

UŽITNÝ VZOR

(11) Číslo dokumentu:

34 826

(13) Druh dokumentu: **U1**

(51) Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/20 (2006.01)
A61L 27/24 (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2020-38373**
(22) Přihlášeno: **16.12.2020**
(47) Zapsáno: **02.02.2021**

(73) Majitel:
Ústav experimentální medicíny AV ČR, Praha 4,
Krč, CZ
Ústav struktury a mechaniky hornin AV ČR, Praha
8, Libeň, CZ
Primecell advanced therapy a.s., Praha 1, Staré
Město, CZ

(72) Původce:
Ing. Lucie Wolfová, Ph.D., Opava, Kateřinky, CZ
Alexandra Šenková, Větrkovice, CZ
Ing. Tomáš Suchý, Ph.D., Praha 9, Střížkov, CZ
Ing. Monika Šupová, Ph.D., Praha 4, Háje, CZ
Mgr. Ján Karkoška, Brno, Bystrc, CZ
MUDr. Serhiy Forostyak, Ph.D., Praha 8, Karlín,
CZ

(74) Zástupce:
Kania, Sedlák, Smola, s.r.o., Mendlovo náměstí
907/1a, 603 00 Brno, Staré Brno

(54) Název užitného vzoru:
**Přípravek s obsahem bioapatitu a
demineralizované kostní tkáně pro
augmentaci kostních defektů**

CZ 34826 U1

Přípravek s obsahem bioapatitu a demineralizované kostní tkáně pro augmentaci kostních defektů

5 Oblast techniky

Technické řešení se týká přípravku pro augmentaci kostních defektů obsahující bioapatit a demineralizovanou kostní mezibuněčnou hmotu.

10

Dosavadní stav techniky

Lidská kost je oporou lidského těla, ochranou řady orgánů, umožňuje pohyb, vytváří červené a bílé krvinky, krevní destičky, je zásobníkem fosforu a vápníku. Kostní tkáň je velice kvalitní kompozitní materiál, a jako jedna z mála částí lidského organismu má do určitého rozsahu jedinečné regenerační a remodelační schopnosti a v případě poškození malého rozsahu má kost schopnost vlastní úplně regenerace. Naopak v případech těžkých, rozsáhlejších defektů způsobující větší ztráty objemu kostní tkáně, jako jsou např. cystické kostní defekty, chronické zánětlivé změny a traumatické poškození kostí včetně komplikovaných kostních zlomenin, vyžadují v mnoha případech augmentaci defektu k zajištění stability opěrného systému.

V současné době se za tímto účelem využívá několik typů materiálů, od štěpů získaných z lidské kostní tkáně, po materiály připravované uměle. Každá z těchto variant má své výhody i nevýhody. Nejlepší volbu z pohledu výsledného terapeutického efektu a regenerace kostní tkáně představuje využití autologních, tj. tělu vlastních štěpů. Tyto štěpy jsou odebírány přímo z těla pacienta, nejčastěji z jeho stehenní, lýtkové, holenní nebo pánevní kosti. Výhodou těchto štěpů je jejich vysoká biologická aktivita, rychlá integrace v místě defektu a možnost odběru vaskularizovaného štěpu. Nevýhodou je omezená dostupnost těchto štěpů, např. u pacientů v dětském věku či pacientů trpících některými nemocemi. Odběr autologních štěpů představuje také zásah na zdravé končetině spojený s prodloužením rekonvalescence a nebezpečím pooperačních komplikací

Odběr těchto štěpů je u 10-50 % pacientů spojen s komplikacemi v podobě výskytu hematomu, následných chronických bolestí, přecitlivělosti, větší náchylnosti k infekcím, ke zlomeninám apod.

Z tohoto důvodu je často využívanou metodou léčby použití allogenních štěpů, které jsou získávány od dárců - ať už žijících, nebo zemřelých. Oproti autologním štěpům, je jejich značnou výhodou lepší dostupnost prostřednictvím tkáňových bank. Jejich použití je však spojené se zvýšeným rizikem odmítnutí implantátu imunitním systémem pacienta nebo možností přenosu různých patogenů a nemocí. Zpracováním allogenních štěpů umožňující jejich použití dochází také k odstranění některých látek podporujících regeneraci kostní tkáně, což snižuje jejich terapeutický efekt. Další nevýhodou autologních i allogenních štěpů, je jejich omezená možnost přizpůsobení se tvaru a velikosti defektu, vinou čehož je lze využít pouze pro omezené typy defektů.

