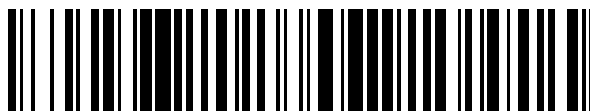


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 808**

51 Int. Cl.:

A61L 27/36 (2006.01)

A61K 35/56 (2015.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10734250 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2442838**

54 Título: **Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis, nácar mecanoestructurado obtenido de este modo y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

17.06.2009 FR 0954066

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

13.07.2015

73 Titular/es:

**JD INVEST (100.0%)
48 Rue Saint-Hilaire
94100 Saint-Maur-des-Fossés, FR**

72 Inventor/es:

**CAMPRASSE, SERGE. y
CAMPRASSE, GEORGES.**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 540 808 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

Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis, nácar mecanoestructurado obtenido de este modo y sus aplicaciones

5

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis. Del mismo modo se refiere a las aplicaciones de este nácar, en particular como revestimiento colocados sobre implantes, prótesis metálicas o piezas para relleno de huesos.

10

Estado de la técnica

El nácar es un complejo organomineral secretado por ciertos moluscos durante toda su vida. Está formado principalmente por carbonato cálcico cristalizado en forma de aragonito muy puro colocado en capas superpuestas, separadas por capas de materia orgánica. El conjunto de estas partes minerales y orgánicas ilustra la complejidad de su composición.

15

Con el fin de comprender mejor las razones que hacen que el nácar sea tan particular, en el documento de patente WO9952940, se han definido ciertas moléculas biológicas de conchas externas e internas de moluscos marinos bivalvos. Para esto, se ha preparado polvo de concha externa e interna de *Tridacnae gigas* y de *Pinctada maxima*, cortando fragmentos de algunos cm² de concha y después moliéndolo durante dos fases de 3 minutos en un molino planetario. El polvo obtenido presentaba una granulometría entre 300 y 500 micrómetros. Los principios activos o biopolímeros marinos contenidos en el nácar se extrajeron a continuación por hidrólisis en frío, supercentrifugación ultrafiltración tangencial. Aunque este método de extracción no garantiza que todos los compuestos se retengan de forma eficaz, los inventores han identificado proteínas de tipo estructural que componen la matriz extracelular, tales como aminoácidos esenciales, colágeno de tipo I, II y III (glicoproteínas fibrosas muy abundantes en la materia orgánica), elastina, glicosaminoglicanos y proteoglicanos. Del mismo modo, los inventores demostraron la presencia de profactores y factores de crecimiento tales como BMP, TGFβ, IGFII, citoquinas, lípidos y hexosas (azúcares reductores en la posición C6 indispensables en el metabolismo celular), compuestos de melanina y de carotenoides así como elementos minerales y metálicos libres o asociados a moléculas biológicas específicas para formar metaloproteínas, metaloenzimas, cromoproteínas de porfirínicas y no porfirínicas, que forman los 2/3 de los elementos constitutivos de la matriz orgánica.

20

25

30

35

40

45

Numerosos estudios y relaciones de observaciones clínicas han mostrado, no solamente la excelente biocompatibilidad de los biopolímeros marinos, sino también todas sus propiedades farmacológicas en las indicaciones en las que se usan. Por lo tanto, se ha demostrado el poder de regeneración cutánea y también de regeneración del hueso tanto esponjoso como compacto, *in vivo* e *in vitro*, del nácar. Es su composición específica y su estructura particular lo que confiere al nácar compacto el carácter histocompatible y no biodegradable y además propiedades mecánicas constantes y comparables a las del diente natural, el hueso humano y las cerámicas más resistentes. Por lo tanto, la composición fisicoquímica del nácar hace que sea el biomaterial que mejor se adapta una implantación endo-ósea en una forma compacta, tal como se describe en el documento de patente FR2647334 que propone el uso del nácar en piezas óseas de sustitución y radículo-dental y que además en forma de polvo en otras aplicaciones tales como la cicatrización de pérdidas de sustancias cutáneas, musculares y para subsanar pérdidas de sustancias óseas.

50

Por lo tanto, el nácar de estos moluscos usado en forma compacta como implante endo-óseo, placas y tornillos de osteosíntesis o piezas de sustitución ósea, únicamente por su superficie de baja porosidad (publicaciones de la Academia de Ciencias, Material Clínico) con poros no comunicantes, solamente permite una liberación limitada de los principios activos osteo-inductores responsables de la osteogénesis.

Por lo tanto, existe una necesidad de mejora o de optimización de las propiedades del nácar, o incluso, una necesidad de transmitirle nuevas propiedades que permitan nuevas aplicaciones.

55

El nácar aragonítico de la concha de bivalvos, tales como *Pinctada Maxima* u otras *Pinctadas* y *Tridacnae gigas*, posee una microestructura cristalina que se aproxima a la de un nanocompuesto natural. De hecho, el componente básico del nácar es un cristal biogénico, organomineral y aragonítico que se asocia y se une a otros biocristales por la materia orgánica resultante de la síntesis glicoproteica de células especializadas. Estos biocristales están rodeados y separados por materia orgánica nanoestructurada, presentando las fibrillas que la componen tamaños que van de 10 a 100 nanómetro según sean intercristalinas o interlaminares.

60

Teniendo en cuenta las propiedades intrínsecas de los biopolímeros contenidos en el nácar de los moluscos mencionados anteriormente, la presencia de minerales y sobre todo de metales libres o asociados o moléculas proteicas tales como metaloproteínas, les metaloenzimas, metaloporfirinas, los presentes inventores han previsto entonces, para optimizar las propiedades del nácar, transformarlo por mecanosíntesis en partículas de nácar mecanoestructurado.

65

Por lo tanto, los inventores han encontrado que era posible obtener nácar mecanoestructurado con un método de mecano-síntesis.

Objeto de la invención

5 Por lo tanto, la invención tiene como objetivo un método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecano-síntesis. Del mismo modo tiene como objetivo la aplicación de este nácar mecanoestructurado en los campos médicos, veterinarios o cosméticos y en particular en el diseño de prótesis óseas o dentales.

10 Los atributos más importantes que definen las características de las nanopartículas son su tamaño. De hecho, los materiales que presentan tamaños de partículas del orden de los nanómetros tiene la particularidad de presentar propiedades fisicoquímicas particulares, que se ajustan a las dimensiones de lo infinitamente pequeño. Por lo tanto, las propiedades de la materia se pueden modificar y/o acentuar cuando el tamaño de las partículas se aproxima al nanómetro, por ejemplo, su superficie de reacción química es más elevada y el tamaño pequeño de las nanopartículas les procura una facilidad mayor para cruzar las barreras biológicas. Por lo tanto, los efectos farmacológicos se pueden incrementar. Por lo tanto pueden actuar en el seno de la célula cruzando las membranas plasmáticas así como en el citoesqueleto y sobre los orgánulos.

20 Por lo tanto, todas las propiedades farmacológicas, biológicas y bioquímicas de una sustancia que contiene nanopartículas se pueden mejorar.

