

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5721712号  
(P5721712)

(45) 発行日 平成27年5月20日(2015.5.20)

(24) 登録日 平成27年4月3日(2015.4.3)

(51) Int.Cl.

A 6 1 L 27/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 L 27/00

P

A 6 1 L 27/00

S

A 6 1 L 27/00

Z

請求項の数 21 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2012-520727 (P2012-520727)  
 (86) (22) 出願日 平成22年7月13日 (2010.7.13)  
 (65) 公表番号 特表2012-533352 (P2012-533352A)  
 (43) 公表日 平成24年12月27日 (2012.12.27)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2010/041854  
 (87) 國際公開番号 WO2011/008777  
 (87) 國際公開日 平成23年1月20日 (2011.1.20)  
 審査請求日 平成25年7月12日 (2013.7.12)  
 (31) 優先権主張番号 12/504,489  
 (32) 優先日 平成21年7月16日 (2009.7.16)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 12/683,280  
 (32) 優先日 平成22年1月6日 (2010.1.6)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 501305844  
 ザ・キュレーターズ・オブ・ザ・ユニバ  
 シティ・オブ・ミズーリ  
 THE CURATORS OF THE  
 UNIVERSITY OF MISS  
 OUR 1  
 アメリカ合衆国 65211 ミズーリ州コロ  
 ンビア、ユニバーシティ・ホール 316  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 瞳  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100138863  
 弁理士 言上 恵一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳類の組織再生用の微量元素含有スキャフォールド

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳類に移植して、身体組織の修復、再生および／または増殖における血管成長を促進するためのスキャフォールドであつて、

前記スキャフォールドは、A) 10 ミリグラム～500 グラムの重量、および、B) 0.4 MPa を超える圧縮強さを有するスキャフォールド本体を規定する纖維、中空纖維、チューブ、リボン、中実球、中空球、粒子、結合した粒子、およびそれらの組合せからなる群から選ばれる物理的形態にされた生体適合性材料のスキャフォールド本体を含み、  
体液の取り込みのためにスキャフォールド中へ流体の流れをもたらすため前記スキャフ  
オールド本体は 15 容量%～90 容量% の多孔率を有し、

前記生体適合性材料は、40～80 重量% の B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を含み、

前記生体適合性材料は、0.05～1.0 重量% の濃度で生体適合性材料に化学的に溶解している Cu、Fe、Sr および Zn からなる群から選ばれる 1 種以上の微量元素を含むことを特徴とするスキャフォールド。

## 【請求項 2】

前記生体適合性材料が、

40～80 重量% の B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と、

L<sub>2</sub>O、N<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、および R<sub>2</sub>O からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

MgO、SrO、BaO および CaO からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土

10

20

金属酸化物と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 3】

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

1 ~ 5 0 重量% の  $Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

1 ~ 5 0 重量% の  $MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 4】

10

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

5 ~ 2 0 重量% の  $Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

5 ~ 4 0 重量% の  $MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 5】

20

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

$Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

0 . 1 ~ 2 . 5 重量% の濃度の  $Cu$  と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 6】

30

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

$Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

0 . 0 5 ~ 5 重量% の濃度の  $Fe$  と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 7】

40

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

$Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

0 . 0 5 ~ 5 重量% の濃度の  $Sr$  と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 8】

50

生体適合性組成物が、

4 0 ~ 8 0 重量% の  $B_2O_3$  と、

$Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$ 、および  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土

金属酸化物と、

0.05～5 重量%の濃度の Zn と、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 9】

哺乳類へ移植して、身体組織の修復、再生および／または増殖における血管成長を促進するためのスキヤフォールドであって、

前記スキヤフォールドは、

A) 10 ミリグラム～500 グラムの重量、および、B) 0.4 MPa を超える圧縮強さを有するスキヤフォールド本体を規定する纖維、中空纖維、チューブ、リボン、中実球、中空球、粒子、結合した粒子、およびそれらの組合せからなる群から選ばれる物理的形態にされた生体適合性材料を含むスキヤフォールド本体であって、体液の取り込みのためにスキヤフォールド中へ流体の流れをもたらすため 15 容量%～90 容量%の多孔率を有し、前記生体適合性材料は 50～80 重量%の B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を含む、スキヤフォールド本体と、

0.05～10 重量%の濃度で前記生体適合性材料に化学的に溶解している、Cu、F、Fe、Mn、Mo、Ni、Sr および Zn からなる群から選ばれる 1 種以上の微量元素と、を含むことを特徴とするスキヤフォールド。

【請求項 10】

組成物は、纖維または結合された粒子の形態であることを特徴とする請求項 9 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 11】

組成物が、0.1 重量%以下の Ca を含むことを特徴とする請求項 9 または 10 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 12】

前記生体適合性材料は、リンを含有する前記哺乳類の体液中で、骨前駆体リン酸カルシウム化合物に転化されないことを特徴とする請求項 9～11 のいずれかに記載のスキヤフォールド。

【請求項 13】

前記 1 種以上の微量元素が、Cu、Fe、Sr および Zn からなる群から選ばれることを特徴とする請求項 9～12 のいずれかに記載のスキヤフォールド。

【請求項 14】

組成物は、纖維または結合した粒子の形態であることを特徴とする請求項 13 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 15】

組成物は、纖維または結合した粒子の形態であり、前記微量元素が 0.05～5 重量% の濃度の Cu であることを特徴とする請求項 13 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 16】

前記微量元素が、0.05～5 重量% の濃度の Cu であることを特徴とする請求項 13 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 17】

前記微量元素が 0.05～5 重量% の濃度の Cu であり、組成物は纖維の形態であり、スキヤフォールドは Cu 0.5～100 E-7 モル／ガラス g／日の放出速度を有することを特徴とする請求項 13 に記載のスキヤフォールド。

【請求項 18】

生体適合性組成物が、

Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、および Rb<sub>2</sub>O からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

MgO、SrO、BaO および CaO からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

0.1～2.5 重量% の濃度の Cu と、を含むことを特徴とする請求項 13 に記載の

10

20

30

40

50

スキャフォールド。

【請求項 19】

生体適合性組成物が、

$\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{K}_2\text{O}$ 、および $\text{Rb}_2\text{O}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$\text{MgO}$ 、 $\text{SrO}$ 、 $\text{BaO}$ および $\text{CaO}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

