その PMM A 骨セメントの基本構造は、そのとき以来同じのままである。PMM A 骨セメントは、液体モノマー成分および粉末成分からなる。このモノマー成分は、一般に、(i) モノマーであるメチルメタクリレート、および (i i) このモノマーに溶解された活性化剤 (例えば N, N - ジメチル - p - トルイジン) を含有する。上記粉末成分は、(i) メチルメタクリレートおよびコモノマー (スチレン、メタクリル酸エステルまたは類似のモノマー等) に基づいて、重合、好ましくは懸濁重合により製造される 1 以上のポリマー、(i i) 放射線不透過性物質、および (i i i) 開始剤 (例えばジベンゾイルペルオキシド) を含む。この粉末成分が上記モノマー成分と混合されると、メチルメタクリレートの中でのこの粉末成分のポリマーの膨潤に起因して、塑性変形できる生地が製造される。同時に、活性化剤である N, N - ジメチル - p - トルイジンはこのジベンゾイルペルオキシドと反応し、このジベンゾイルペルオキシドは、このプロセスで、ラジカルの形成を伴って分解する。形成されたラジカルはメチルメタクリレートのラジカル重合を開始する。このメチルメタクリレートの重合の進行に伴って、当該セメント生地の粘度は、このセメント生地が固化しそして硬化するまで、上昇する。

## 【0003】

医療関係の使用者にとってのこれまでの PMM A 骨セメントの著しい不都合は、使用者は、その液体モノマー成分を、そのセメントの施用の直前に混合システムの中またはるつぼの中で粉末成分と混合しなければならないということにある。このプロセスにおいて、混合のエラーが容易に起こる可能性があり、これが起こるとそのセメントの品質に悪影響を及ぼしかねない。さらに、これらの成分は迅速に混合される必要がある。この場合、セメント粉末全体が集塊の形成なしに当該モノマー成分と混合されること、およびその混合プロセスの間に気泡の入り込みが回避されることが重要である。真空混合システムを用いると、手による混合とは対照的に、セメント生地の中での気泡の形成はほぼ防止される。混合システムの例は、特許文献 1、特許文献 2、および特許文献 3 に開示されている。しかしながら、真空混合システムは付加的な真空ポンプが必要となり、それゆえ相対的に費用がかかる。さらには、そのモノマー成分を粉末成分と混合した後、関与するセメントの種類によっては、そのセメント生地が不粘着性であり施用することができるようになるまで、ある程度の待ち時間が必要とされる。従来の PMM A 骨セメントの混合の際に非常に様々なエラーが起こりうるため、この目的のために適切に訓練された人材も必要とされる。この対応する訓練には、かなりのコストが伴う。さらには、上記液体モノマー成分と上記粉末成分との混合は、モノマー蒸気、および粉末状セメントから放出される粒子に使用者が曝露されることにつながる。

## 【0004】

ペースト様ポリメチルメタクリレート骨セメントが、従来の粉末 - 液体ポリメチルメタクリレート骨セメントに代わるものとして、未審査の独国特許出願、特許文献 4、特許文献 5、および特許文献 6 に記載されている。この骨セメントは、保存の間安定であるあらかじめ混合されたペーストの形態で使用者に提供される。このペーストは、各々、1 種のラジカル重合用メタクリレートモノマー、このメタクリレートポリマーに可溶性である 1

10

20

30

40

50

種のポリマー、およびこのメタクリレートモノマーに不溶性である1種の微粒子ポリマーを含有する(両方のペーストが不溶性の微粒子ポリマーを含有するので、この種の系は「対称的」と呼ばれる)。加えて、上記ペーストのうちの1つはラジカル重合開始剤を含有し、一方で、他方のペーストは重合活性化剤を含む。選択された組成物の結果として、上記ペーストから製造される骨セメントは、骨セメントが十分に硬化するまで出血からの圧力に耐えるために、十分に高い粘度および凝集を有する。これら2つのペーストが混合されるとき、重合開始剤は促進剤と反応して、メタクリレートモノマーのラジカル重合を開始するラジカルを形成する。

【0005】

記載されている文献には、開始剤系として重金属イオンおよびハライドイオンを組み合わせ、バルビツール酸類が提案されている。さらに、それらの文献には、ジベンゾイルペルオキシド/第三級芳香族アミンのレドックス開始剤系が言及されている。

10

【0006】

特許文献7には、第1の成分が、モノマーとヒドロペルオキシドを含み、その第2の成分が、モノマーと重金属塩およびスルフィミドを含む接着剤が開示されている。共促進剤として第三級アミンを使用することは、その文献中に述べられていない。

【0007】

引用文献8には、二液型接着剤組成物が開示されている。その粘着剤の1つの部分は、重合可能なアクリレートまたはメタクリレート、過酸化物、ならびに、適用可能な場合、スルフィミド、および適用可能な場合ヒドラジン誘導体を含む。接着剤の2つ目の部分は、重合可能なアクリレートまたはメタクリレートと遷移金属塩とを含み、適用可能な場合、共促進剤としてアミンを含む。いくつかの実施例によれば、メタクリレートモノマー(エチレングリコールジメタクリレート)、クメンヒドロペルオキシド、およびサッカリン(スルフィミド)の混合物を2-エチルヘキサン酸銅(II)とメタクリレートモノマーの混合物に混合し、N,N-ジメチル-p-トルイジンをそれらに溶解し、かつ室温で保存すると、発熱した重合が始まり、たった二、三日で高温(50℃)になり劣化することが示されている。この結果は、明らかに、クメンヒドロペルオキシドの作用を通してのサッカリンの酸化分解の結果である。

20

【0008】

特許文献9には、120℃超の沸点を有するメタクリレートモノマーに基づく、好氣的に硬化する接着剤が開示されている。前記2成分の接着剤は、第1のペースト中にヒドロペルオキシドを含み、そして第2のペースト中に少なくとも1つの重金属化合物を含む。スルフィミド、第三級アミンおよびヒドラジン誘導体が促進剤として挙げられている。これらの接着剤の特別に有利な点は、120℃超の沸点を有するメタクリレートモノマーの使用に起因して、空気との境界で粘着層(分散層)は全く得られないことであると言われている。当該分散層は、空気中の酸素の効果に起因する重合の障害を通して形成され、その上、オリゴマーとポリマーだけでなく未反応のモノマーも含む。結果として、ヒト組織と接触する分散層は許容性の問題の原因となりうる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0009】