A estos beneficios unidos al tamaño de las partículas, se añaden las ventajas unidas al método de mecano-síntesis usado en la invención. De hecho, sin desear quedar ligados a teoría alguna, los inventores creen que, en particular debido a la presencia de metaloproteínas y metaloporfirinas y metaloenzimas en el nácar, se realiza una reorganización de los diferentes elementos componentes entre ellos durante la mecano-síntesis, reorganización que no se obtiene con una molienda clásica.

30 En particular, teniendo en cuenta la presencia de metales libres o asociados en la composición molecular del del endostraco, es decir, de la concha interna del molusco bivalvo, en particular Mn, Cl, Cu, K, Sr, Na, Zn, Br, Ce, Fe, La, Sm y teniendo en cuenta sus funciones como coenzimas en todos los sistemas biológicos, en las reacciones catalíticas de hidrólisis y de transferencia de electrones en las metaloproteínas con transferencia de electrones, transferencia y activación de dioxígenos, las metaloenzimas catalíticas, los inventores tienen la opinión de que la aplicación de un método de química bioinorgánica de tipo descendente (Top Down), puede transmitir a todos estos elementos propiedades mejoradas haciendo que el conjunto sea un nuevo biocompuesto que presenta un aumento de las propiedades de regeneración tisular y celular.

40 Los presentes inventores han descubierto que el mantenimiento del nácar a una temperatura inferior a 40 °C, preferentemente inferior a 20 °C, y más preferentemente incluso inferior o igual al 0 °C durante el método de preparación por mecano-síntesis permitía obtener nácar mecanoestructurado que muestra mejores propiedades y que conserva el conjunto de sus componentes proteínicos.

45 Por lo tanto, la presente invención tiene como objetivo un método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecano-síntesis de polvo micrométrico de nácar que proviene del endostraco, caracterizado por que la temperatura del nácar se mantiene inferior a 40 °C, preferentemente inferior a 20 °C, y más preferentemente incluso inferior o igual a 0 °C. En la presente solicitud y en lo que sigue a continuación, el prefijo "nano" se usará para describir partículas cuyo diámetro medio en volumen es inferior a 500 nanómetros, preferentemente inferior a 250 nm, y además preferentemente inferior o igual a 100 nm. En consecuencia, los términos "nanopartículas" y "partículas nanonizadas" se usarán para describir partículas cuyo e diámetro medio en volumen es inferior a 500 nanómetros, preferentemente inferior a 250 nm, y además preferentemente inferior o igual a 100 nm. Por "polvo micrométrico" se entiende un polvo que presenta partículas cuyo diámetro medio en volumen está comprendido entre 1 y 500 µm, preferentemente entre 1 y 100 µm y más preferentemente entre 1 y 20 µm.

50 Además, se debe considerar que las expresiones "partículas de nácar a tratar" o "polvo de nácar a tratar" se refieren a las partículas de nácar o de polvo de nácar tales como antes de la aplicación del método de mecano-síntesis. Del mismo modo, las expresiones "partículas mecanoestructuradas de nácar" o "nácar mecanoestructurado" o "nácar inducido de forma mecánica" harán referencia al polvo de nácar como si hubiera experimentado el método de acuerdo con la invención.

60 El diámetro medio equivalente en volumen de los polvos de la invención se determina por difracción con láser con la ayuda de un granulómetro láser. A partir del reparto granulométrico medido sobre una gran gama, el diámetro medio equivalente en volumen o $D(4;3)$ se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula: $D(4;3) = \sqrt[4]{\sum (d^4) / \sum (d^3)}$.

65 La mecano-síntesis (o síntesis por vía mecánica) es un método mecánico que consiste en moler polvos micrometálicos, lo que permite, bajo el efecto de una sucesión de choques mecánicos sobre las partículas en el interior de un contenedor, obtener materiales modificados en forma de polvo de tamaño nanométrico.

El diámetro medio en volumen del polvo de nácar que resulta del método de mecano-síntesis es inferior a 500 nm, preferentemente inferior a 250 nm y más preferentemente inferior o igual a 100 nm.

5 En química bioinorgánica se sabe que la molienda y la comolienda realizadas por el desplazamiento de las bolas de molienda en un espacio cerrado sometido a fuerzas de aceleración importantes y aplicadas a polvo de materiales metálicos de diferentes naturalezas conducen a la producción de nanopartículas y a la síntesis de nuevos compuestos con nuevas propiedades para la aplicación de reacciones químicas inducidas por la energía mecánica elevada provocada por el tipo de molienda usado.

10 Los elementos metálicos presentes en la materia orgánica de *Pinctada maxima* u otras *Pinctadas* y *Tridacnae gigas* tales como: Sm, La, Zn, Br, Ce, Fe, Mn, Cu, K, Sr, Na y Ca en forma libre o asociados a proteínas enzimáticas y no enzimáticas, a porfirinas, hacen del aragonito de estos moluscos un sistema biológico particular y único al apropiado para una aplicación en química bioinorgánica o biomimética, disciplina que estudia la dinámica de los cationes metálicos en los sistemas biológicos.

15 Por lo tanto, se observa que todos los iones metálicos contenidos en la materia orgánica del aragonito de *Pinctada maxima* y otras *Pinctadas* y *Tridacnae gigas* desempeñan un papel determinante en el metabolismo celular a todos los niveles : canales iónicos, concentración de cationes metálicos celulares, reacciones de hidrólisis, regeneración del citoesqueleto, transferencia de electrones, transporte y activación del dioxígeno, inhibición de la tensión oxidativa que desempeñó un papel fundamental en la homeostasis celular y tisular.

20 El uso de un molino planetario de parámetros des acoplados se adapta particularmente bien para la síntesis por vías mecánicas de nanomateriales. El molino planetario está formado por una bandeja central sobre la que se fijan satélites, pudiéndose modular la aceleración centrífuga en función de las condiciones de rotación con respecto a la bandeja y los satélites.

25 Como el nácar es un material muy duro, es importante que, durante la molienda, ninguna partícula que provenga del molino o de las bolas contamine el polvo de nácar obtenido de este modo. Por lo tanto, el recipiente o recipientes de molienda así como las bolas de molienda usadas de acuerdo con la invención deben estar formados por un material más duro que el nácar, biocompatible y no contaminante. Como material se puede mencionar, por ejemplo, el óxido de circonio o una aleación de circonio-itrío, y estos materiales no volverán expulsar elementos químicos durante los choques violentos y repetidos con el nácar en el molino.

30 En el método de la invención, se usará preferentemente un polvo de nácar a tratar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 1 y 20 micrómetros con el fin de limitar la duración y el número de secuencias de molienda.

35 De acuerdo con el método de la invención, es el endostraco (es decir, la concha interna del molusco bivalvo) de la concha lo que se tritura y a continuación se muele. El uso de un método tal permite conservar y tratar toda la materia orgánica unida a los cristales de carbonato cálcico biogénicos. Sin desear quedar ligados por teoría alguna, los presentes inventores tienen la opinión de que el método de mecano-síntesis en el molino planetario permite la molienda de todos los elementos orgánicos y metálicos del biomaterial, y provoca la extracción, la trituración, la cohesión, y la descohesión, la deformación plástica y elástica de las diferentes nanopartículas induciendo la síntesis de nuevas moléculas en las que las metaloproteínas, metaloenzimas y metaloporfirinas se agregan bien entre ellas mediante sus grupos prostéticos, bien con otras proteínas o incluso con otros iones metálicos libres, creando nuevas secuencias de aminoácidos que da lugar a la aparición de oligopéptidos, polipéptidos, péptidos o proteínas con nuevas propiedades fisicoquímicas y biológicas.