$0.05\sim5$  重量 % の濃度の  $\text{Fe}$  と、を含むことを特徴とする請求項 13 に記載のスキャフォールド。

【請求項 20】

10

生体適合性組成物が、

$\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{K}_2\text{O}$ 、および $\text{Rb}_2\text{O}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$\text{MgO}$ 、 $\text{SrO}$ 、 $\text{BaO}$ および $\text{CaO}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

$0.05\sim5$  重量 % の濃度の  $\text{Sr}$  と、を含むことを特徴とする請求項 13 に記載のスキャフォールド。

【請求項 21】

20

生体適合性組成物が、

$\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{K}_2\text{O}$ 、および $\text{Rb}_2\text{O}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ酸化物と、

$\text{MgO}$ 、 $\text{SrO}$ 、 $\text{BaO}$ および $\text{CaO}$ からなる群から選ばれる 1 種以上のアルカリ土金属酸化物と、

$0.05\sim5$  重量 % の濃度の  $\text{Zn}$  と、を含むことを特徴とする請求項 13 に記載のスキャフォールド。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、組織の修復、再生および増殖を促進するための、哺乳類の表面および表面下への移植用の生体適合性組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

ケイ酸塩系のガラスは、材料と生きている骨前駆細胞との間の支持環境を育成することによって骨の結合、成長または発生をサポートするための、移植可能な組成物の基礎として用いられてきた。成功した生体活性ガラスは、必要とされる支持環境を育成するためにカルシウムおよびシリカを含んでいる、ということが広く認識されている。これらの組成物の特定のものは、のちに骨が材料に結合するのを促進するリン酸カルシウム層を育成することができる表面を有するので、生理活性であると考えられている。例えば、米国特許第 5,204,106 号は、 $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2$  からなる 45S5 ガラスと称される組成物を開示する。

40

【0003】

Day らの米国特許第 6,709,744 号には、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{CaO}$ 、 $\text{P}_2\text{O}_5$  および  $\text{B}_2\text{O}_3$  を含有するホウ酸塩系のガラスまたはセラミック材料を含んでいる移植用の生体適合性材料が記載されている。具体例は、約 22.9 重量 % の  $\text{Na}_2\text{O}$ 、約 22.9 重量 % の  $\text{CaO}$ 、約 5.6 重量 % の  $\text{P}_2\text{O}_5$ 、および約 48.6 重量 % の  $\text{B}_2\text{O}_3$  を含むガラスである。これらの材料は、生体内 (in vivo) または移植前にリンを含む流体にさらされた場合に、ヒドロキシアパタイトの形成を促進するために、高濃度の  $\text{CaO}$  を含む。これらの材料は、例えば、ホストへ放出するためのガラス製キャピラリーチューブ内に緩やかに詰められた緩い (ルーズな) 粒子の形態にされている。Liang ら、Bioactive Borate Glass Scaffold for Bone Tissue Engineering, J. Non-Crystalline Solids 354 (2008),

50

p. 1690-96 ; およびYaoら、In-Vitro Bioactive Characteristics of Borate-Based Glasses with Controllable Degradation Behavior, J. Am. Cer. Soc. 90 (2007), p. 303-306 にも、ヒドロキシアパタイトを形成するために高濃度のCaOを含んで処方(formulated)されたホウ酸塩系のガラスが開示されている。例えば、Yaoらにより記載されている、0B、1B、2Bおよび3Bガラスは、0重量%、17.7重量%、35.4重量%および53重量%のホウ酸塩を含んでいる。

【0004】

哺乳類の組織急速な修復を促進し、そして特に血管分布を強化するための生体適合性材料に対しては、引き続き需要がある。

【発明の概要】

10

【0005】

従って、簡潔に述べると、本発明は、身体組織の修復、再生および/または増殖における血管の成長を促進するために、哺乳類に移植されるスキャフォールド(scaffold:足場)を対象としており、ここでスキャフォールドは、繊維、中空繊維、チューブ、リボン、中実球、中空球、粒子、結合した粒子、およびそれらの組合せからなる群から選ばれる物理的形態にされた生体適合性材料のスキャフォールド本体を含み、前記生体適合性材料は、約40～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を含み、前記生体適合性材料は、約0.05～10重量%の濃度で生体適合性材料に化学的に溶解している(chemically dissolved)Cu、Fe、SrおよびZnからなる群から選ばれる1種以上の微量元素を含む。

【0006】

20

別の態様では、本発明は、身体組織の修復、再生および/または増殖における血管の成長を促進するために、哺乳類に移植されるスキャフォールドを対象としており、ここでスキャフォールドは、繊維、中空繊維、チューブ、リボン、中実球、中空球、粒子、結合した粒子、およびそれらの組合せからなる群から選ばれる物理的形態にされた生体適合性材料のスキャフォールド本体を有しており、ここで前記生体適合性材料は、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>およびそれらの組合せからなる群から選ばれるガラス形成剤を含み、前記生体適合性材料は哺乳類の体液中で生分解性である、スキャフォールド本体と、約0.05～10重量%の濃度で生体適合性材料に化学的に溶解しているCu、Fe、Fe、Mn、Mo、Ni、SrおよびZnからなる群から選ばれる1種以上の微量元素と、を含み、前記ガラス形成剤は、生体適合性材料重量の(相対)標準偏差25%、母集団サイズ10でラット試験によって求めたときに、9～11週間の年齢で、体重200～300gのFisher 344ラットに皮下移植して6週以内に、生体適合性材料の少なくとも約20重量%が生分解するように、生分解性を付与すべくバランスされた濃度(concentration balanced)を有している。

30

【0007】

別の実施形態では、本発明は、哺乳類の身体組織の修復、再生および/または増殖における血管の成長を促進する方法を対象しており、該方法は、これらのスキャフォールドの移植を含む。

【0008】

40

他の目的および本発明の特徴は、一部は明らかであり、一部は以下に指摘される。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、実施例に係るスキャフォールドの一連の写真である。