【特許文献1】米国特許第4,015,945号明細書

【特許文献2】欧州特許出願公開第0,674,888(A)号明細書

【特許文献3】特開2003-181270号公報

【特許文献4】独国特許出願公開第10,2007,052,116(A)号明細書

【特許文献5】独国特許出願公開第10,2007,050,762(A)号明細書

【特許文献6】独国特許出願公開第10,2007,050,763(A)号明細書

【特許文献7】欧州特許出願公開第0,659,859(A1)号明細書

【特許文献8】独国特許出願公開第3,320,918(A1)号明細書

【特許文献9】独国特許出願公開第19,501,933(A1)号明細書

50

## 【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Charnley, J.: "Anchorage of the femoral head prosthesis of the shaft of the femur"; J. Bone Joint Surg. 42 (1960) 28-30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、少なくとも2つのペーストに基づく骨セメント系に関する先行技術の短所を克服するという目的に基づく。 10

【0012】

本発明は、特に、ラジカル重合用の2つのペーストに基づくポリメチルメタクリレート骨セメントキットを提供するという目的に基づく。これらのペーストは、互いに分離されている一方で、重合に対する想定し得る最も高い安定性を特徴とするものである（すなわち、可能な限り、自発的重合が生じる傾向が少ないことを示すものである）。二つのペーストを混合したとき、ラジカル十号により数分間でひとりでに硬化するペーストが生成される。これに関して、上記の2つのペーストを混合した後に進行するジラジカル重合の速度は一樣であり、特に上記の2つのペーストをあらかじめ互いに分離して保存している長さに関係ない。 20

## 【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、ラジカル重合用の二つのペーストに基づくポリメチルメタクリレート骨セメントキットを提供する目的にも基づいていた。互いに混合した後、たった数分で自然に硬化するのは、表面上に、可能な限り、あまり粘着性のない分散層を含むポリマーを形成する間、ラジカル重合に起因する

【0014】

ペーストAおよびペーストBを含むキットは、上記のように特定されている目的に合致する解決法に寄与し、

(a) ペーストAは、 30

(a1) 1, 013 mbarの圧力で120 未満の沸点を有する少なくとも1つのラジカル重合用モノマー；

(a2) 重合開始剤として、少なくとも1つの過酸化物；および

(a3) 重合共促進剤として、少なくとも1つの第三級アミン、少なくとも1つのアミジンまたは少なくとも1つの第三級アミンおよび少なくとも1つのアミジンの混合物；  
を含み、および

(b) ペーストBは、

(b1) 1, 013 mbarの圧力で120 未満の沸点を有する少なくとも1つのラジカル重合用モノマー；

(b2) 重合促進剤として少なくとも1つの重金属化合物；および 40

(b3) 重合共促進剤として、少なくとも1つのスルフィミド、少なくとも1つのジカルボン酸イミドまたは少なくとも1つのスルフィミドおよび少なくとも1つのジカルボン酸イミドの混合物；

を含み、

ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、成分(a4)および/または(b4)として、それぞれ、(a1)および/または(b1)の中で不溶性の少なくとも1つの充填剤を含有する。

【0015】

本発明は、他の要因の間で、過酸化物/スルフィミド/第三級アミン開始剤系を含むペーストから製造されうる表面で粘着性を有しないポリマーが、120 未満の沸点を有す 50

るメタクリレートモノマーを使用するときでさえ、独国特許出願公開第195 01 9 33 (A2)号明細書の教示と対照的である驚くべき発見に基づく。このことは、もし適切なモノマーを使用すれば、ヒト組織と接触した時でさえ、前記ポリマーに耐性を与える。

【0016】

本発明によれば、キットは、少なくとも2つの成分から構成される系であると理解されるものとする。以下では2つの成分(すなわちペーストAおよびペーストB)への言及がなされるが、当該キットは、必要に応じて、2よりも多い成分、例えば3、4、5または5を超える成分を含有することも同様に可能である。個々の成分は、好ましくは、一方のキット成分の構成成分が別のキット成分の構成成分と接触しないように、互いとは別々に包装されて提供される。従って、例えば、それぞれのキット成分を互いに別々に包装し、レザパー容器の中で一緒に保存することが実行可能である。

10

【0017】

ペーストAは、成分(a1)として、ラジカル重合用モノマーを含有し、好ましくは、このモノマーは、25の温度および1,013 mbarの圧力で液体であるモノマーである。

【0018】

好ましくは、ラジカル重合用モノマー(a1)はメタクリレートモノマー、特にメタクリル酸エステルである。好ましくは、メタクリル酸エステル(a1)は、一官能性のメタクリル酸エステルである。好ましくは、この物質は疎水性である。疎水性の一官能性のメタクリル酸エステル(a1)の使用により、水の吸収に起因して骨セメントの体積が後に拡大すること、従って骨を損傷することが、防止されるようになる。好ましい実施形態によれば、一官能性のメタクリル酸エステルが、エステル基とは別にさらなる極性基を含有しない場合に、この一官能性のメタクリル酸エステルは疎水性である。この一官能性の疎水性メタクリル酸エステルは、好ましくは、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミド基、スルホン酸基、スルフェート基、ホスフェート基またはホスホネート基を含まない。

20

【0019】

当該エステルは、好ましくは、アルキルエステルである。本発明によれば、シクロアルキルエステルも、アルキルエステルに包含される。好ましい実施形態によれば、このアルキルエステルは、メタクリル酸と、1~20個の炭素原子、より好ましくは1~10個の炭素原子、さらにより好ましくは1~6個の炭素原子、特に好ましくは1~4個の炭素原子を含むアルコールとのエステルである。このアルコールは、置換されていてもよいまたは非置換であってもよいが、好ましくは非置換である。さらに、このアルコールは、飽和であってもよいし、または不飽和であってもよいが、好ましくは飽和である。

30

【0020】

特に好ましい実施形態によれば、ラジカル重合用モノマー(a1)は、メタクリル酸メチルエステル、メタクリル酸エチルエステルまたはこれら2つのモノマーの混合物である。

【0021】

本発明に従って使用されるラジカル重合用モノマー(a1)は、好ましくは1,000 g/mol未満のモル質量を有する。これは、モノマーの混合物の成分であるラジカル重合用モノマーも含み、この場合、そのモノマーの混合物のラジカル重合用モノマーのうちの少なくとも1つは、1,000 g/mol未満のモル質量をもつ明確な構造を有する。