40 La concha interna se usa de modo que, se tritura y se muele, y no se somete a ningún tratamiento anterior, con la excepción de una descontaminación que incluye lejía (hipoclorito), u otro descontaminante, por ejemplo un amonio cuaternario, Calbénium, después de un aclarado con agua.

45 El nácar aplicado en el método de la invención proviene del endostraco de la concha de bivalvo elegido entre el grupo que consiste en *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera* u otras *Pinctadas*, *Tridacnae gigas*, y sus mezclas.

50 De acuerdo con un modo de realización en particular, la invención se refiere a un método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecano-síntesis de polvo micrométrico de nácar que comprende las siguientes etapas sucesivas:

- 55
- 60 a) el polvo de nácar a tratar se coloca en un bol de molienda de un molino planetario, y a continuación
 b) N_i bolas de molienda (con i siendo un número entero comprendido entre 1 y 20, preferentemente entre 3 y 15 y más preferentemente entre 5 y 14 ; N_i es un número entero comprendido entre 2 y 150, preferentemente entre 10 y 100 y más preferentemente entre 20 y 85) de diámetro D_i se colocan en el bol de molienda,
 65 c) el molino planetario se pone en marcha, a una velocidad de rotación V comprendida entre 800 y 1400 vueltas/min, preferentemente a 1100 vueltas/min, con una aceleración de 90 a 110 G, preferentemente de 90 a 100 G y más preferentemente de 95 G,

d) el molino planetario se detiene y las bolas de molienda de diámetro D_i se retiran,

Las etapas b, c y d se repiten con N_{i+1} (con $N_{i+1} > N_i$) bolas de molienda de diámetro D_{i+1} (con $D_{i+1} < D_i$), hasta la obtención de partículas de nácar del tamaño deseado; cuando se obtiene el tamaño deseado de las partículas, al final de la etapa d), el nácar mecanoestructurado se recupera.

Por lo tanto, la elección del número de secuencias de molienda dependerá del tamaño deseado de las partículas. El diámetro de las bolas está comprendido entre 1 y 30 mm; preferentemente entre 1 y 10 mm todavía más preferentemente entre 1 y 5 mm. El número y el diámetro de las bolas dependerán del tamaño del bol de molienda. Por ejemplo, con un bol de molienda que tiene un volumen de 500 ml, se puede prever el uso de 25 bolas de 20 mm de diámetro, o 50 bolas de 10 mm de diámetro o incluso 80 bolas de 5 mm de diámetro.

De acuerdo con un modo de realización particularmente preferente, el número de bolas y su diámetro son tales que se tiene una relación de 2/5 en peso de partículas de nácar a tratar a 3/5 en peso de bolas. Esta proporción es perfectamente adecuada para una molienda en un bol de molienda cuyo volumen útil es de 500 ml.

Por volumen útil, se entiende el contenido del bol de molienda vacío y cerrado.

Además, cuanto menor es el diámetro que presentan las bolas, los choques son más múltiples y la mecano-síntesis es más rápida.

De acuerdo con un modo de realización ventajoso, se usan bolas de 2 mm de diámetro.

El mantenimiento del nácar a una temperatura inferior a 40 °C, preferentemente inferior a 20 °C, y más preferentemente incluso inferior o igual a 0 °C, durante todo el método de mecano-síntesis es necesario para no alterar la estructura terciaria de los elementos orgánicos y en particular de las proteínas que componen el nácar.

Por lo tanto, de acuerdo con un modo de la invención en particular, el bol de molienda, el polvo de nácar a tratar y/o las bolas de molienda se refrigeran antes de su uso a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C, y en ocasiones antes de cada repetición de las etapas b), c) y d).

El bol de molienda, el polvo de nácar a tratar y/o las bolas de molienda se pueden colocar de este modo en un congelador a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C durante una duración que va de 1 minuto a 48 horas. Más preferentemente, el conjunto que comprende el bol de molienda, el polvo de nácar a tratar y/o las bolas de molienda se coloca en un congelador a una temperatura de -18 °C durante 24 horas. Además, esta refrigeración previa permite aumentar el contenido de agua del nácar y de este modo facilitar la molienda y la mecano-síntesis. El contenido de agua que inicialmente es de un 0,5 % de humedad relativa para el nácar micronizado aplicado como producto de partida, puede aumentar hasta un 5 % de humedad relativa durante las secuencias de refrigeración.

Del mismo modo, la molienda de la etapa c) se podrá intercalar con secuencias de refrigeración de las bolas de molienda, del bol de molienda y/o del polvo de nácar a tratar con el fin de limitar el aumento de la temperatura experimentada por el polvo de nácar durante la molienda.

Por lo tanto, de acuerdo con un modo de realización en particular de la invención, el método de mecano-síntesis de polvo de nácar se caracteriza por que las secuencias de molienda c) se realizan en atmósfera refrigerada o se intercalan con secuencias de refrigeración.

Del mismo modo, es posible proporcionar al molino planetario un dispositivo de ventilación, destinado a contraequilibrar la reacción exotérmica que resulta de la alta energía generada por la velocidad de rotación del conjunto y por los choques de las bolas a gran velocidad, o bien realizar el método en al menos la etapa c) con nitrógeno líquido.

El nácar mecanoestructurado obtenido al final del método de la invención se puede esterilizar, por ejemplo, con radiación gamma de al menos 25 kGy o con óxido de etileno durante 24 h seguido de 24 h de aireación.

De acuerdo con otro modo de realización en particular de la invención, el método de mecano-síntesis de partículas de nácar se caracteriza por que:

- el polvo de nácar a tratar se deposita en un bol de molienda, las bolas de molienda se depositan en el bol de molienda y el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, las bolas de molienda y el bol de molienda se refrigera a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C,
- el polvo de nácar a tratar refrigerado experimenta a continuación:
 - a) secuencias de molienda con bolas de molienda de 10 mm de diámetro hasta la obtención de partículas de nácar que tienen un diámetro medio en volumen comprendido entre 5 y 15 micrómetros, a continuación
 - b) secuencias de molienda con bolas de molienda de 5 mm de diámetro, hasta la obtención de partículas de

nácar que tienen un diámetro medio en volumen comprendido entre 800 nanómetros y 2 micrómetros, a continuación

5 c) secuencias de molienda con bolas de molienda de 2 mm de diámetro, hasta la obtención de partículas de nácar que tienen un diámetro medio en volumen comprendido entre 0,01 y 500 nanómetros, preferentemente entre 0,01 y 250 nm y más preferentemente entre 0,01 y 100 nm,

el nácar mecanoestructurado entonces se separa de la pared del bol y las bolas, se tamiza y se recupera.