【図2】図2は、図1のスキャフォールドの移植後の一連の写真である。

【図3】図3は、図1のスキャフォールドの移植後の一連の写真である。

【図4】図4は、図1のスキャフォールドの移植後の一連の写真である。

【図5】図5は、移植し、除去し、薄片にし、そして組織染色(H&E)した後のスキャフォールドの写真である。

【図6】図6は、移植し、除去し、薄片にし、そして組織染色(H&E)した後のスキャフォールドの写真である。

50

【図7】図7は、移植し、除去し、切片にし、そして組織染色(H & E)した後のスキャフォールドの写真である。

【図8】図8は、本発明の生体適合性材料中のCuO含量の関数として血管形成を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

<好適な実施形態の説明>

本発明によれば、B、Cu、F、Fe、Mn、Mo、Si、Srおよび/またはZnなどの微量元素が、哺乳類の表面および表面下に移植できる生体適合性組成物のスキャフォールドに取り込まれる。スキャフォールド組成物は、哺乳類によって生物学的に使用されるイオンを提供する。これらの元素は、血管形成に有用になりうる内皮細胞遊走の効果などの有用な効果を有し、そして組織再生にとって重要である。このようにして、これらの微量元素は血管形成を促進しており、それは、例えば創傷治癒などの組織の成長を促進する重要な機能である。このことは、骨誘導性(osteoconductivity)の促進と区別され、それは骨の成長を促進するためにサイトに骨成長因子を提供することである。血管分布を増加すること、即ち血管成長を含む血管形成は、骨誘導性とは異なる。

【0011】

本発明のスキャフォールドは、纖維、中空纖維、チューブ、リボン、中実球、中空球、粒子、結合した粒子およびそれらの組合せの1つ以上の形態の生体適合性材料を含むスキャフォールド本体を含んでいる。多くのより好ましい実施形態において、その形態は、ほぐれた(遊離した: loose)または接合した纖維、または結合した粒子である。一般的に言って、スキャフォールドは、少なくとも約10ミリグラム、例えば約10ミリグラム~約500グラム、例えば約20ミリグラム~約2500ミリグラムの重量を有する。生体適合性材料は、ホウ酸塩系、リン酸塩系および/またはケイ酸塩系であって、ガラス、結晶質またはガラスと結晶質との組合せである。

【0012】

いくつかの実施形態における生体適合性材料の纖維、球体または他の形状の構成要素は、結合されていない(nonbonded)構成要素のほぐれたアセンブリである。代わりに、それらは、スキャフォールド本体を規定し且つ0.4 MPaを超えるスキャフォールド本体の圧縮強さを提供するために、典型的には加熱によって、相互に結合されている。所望の圧縮強さは、構成要素が決して流動しないように、および、個々の本体要素に分解せずにスキャフォールド本体を取り扱うことができるよう、選ばれる。

所望の圧縮強さはまた、耐力本体部(load-bearing body part)または非耐力部(non-load-bearing part)の修復のためであろうとなからうと、衝撃または著しい動きにさらされるもののため、移植後に全体を保持するのに必要な強度を提供するように選ばれる。いくつかの好ましい実施形態では、スキャフォールド本体の圧縮強さは少なくとも約5 MPaであり、さらに、より大きな剛性が必要とされる他の実施形態では、圧縮強さは少なくとも約20 MPa、例えば約20~約200 MPaである。

【0013】

スキャフォールドの初期の表面積は、スキャフォールドのモフォロジー(形態)---例えば、それが全て纖維かどうか、纖維の寸法、それが粒子かどうか、粒径など---に応じて幅広く変動する。さらに、表面積は、生分解の間に変化する。一般的に言って、纖維モフォロジーで以下の実施例1の寸法のスキャフォールドは、一般に、約50~約1000 cm<sup>-1</sup>、例えば約50~約500 cm<sup>-1</sup>の(表面積)/(バルクスキャフォールド体積)を有する。実施例1のスキャフォールドは、円筒形で直径7 mmおよび高さ2 mmの寸法に基づいて、134 cm<sup>-1</sup>の(表面積)/(単位バルク体積)を有する。開始時のガラス纖維の表面積は10.27 cm<sup>2</sup>であり、シリンダーのバルク体積は7.7 × 10<sup>-2</sup> cm<sup>3</sup>であった。

【0014】

1種以上の選ばれた微量元素は、少なくとも約0.05重量%、または少なくとも約0

10

20

30

40

50

. 1 重量 % の濃度で移植可能な材料に取り込まれる。大部分の場合、濃度は、(1元素あたり) 10 重量 % 未満、または 5 重量 % 未満、例えば約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % である。移植可能な生体適合性材料がホウ酸塩系またはリン酸塩系である場合には、微量元素濃度は 5 重量 % 未満であり、生体適合性材料がケイ酸塩系である場合には、濃度は 10 重量 % 以下にしてもよい。微量元素は、B、Cu、F、Fe、Mn、Mo、Ni、Si、Sr および Zn からなる群から選ばれる。特定の好ましい実施形態では、微量元素は、Cu、F、Fe、Mn、Mo、Sr および Zn からなる群から選ばれる 1 種以上の元素である。特定の用途のための特に好適ないくつかの実施形態では、微量元素は、Cu、Fe、Sr および Zn からなる群から選ばれる 1 種以上の元素である。これらの微量元素のうちの 1 つ以上を、単一の組成に使用することができる。微量元素としてのケイ素は、ホウ酸塩系およびリン酸塩系のガラスに適用できるが、ケイ酸塩系のガラスには適用できない。微量元素としてのホウ素は、ケイ酸塩系およびリン酸塩系のガラスに適用できるが、ホウ酸塩系のガラスには適用できない。従って、Cu、F、Fe、Mn、Mo、Sr および Zn の群は、より一般的な適用性を有する。また、これらの元素の特定のものはより大量に存在することもできるが、その点で本発明の微量元素として使用されるものではない。例えば、0.4 重量 % の Cu および 15 重量 % の Sr を含む生体適合性ガラス材料から形成されたスキャフォールドは、本発明における微量元素として Cu を含んでおり、そして、Sr も含んでいるが本発明における微量元素としてではない。そのような材料は、その適切ではない Sr 含量にかかわらず、その材料の Cu 含量によって、約 0.05 ~ 1.0 重量 % の濃度の Cu、F、Fe、Mn、Mo、Ni、Sr および Zn の群からの微量元素についての本発明の要件を実際に満足するであろう。