Díky výše uvedenému, a především také díky jejich mnohem lepší dostupnosti a variabilitě, jsou jako alternativa v této oblasti využívány uměle připravené kostní náhrady.

V dnešní době se za tímto účelem využívá široká škála materiálů, od kovových a keramických, až po materiály na bázi různých syntetických nebo přírodních polymerů. Každý z těchto materiálů má své specifické výhody i omezení. (*L. Roseti a kol. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives, Materials Science and Engineering C 78 (2017) 1246–1262*)

V klinické praxi se velmi často používají tzv. bioaktivní biokeramické materiály, které se svou strukturou blíží stavbě kostní tkáně a s vhodnějšími mechanickými vlastnostmi oproti např. materiálům a přípravkům na bázi polymerů, zejména biopolymerů nebo kovů a jejich slitin a na

bázi keramiky. V porovnání s autologními či allogenními kostními štěpy jsou také výrazně lépe dostupnější. Díky své podobnosti s anorganickou složkou kostní tkáně se nejvíce využívají biokeramické materiály na bázi hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ a/nebo beta trikalciumfosfátu $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. K vylepšení jejich biologických i mechanických vlastností se kombinují s různými polymery a biopolymery, které slouží jako matrice. Pro další zlepšení biologických vlastností, se pak tyto materiály mohou dále kombinovat se specifickými růstovými faktory typickými pro kostní tkáň, nebo např. s pacientovou krevní plazmou nebo lyzátem krevních destiček. Tímto způsobem lze sice minimalizovat nevýhody spojené s jejich organizmu nepřírodným původem, ale současně se tím zvyšují nároky na jejich přípravu. (*W. Wang a kol., Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review, Bioactive Materials 2 (2017)*)

Z tohoto důvodu se v posledních letech v klinické praxi začaly využívat materiály a přípravky na bázi kostního minerálu (bioapatitu) a demineralizované kostní tkáně, které jsou získávány izolací z lidské kostní tkáně ze zemřelých i žijících dárců, například zpracováním hlavic stehenní kosti po jejich odebrání při náhradě kyčelního kloubu. Tímto dochází k částečnému uchování původních biologických vlastností kostní tkáně (*E. Gruskin a kol., Demineralized bone matrix in bone repair: History and use, Advanced Drug Delivery Reviews 64 (2012) 1063–1077*). Anorganickou složku kostní mezibuněčné hmoty představuje bioapatit, který je získáván chemickou izolací a kalcinací kostní tkáně. Oproti syntetickým apatitům se liší svým složením, protože lidské kosti neobsahují stechiometricky čistý hydroxyapatit, ale inkorporují do sebe celou řadu dalších chemických prvků a skupin, což hraje zásadní roli v kostním metabolismu. Bioapatity jsou také kalcium-deficientní, jejich poměr Ca/P je nižší než v případě syntetického hydroxyapatitu. Všechny tyto vlastnosti pak ve srovnání se syntetickými apatity, pozitivně ovlivňují jak chování buněk v přítomnosti těchto materiálů, tak i jejich rozpustnost a bioresorpci. (*M. Šupová a kol., Isolation and Preparation of Nanoscale Bioapatites from Natural Sources: A Review, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, Vol. 14, 546–563, 2014*)

Nejčastěji se oba materiály využívají ve formě prášku nebo částic v kombinaci s vhodným materiálem, který plní úlohu nosiče pro jejich lepší manipulaci a aplikaci do místa defektu.