10 La molienda se realiza mediante secuencias con el fin de limitar el aumento de temperatura del nácar.

De acuerdo con otro modo de realización, la presente invención tiene como objetivo un método de mecano-síntesis de partículas de nácar caracterizado por que:

15 - el polvo de nácar a tratar se deposita en un bol de molienda, las bolas de molienda se depositan en el bol de molienda y el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, las bolas de molienda y el bol de molienda se refrigera a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C, el polvo de nácar refrigerado experimenta a continuación:

20 a) de 5 a 15, preferentemente de 7 a 13 secuencias, y más preferentemente incluso de 8 a 11 secuencias de molienda, teniendo cada secuencia una duración de 1 a 10 minutos, preferentemente de 2 a 8 minutos y más preferentemente de 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 10 mm de diámetro, a continuación

b) de 5 a 15 secuencias de molienda, preferentemente 10 secuencias, de 1 a 10 minutos, preferentemente de 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 5 mm de diámetro, a continuación

25 c) de 5 a 15 secuencias de molienda, preferentemente 10 secuencias, de 1 a 10 minutos, preferentemente de 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 2 mm de diámetro,

el nácar mecanoestructurado entonces se separa de la pared del bol y las bolas, se tamiza y se recupera.

30 De acuerdo con un modo particularmente preferente, el método de mecano-síntesis de partículas de nácar se caracteriza por que:

35 - el polvo de nácar a tratar se deposita en un bol de molienda, se depositan bolas de molienda de 2 mm de diámetro en el bol de molienda y el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, las bolas de molienda y el bol de molienda se refrigera a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C;

- el polvo de nácar refrigerado experimenta a continuación 20 secuencias de molienda de 5 minutos con las bolas de molienda hasta la obtención de partículas de nácar que tiene una granulometría media en volumen inferior a 500 nm, preferentemente inferior a 250 nm y más preferentemente inferior o igual a 100 nm,

40 - después de cada secuencia, el polvo se separa de la pared de los boles y a continuación se tamiza el polvo, los boles y las bolas se congelan durante 24 h a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C ;

- después de la última secuencia, entonces se separa el nácar mecanoestructurado, se tamiza y se recupera.

45 La invención también se refiere al nácar mecanoestructurado que se puede obtener con el método que se ha descrito anteriormente que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 0,01 y 500 nanómetros, preferentemente entre 0,01 y 250 nm y más preferentemente entre 0,01 y 100 nm.

50 El nácar mecanoestructurado que resulta del método de mecano-síntesis se caracteriza por difracción de rayos X, por espectroscopía Raman y por granulometría láser con el fin de acceder a informaciones cualitativas y cuantitativas. Estas últimas muestran, de forma aleatoria, la presencia de carbonato cálcico en forma cristalina, así como una cantidad muy débil en forma amorfa que se explica mediante un aumento de la presión en el interior del bol (aproximadamente inferior a 10 GPa) durante un breve instante.

55 De acuerdo con un modo de realización de la invención, el polvo de nácar a tratar se muele conjuntamente con al menos un material distinto al nácar.

60 Este otro material distinto del nácar se elige entre el grupo que consiste en polvo de quitosano desacetilado con más de un 90 %, quitina, algas, biopolímeros insolubles y solubles extraídos del endostraco y de la concha externa de los bivalvos mencionados anteriormente, sulfato de cobre (CuSO₄, 5H₂O), óxido de cinc, oro o plata, y sus mezclas. Como sulfato de cobre, se puede usar sulfato de cobre pentahidratado, sulfato de cobre cristalizado o sublimado. Como ejemplo precedente se puede mencionar la molienda simultánea de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 1 y 20 micrómetros y de polvo de quitosano desacetilado con más de un 90 % de un diámetro medio en volumen de aproximadamente 150 micrómetros y que presenta una densidad de 0,6 g/cm³. El tratamiento simultáneo de estos dos polvos con el método de mecano-síntesis de la invención da origen a un nuevo biomaterial mecanoestructurado en el que la forma tridimensional de las partículas de quitosano permite una cohesión estrecha con los biocristales de aragonito inducidos de forma mecánica.

5 El nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención se pueden usar en numerosas aplicaciones, tales como aplicaciones médicas, veterinarias o cosméticas. Por lo tanto, de acuerdo con un modo de realización en particular de la invención, el biomaterial mecanoestructurado que proviene de la molienda simultánea de polvo de nácar y de polvo de quitosano desacetilado con más de un 90 % obtenido con el método de acuerdo con la invención entra en la composición de preparaciones cosméticas, en particular para tratamiento

10 antiedad, de polvo, base de maquillaje de tratamiento, lápiz de labios, cuidados de las uñas, desodorantes y cuidados del cabello.

10 El nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención se pueden usar del mismo modo en otros campos tales como los campos médicos, farmacéuticos o veterinarios, en particular en la formulación de colirios, geles y cremas oftálmicas, en ocasiones en asociación con sustancias medicamentosas tales como antibióticos, antiinflamatorios, vasodilatadores.

15 Por lo tanto, preferentemente, el nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención se usarán en aplicaciones dentales, por ejemplo en relleno óseo, implante, pieza de sustitución ósea o incluso, para tratarlas parodontopatías así como aditivos para las resinas polimerizables para la restauración estética coronaria. Por lo tanto, por ejemplo, el nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado obtenidos con el método de acuerdo con la invención pueden entrar en la composición de canales de pasta para los

20 tratamientos de endodoncia, cemento de fondo pulpar y de fondo de caries. Ella (o él) entonces se pueden o pueden asociar a componentes tales como óxido de cinc, hidróxido cálcico, eugenol o cualquier otro aceite esencial.

25 La presente invención tiene del mismo modo como objetivo un implante, que comprenden material de núcleo de estructura, en ocasiones de nácar o un elemento prótesis con el metal u otro material, en cuya superficie el nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención se deposita como revestimiento por pulverización, proyección, revestimiento, electrolisis o inmersión.

30 Este implante, o elemento protésico, tiene tamaño y diámetro variables y se caracteriza por que toda su superficie está revestida con el nácar mecanoestructurado y/o un biomaterial mecanoestructurado, tal como se describe en la invención. La realización de un revestimiento a partir de nácar mecanoestructurado y/o de biomaterial mecanoestructurado permite de este modo transmitirle nuevas funcionalidades. De hecho, teniendo en cuenta el conjunto de propiedades de las nanopartículas inducidas de forma mecánica, se hace posible, por tratamiento de la superficie de un material, por proyección o revestimiento por partículas mecanoestructuradas:

- 35 - modificar su rugosidad superficial para una mejor adherencia,
 - a aumentar su superficie de contacto con el sitio receptor sin modificar sus formas y dimensiones, con el fin de hacer biodisponibles de forma inmediata todas las moléculas dotadas de propiedades farmacológicas que intervienen en el proceso de regeneración y cicatrización y por último,
 40 - acelerar la interactividad del biomaterial de las células, con el fin de facilitar la orientación funcional de las células y tejidos de la zona receptora así como aumentar su biocompatibilidad y su funcionaria.

A continuación en el texto, los términos « implante » o « elemento protésico » se usarán indistintamente.

45 Por lo tanto, la presente invención se refiere del mismo modo un implante preferentemente de nácar, caracterizado por que está revestido parcialmente o sobre toda su superficie con nácar mecanoestructurado y/o con biomaterial mecanoestructurado preparado de acuerdo con el método de la invención, con un método que permite el depósito de nanopartículas inducido de forma mecánica, tal como pulverización, proyección, revestimiento, electrolisis o inmersión.