#### 【0015】

Cu が所望される場合、ガラスまたは結晶質の生体適合性材料に対する Cu 源は、例えば、CuO もしくは Cu<sub>2</sub>O などの酸化銅、または硝酸銅もしくは硫酸銅など他の銅化合物であってもよい。1つの実施形態において、Cu は約 0.05 ~ 約 5 重量 % (約 0.06 ~ 6 重量 % の CuO、約 0.055 ~ 5.5 重量 % の Cu<sub>2</sub>O)、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % (約 0.12 ~ 3 重量 % の CuO、約 0.11 ~ 3 重量 % の Cu<sub>2</sub>O) の濃度でガラスに取り込まれる。約 1.2 重量 % ~ 約 2.4 重量 % の CuO でもたらされるような、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の Cu を使用する好ましい実施形態がある。

#### 【0016】

Sr が所望される場合、ガラスまたは結晶質の生体適合性材料に対する Sr 源は、例えば、SrO などの酸化物、または SrCO<sub>3</sub> などの他の Sr 化合物であってもよい。1つの実施形態において、Sr は約 0.05 ~ 約 5 重量 % (約 0.06 ~ 5.90 重量 % の SrO)、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % (約 0.12 ~ 2.95 重量 % の SrO) の濃度でガラスに取り込まれる。約 1.18 重量 % ~ 約 2.36 重量 % の SrO でもたらされるような、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の Sr を使用する好ましい実施形態がある。

#### 【0017】

Zn が所望される場合、ガラスまたは結晶質の生体適合性材料に対する Zn 源は、例えば、ZnO などの酸化物、または Zn<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2-x</sub>H<sub>2</sub>O などの他の Zn 化合物であってもよい。1つの実施形態において、Zn は、約 0.05 ~ 約 5 重量 % (約 0.06 ~ 6.0 重量 % の ZnO)、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % (約 0.12 ~ 3.0 重量 % の ZnO) の濃度でガラスに取り込まれる。約 1.20 重量 % ~ 約 2.40 重量 % の ZnO でもたらされるような、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の Zn を使用する好ましい実施形態がある。

#### 【0018】

Fe が所望される場合、ガラスまたは結晶質の生体適合性材料への Fe 源は、例えば、FeO、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> などの酸化物、または FeSO<sub>4</sub> - 7H<sub>2</sub>O などの Fe 化合物であってよい。1つの実施形態において、Fe は、約 0.05 ~ 約 5 重量 % (約 0.06 ~ 6.45 重量 % の FeO)、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % (約 0.13 ~ 3.23 重量 % の FeO) の濃度でガラスに取り込まれる。約 1.29 重量 % ~ 約 2.58

10

20

30

40

50

重量%のFeOでもたらされるような、約1重量%～約2重量%のFeを使用する好ましい実施形態がある。

【0019】

微量元素および生体適合性組成物は注意深く選択され、生体適合性組成物が哺乳類ホスト中で生分解する際に、スキャフォールドの中を通る血液または他の体液の流れに基づいて、微量元素の特に持続放出をもたらすように処方される。微量元素は、生体適合性組成物の不可欠な構成要素であって、材料の中に化学的に溶解される。このことは、例えば、ガラス上へのコーティングの形態にすること、または移植可能な水不溶性化合物に吸着させるなどの材料に単に吸着させることとは、明確な対照をなしている。微量元素はガラス材料に化学的に溶解されているので、ガラスが生分解すると、ガラスが生分解するのと同じ期間にわたってホストの哺乳類の中に徐々に放出される。対照的に、コーティングまたは吸着された材料はより急速に放出され、ガラス材料全体の組成を制御することではその放出を制御することはできない。1つの実施形態において、微量元素は、通常、生体適合性組成物中にマクロ的に均一に存在して、組成物の分解期間の全体にわたる放出を容易にしている。移植の領域内でホストに対して利益を促進することについては、血液または他の流体がスキャフォールドの中を流れ、スキャフォールドがホスト哺乳類中で生分解すると、その微量元素が放出されて時間とともにその有利な血管形成効果を提供する。よって、例えば、ホウ酸塩系、リン酸塩系、またはケイ酸塩系の組成物が生分解すると、微量元素が放出されて血管形成を促進する。

【0020】

本発明の特定の実施例において、ガラス形成剤は、所望の生分解性を付与するようバランスされた濃度を有している。例えば、下記の実施例1のB3-Cu1組成物では、それらガラス形成剤自身、および材料中の他の成分Na<sub>2</sub>O、CaOおよびK<sub>2</sub>Oに対して、ガラス形成剤のホウ酸塩、ケイ酸塩およびリン酸塩の濃度は、それぞれ52.95重量%、0重量%および4.0重量%にバランスされている。この点に関してバランスを取ることは、（例えば、表3に示すような、ホウ酸塩および他の成分を含むがリン酸塩またはケイ酸塩を含まないそれらのガラスのように）1つのガラス形成剤を他の成分と濃度のバランスを取ることを含む。

【0021】

スキャフォールドの多くの好ましい実施形態において、ガラス形成剤の濃度は、その哺乳類ホストに移植して6週間以内に生体適合性材料の少なくとも約20重量%が生分解するように、バランスされている。例えば、ガラス形成剤の濃度は、9～11週間の年齢で、体重200～300gのFisher 344ラットに移植して6週間以内に、生体適合性材料の少なくとも約20重量%が生分解するように、バランスされている。この測定によれば、テストは、生体適合性材料重量の（相対）標準偏差25%、母集団サイズ10によりラットで行われる。換言すれば、これらのスキャフォールド10個をラットの皮下サイトに移植すると、平均してスキャフォールドの材料の少なくとも20重量%は、6週間以内に生分解しており、少なくとも68%のラットにおいて、スキャフォールドの少なくとも15重量%が生分解し、少なくとも90%のラットにおいて、スキャフォールドの少なくとも10重量%が分解する。これおよび以下の基準のための移植は、後述する実施例1に記載された手順による。大部分の場合の生分解は、スキャフォールドの重量減少としてそれ自身で明らかに示されるか、あるいはホストへの微量元素の放出をもたらす組成の変化を含むスキャフォールド材料の他の反応としても示すことができる。