40

【0022】

ラジカル重合用モノマー(a1)は、好ましくは、ラジカル重合用モノマー(a1)の水溶液が、5~9の範囲、好ましくは5.5~8.5の範囲、さらにより好ましくは6~8の範囲、特に好ましくは6.5~7.5の範囲のpHを有するという特徴とする。

【0023】

ペーストAは、好ましくは、いずれもペーストAの総重量に対して、15~85重量%

50

、より好ましくは20～70重量%、さらにより好ましくは25～60重量%、特に好ましくは25～50重量%の、少なくとも1つのラジカル重合用モノマー(a1)を含有する。

【0024】

ペーストAは、成分(a2)として、それぞれ70で測定したとき、好ましくは半減期>10時間であり、特に好ましくは>24時間であり、さらにより好ましくは>48時間である、少なくとも1つのペルオキシドを含む。半減期の決定は、ヨウ化物イオンを過酸化物を通してヨウ素に酸化する、ヨウ素滴定を通して過酸化物含量の決定を含む。

【0025】

過酸化物(a2)は、クメンヒドロペルオキシド、1,1,3,3-テトラメチルブチルヒドロペルオキシド、t-ブチルヒドロペルオキシド、t-アミルヒドロペルオキシド、ジイソプロピルベンゼンモノヒドロペルオキシド、ジ-t-ブチルペルオキシド、ジクミルペルオキシド、およびt-ブチルクミルペルオキシドからなる群から選択されるのが、特に好ましい。

10

【0026】

好ましくは、ペーストAは、いずれもペーストAの総重量に対して、0.01～10重量%の範囲、より好ましくは0.1～8重量%の範囲、さらにより好ましくは1～5重量%の範囲の量の少なくとも1つの過酸化物(a2)を含有する。

【0027】

ペーストAはさらに、成分(a3)として、重合共促進剤として、少なくとも1つの第三級アミン、少なくとも1つのアミジンまたは少なくとも1つの第三級アミンおよび少なくとも1つのアミジンの混合物を含む。

20

【0028】

第三級アミンは、好ましくはトリブチルアミン、トリエタノールアミン、N,N-ジメチル-p-トルイジン、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-p-トルイジン、およびN,N-ジメチルアニリンからなる群から選択されるアミンである。N,N-ジメチル-p-トルイジンとN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-p-トルイジンの組み合わせは、特に有利である。この組み合わせは、混合ペーストCの硬化挙動を、N,N-ジメチル-p-トルイジンおよびN,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-p-トルイジンの割合の変化を通して非常によく制御を可能とする。

30

【0029】

アミジンは、第三級アミンの代わりに(または第三級アミンとの組み合わせで)適当である塩基として使用されうる。これに関して、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)および1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)が特に好ましい。

【0030】

好ましくは、ペーストAは、それぞれペーストAの総重量に対して、0.1～20重量%の範囲、より好ましくは0.5～10重量%の範囲、およびさらにより好ましくは1～5重量%の範囲の量を含む。

【0031】

ペーストBも、成分(b1)として、1,013mbarの圧力で120未満の沸点ラジカル重合用モノマーを含有し、これは、好ましくは25の温度および1,013mbarの圧力で液体であるモノマーである。キットの中に含有されるラジカル重合用モノマー(b1)は、ラジカル重合用モノマー(a1)と同一であってもよいし、またはラジカル重合用モノマー(a1)とは異なってもよく、ラジカル重合用モノマー(a1)およびラジカル重合用モノマー(b1)が同一であることが好ましい。

40

【0032】

ラジカル重合用モノマー(b1)は、好ましくは、メタクリレートモノマー、特にメタクリル酸エステルである。好ましくは、メタクリル酸エステル(b1)は一官能性のメタクリル酸エステルである。好ましくは、この物質は疎水性である。疎水性の一官能性のメ

50

タクリル酸エステル ( b 1 ) の使用により、水の吸収に起因して骨セメントの体積がのちに拡大すること、従って骨を損傷することが、防止されるようになる。好ましい実施形態によれば、一官能性のメタクリル酸エステルが、エステル基とは別にさらなる極性基を含有しない場合に、この一官能性のメタクリル酸エステルは疎水性である。この一官能性の疎水性メタクリル酸エステルは、好ましくは、カルボキシル基、ヒドロキシル基、アミド基、スルホン酸基、スルフェート基、ホスフェート基またはホスホネート基を含まない。

【 0 0 3 3 】

当該エステルは、好ましくは、アルキルエステルである。本発明によれば、シクロアルキルエステルも、アルキルエステルに包含される。好ましい実施形態によれば、このアルキルエステルは、メタクリル酸と、1 ~ 20 個の炭素原子、より好ましくは1 ~ 10 個の炭素原子、さらにより好ましくは1 ~ 6 個の炭素原子、特に好ましくは1 ~ 4 個の炭素原子を含むアルコールとのエステルである。このアルコールは、置換されていてもよいまたは非置換であってもよいが、好ましくは非置換である。さらに、このアルコールは、飽和であってもよいし、または不飽和であってもよいが、好ましくは飽和である。

10

【 0 0 3 4 】

特に好ましい実施形態によれば、ラジカル重合用モノマー ( b 1 ) は、メタクリル酸メチルエステル、メタクリル酸エチルエステルまたはこれら2つのモノマーの混合物である。

【 0 0 3 5 】

さらなる特に好ましい実施形態によれば、ラジカル重合用モノマー ( b 1 ) は、ビスフェノール A 由来のメタクリル酸エステルではない。

20

【 0 0 3 6 】

本発明に従って使用されるラジカル重合用モノマー ( b 1 ) は、好ましくは1,000 g / mol 未満のモル質量を有する。これは、モノマーの混合物の成分であるラジカル重合用モノマーも含み、この場合、そのモノマーの混合物のラジカル重合用モノマーのうちの少なくとも1つは、1,000 g / mol 未満のモル質量をもつ明確な構造を有する。

【 0 0 3 7 】

ラジカル重合用モノマー ( b 1 ) は、ラジカル重合用モノマー ( b 1 ) の水溶液が、5 ~ 9 の範囲、好ましくは5.5 ~ 8.5 の範囲、さらにより好ましくは6 ~ 8 の範囲、特に好ましくは6.5 ~ 7.5 の範囲の pH を有するという特徴とする。