50 Por lo tanto, de acuerdo con un modo preferente de la invención, el nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado se aplican como revestimiento por pulverización, proyección, revestimiento, electrolisis o inmersión.

55 De acuerdo con un aspecto en particular de la invención, el nácar mecanoestructurado y/o el biomaterial mecanoestructurado preparado(s) de acuerdo con el método de la invención se usa(n) como revestimiento de implantes óseos, dentales, y piezas de sustitución ósea.

Descripción de las figuras

60 La invención se comprenderá mejor si se hace referencia a los ejemplos y figuras adjuntas que no son limitantes, en los que las figuras 1 a 3 representan dos modos de realización preferentes de la invención:

- 65 - la figura 1 representa una vista esquemática de un implante;
 - la figura 2 representa una vista esquemática de una pieza de sustitución ósea ;
 - la figura 3 representa el tornillo de fijación de la figura 2.

Descripción detallada de la invención

El implante (1) de la figura 1 comprende una parte de forma general cilíndrica (2), por ejemplo, de aproximadamente 10 mm, cuyo extremo inferior está tallado en bisel (3). Una supraestructura de polioximetileno disponible en el mercado con la marca Delrin® (4) se enrosca en el extremo superior del implante, y comprende sobre su periferia superior un anillo de fieltro de poliéster disponible en el mercado con la marca Dacron® (5) por ejemplo de 1 mm de longitud aproximadamente y de 2 mm de altura. La supraestructura (4) comprende en su centro un agujero a rosca provisto de un tornillo de cierre (6). El conjunto de implante-tornillo de cierre se reviste totalmente por proyección por pulverización, electrólisis, revestimiento, de nácar mecanoestructurado separado de acuerdo con el método de la invención. Sin embargo, solamente se puede revestir una parte del implante presentado en la figura 1, en particular la parte (2) y/o la parte (4). Del mismo modo, el revestimiento se puede realizar con el biomaterial mecanoestructurado de la invención.

De acuerdo con otro modo de realización, el producto de acuerdo con la invención representado en las figuras 2 y 3 es una pieza de sustitución ósea (7) destinada a subsanar cualquier pérdida de sustancia ósea a nivel maxilar. El producto presenta la forma general de un paralelepípedo de dimensiones variables cuya cara superior convexa (8) está revestida con una membrana de fieltro de poliéster disponible en el mercado con la marca Dacron® (9) que se detiene a nivel de los bordes redondeados del paralelepípedo (10). Sus dos extremos están perforados con 2 orificios con rosca (11), por ejemplo de aproximadamente 2 mm de diámetro, destinados a permitir su fijación sobre hueso residual con la ayuda de dos tornillos (12) (figura 3). Estos tornillos tienen la misma naturaleza que el biomaterial del implante. A lo largo de su longitud, la pieza de sustitución ósea está perforada con uno o varios orificios con rosca (13), por ejemplo de 4 mm de diámetro, destinadas a recibir una supraestructura de material sintético biocompatible, por ejemplo de polioximetileno disponible en el mercado con la marca Delrin® y provistos de tornillos de cierre (14). La supraestructura está destinada a soportar el elemento de restauración protésico. Su cara inferior cóncava (15) está destinada a que coincida con la superficie de hueso residual. El conjunto de piezas de sustitución ósea / tornillos de fijación está revestido totalmente por proyección por pulverización, electrólisis, revestimiento o de nácar mecanoestructurado de acuerdo con la invención. Sin embargo, solamente se puede revestir una parte del implante presentado en la figura 2. Por supuesto, el tratamiento de la superficie se puede realizar del mismo modo con el biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, la presente invención tiene también como objetivo una pieza de relleno óseo que comprende un núcleo de material estructural, en ocasiones de nácar, en cuya superficie se consista el revestimiento, por pulverización, proyección, revestimiento, electrólisis o inmersión, del nácar mecanoestructurado y/o del biomaterial mecanoestructurado de acuerdo con la invención.

El producto de acuerdo con la invención se puede presentar del mismo modo en forma de placa y de tornillo de osteosíntesis de material estructural, preferentemente de nácar en forma compacta tallada en el espesor de la concha, de dimensiones variables revestidas del mismo modo con nácar mecanoestructurado o con un biomaterial mecanoestructurado. Los tornillos y las placas tallados en el nácar en forma compacta presentan características físicas tales como densidad, resistencia, dureza de Vickers, resistencia a la compresión, módulo de elasticidad, que son parecidas a las del hueso. En consecuencia, no necesita ningún depósito después de la formación del callo y por lo tanto se puede mantener en su lugar de forma definitiva, evitando de este modo cualquier nuevo procedimiento quirúrgico. El producto de acuerdo con la invención se puede compactar del mismo modo a alta presión en módulos de forma y dimensión variables para realizar piezas óseas de sustitución destinadas a reemplazar epífisis, diáfisis y partes de los huesos largos u otras partes del esqueleto.

Se debe indicar que los implantes realizados de acuerdo con la invención se pueden usar en cirugía ortopédica, maxilofacial y odontostomatológica.

La invención se puede usar en mamíferos, en particular en el ser humano.

Ejemplos

Los ejemplos que siguen a continuación ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

Se prepara polvo de nácar micronizado a tratar de acuerdo con el método siguiente:

- el endostraco de *Pinctada Maxima* se lava y se descontamina con lejía a un 1 % a continuación se trata con un triturador y se reduce a fragmentos de 10 mm a 1 cm,
- el producto de trituración se elimina a continuación y después se coloca en un bol de molienda de óxido de circonio de un molino planetario,
- 15 bolas de molienda de óxido de circonio de 30 mm de diámetro cada una se colocan a continuación en el bol de molienda,
- el molino planetario se pone en marcha a continuación, a una velocidad de rotación de 400 vueltas/min durante

- 5 minutos, girando el dispositivo alternativamente en el sentido de las agujas del reloj y a la inversa,
- el producto de trituración que ha experimentado la molienda se tamiza a continuación en un tamizador de 200 mm de diámetro que comprende 5 tamices de tamaños diferentes: 250 micrómetros, 150 micrómetros, 100 micrómetros, 50 micrómetros, 20 micrómetros además de un fondo de recogida.

5 El polvo de nácar recogido en el fondo de recogida presenta un diámetro medio en volumen inferior a 20 micrómetros.

10 Ejemplo 2

El nácar mecanoestructurado se prepara de acuerdo con el método siguiente:

- 15 a) el polvo de nácar a tratar obtenido en el ejemplo 1 se coloca en un bol de molienda de un molino planetario,
- b) 25 bolas de óxido de circonio de 10 mm de diámetro se añaden en el bol,
- 15 c) el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, el bol de molienda, así como las bolas óxido de circonio se coloca en un congelador a una temperatura de -18 °C durante 24 horas,
- d) el molino planetario se pone en marcha, a una velocidad de rotación de 1100 vueltas/min con una aceleración de 95 G, durante 10 secuencias de 6 minutos cada una, con las 2 secuencias separadas por 2 horas de congelación a -18 °C,
- 20 e) el molino planetario se detiene y las bolas óxido de circonio de 10 mm de diámetro se retiran.