【0022】

同様に、別の態様では、ガラス形成剤の濃度は、その哺乳類ホストに移植して6週間以内に、スキャフォールド中の微量元素濃度の少なくとも約20重量%がスキャフォールドからホストに放出されるように、バランスされている。例えば、ガラス形成剤の濃度は、9～11週間の年齢で、体重200～300gのFisher 344ラットに移植して6週間以内に、スキャフォールド中の微量元素濃度の少なくとも約20重量%がスキャフォールドからホストに放出されるように、バランスされている。この測定によれば、テスト

10

20

30

40

50

は、生体適合性材料重量の(相対)標準偏差25%、母集団サイズ10によりラットで行われる。換言すれば、これらのスキャフォールド10個をラットの皮下サイトに移植すると、平均してスキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも20重量%は、6週間以内に生分解しており、少なくとも68%のラットにおいて、スキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも15重量%が放出され、少なくとも90%のラットにおいて、スキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも10重量%が放出される。

【0023】

一方、スキャフォールドは、ホスト内あまり急速には生分解しないので、血管形成を適切に促進するのに十分に長い期間にわたって微量元素の提供することができない。例えば、スキャフォールド材料の少なくとも50重量%は、少なくとも2週間は残存しており、2週間以内に生分解することはない。すなわち、ガラス形成剤の濃度は、9~11週間の年齢で、体重200~300gのFisher 344ラットに移植して少なくとも2週間は生体適合性材料の少なくとも約50重量%が残存するように、バランスされている。この測定によれば、テストは、生体適合性材料重量の(相対)標準偏差25%、母集団サイズ10によりラットで行われる。換言すれば、これらのスキャフォールド10個をラットの皮下サイトに移植すると、平均してスキャフォールドの材料の少なくとも50重量%は、2週間以内に生分解せず、少なくとも68%のラットにおいて、スキャフォールドの少なくとも37.5重量%は2週間以内に生分解せず、少なくとも90%のラットにおいて、スキャフォールドの少なくとも25重量%は2週間以内に生分解しない。

【0024】

さらに、これらの実施形態では、スキャフォールド微量元素濃度の少なくとも50重量%は少なくとも2週間残存する。すなわち、ガラス形成剤の濃度は、9~11週間の年齢で、体重200~300gのFisher 344ラットに移植して少なくとも2週間は微量元素の少なくとも約50重量%が残存するように、バランスされている。この測定によれば、テストは、生体適合性材料重量の(相対)標準偏差25%、母集団サイズ10によりラットで行われる。換言すれば、これらのスキャフォールド10個をラットの皮下サイトに移植すると、平均してスキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも50重量%は、少なくとも2週間は残存し、少なくとも68%のラットにおいて、スキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも37.5重量%は少なくとも2週間以内は残存し、少なくとも90%のラットにおいて、スキャフォールドの微量元素濃度の少なくとも25重量%は少なくとも2週間以内に生分解しない。

【0025】

本発明の1つの実施形態において、生体適合性組成物は、哺乳類ホスト内において、微量元素を特定の放出速度(／ガラス1グラム、／1日)で放出する。放出速度は、ホスト内に放出されるべき微量元素の所望量を規定し、そして、その速度を達成するための生体適合性組成物または組成物の組合せを選択することによって、実際に「合わせる("dialed in)」ことができる。上述のように、ガラス形成剤は、所望の生分解性を付与するよう、濃度がバランスされている。関連する態様において、表面積がより大きくなると反応性が向上し、従って放出速度が向上するため、単位容積あたりの表面積を制御して、放出速度を制御することができる。ガラス材料の生分解速度は、ホストによって、ガラスによって、微量元素によって異なること、およびその他の多くの要因に依存することを当業者は理解するであろう。例えば、より速い平均心拍数を有するより身体機能の活発なホストは、生分解を促進し、従って微量元素は速い速度で放出されるだろう。1つの実施形態において、組成物は、微量元素約0.5~約100E-7モル／ガラスg／日(ガラス1g当たり、1日当たりの微量元素が約0.5~約100E-7モル)の微量元素(Cu)放出速度、例えば、微量元素約1~約25E-7モル／ガラスg／日、例えば、微量元素約1~約20E-7モル／ガラスg／日、または微量元素約3~約12E-7モル／ガラスg／日の微量元素(Cu)放出速度を有する。

【0026】

本発明における微量元素放出についての別の見方として、特定の用途についての1つの

10

20

30

40

50

実施形態では、放出速度は約 0.1 ~ 約 60 マイクロモル濃度(molar)であり、言い換えれば、組成物を通過する流れ 1 リットルあたり、約 0.1 ~ 約 60 マイクロモルの微量元素が放出される。他の実施形態において、組成物は、約 0.5 ~ 約 30 マイクロモル濃度、例えば、約 3 ~ 約 12 マイクロモル濃度の放出速度を提供するように処方される。例えば、微量元素が Cu であり、組成物がホウ酸塩系またはケイ酸塩系のスキャフォールドである 1 つの実施形態では、スキャフォールド組成物は、血流がそこを通過中に、約 0.1 ~ 60 マイクロモル濃度、例えば約 0.5 ~ 30 マイクロモル濃度、または約 3 ~ 12 マイクロモル濃度の Cu 放出速度が得られるように調製される。