Díky odlišným vlastnostem těchto nosičů, lze vyrábět přípravky pro kostní výplně s různou konzistencí a mechanickými vlastnostmi. Volbou polymeru se také dají ovlivňovat biologické vlastnosti přípravku, spolu s dobou jejich resorpce a stabilitou v organismu. Nejčastěji se za těmito účely využívají matrice na bázi různých typů kolagenu, želatiny, alginátu, fibrinu, kyseliny hyaluronové, karboxymetyl celulózy, popř. jejich kombinací. (*H. Zhang a kol., Demineralized Bone Matrix Carriers and their and their clinical Applications: An Overview, Orthopaedic Surgery 2019;11:725–737*)

Z výše uvedeného vyplývá, že pro dosažení co nejlepšího terapeutického efektu, by měl ideální přípravek určený pro augmentaci a léčbu kostních defektů obsahovat právě kombinaci obou těchto složek kostní tkáně – tj. jak organickou složku v podobě demineralizované kostní tkáně, tak anorganickou složku v podobě bioapatitu, v kombinaci s vhodným nosičem.

Nicméně produkty na bázi těchto materiálů určené pro augmentaci a léčbu kostních defektů dostupné na trhu, jsou ve většině případů pouze na bázi demineralizované kostní tkáně (*N. J. Shelby US 8992964 B2*), nebo na bázi bioapatitu (CZ 26214 U1), ale ne na bázi jejich vzájemné kombinace.

50 Podstata technického řešení

Výše uvedené nedostatky překonává přípravek s obsahem bioapatitu podle stávajícího technického řešení, jehož podstatou je, že 0,1 až 30 hmotn. % bioapatitu, jehož krystalchemický vzorec je $\text{Ca}_{8,9-9,4} \text{Na}_{0,26-0,39} \text{Mg}_{0,12-0,21} \text{K}_{0,0002-0,0128} \text{Fe}_{0,0018-0,0089} \text{Sr}_{0,0006-0,0018} \text{Zn}_{0,0021-0,0042} \text{Cu}_{0,00009-0,00014} (\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_{5,3-5,5} (\text{CO}_3)_{1,0-1,3} (\text{OH})_{0,43-0,62}$, 0,1 až 30 hmotn. % demineralizované kostní tkáně,

0,1 až 10 hmotn. % nosiče bioapatitu a demineralizované kostní tkáně, který je vybraný ze skupiny obsahující chitosan, kyselinu hyaluronovou, sodnou sůl kyseliny alginové, kolagen I, želatinu, karboxymethylcelulózu, glycerol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, kyselinu polymléčnou, kyselinu polyglykolovou, polymethylmetakrylát, polyethylenoxid, polypropylenoxid, a 20 až 90 hmotn. % destilované vody nebo fosfátového pufu. Hmotn. % jsou vztažena na celkovou hmotnost přípravku. Destilovaná voda může být s výhodou apyrogenní deionizovaná a/nebo demineralizovaná destilovaná voda.

Velikost částic bioapatitu obsaženého v přípravku podle technického řešení je s výhodou v rozsahu 0,01 až 1000 μm . Hodnoty velikosti krystalitů bioapatitu, stanovené podél osy c, se pohybují v rozmezí od 15 do 32 nm.

Hustota bioapatitu obsaženého v přípravku podle technického řešení je s výhodou v rozsahu 2 až 3 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

Velikost aktivního povrchu bioapatitových částic obsaženého v přípravku podle technického řešení je s výhodou v rozsahu 50 až 100 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

Koncentrace uhličitánů v bioapatitu obsaženého v přípravku podle technického řešení je s výhodou v rozsahu 5 až 10 hmotn. %. Hmotn. % jsou vztažena na celkovou hmotnost bioapatitu.

Koncentrace prvků v bioapatitu obsaženého v přípravku podle technického řešení je s výhodou v rozsahu 30 až 40 hmotn. % pro Ca, 0,5 až 1,0 hmotn. % pro Na, 0,1 až 1,0 hmotn. % pro Mg, 0,01 až 0,1 hmotn. % pro Fe, 10 až 20 hmotn. % pro P, 0,001 až 0,01 hmotn. % pro K, 50 až 200 $\mu\text{g/g}$ pro Sr, 5 až 10 $\mu\text{g/g}$ pro Cu a 100 až 300 $\mu\text{g/g}$ pro Zn. Hmotn.% jsou vztažena na celkovou hmotnost bioapatitu.

Hmotnostní poměr vápníku ku fosforu obsažených v bioapatitu je podle technického řešení s výhodou v rozsahu 2,0 až 2,5.