30

【 0 0 3 8 】

ペースト B は、好ましくは、いずれもペースト B の総重量に対して、15 ~ 85 重量%、より好ましくは20 ~ 70 重量%、さらにより好ましくは25 ~ 60 重量%、特に好ましくは25 ~ 50 重量%の、少なくとも1つのラジカル重合用モノマー ( b 1 ) を含有する。

【 0 0 3 9 】

さらに、ペースト B は、成分 ( b 2 ) として、重合促進剤として少なくとも1つの重金属化合物を含み、ここで、重金属化合物は、重金属塩または重金属錯体でありうる。特に好ましい実施形態において、重金属化合物 ( b 2 ) は、酸化状態が変わりうる金属の化合物である。銅 ( I I )、鉄 ( I I )、鉄 ( I I I )、マンガン ( I I )、マンガン ( I I I )、コバルト ( I I )、およびコバルト ( I I I ) 化合物が、本発明において好ましく、これに関して、銅 ( I I ) 化合物と一緒にするのが特に好ましい。これに関して特に好ましい重金属化合物 ( b 2 ) は、水酸化銅 ( I I )、メタクリル酸銅 ( I I )、アセチルアセトナト銅 ( I I )、2 - エチルヘキサン酸銅 ( I I )、水酸化コバルト ( I I )、2 - エチルヘキサン酸コバルト ( I I )、およびベーシック炭酸銅 ( I I ) からなる群から選択される。

40

【 0 0 4 0 】

好ましくは、ペースト B は、いずれもペースト B の総重量に対して、0.0005 ~ 0.5 重量%の範囲、より好ましくは0.001 ~ 0.05 重量%の範囲、特に好ましくは0.001 ~ 0.01 重量%の範囲の量の重金属化合物 ( b 2 ) を含有する。

50

## 【0041】

ペーストBは、さらに成分(b3)として、重合共促進剤として、少なくとも1つのスルフィミド、少なくとも1つのジカルボン酸イミドまたは少なくとも1つのスルフィミドおよび少なくとも1つのジカルボン酸イミドの混合物を含み、サッカリンが特に好ましいスルフィミドであり、フタルイミド、マレイミド、およびスクシンイミドが特に好ましいジカルボン酸イミドである。加えて、ピロリメット酸ジイミドのようなテトラカルボン酸ジイミドの使用も好ましい。

## 【0042】

好ましくは、ペーストBは、それぞれペーストBの総重量に対して、0.1~10重量%の範囲、より好ましくは0.5~8重量%の範囲、および特に好ましくは1~5重量%の範囲の量の共促進剤(b2)を含む。

10

## 【0043】

本発明に係るキットは、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、成分(a4)または(b4)として、それぞれ、(a1)および/または(b1)に不溶性である少なくとも1つの充填剤を含有することを特徴とする。これらのペーストのうちの1つが不溶性の充填剤を含有し、他方のペーストが、不溶性の充填剤をまったく含有しないか、または他のペーストの中に存在する量と比べてごくわずかの量の不溶性の充填剤しか含有しない場合、このキットは「非対称的」と呼ばれる。対照的に、いわゆる「対称的」キットは、およそ同等量の不溶性の充填剤が両方のペーストの中に存在する。

## 【0044】

充填剤(a4)(ペーストAの場合)および/または(b4)(ペーストBの場合)は、室温で固体物質であり、それぞれペーストAおよび/またはペーストBの中に含有される残りの構成成分から構成される混合物の粘度を増大させることができる。充填剤(a4)および/または(b4)は、生体適合性であるべきである。

20

## 【0045】

好ましい実施形態によれば、充填剤(a4)および/または(b4)は、ポリマー、無機塩、無機酸化物、金属、および金属合金から選択される。

## 【0046】

好ましくは、充填剤(a4)および/または(b4)は微粒子である。特に好ましい実施形態によれば、充填剤(a4)および/または(b4)は、10nm~100μmの範囲、特に好ましくは100nm~10μmの範囲の平均粒径を有する。本願明細書中では、この平均粒径は、その粒子の少なくとも90%に当てはまるサイズの範囲を意味すると理解されたい。

30

## 【0047】

本発明の範囲では、用語「ポリマー」は、ホモポリマーおよびコポリマーの両方を包含するものとする。

## 【0048】

充填剤(a4)および/または(b4)として使用できるポリマーは、好ましくは、少なくとも150,000g/molの(重量による)平均モル質量を有するポリマーである。このモル質量の仕様は、粘度測定によって決定されるモル質量を指す。ポリマーは、例えば、メタクリル酸エステルのポリマーまたはコポリマーであることができる。特に好ましい実施形態によれば、この少なくとも1つのポリマーは、ポリメタクリル酸メチルエステル(PMMA)、ポリメタクリル酸エチルエステル(PMAE)、ポリメタクリル酸プロピルエステル(PMAP)、ポリメタクリル酸イソプロピルエステル、ポリ(メチルメタクリレート-co-メチルアクリレート)、およびポリ(スチレン-co-メチルメタクリレート)からなる群から選択される。しかしながら、このポリマーは、ポリエチレン、ポリプロピレンまたはポリブタジエンからなる群からも同様に選択することができる。さらに、このポリマーは、架橋されていてもよいし、または非架橋であってもよいが、架橋されているポリマーが好ましい。これに関して、架橋は、二官能性の化合物を介して行われる。この二官能性の化合物は、例えば、アルキレングリコールジメタクリレートから

40

50

なる群から選択することができる。好適な架橋剤は、例えば、エチレングリコールジメタクリレートである。

【0049】

充填剤(a4)および/または(b4)として使用することができる無機塩は、ラジカル重合用モノマー(a1)および/または(b1)に可溶性もしくは不溶性である塩であることができる。好ましくは、この無機塩は、元素の周期表の第2主族から選択される元素の塩である。好ましい実施形態によれば、この無機塩は、カルシウム、ストロンチウムまたはバリウムの塩である。特に好ましい実施形態によれば、この無機塩は、硫酸カルシウム、硫酸バリウムまたは炭酸カルシウムである。