25 Las etapas b), c), d) y e) se repiten con 50 bolas óxido de circonio de 5 mm de diámetro, a continuación con 80 bolas óxido de circonio de 2 mm de diámetro. El nácar mecanoestructurado se separa entonces de la pared del bol, se tamiza y se recupera. Presenta un diámetro medio en volumen inferior a 150 nm. Se esteriliza a continuación con radiación gamma a 25 kGy.

30 Ejemplo 3:

El nácar mecanoestructurado se prepara de acuerdo con el método siguiente:

- 30 a) el polvo de nácar aragonítico micronizado con una masa de 200 gramos obtenido en el ejemplo 1 se coloca en un bol de molienda aragonítico con una capacidad de 500 ml,
- b) se añaden bolas de óxido de circonio de un diámetro de 2 mm y un peso de 300 gramos,
- 35 c) el conjunto que comprende el polvo de nácar micronizado, el bol así como las bolas de óxido de circonio se coloca en un congelador a una temperatura comprendida entre -15 °C y -20 °C durante 24 horas,
- d) con los boles colocados en su sitio, el molino planetario se pone en marcha a una velocidad de rotación de 1100 vueltas / minuto con una aceleración de 95 G, durante 20 secuencias de 5 minutos cada una de las dos secuencias separada por dos horas de congelación a una temperatura comprendida entre -15 °C y -20 °C,
- 40 e) al final de cada secuencia, se procede a desprender el polvo de la pared de los boles, en la última secuencia, se desprende el polvo mecanoestructurado, tamizado con el fin de recuperar las bolas.

El nácar mecanoestructurado se recupera, se acondiciona y se esteriliza con radiación ionizante o vapor de óxido de etileno durante 24 h seguido de 24 h de aireación.

45 Ejemplo 4

Se prepara un biomaterial mecanoestructurado provisto de una comolienda de partículas de nácar y de quitosano, de acuerdo con el método siguiente:

- 50 a) 200 g del polvo de nácar a tratar obtenido en el ejemplo 1 se colocan en un bol de molienda con un contenido de 500 ml de un molino planetario,
- b) el polvo de quitosano desacetilado tiene más de un 90 %, presentando un diámetro medio en volumen de aproximadamente 150 µm y de masa en volumen de 0,6 g/cm³ se añade en el bol,
- 55 c) 300 gramos de bolas de óxido de circonio de 2 mm de diámetro se añaden en el bol,
- d) el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, el polvo de quitosano desacetilado, el bol de molienda, así como las bolas óxido de circonio se coloca en un congelador a una temperatura de -18 °C durante 24 horas,
- e) el molino planetario se pone en marcha, a una velocidad de rotación de 1100 vueltas/min con una aceleración de 95 G, durante 10 secuencias de 6 minutos cada una, con las 2 secuencias separadas por 2 horas de congelación a -18 °C,
- 60 f) el molino planetario se detiene y las bolas óxido de circonio de 2 mm de diámetro se retiran.

Las etapas c), d), e) y f) se repiten hasta la obtención de una comolienda de nácar y de quitosano desacetilado que mostrando un diámetro medio equivalente en volumen del orden nanométrico. El biomaterial mecanoestructurado entonces se desprende, se tamiza y se recupera. A continuación se esteriliza con radiación gamma a 25 kGy.

65 Ejemplo 5

5 En la masa del nácar se tallan placas y tornillos que se revisten con el nácar mecanoestructurado obtenido en el ejemplo 2. La placa y los dos tornillos realizados de acuerdo con las figuras 2 y 3 se colocan a continuación para la reconstitución del fémur de una oveja. El examen radiológico después de un mes muestra que la placa y los tornillos se han recubierto con la cortical del hueso están integrados perfectamente en el callo modificado.

Ejemplo 6

10 Se prepara un sustituto óseo, cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 96 g de nácar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 20 y 350 micrómetros,
- 4 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2.

Ejemplo 7

15 Se prepara un cemento de sellado para prótesis de cadera, rodilla hombro. La composición del cemento de sellado para 100 g es la siguiente:

- 20
- 90 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen de 5 a 50 micrómetros,
 - 10 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2.

Ejemplo 8

25 Se prepara un gel o una tasa para el tratamiento de parodontopatías en odontoestomatología cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 30
- 5 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen entre 5 μ m y 10 μ m,
 - 4 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2,
 - 0,05 g de clorhexidina,
 - 2 g de goma de xantano,
 - agua desmineralizada csp 100 g.

Ejemplo 9

35 Se prepara una pasta que se puede usar para los tratamientos de endodoncia como revestimiento de cavidad o como revestimiento pulpar cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 40
- 15 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen entre 5 μ m y 20 μ m,
 - 5 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2,
 - 80 g de óxido de cinc.

La obtenida de este modo se puede mezclar con eugenol o todos los otros vectores acuosos, oleosos o cualquier polímero, biocompatible con el fin de realizar una pasta fluida de uso extemporáneo para obturación de canales.

45 Ejemplo 10

Se prepara una mezcla que se puede usar para la obturación de defectos del esmalte y de la dentina cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 50
- 80 g de resina fotopolimerizable de tipo epoxi,
 - 10 g de agente de acoplamiento de tipo silano,
 - 10 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2.

Ejemplo 11

55 Se prepara una formulación con objetivo terapéutico para grandes quemaduras cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 60
- 7 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 1 y 5 micrómetros,
 - 3 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2,
 - csp 100 g de Cerato de Galeno, alginato y quitosano.

Ejemplo 12

65 Se prepara una crema o un gel destinado al tratamiento de lesiones cutáneas, musculares o mucosas, escaras y úlceras, cuya composición para 100 g es la siguiente:

- 1,7 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 1 y 5 micrómetros,
- 0,3 g de biomaterial mecanoestructurado preparado en el ejemplo 3,
- 1 g de complejo de aceites esenciales,
- csp 100 g de agua desmineralizada, vaselina blanca y karité.

El producto en forma de crema se aplicó cada 48 h en caballo en el caso de una necrosis del pecho de 37 cm de alto por 16 cm de largo, que había provocado una pérdida de sustancia importante en todo el revestimiento cutáneo así como en el tejido celular subcutáneo hasta la fascia de los músculos subyacentes. Se pudo observar una reducción de la superficie y de la profundidad de la lesión con una tasa de 1 cm al día y la curación después de 45 días sin decoloración del pelo.

Ejemplo 13

Se prepara una solución inyectable por vía intravenosa para el tratamiento de caquexias y pérdida muscular, cuya composición para 20 ml es la siguiente:

- 1g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2,
- csp 20 ml de solución inyectable isotónica.

La preparación inyectable se administró una vez por vía intravenosa a un caballo con caquexia y desnutrido tratado con medio veterinario. Después de 15 días, el aumento de peso del animal era del orden de 25 kg.

Ejemplo 14

Se prepara un material de relleno para las pérdidas de sustancias en pezuñas de ungulados tales como, grietas en pezuña, hormigueros y otras patologías que incapacitan la pezuña. La composición para 100 g de material de relleno es la siguiente:

- 4 g de polvo de nácar que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 10 y 20 micrómetros,
- 1 g de nácar mecanoestructurado del ejemplo 2,
- 4 g de serrín de haya,
- gel de silicona neutra monofásico en csp para 100 g.