## 【0027】

上述のように、本発明のスキャフォールドの生体適合性材料は、生理液中で生分解する。しかしながら、水溶液中で比較的速く(例えば、3週間以下の期間で)溶解する「水溶性」として特徴付けられる物品と比較すると、本発明の生体適合性材料は水溶性ではない、すなわち、それらは急速な水溶性に耐性を有する。例えば、移植可能なスキャフォールドとして用いられる実使用での寸法および表面積を有するものから形成されたスキャフォールドは、リン酸塩水溶液、または混和性の溶媒(例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、エーテル等)を含む水溶液中で 37 ℃ にて数週間(例えば、6 週間)以下では、完全に溶解することはない。従来技術において理解されているように、「水溶性」の材料は比較的急速な溶解性を有する傾向があり、「水不溶性(water insoluble)」の材料は、水にまったく溶解しないか、または、かろうじてごくわずかに溶解可能であるかのいずれかである。一般的に言って、スキャフォールド材料は、この特徴付けにおいては水不溶性でも水溶性でもなく、むしろ中間的水溶性(intermediate water solubility)を有する。

## 【0028】

材料は、そのホストの生きた組織に対して、有毒でも、あるいは有害でもないという点で、生体適合性である。本発明の(Ca を含まない、Ca フリーの)好ましい組成物のいくつかは、ヒドロキシアパタイトが生じないという点で生理活性でもない。すなわち、それらは生理活性が欠如しており、ここで、生理活性とは、リンを含む哺乳類の体液中において、リン酸カルシウム層の成長を促進し、または、のちに骨が材料に結合するのを促進する骨前駆体リン酸カルシウム化合物に転化する「材料の能力(material capacity)」のことである。

## 【0029】

1 つの実施形態において、微量元素を包含する生体適合性材料は、ホウ酸系のガラス材料であって、概ね

B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	40 ~ 80	
Na <sub>2</sub> O	0 ~ 25	
Li <sub>2</sub> O	0 ~ 25	
K <sub>2</sub> O	0 ~ 25	
Rb <sub>2</sub> O	0 ~ 25	
CaO	0 ~ 40	
MgO	0 ~ 25	
SrO	0 ~ 40	
BaO	0 ~ 50	
Li <sub>2</sub> O + Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O + Rb <sub>2</sub> O	累積で 0 ~ 50	
MgO + SrO + BaO + CaO	累積で 0 ~ 50	
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0 ~ 10	
SiO <sub>2</sub>	0 ~ 18	
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0 ~ 3	
F	0 ~ 4	
遷移金属元素	累積で 0 ~ 10	

を含み、特記しない限り、記載された全てのパーセンテージは重量基準である。これらの

10

20

30

40

50

実施形態で特定のものにおける  $K_2O$  および  $MgO$  の濃度は、それぞれ約 1 ~ 約 2.5 重量 % である。大部分の実施形態において、 $Li_2O$ 、 $Na_2O$ 、 $K_2O$  および  $Rb_2O$  の 1 種以上は、累積濃度(cumulative concentration)で約 1 ~ 約 5.0 重量 %、例えば約 5 ~ 約 2.0 重量 % 存在し、そして、 $MgO$ 、 $SrO$ 、 $BaO$  および  $CaO$  の 1 種以上は累積濃度で約 1 ~ 約 5.0 重量 %、例えば約 5 ~ 約 4.0 重量 % 存在する。 $Cu$  が微量元素である場合、この組成は、さらに、0.05 ~ 5 重量 % または 0.01 ~ 2.5 重量 % の  $Cu$  を、 $CuO$ 、 $Cu_2O$  または他の  $Cu$  化合物として含む。遷移金属元素は、d-バンドが、1 原子あたりの最大電子数の 10 電子より少ない数の電子を含む元素であって、中でも  $Co$  および  $Ni$  を含んでいる。実際のところ、本発明で使用された特定の微量元素、例えば  $Zn$  および  $Fe$  は、遷移金属である。そこで、これらの微量元素の微量元素濃度が、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % などの特定の範囲にあると記載された処方においては、当然のことながら、遷移元素が微量元素に含まれ得るという事項とは関係なく微量元素濃度はその範囲内にあり、例えば  $Zn$  および  $Fe$  が 2.5 重量 % を越える量で存在する場合には、それらは微量元素ではない。

## 【0030】

本発明のいくつかの典型的なガラス材料は、以下の通りである。

## 【0031】

## 【表1】

表1：微量元素を含有するホウ酸塩生体適合性ガラス（重量%）

ガラス	$B_2O_3$	$Na_2O$	$CaO$	$K_2O$	$MgO$	$P_2O_5$	$CuO$	$SrO$	$ZnO$	$Fe_2O_3$
1	52.95	5.99	19.98	11.99	5.00	4.00	0.10			
2	52.89	5.99	19.96	11.98	4.99	3.99	0.20			
3	52.79	5.98	19.92	11.95	4.98	3.98	0.40			
4	52.47	5.94	19.80	11.88	4.95	3.96	1.00			
5	51.94	5.88	19.60	11.76	4.90	3.92	2.00			
6	51.73	5.86	19.52	11.71	4.88	3.90	0.40	2.00		
7	51.20	5.80	19.32	11.59	4.83	3.86	0.40	2.00	1.00	
8	50.88	5.76	19.20	11.52	4.80	3.84	0.40	2.00	1.00	0.40

10

20

## 【0032】

大部分の実施形態において、生体適合性材料は、これらの組成に関する要件または本明細書に記載されたその他のより狭い記載事項を満足する要素のみから、または本質的に当該要素から形成されている。しかしながら一般的に言って、いくつかの実施形態には、これらの記載事項を満足しない他の材料をスキヤフオールドに取り込んでもよい。

## 【0033】

この記載事項の範囲内にある追加のホウ酸塩材料（そこには、 $Cu$  または他の記載した微量元素を本発明に従って取り込んでいてもよい）は、1 種以上の他の微量元素が  $Cu$  に加えて同様の濃度で、または  $Cu$  の代わりに含まれ得るということに留意しながら、以下のものを重量 % で含んでいる。

## 【0034】

30

40

## 【表2】

表2：追加のホウ酸塩ガラスの組成（重量%）

	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> O	CaO	BaO	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO
A	52.5	6.0	12.0		20.0		5.0	4.0	0.5
B	70.3			10.3	19.3				0.1
C	63.7	19.0			17.2				0.1
D	49.0	14.6				36.0			0.4
E	78.4			11.5	10.0				0.1
F	69.9			10.0	10.0	10.0			0.1
G	78.6			11.3			10.0		0.1
H	78.6			11.3		10.0			0.1
I	75.9			11.0		13.0			0.1
J	58.6			8.0		33.0			0.4