【0050】

充填剤(a4)および/または(b4)として使用することができる無機酸化物は、好ましくは、金属酸化物であることができる。好ましい実施形態によれば、この無機酸化物は遷移金属酸化物である。特に好ましい実施形態によれば、この無機酸化物は二酸化チタンまたは二酸化ジルコニウムである。

【0051】

充填剤(a4)および/または(b4)として使用することができる金属は、例えば、遷移金属であることができる。好ましい実施形態によれば、この金属はタンタルまたはタングステンである。

【0052】

充填剤(a4)および/または(b4)として使用することができる金属合金は、少なくとも2つの金属の合金である。好ましくは、この合金は少なくとも1つの遷移金属を含有する。特に好ましい実施形態によれば、この合金は少なくともタンタルまたはタングステンを含む。この合金は、タンタルおよびタングステンの合金であることもできる。

【0053】

充填剤(a4)および/または(b4)は、それぞれラジカル重合用モノマー(a1)および/または(b1)に不溶性である。本発明によれば、充填剤(a4)および/または(b4)は、25の温度における、それぞれラジカル重合用モノマー(a1)および/または(b1)に対する充填剤(a4)および/または(b4)の溶解度が、50g/l未満、好ましくは25g/l未満、より好ましくは10g/l未満、さらにより好ましくは5g/l未満である場合、それぞれ少なくとも1つのラジカル重合用モノマー(a1)および/または(b1)に不溶性である。

【0054】

(a1)および/または(b1)に不溶性である少なくとも1つのポリマーが、架橋ポリ(メチルメタクリレート-co-メチルアクリレート)、架橋ポリ(メチルメタクリレート)、およびこれらの2つのポリマーの混合物からなる群から選択されることが、本発明によれば特に好ましい。

【0055】

さらに、本発明によれば、ペーストA、ペーストB、またはペーストAおよびペーストB(ペーストAおよびペーストBが特に好ましい)は、それぞれ(a1)および/または(b1)に可溶性であるポリマー(a5)および/または(b5)を含有することができる。本発明によれば、当該可溶性ポリマー(a5)および/または(b5)は、少なくとも10g/l、好ましくは少なくとも25g/l、より好ましくは少なくとも50g/l、特に好ましくは少なくとも100g/lのこのポリマーが上記重合性モノマーに溶解する場合には、当該可溶性ポリマーも含有するペーストの中に含有される重合性モノマーに可溶性である。それぞれ重合性モノマー(a1)および/または(b1)に可溶性であるポリマー(a5)および/または(b5)は、ホモポリマーまたはコポリマーであることができる。このポリマー(a5)および/または(b5)は、好ましくは、少なくとも150,000g/molの(重量による)平均モル質量を有するポリマーである。ポリマー(a5)および/または(b5)は、例えば、メタクリル酸エステルポリマーまたはコポリマーであることができる。特に好ましい実施形態によれば、少なくとも1つのポリ

10

20

30

40

50

マー（a5）および/または（b5）は、ポリメタクリル酸メチルエステル（PMMA）、ポリメタクリル酸エチルエステル（PMAE）、ポリメタクリル酸プロピルエステル（PMAP）、ポリメタクリル酸イソプロピルエステル、ポリ（メチルメタクリレート-co-メチルアクリレート）、およびポリ（スチレン-co-メチルメタクリレート）からなる群から選択される。

【0056】

上記ポリマーを含有するペーストの中に存在する、それぞれラジカル重合用モノマー（a1）および/または（b1）に可溶性であるポリマー（a5）および/または（b5）の量は、対応するペーストが、それぞれラジカル重合用モノマー（a1）および/または（b1）に不溶性である充填剤（a4）および/または（b4）を含有するか否かによる。通常、それぞれラジカル重合用モノマー（a1）および/または（b1）に可溶性であるポリマー（a5）および/または（b5）を含有するペーストの中に存在する、これらの可溶性であるポリマーの量は、当該可溶性ポリマーを含有するペーストの総重量に対して、1～85重量%の範囲にある。

10

【0057】

ペーストAおよびBは、上で説明された成分とは別に、さらなる成分を含有することができる。このさらなる成分は、いずれも、ペーストAの中、ペーストBの中、またはペーストAおよびペーストBの中のいずれに存在してもよい。

【0058】

好ましい実施形態によれば、少なくとも1つの放射線不透過性物質が、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つの中に存在する。この放射線不透過性物質は、この分野の一般の放射線不透過性物質であることができる。好適な放射線不透過性物質は、ラジカル重合用モノマー（a1）またはラジカル重合用モノマー（b1）に可溶性であってもよいし、または不溶性であってもよい。この放射線不透過性物質は、好ましくは、金属酸化物（例えば、酸化ジルコニウム等）、硫酸バリウム、毒物学的に許容できる重金属粒子（例えば、タンタル等）、フェライト、磁鉄鉱（適宜、超常磁性磁鉄鉱も）、および生体適合性カルシウム塩からなる群から選択される。この放射線不透過性物質は、好ましくは、10nm～500μmの範囲の平均粒径を有する。さらに、想定できる放射線不透過性物質としては、3,5-ビス（アセトアミド）-2,4,6-トリヨード安息香酸のエステル、1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7,10-テトラ酢酸（DOTA）のエステルが関与するガドリニウムキレート等のガドリニウム化合物も挙げられる。

20

30

【0059】

別の好ましい実施形態によれば、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの着色料を含有する。この着色料は、この分野の一般の着色料であってもよいが、好ましくは食品着色料であることができる。さらに、この着色料は、少なくとも1つのラジカル重合用モノマー（a1）または少なくとも1つのラジカル重合モノマー（a2）に可溶性であってもよいし、または不溶性であってもよい。特に好ましい実施形態によれば、この着色料は、E101、E104、E132、E141（クロロフィリン）、E142、リボフラビン、およびリサミングリーンからなる群から選択される。本発明によれば、用語「着色料」は、色ワニス（例えば、色ワニスグリーン等）、E104およびE132の混合物のアルミニウム塩も包含するものとする。

40

【0060】

別の好ましい実施形態によれば、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの医薬品を含有する。この少なくとも1つの医薬品は、溶解した形態または懸濁した形態で、ペーストAおよびペーストBのうちの少なくとも1つに存在することができる。

【0061】

この医薬品は、好ましくは、抗生物質、消炎薬、ステロイド、ホルモン、増殖因子、ビスホスホネート類、細胞分裂抑制剤、および遺伝子ベクターからなる群から選択されてもよい。特に好ましい実施形態によれば、この少なくとも1つの医薬品は抗生物質である。