Velikosti částic v demineralizované kostní tkáni obsažené v přípravku podle technického řešení jsou s výhodou v rozmezí 1 až 1000 μm .

S výhodou demineralizovaná kostní tkáň obsažená v přípravku podle technického řešení zahrnuje až 90 hmotn. % kolagenu, s výhodou kolagenu I, a 0,1 až 20 hmotn. % nekolagenní složky, přičemž s výhodou nekolagenní složka zahrnuje nekolagenní proteiny vybrané ze skupiny obsahující osteokalcin, Kostní morfogenní protein (BMP), Inzulínu podobný růstový faktor (IGF) nebo Fibroblastový růstový faktor (FGF) a/nebo proteoglykany vybrané ze skupiny obsahující chondroitinsulfát, keratansulfát nebo kyselinu hyaluronovou a/nebo jejich směs. Hmotn. % jsou vztažena na celkovou hmotnost demineralizované kostní tkáně.

Nosičem bioapatitu a demineralizované kostní tkáně obsažené v přípravku podle technického řešení je s výhodou kyselina hyaluronová o hmotnostně střední molekulové hmotnosti (Mw) 5×10^4 g/mol až 25×10^5 g/mol.

Přípravek podle technického řešení je tedy na bázi organické a anorganické složky kostní tkáně, s výhodou lidské kostní tkáně, který je určen pro augmentaci a léčbu kostních defektů, a to jak v ortopedii, tak ve spondylochirurgii, případně traumatologii a stomatologii. Organická složka přípravku podle technického řešení je získávána demineralizací kostní tkáně, s výhodou lidské kostní tkáně a bioapatit, představující anorganickou složku přípravku podle technického řešení, je získáván chemickou izolací a následnou kalcinací kostní tkáně s výhodou lidské kostní tkáně.

Pro obsaženou anorganickou i organickou složku v přípravku podle technického řešení je výhodné to, že jsou získávány izolací z lidské kostní tkáně, a to kterékoliv kortikální či spongiózní části kosti nebo jakékoli jejich kombinace.

Demineralizovaná kostní tkáň obsažená v přípravku podle technického řešení představuje organickou složku kostní mezibuněčné hmoty a je získávána odstraněním anorganické části kostní tkáně (tzv. demineralizací), při zachování původních složek tvořících organickou část kostní mezibuněčné hmoty. Jedná se především o kolageny a glykosoaminoglykany přítomné v nativní tkáni, včetně růstových faktorů, podílejících se na hojení kostí.

Přípravek podle technického řešení je určený pro augmentaci a léčbu kostních defektů v humánní medicíně, kde přípravek představuje vhodnou alternativu k autologním i allogenním kostním štěpům, nebo k syntetickým biokeramickým materiálům na bázi kalcium fosfátů využívaných v této oblasti apod. Přípravek podle technického řešení může být také použit jako doplněk při aplikaci jiných umělých kostních náhrad a implantátů.

Vzhledem k přítomnosti bioaktivních složek získaných izolací z nativní lidské kostní tkáně, přípravek podle technického řešení vykazuje oproti syntetickým materiálům využívaných v této oblasti v klinické praxi vyšší osteoinduktivní i osteokonduktivní vlastnosti, a díky tomu také vyšší terapeutický efekt při hojení kostních defektů. Toto vede k efektivnější a rychlejší léčbě a regeneraci poškozené kostní tkáně.

Možné využití přípravku podle technického řešení je především v oblasti ortopedie a traumatologie při léčbě afekcí nádorům podobných kostních cyst, kostních ganglionů, fibrózní dysplazie, patologických zlomenin, posttraumatických kostních defektů (tříštivé osteoporotické zlomeniny, kompresivní zlomeniny epifýz dlouhých kostí), benigních kostních nádorů, artrodéz nebo při léčbě zlomenin obratlů apod.; ve spondylochirurgii pro výplň kostních defektů páteře nebo meziobratlových rozpěrek; nebo v oblasti dentální implantologie pro remodelaci alveolárního výběžku, při operacích Sinus lift, pro ošetření kostních defektů v okolí dentálních implantátů, výplně kostních defektů po extrakci, prevenci atrofie alveolu, pro výplně kostních defektů po nádorech a po exstirpaci cyst nebo pro ošetření kostních parodontálních defektů apod.