## 【0035】

当然のことながら、Cuに加えて、および／またはSr、Zn、Fe、Mn、F、Si、Niおよび／またはMoに加えて、ホウ酸塩系の生体適合性材料は、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>または50～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、場合によっては本明細書に記載されたより狭い範囲B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を、1～25重量%のNa<sub>2</sub>O、1～25%のK<sub>2</sub>O、1～40重量%のCaO、1～25重量%のMgO、および1～10重量%のP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>と組み合わせて含んでいる。または、要素材料は、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、1～25重量%のLi<sub>2</sub>Oおよび1～40重量%のCaOを含むことができる。または、それらは、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、1～25重量%のNa<sub>2</sub>Oおよび1～40重量%のCaOを含むことができる。または、それらは、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、1～25重量%のNa<sub>2</sub>Oおよび1～40重量%のBaOを含むことができる。または、それらは、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、1～25重量%のLi<sub>2</sub>Oおよび1～25重量%のMgOを含むことができる。または、それらは、40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、1～25重量%のLi<sub>2</sub>Oおよび1～40重量%のBaOを含むことができる。上記および下記では、生体適合性材料は種々の酸化物を重量%で含むと記載しているが、当業者であれば、最終的なガラスまたはガラス／結晶の組成物中で、酸化物化合物が解離していること、そして特定の酸化物（例えばB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、SiO<sub>2</sub>、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>など）が単独で同定可能はなく必ずしも単独で存在するわけではないことを理解する。それにもかかわらず、最終組成物を、個々の酸化物を所定の%（割合）で含む、と称することは技術分野における慣習であり、従って本明細書でもそのようにする。よって、この観点から、本願明細書の組成物は等価ベース(equivalent basis)である。

## 【0036】

特定の好適なバージョンにおいて微量元素を含んでいる本発明の生体適合性材料は、約40～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、例えば約50～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を含むので、ホウ酸塩系(borate-based)である。ホウ酸塩材料は、生物学的使用においていくつかの重要な利点、例えば、調製が容易であること、比較的低い温度にて結晶化せずにガラスの粒子、微小球体または纖維にできること、そして、特に、生体適合性などの利点を有する。本願明細書に開示したホウ酸塩材料は、ケイ酸塩ガラスに比べて、著しく速い反応速度、低い溶融温度、結晶化に対する耐性を有し、そして、シリカが存在しない特定の場合には、体内でゆっくりと分解する。本明細書の多くの他の好ましい実施形態のうち特定の実施形態は約18重量%までのSiO<sub>2</sub>を使用するが、スキャフォールドは、0.1重量%未満でケイ酸塩を含むまたはケイ酸塩をまったく含まない「ケイ酸塩フリー」である。ホウ酸塩ガラスは生体内（in vivo）で反応すると中空糸を形成するが、ケイ酸塩ガラスは形成しない。そしてそれらの中空糸は生体内での血管形成を容易にする。また、本願明細書に記載のホウ酸塩材料は、体液と反応したときに生体内（in vivo）でホウ素を放出する。

## 【0037】

特定の用途において特定の優先度(specific preference)を有する1つの実施形態が存在し、そこではスキャフォールド本体の要素の材料中にあるCa(元素として、CaO中に、または他の化合物として)の濃度は、約5重量%未満に制御される。特定の好ましい実施形態では、Ca濃度は約0.5重量%未満(例えば0.2重量%未満、さらには0.1重量%未満)に厳密に制御される。この実施形態においてCa濃度を厳密に制御する利点は、生理的リン含有流体にさらされたときに、リン酸カルシウム化合物、アパタイト型化合物および関連するアモルファスリン酸カルシウム(ACP)が形成されるのを回避できることである。そのようなアパタイト化合物は、ヒドロキシアパタイトCa<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>(OH)、フルオロアパタイトCa<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>F、アモルファスリン酸カルシウム(ACP)、および他のカルシウム含有化合物を含む。従って、特定の用途では、Ca-アパタイト化合物は、例えば類似のSr化合物またはBa化合物に比べて比較的低い放射線不透過性を有するので、Ca-アパタイト化合物の形成を回避することが有利である。特定の状況では、より急速に、あるいはよりゆっくりと分解する化合物を形成するために、Ca-アパタイト化合物を回避することが有利である。また、粘度、溶融温度および/または結晶化傾向などの溶融特性(melt characteristics)を制御するためにCaを回避することも有利であろう。Caフリーの組成物は生理活性が欠如しており、ここでの生理活性とは、リンを含む哺乳類の体液中において、リン酸カルシウム層の成長を促進し、または、骨前駆体リン酸カルシウム化合物に転化する「材料の能力」のことである。

## 【0038】

1つの実施形態において、生体適合性のCaフリー材料(Cuおよび/または他の微量元素が上述の濃度で取り込まれている)は、アルカリ酸化物およびアルカリ土類酸化物から選ばれた残部を含む約40~約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、以下に記載されている他の任意成分とを含むことが好ましい。例えば、この材料は、重量%で

B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	40~80
Na <sub>2</sub> O	0~25
Li <sub>2</sub> O	0~25
K <sub>2</sub> O	0~25
Rb <sub>2</sub> O	0~25
MgO	0~25
SrO	0~40
BaO	0~25
Li <sub>2</sub> O + Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O + Rb <sub>2</sub> O	累積で0~50
MgO + SrO + BaO	累積で0~50
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	0~10
SiO <sub>2</sub>	0~18
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0~3
F	0~4
遷移金属元素	累積で0~10

を含む。

更に、材料は、CuO、Cu<sub>2</sub>Oまたは他のCu化合物および/または他の微量元素として、Cuを0.05~5重量%または0.01~2.5重量%の濃度で含む。これらの実施形態のいくつかは、上述したように低レベルのCaを含むが、その一方、他の実施形態は実質的にCaフリーであり、Caを本質的に含まないか、またはCaを0.1重量%未満で含む。