Ejemplo 15

Se prepara un implante de acuerdo con la invención de la manera siguiente:

- el implante, tal como se describe en la figura 1, se recubre con nácar mecanoestructurado preparado en el ejemplo 2;
- después de anestesia local y/o loco regional o general, el hueso maxilar se pone al descubierto después de la incisión o con la ayuda de un bisturí circular, directamente en el sitio del implante;
- el hueso se perfora con la ayuda de instrumentos calibrados con el fin de formar un pozo óseo con las dimensiones del implante que se inserta hasta el límite del fieltro de en Dacron[®] de la supraestructura que se describe en la figura 1, que sobresalen de la cortical;
- después de sutura de la fibromucosa gingival, el implante se deja escondido sin puesta de carga.

El examen clínico y radiológico post operatorio a las 2 semanas muestra una cicatrización gingival perfecta así como un relleno rápido del espacio peri-implantar, para la colonización con los osteoblastos de los poros ciegos de la superficie del implante.

Una biopsia a nivel del anillo de fieltro de Dacron[®] muestra sobre un corte histológico, una colonización de las mallas de fieltro de Dacron por los fibroblastos, sin presencia de células inflamatorias, realizando un verdadero engaste gingival con una encía unida.

Ejemplo 16

Se prepara una pieza de sustitución ósea de acuerdo con la invención de la manera siguiente:

- la pieza de sustitución ósea, tal como se describen las figuras 2 y 3, se recubre con el nácar mecanoestructurado preparado en el ejemplo 2;
- después de la radiologías y escáneres de la zona a operar, después de anestesia local y/o loco regional, o general, se practica una incisión transversal en la cresta maxilar y una separación del mucoperiostio con el fin de permitir la colocación de un expansor de silicona de formas y dimensiones similares a la pieza de sustitución. El relleno progresivo del expansor con suero fisiológico durante 3 semanas aproximadamente provoca una expansión de la fibromucosa gingival;

ES 2 540 808 T3

- después de depositar el expansor, la pieza de sustitución se inserta en el túnel obtenido de este modo y se fija con ayuda de tornillos de fijación, con su cara superior revestida con la fibromucosa, y la cara inferior descansando sobre el hueso maxilar de modo que se habrá unido la superficie ;
- la pieza de sustitución se fija sobre la fibromucosa con suturas transversales.

5

Los exámenes radiológicos a las 4 semanas muestran una perfecta integración de la pieza y su fijación por las fibromucosa.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar, **caracterizado porque** la temperatura del nácar se mantiene inferior a 40 °C, preferentemente inferior a 20 °C, y más preferentemente incluso inferior o igual a 0 °C, y **porque** las partículas de nácar a tratar provienen del endostraco, es decir, la concha interna, de bivalvo.
2. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** las partículas de nácar a tratar provienen del endostraco de bivalvo a elegir entre el grupo que consiste en:
- Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera* u otras Pinctadas, *Tridacnae gigas*, y sus mezclas.
3. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- el polvo de nácar a tratar se coloca en un bol de molienda de un molino planetario, a continuación
 - N_i bolas de molienda (con i siendo un número entero comprendido entre 1 y 20, preferentemente entre 3 y 15 y más preferentemente entre 5 y 14 ; N_i es un número entero comprendido entre 2 y 150, preferentemente entre 10 y 100 y más preferentemente entre 20 y 85) de diámetro D_i se colocan en el bol de molienda,
 - el molino planetario se pone en marcha, a una velocidad de rotación V comprendida entre 800 y 1400 vueltas/min, preferentemente a 1100 vueltas/min, con una aceleración de 90 a 110 G, preferentemente de 90 a 100 G y más preferentemente de 95 G,
 - el molino planetario se detiene y las bolas de molienda de diámetro D_i se retiran,
- las etapas b, c y d se repiten con N_{i+1} (con $N_{i+1} > N_i$) bolas de molienda de diámetro D_{i+1} (con $D_{i+1} < D_i$), hasta la obtención de partículas de nácar del tamaño deseado;
- cuando se obtiene el tamaño deseado de las partículas, al final de la etapa d), el nácar mecanoestructurado se recupera.
4. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el número de bolas y su diámetro son tales que se tiene una relación de 2/5 en peso de partículas de nácar a tratar a 3/5 en peso de bolas.
5. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el bol de molienda, el polvo de nácar a tratar y/o las bolas de molienda se refrigeran antes de su uso a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C y en ocasiones antes de cada repetición de las etapas b), c) y d).
6. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** las secuencias de molienda c) se realizan en atmósfera refrigerada o se intercalan con secuencias de refrigeración.
7. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque**:
- el polvo de nácar a tratar se deposita en un bol de molienda, las bolas de molienda se depositan en el bol de molienda y el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, las bolas de molienda y el bol de molienda se refrigera a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C,
 - el polvo de nácar a tratar refrigerado experimenta a continuación:
- secuencias de molienda con bolas de molienda de 10 mm de diámetro hasta la obtención de partículas de nácar que tienen un diámetro medio en volumen comprendido entre 5 y 15 micrómetros, a continuación
 - secuencias de molienda con bolas de molienda de 5 mm de diámetro, hasta la obtención de partículas de nácar que tienen un diámetro medio en volumen comprendido entre 800 nm y 2 μ m, a continuación
 - secuencias de molienda con bolas de molienda de 2 mm de diámetro, hasta la obtención de partículas de nácar que tienen un diámetro medio en volumen inferior a 500 nanómetros, preferentemente inferior a 250 nm y más preferentemente inferior a 100 nm,
- El nácar nanoestructurado se recupera a continuación.
8. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque**:
- el polvo de nácar a tratar se deposita en un bol de molienda, las bolas de molienda se depositan en el bol de molienda y el conjunto que comprende el polvo de nácar a tratar, las bolas de molienda y el bol de molienda se refrigera a una temperatura comprendida entre -30 °C y 5 °C, preferentemente entre -20 °C y -15 °C,
 - el polvo de nácar refrigerado experimenta a continuación:

- 5 a) de 5 a 15, preferentemente de 7 a 13 secuencias, y más preferentemente incluso de 8 a 11 secuencias de molienda, teniendo cada secuencia una duración de 1 a 10 minutos, preferentemente de 2 a 8 minutos y más preferentemente de 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 10 mm de diámetro, a continuación
- 5 b) de 5 a 15 secuencias de molienda, preferentemente 10 secuencias, de 1 a 10 minutos, preferentemente 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 5 mm de diámetro, a continuación
- 10 c) de 5 a 15 secuencias de molienda, preferentemente 10 secuencias, de 1 a 10 minutos, preferentemente 6 minutos, realizadas con bolas de molienda de 2 mm de diámetro, el nácar mecanoestructurado se recupera a continuación.
- 15 9. Polvo de nácar que se puede obtener con el método que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y que presenta un diámetro medio en volumen comprendido entre 0,01 y 500 nanómetros, preferentemente entre 0,01 y 250 nm y más preferentemente entre 0,01 y 100 nm.
- 20 10. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** el polvo de nácar a tratar se muele conjuntamente con al menos un material distinto del nácar.
- 25 11. Método de preparación de nácar mecanoestructurado por mecanosíntesis de polvo micrométrico de nácar de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado porque** le material se elige entre el grupo que consiste en polvo de quitosano desacetilado con más de un 90 %, quitina, algas, biopolímeros solubles e insolubles extraídos del endostraco y de la concha externa de los bivalvos mencionados anteriormente, sulfato de cobre (CuSO₄, 5H₂O), óxido de cinc, oro o plata, y sus mezclas.
- 30 12. Uso del nácar mecanoestructurado de acuerdo con la reivindicación 9 u obtenido de acuerdo con un método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11, en aplicaciones cosméticas.
- 35 13. Uso del nácar mecanoestructurado de acuerdo con la reivindicación 9 o preparado de acuerdo con el método que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11 como revestimiento de implantes óseos, dentales, y piezas de sustitución ósea.
- 40 14. Implante que comprende un núcleo de material estructural, en ocasiones de nácar, en cuya superficie el nácar se deposita como revestimiento, por pulverización, proyección, revestimiento, electrólisis o inmersión, de acuerdo con la reivindicación 9 u obtenido de acuerdo con un método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11.
- 45 15. Pieza de relleno óseo que comprende un núcleo de material estructural, en ocasiones de nácar, en cuya superficie el nácar se deposita como revestimiento, por pulverización, proyección, revestimiento, electrólisis o inmersión, de acuerdo con la reivindicación 9 u obtenido de acuerdo con un método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11.
- 50 16. Nácar mecanoestructurado de acuerdo con la reivindicación 9 u obtenido de acuerdo con un método definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 a 11, para uso médico o veterinario.

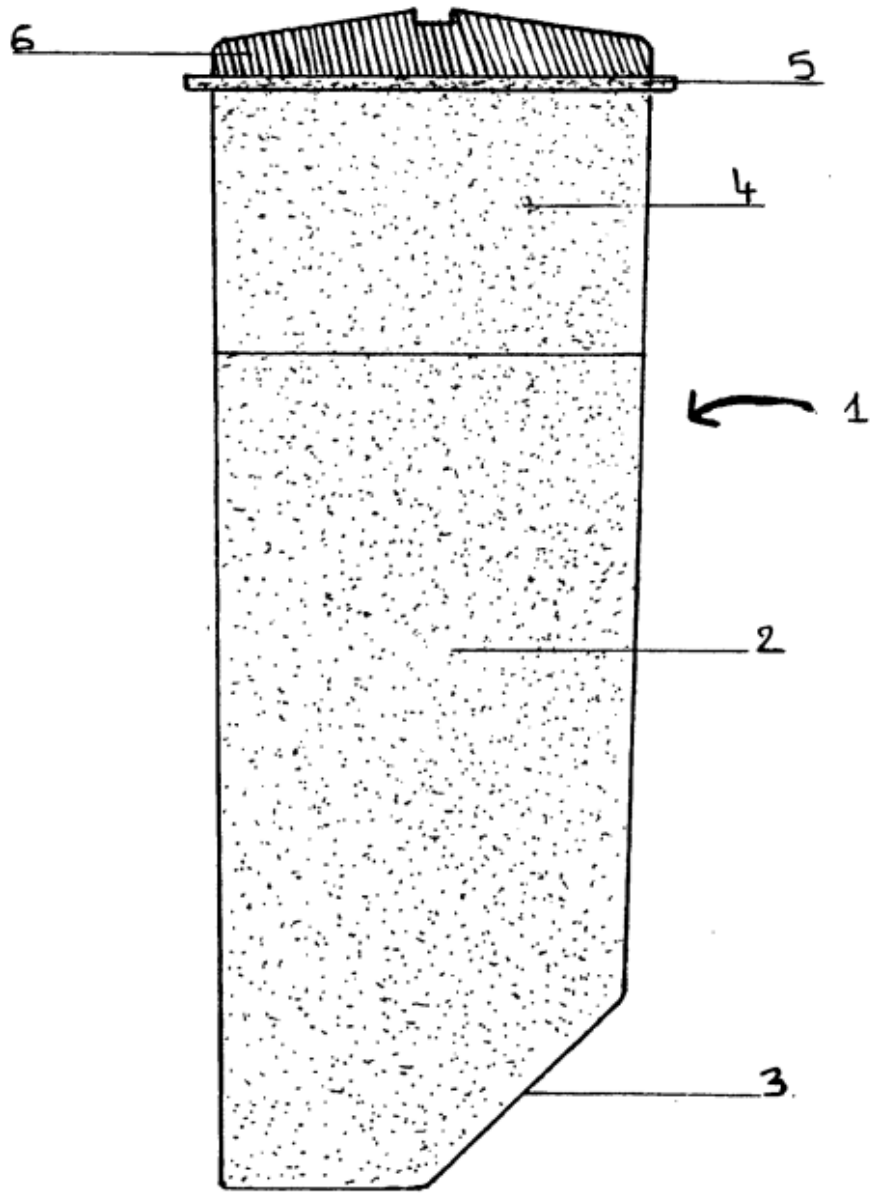


Fig. 1

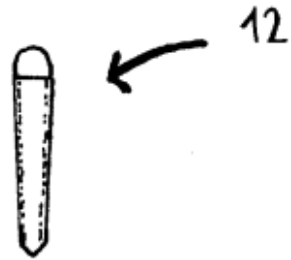


Fig. 3

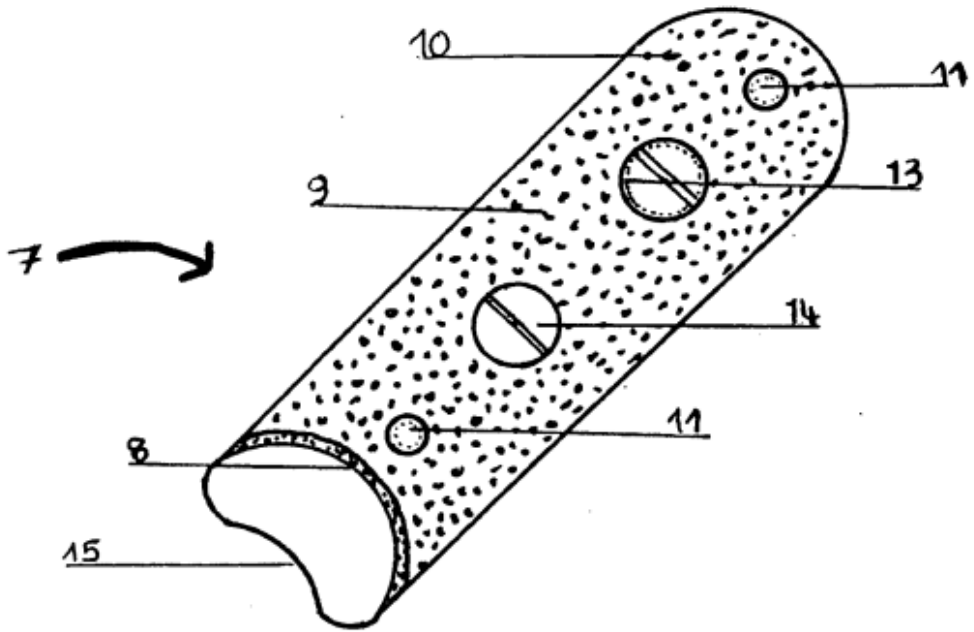


Fig. 2