50

## 【0062】

好ましくは、当該少なくとも1つの抗生物質は、アミノグリコシド抗生物質、糖ペプチド抗生物質、リンコサミド抗生物質、ジャイレース阻害剤、カルバペネム、環状リポペプチド、グリシルサイクリン、オキサゾリドン類、およびポリペプチド抗生物質からなる群から選択される。

## 【0063】

特に好ましい実施形態によれば、この少なくとも1つの抗生物質は、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン、バンコマイシン、テイコプラニン、ダルババンシン、リンコマイシン、クリンダマイシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ドリペネム、メロペネム、チゲサイクリン、リネゾリド、エペレゾリド (eperezolid)、ラモプラニン、メトロニダゾール、チニダゾール、オミダゾール (omidazol)、およびコリスチン、ならびにこれらの塩ならびにエステルからなる群から選択される抗生物質である。

10

## 【0064】

従って、この少なくとも1つの抗生物質は、硫酸ゲンタマイシン、塩酸ゲンタマイシン、硫酸アミカシン、塩酸アミカシン、硫酸トブラマイシン、塩酸トブラマイシン、塩酸クリンダマイシン、塩酸リンコマイシン、およびモキシフロキサシンからなる群から選択されてもよい。

## 【0065】

当該少なくとも1つの消炎薬は、好ましくは、非ステロイド系消炎薬およびグルココルチコイド類からなる群から選択される。特に好ましい実施形態によれば、この少なくとも1つの消炎薬は、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ジクロフェナク、ケトプロフェン、デキサメサゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、およびフルチカゾンからなる群から選択される。

20

## 【0066】

当該少なくとも1つのホルモンは、好ましくは、セロトニン、ソマトトロピン、テストステロン、およびエストロゲンからなる群から選択される。

## 【0067】

好ましくは、当該少なくとも1つの増殖因子は、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、形質転換成長因子 (TGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、表皮成長因子 (EGF)、血管内皮増殖因子 (VEGF)、インスリン様成長因子 (IGF)、肝細胞増殖因子 (HGF)、骨形成タンパク質 (BMP)、インターロイキン-1B、インターロイキン8、および神経成長因子からなる群から選択される。

30

## 【0068】

当該少なくとも1つの細胞分裂抑制剤は、好ましくは、アルキル化剤、白金類似体、挿入剤、有糸分裂阻害剤、タキサン類、トポイソメラーゼ阻害剤、および代謝拮抗物質からなる群から選択される。

## 【0069】

当該少なくとも1つのビスホスホネートは、好ましくは、ゾレドロン酸およびアレンドロン酸からなる群から選択される。

40

## 【0070】

別の好ましい実施形態によれば、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの生体適合性エラストマーを含有する。好ましくは、生体適合性エラストマーは微粒子である。好ましくは、この生体適合性エラストマーは、少なくとも1つのラジカル重合用モノマー (a1) または少なくとも1つのラジカル重合用モノマー (b1) に可溶性である。生体適合性エラストマーとしてのブタジエンの使用が特に好適であるということが判明した。

## 【0071】

別の好ましい実施形態によれば、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、吸着基を有する少なくとも1つのモノマーを含有する。アミド基は、例えば、吸着基であるこ

50

とができる。従って、吸着基を有するモノマーは、例えば、メタクリル酸アミドであることができる。吸着基を有する少なくとも1つのモノマーを使用することで、関節の内部人工器官への当該骨セメントの結合が狙った態様で行われるようになるであろう。

【0072】

別の好ましい実施形態によれば、ペーストAおよびBのうちの少なくとも1つは、少なくとも1つの安定剤を含有する。この安定剤は、ペーストAおよびBの中に存在する重合用モノマー(a1)および/または(b1)の自発的重合を防止するために好適なものであるべきである。さらに、この安定剤は、当該ペーストの中に含有される他の成分と干渉性の相互作用を起こさないものであるべきである。この種の安定剤は、先行技術によって公知である。好ましい実施形態によれば、当該安定剤は2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノールおよび/または2,6-ジ-tert-ブチル-フェノールである。

10

【0073】

本発明に係るキットの第1の特定の改変態様によれば、当該キットは「非対照的」キットである。これに関して、ペーストAが、いずれもペーストAの総重量に対して、20~70重量%、特に好ましくは25~60重量%、さらにより好ましくは30~55重量%、最も好ましくは34~47重量%の、(a1)に不溶性である充填剤(a4)を含有し、ペーストBが、いずれもペーストBの総重量に対して、5重量%未満、特に好ましくは1重量%未満、さらにより好ましくは0.1重量%未満、なおより好ましくは0.01重量%未満の、(b1)に不溶性である充填剤(b4)を含有することが好ましく、この場合、ペーストBが(b1)に不溶性である充填剤(b4)をまったく含有しないことが最も好ましい。

20

【0074】

さらに、本発明に係るキットの上記第1の特定の改変態様に関しては、ペーストAが、いずれもペーストAの総重量に対して、1~25重量%の範囲、特に好ましくは2~20重量%の範囲、さらにより好ましくは2~18重量%の範囲、最も好ましくは3~16重量%の範囲の量の、(a1)に可溶性であるポリマー(a5)を含有し、ペーストBが、いずれもペーストBの総重量に対して、25~85重量%の範囲、特に好ましくは35~85重量%の範囲、さらにより好ましくは40~80重量%の範囲、最も好ましくは50~75重量%の範囲の量の、(b1)に可溶性であるポリマー(b5)を含有することが好ましい。

30

【0075】

さらに、本発明に係るキットの上記第1の特定の改変態様に関しては、少なくとも1つの(b1)に可溶性であるポリマー(b5)に対する(b1)に不溶性である充填剤(b4)の重量比が、0.2以下であることが好ましく、より好ましくは0.15以下、さらにより好ましくは0.1以下、なおより好ましくは0.05以下、特に好ましくは0.02以下であり、さらにより特に好ましくは0に等しい。

【0076】

本発明に係るキットの第2の特定の改変態様によれば、当該キットは「対称的」キットである。これに関して、ペーストAが、いずれもペーストAの総重量に対して、15~85重量%、特に好ましくは15~80重量%、さらにより好ましくは20~75重量%の、(a1)に不溶性である充填剤(a4)を含有し、ペーストBが、いずれもペーストBの総重量に対して、15~85重量%、特に好ましくは15~80重量%、さらにより好ましくは20~75重量%の、(b1)に不溶性である充填剤(b4)を含有することが好ましい。