Příklady uskutečnění technického řešení

Příklad 1

Přípravek podle technického řešení byl vyroben za sterilních podmínek smícháním 500 mg sterilního bioapatitu v podobě prášku o velikosti částic 0,01 až 1000 μm a 500 mg sterilní demineralizované kostní hmoty v podobě prášku o velikosti částic 10 až 500 μm a obsahu kolagenu 85 hmotn. % spolu s 125 mg kyseliny hyaluronové o molekulové hmotnosti 6×10^5 g/mol rozpuštěné v 5 ml destilované vody. Konkrétně jsou nejdříve smíchány obě složky tak, aby vytvořily homogenní práškovou směs, která je za stálého míchání postupně přidávána do roztoku kyseliny hyaluronové. Směs je poté nechána 24 hodin ustát, aby došlo ke stabilizaci směsi a dosažení finálních vlastností. Následně je směs pro lepší manipulaci, a především aplikaci do místa defektu dávkována do injekčních stříkaček. Vše je realizováno za aseptických podmínek při teplotě místnosti. Výsledkem je kostní výplň určená pro augmentaci a léčbu kostní tkáně.

Příklad 2

Bioapatit použitý pro výrobu přípravku podle technického řešení byl získán tak, že byl nejprve kostní materiál v podobě hlavice femuru teplotně upraven při 100 °C v 1 hmotn. % roztoku NaCl po dobu 2 hodin, přičemž tento postup byl opakován 2x. Po odstranění makroskopických částí tkání pomocí skalpelu byl kostní materiál dále tepelně upraven v autoklávu při teplotě 150 °C, ve 2 hmotn. % roztoku NaCl a tlaku až 0,6 MPa v atmosféře dusíku. Následně byl kostní materiál ponechán pod tlakem po dobu 10 hodin tak, že zůstatkový tlak po této době byl cca 0 až 0,2 MPa. Poté byl kostní materiál rozetřen na kašovitou hmotu s následným odstraněním tuků pomocí směsi acetonu a etheru v objemovém poměru 3:2. Vlastní extrakce tuku byla prováděna v objemovém

5 poměru pevné fáze a kapaliny 1:1 a opakována 5x během 24 hodin. Odtučněná kostní hmota byla podrobena deproteinaci s použitím 4 hmotn. % roztoku NaOH. Deproteinace byla prováděna v objemovém poměru pevné fáze a kapaliny 1:1 a opakována 5x během 24 hodin. Následovala dekantace kostní hmoty pomocí demineralizované vody do neutrální reakce (pH ~ 7). Takto pročištěná kostní hmota dále podstoupila proces žihání v muflové peci při 600 °C do konstantní hmotnosti, čímž vznikl bioapatit v podobě prášku bílé až šedavé barvy. Takto připravený bioapatit byl poté namlet na velikost částic 0,01 až 1000 µm a následně sterilizován při 37 °C pomocí etylenoxidu

10 Příklad 3

15 Demineralizované kostní tkáň použitá pro výrobu přípravku podle technického řešení byla připravena tak, že nejprve byl lidský kostní materiál v podobě hlavic femuru rozmělněn na menší kousky a poté na 72 hodin vložen do lázně z 0,5N kys. chlorovodíkové HCl. V průběhu této doby byl kostní materiál opakovaně proplachován demineralizovanou vodou a byla 3x obměněna HCl lázeň za čerstvou. Po ukončení demineralizace pomocí HCl, byly vzorky znovu opakovaně propláchnuty demineralizovanou vodou. Poté byla extrahována hydrofobní tuková složka zbývající kostní hmoty roztokem chloroformu a methanolu v poměru 1:1 a poté čistým metanolem. Takto zpracovaný kostní materiál byl opět důkladně promyt pomocí apyrogenní demineralizované vody a PBS. Následoval proces zamrazení a lyofilizace. Vzniklý lyofilizát byl dále zpracován 20 několikafázovým mletím na prášek o velikosti částic 10 až 500 µm, čímž vznikla demineralizovaná kostní tkáň v práškové formě. Takto připravený prášek byl sterilizován při 37 °C pomocí etylenoxidu.

25 Příklad 4

30 Roztok kyseliny hyaluronové použitý pro výrobu přípravku podle technického řešení byla použita apyrogenní destilovaná voda, do níž bylo přimícháno 2,5 hmotn. % sterilní kyseliny hyaluronové o průměrné molekulové hmotnosti 6×10^5 g/mol.

NÁROKY NA OCHRANU

1. Přípravek s obsahem bioapatitu, **vyznačující se tím**, že obsahuje 0,1 až 30 hmotn. % bioapatitu, jehož krystalochemický vzorec je
 $\text{Ca}_{8,9-9,4} \text{Na}_{0,26-0,39} \text{Mg}_{0,12-0,21} \text{K}_{0,0002-0,0128} \text{Fe}_{0,0018-0,0089} \text{Sr}_{0,0006-0,0018} \text{Zn}_{0,0021-0,0042} \text{Cu}_{0,00009-0,00014}$
 $(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_{5,3-5,5} (\text{CO}_3)_{1,0-1,3} (\text{OH})_{0,43-0,62}$, 0,1 až 30 hmotn. % demineralizované kostní tkáň, 0,1 až 10 hmotn. % nosiče bioapatitu a demineralizované kostní tkáň, který je vybrán ze skupiny obsahující chitosan, kyselinu hyaluronovou, sodnou sůl kyseliny alginové, kolagen I, želatinu, karboxymethylcelulózu, glycerol, polyethylenglykol, polypropylenglykol, kyselinu polymléčnou, kyselinu polyglykolovou, polymethylmetakrylát, polyethylenoxid, polypropylenoxid, a 20 až 90 hmotn. % destilované vody nebo fosfátového pufru.
2. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1, **vyznačující se tím**, že velikost částic bioapatitu je v rozsahu 0,01 až 1000 μm .
3. Přípravek podle nároku 1 nebo nároku 2, **vyznačující se tím**, že hustota bioapatitu je v rozsahu 2 až 3 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.
4. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že velikost aktivního povrchu bioapatitových částic je v rozsahu 50 až 100 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.
5. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že koncentrace uhličitánů v bioapatitu je v rozsahu 5 až 10 hmotn. % .
6. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, **vyznačující se tím**, že koncentrace prvků v bioapatitu je v rozsahu 30 až 40 hmotn. % pro Ca, 0,5 až 1,0 hmotn. % pro Na, 0,1 až 1,0 hmotn. % pro Mg, 0,01 až 0,1 hmotn. % pro Fe, 10 až 20 hmotn. % pro P, 0,001 až 0,01 hmotn. % pro K, 50 až 200 $\mu\text{g/g}$ pro Sr, 5 až 10 $\mu\text{g/g}$ pro Cu a 100 až 300 $\mu\text{g/g}$ pro Zn.
7. Přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že hmotnostní poměr vápníku ku fosforu obsažených v bioapatitu je v rozsahu 2,0 až 2,5.
8. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím**, že velikosti částic v demineralizované kostní tkáni je v rozmezí 1 až 1000 μm .
9. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, **vyznačující se tím**, že demineralizovaná kostní tkáň obsahuje 1 až 90 hmotn. % kolagenu a 0,1 až 20 hmotn. % nekolagenní složky.
10. Přípravek podle nároku 9 **vyznačující se tím**, že nekolagenní složka zahrnuje nekolagenní proteiny vybrané ze skupiny obsahující osteokalcin, Kostní morfogenní protein - BMP, Inzulínu podobný růstový faktor - IGF nebo Fibroblastový růstový faktor - FGF a/nebo proteoglykany vybrané ze skupiny obsahující chondroitinsulfát, keratansulfát nebo kyselinu hyaluronovou a/nebo jejich směs.
11. Přípravek kteréhokoliv z nároků 1 až 10, **vyznačující se tím**, že nosičem bioapatitu a demineralizované kostní tkáň je s výhodou kyselina hyaluronová o hmotnostně střední molekulové hmotnosti $5 \times 10^4 \text{ g/mol}$ až $25 \times 10^5 \text{ g/mol}$.