40

【0077】

さらに、本発明に係るキットの上記第2の特定の改変態様に関しては、ペーストAが、いずれもペーストAの総重量に対して、5~50重量%の範囲、特に好ましくは10~40重量%の範囲、さらにより好ましくは20~30重量%の範囲の量の、(a1)に可溶性であるポリマー(a5)を含有し、かつ/またはペーストBが、いずれもペーストBの

50

総重量に対して、5～50重量%の範囲、特に好ましくは10～40重量%の範囲、さらにより好ましくは20～30重量%の範囲の量の、(b1)に可溶性であるポリマー(b5)を含有することが好ましい。

【0078】

本発明によれば、少なくともペーストAおよびBを含有するキットの目的は、骨セメントの製造である。

【0079】

この目的のために、当該少なくとも2つのペーストAおよびBは互いに混合され、このとき、別のペースト、ペーストCが得られる。

【0080】

混合比は、好ましくは、0.5～1.5重量部のペーストAおよび0.5～1.5重量部のペーストBである。特に好ましい実施形態によれば、いずれもペーストAおよびBの総重量に対して、それぞれ、ペーストAの割合は30～70重量%であり、ペーストBの割合は30～70重量%である。

【0081】

混合プロセスには、一般の混合装置、例えばスタティックミキサーまたはダイナミックミキサーが伴ってもよい。

【0082】

混合プロセスは、真空中で進行してもよい。しかしながら、本発明に係る開始剤系の使用によると、骨セメントの特性に対する悪影響なしに、真空の不存在下でのペーストAおよびBの混合も可能になる。

【0083】

当該キットのペーストを混合した後に最終的に得られるペーストCは、ISO 5833規格によれば不粘着性であり、遅滞なく加工することができる。

【0084】

硬化によってペーストCから生成される骨セメントは、当該キットに含有されるペーストを混合したおよそ3～15分後に、高強度を達成する。

【0085】

好ましい実施形態によれば、本発明に係るキットは、関節の内部人工器官の機械的固定のための、頭蓋骨欠陥の被覆のための、骨空洞を充填するための、大腿骨形成術のための、椎体形成術のための、椎骨形成術のための、スペーサの製造のための、および局所的な抗生物質療法のための担体材料の製造のために使用することができる。

【0086】

これに関して、用語「スペーサ」は、腐敗性の再置換(septic revision)手術における人工器官の二期的交換の範囲で一時的に使用することができるインプラントを意味すると理解されるものとする。

【0087】

局所的な抗生物質療法のための担体材料は、球または球様の物体としてまたは梁形状の物体として提供されてもよい。加えて、本発明に係るキットから作製される骨セメントを含有する棒(ロッド)形状または円板形状の担体材料を製造することも可能である。さらに、この担体材料は、ピースの様な様式で吸収性または非吸収性の縫合系材料を通しててもよい。

【0088】

上記の骨セメントの本発明に係る使用は、文献から公知であり、その中に多くの事例についてすでに文献に記載されている。

【0089】

本発明によれば、好ましくは、このキットの中に含有されるペーストは互いに混合されて、先行技術から公知のペーストとまさに同様に上記の使用において後で使用されるペーストを製造するという点で、当該キットは、上記の使用のために使用される。

【0090】

10

20

30

40

50

上記の目的に適合するための寄与はまた、本発明に係る重合性組成物の重合によって、または、本発明に係るキットのペーストAおよびペーストBを混合することで得られるペーストの重合によって得られる成形体によってなされる。本発明の範囲の成形体は、任意の3次元物体であってもよく、特に上記の「スペーサ」であってもよい。

## 【0091】

本発明は、以下に記載される実施例を通して説明されるものとするが、それらの実施例は本発明の範囲を限定しない。

## 【実施例】

## 【0092】

実施例A1～A21のペーストAを、上記成分を単純に混合することによって製造した。そして、このように形成された当該ペーストを、室温で一晩保存した。

10

## 【0093】

## 【表1】

## ペーストA

実施例 no.	ペーストAの組成								
	CH [g]	BH [g]	EG [g]	MA [g]	MMA [g]	PL1 [g]	PL2 [g]	ZrO <sub>2</sub> [g]	Rod [mg]
A1	0.50	0.8	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A2	0.50	1.0	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A3	0.50	1.2	0.4	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A4	0.10	1.2	0.4	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A5	0.10	1.2	0.7	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A6	0.10	1.2	1.0	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A7	0.10	1.2	1.0	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A8	0.05	1.2	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A9	0.05	2.0	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A10	0.10	2.0	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A11	0.05	1.2	0.7	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A12	0.05	0.6	0.7	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A13	0.05	1.2	1.3	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A14	0.20	2.0	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20

20

30

CH: クメンヒドロペルオキシド

BH: N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-p-トルイジン

EG: エチレングリコールジメタクリレート

MA: メタクリルアミド

MMA: メチルメタクリレート

PL1: 線形ポリ(メチルメタクリレート-co-メチルアクリレート)  
分子量 < 500,000 g/mol

PL2: 微粒子、不溶性の、架橋ポリメチルメタクリレート

ZrO<sub>2</sub>: 二酸化ジルコニウム

Rod: 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール

40

【表 2】

ペースト A

実施例 no.	CH [g]	BH [g]	DM [g]	EG [g]	MA [g]	MMA [g]	PL1 [g]	PL2 [g]	ZrO <sub>2</sub> [g]	Rod [mg]
A15	0.05	1.6	0.4	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A16	0.05	0.8	0.4	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A17	0.10	1.6	0.4	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A18	0.05	1.4	0.6	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A19	0.05	1.2	0.8	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A20	0.05	1.4	0.6	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20
A21	0.05	1.4	0.6	0.1	0.4	17.7	5.6	15.5	4.8	20

CH: クメンヒドロペルオキシド

BH: N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)-p-トルイジン

DM: N, N-ジメチル-p-トルイジン

EG: エチレングリコールジメタクリレート

MA: メタクリルアミド

MMA: メチルメタクリレート

PL1: 線形ポリ(メチルメタクリレート-co-メチルアクリレート)

分子量 &lt; 500,000 g/mol

PL2: 微粒子, 不溶性の, 架橋ポリメチルメタクリレート

ZrO<sub>2</sub>: 二酸化ジルコニウム

Rod: 2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール

## 【0094】

実施例 B 1 ~ B 2 1 のペースト B を、上記成分を単純に混合することによって製造した。そして、当該ペーストを、室温で一晩保存した。

## 【0095】

10

20

【表 3】  
ペースト B

実施例 no.	ペースト B の組成					
	SAC [g]	CuOct [mg]	MMA [g]	PL1 [g]	硫酸ゲンタ マイシン [g]	Rod [mg]
B1	1.0	25	21.2	17.5	-	35
B2	1.0	25	21.2	17.5	-	35
B3	1.0	40	21.2	17.5	-	35
B4	1.0	40	21.2	17.5	-	35
B5	1.0	45	21.2	17.5	-	35
B6	1.0	45	21.2	17.5	-	35
B7	1.0	45	21.2	17.5	-	35
B8-B19	1.0	55	21.2	17.5	--	35
B20	1.0	55	21.2	17.5	1.2	35
B21	1.0	55	21.2	17.5	2.4	35

SAC: サッカリン

CuOct: 2-エチルヘキサン酸銅(II)

MMA: メチルメタクリレート

PL1: 線形ポリ (メチルメタクリレート-*c o*-メチルアクリレート)  
分子量 < 500,000 g/mol

Rod: 2, 6-ジ-*t*-ブチル-4-メチルフェノール

【 0 0 9 6 】

実施例 A 1 ~ A 2 1 と実施例 B 1 ~ B 2 1 のペースト A とペースト B を、互いに 1 : 1 の重量比で混合した。これにより、直ぐに不粘着性であり、4 ~ 15 分後に硬化するペースト C になった。

【 0 0 9 7 】

実施例 1 ~ 2 1 のペースト A および B から製造された混合ペースト C (ペースト A とペースト B の重量比 1 : 1) を使用して、曲げ強度および曲げ弾性率の評価のための (75 mm × 10 mm × 3.3 mm) の寸法を有する帯状試験体と圧縮強度の評価のために使用するシリンダー形試験体 (直径 6 mm、高さ 12 mm) を作製した。その後、それらの試験体を 23 ± 1 で空気中で 24 時間保存した。そして、それらの試験体の 4 点曲げ強度、曲げ弾性率および圧縮強度をズウィック・ユニバーサル試験装置を使用して決定した。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

【表 4】

ペースト C	ペースト C	ペースト C の組成物	4点曲げ強度 [MPa]	曲げ弾性率 [MPa]	圧縮強度 [MPa]
P1225	C1	A1 + B1	60.1 ± 3.7	2346 ± 183	81.2 ± 6.0
P1227	C2	A2 + B2	60.9 ± 3.5	2409 ± 113	92.4 ± 3.7
P1232	C3	A3 + B3	62.8 ± 2.2	2484 ± 26	88.2 ± 4.0
P1233	C4	A4 + B4	62.9 ± 2.6	2509 ± 86	89.7 ± 3.7
P1234	C5	A5 + B5	64.7 ± 1.3	2593 ± 74	93.6 ± 3.2
P1235	C6	A6 + B6	64.6 ± 1.5	2533 ± 25	94.3 ± 2.3
P1236	C7	A7 + B7	60.9 ± 3.7	2362 ± 96	95.1 ± 2.0
P1238	C8	A8 + B8	60.4 ± 1.5	2380 ± 52	91.5 ± 2.3
P1240	C9	A9 + B9	60.2 ± 0.6	2407 ± 27	86.7 ± 4.0
P1242	C10	A10 + B10	64.3 ± 1.1	2667 ± 103	100.8 ± 3.4
P1244	C11	A11 + B11	60.2 ± 1.8	2470 ± 43	89.2 ± 2.9
P1245	C12	A12 + B12	58.7 ± 1.3	2382 ± 38	78.1 ± 3.7
P1246	C13	A13 + B13	55.0 ± 1.8	2186 ± 96	89.1 ± 4.1
P1248	C14	A14 + B14	63.5 ± 0.8	2473 ± 26	88.8 ± 5.8
P1249	C15	A15 + B15	57.6 ± 1.9	2229 ± 100	85.0 ± 3.0
P1250	C16	A16 + B16	67.8 ± 2.6	2618 ± 94	97.6 ± 4.0
P1251	C17	A17 + B17	67.1 ± 3.0	2969 ± 131	92.6 ± 3.1
P1252	C18	A18 + B18	65.0 ± 1.7	2462 ± 67	91.7 ± 1.3
P1253	C19	A19 + B19	67.1 ± 2.6	2569 ± 100	85.1 ± 2.6
P1254	C20	A20 + B20	58.1 ± 2.2	2278 ± 93	80.1 ± 2.8
P1255	C21	A21 + B21	54.4 ± 2.5	2272 ± 68	80.4 ± 1.7

10

## 【 0 0 9 9】

20

さらに、硫酸ゲンタマイシンの代わりに塩酸バンコマイシン、塩酸クリンダマイシン、ダプトマイシン、およびオクテニジン二塩酸塩を含むさらなるペースト B 2 0 のペースト B 類似体を作製した。これらのペースト B をペースト A 2 0 と 1 : 1 の重量比で混合した後、この混合ペースト C は、ペースト A 2 0 とペースト B 2 0 の組み合わせ（重量比 1 : 1）と同様の硬化挙動を示した。

## 【 0 1 0 0】

さらに、二酸化ジルコニウムの代わりに硫酸バリウムを使用してペーストを作製した。前記ペーストはペースト A 1 ~ 2 1 と B 1 ~ 2 1 から作製されたペースト C と同様の硬化挙動を有した。

## 【 0 1 0 1】

30

さらに、ペースト A を、クメン - ヒドロペルオキシドの代わりに *t* - ブチルヒドロペルオキシド、*t* - アミルヒドロペルオキシド、およびジクミルペルオキシドを使用して、例えば A 1 の類似体を作製した。これらのペースト A をペースト B 1 と重量比 1 : 1 で混合した後に、該混合ペーストはペースト A 1 とペースト B 1 の組み合わせと同様の態様を示した。

【外国語明細書】

2013252425000001.pdf

2013252425000002.pdf

2013252425000003.pdf