## 【0039】

1つの好ましい実施形態では、材料は、約50~約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、約5~約20重量%の、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>Oおよびそれらの組合せからなる群から選ばれるアルカリ酸化物成分と、約5~約40%の、MgO、SrO、BaOおよびそれらの組合せからなる群から選ばれるアルカリ土金属酸化物成分とを含む。ランタニド

10

20

30

40

50

は、特定の好ましい実施形態からは、とりわけ厳密に除外される。いくつかの実施形態において、生体適合性材料は、本質的には、約50～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、約5～約20重量%の、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>Oおよびそれらの組合せからなる群から選ばれるアルカリ酸化物成分と、約5～約40重量%の、MgO、SrO、BaOおよびそれらの組合せからなる群から選ばれるアルカリ土金属酸化物成分と、約0.05～5重量%の、CuO、Cu<sub>2</sub>Oまたは他のCu化合物としてのCuと、から成る。

#### 【0040】

本発明に従ってCuを取り込むことができるホウ酸塩系のCaフリーの材料の例は、1種以上の他の微量元素がCuに加えて同様の濃度で、またはCuの代わりに含まれ得るということに留意しながら、以下のものを重量%で含んでいる。

#### 【0041】

##### 【表3】

表3：Caフリーのホウ酸塩系ガラスの組成（重量%）

	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> O	MgO	BaO	CuO
I	49.0	14.6			36.1	0.3
II	78.7		11.1	10.0		0.2
III	78.7		11.1		10.0	0.2
IV	75.8		11.0		13.0	0.2
V	58.7		8.0		33.0	0.3
VI	45.0		6.6		48.0	0.4
VII	69.7		10.0	10.0	10.0	0.3

#### 【0042】

本発明の特定の実施形態において、生体適合性材料は、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>Oおよび/またはRb<sub>2</sub>Oのうちの少なくとも2種のアルカリ酸化物を約5～約25重量%、例えば約8～20重量%の累積濃度で含むように選ばれる。結晶化傾向を低減させるために2種以上のそのようなアルカリ化合物を含むことは有利であり、それは最終的には、スキャフォールドを作成するためのガラスの加工性および製造可能性を向上させる、ということが見出された。1種以上のアルカリ（すなわち混合アルカリ）を使用することによって、ガラスのコストを低減でき、体液との反応速度を変更でき、そして骨の成長および再生に有益な追加の元素を提供できる。

#### 【0043】

本発明の特定の実施形態の更なる特徴は、MgO、SrO、BaO、CaOおよびそれらの組合せからなる群からのアルカリ土類酸化物の累積的濃度が1～約50重量%、例えば約1～30重量%、さらには約8～25重量%の範囲であることである。これらの実施形態のうち特定のものは、2種以上のそのようなアルカリ土類酸化物を累積的に1～45重量%、例えば5～25重量%の範囲で含んでいる。SrOが、約10重量%を上回るSr濃度を与えるような濃度で存在する場合には、Srは本発明の微量元素に値しない。

#### 【0044】

Cuおよび/または他の微量元素を取り込むことができ、および、混合アルカリ酸化物を含有するこれらの実施形態では、約40～約90重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を含む。これらの実施形態の特定のものは、本質的には、約40～80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>OおよびRb<sub>2</sub>Oからなる群から選ばれる混合アルカリ酸化物と、MgO、SrO、BaOまたはCaOのうち1種とに、Cuを含む化合物を加えたものから成る。

他の実施形態は、本質的には、約40～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>OおよびRb<sub>2</sub>Oからなる群から選ばれる2種以上のアルカリ酸化物と、MgO、SrO、BaOおよびCaOからなる群からの2種以上のアルカリ土類酸化物とに、Cuを含む化合物を加えたものから成る。例えば、表2の組成Aは、本質的には、約40～約80重量%のB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と、累積して5～25重量%の、Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>Oおよ

10

20

30

40

50

び  $Rb_2O$  からなる群から選ばれる 2 種以上の混合アルカリ酸化物、および累積して 8 ~ 25 重量% の、  $MgO$ 、  $SrO$ 、  $BaO$  および  $CaO$  からなる群から選ばれるから 2 種以上から成る。他の実施形態は、任意で、 1 種以上の  $P_2O_5$ 、  $SiO_2$ 、  $Al_2O_3$ 、  $F$  および遷移金属元素を含む。

【0045】

本発明は、特に高い  $B_2O_3$  組成、すなわち約 60 ~ 約 82 重量%、好ましくは約 70 ~ 約 80 重量% の  $B_2O_3$  組成を含む生体適合性材料に、  $Cu$  および / または他の微量元素を取り込むことを含む。これらの実施形態は、  $Li_2O$ 、  $Na_2O$ 、  $K_2O$ 、  $Rb_2O$  およびそれらの組み合わせからなる群から選ばれるアルカリ酸化物を、累積して約 1 ~ 約 50 重量%、例えば約 5 ~ 約 25 重量%、さらには約 8 ~ 約 20 重量% と、任意で 2 種以上のそのような酸化物を、累積してこの範囲で使用する。これらはまた、任意で、  $MgO$ 、  $SrO$ 、  $BaO$ 、  $CaO$  およびそれらの組合せからなる群からのアルカリ土類酸化物を、累積して約 1 ~ 約 50 重量%、例えば約 1 ~ 30 重量%、さらには約 8 ~ 25 重量% と、さらに 2 種以上のそのような酸化物を、累積してこの範囲で使用する。これらの実施形態の特定のもの、例えば表 3 の組成 II、III、IV および VII は、本質的にはこれらの成分から成るが、他の実施形態は、任意で、  $P_2O_5$ 、  $SiO_2$ 、  $Al_2O_3$ 、  $F$  および遷移金属元素の 1 種以上を含む。

【0046】

前述の混合アルカリおよび高ホウ酸塩の実施形態では、  $Ca$  濃度を約 5 重量% 未満 (0.5 重量% 未満 (例えば 0.2 重量% 未満または 0.1 重量% 未満) を含む) に厳密に制御することによって、上述した方法での  $Ca$  化合物の生成を回避することができる。代わりに、ヒドロキシアパタイト、他のリン酸カルシウム化合物、アモルファスリン酸カルシウム、または他のカルシウム含有化合物の形成を容易にするために、さらに  $CaO$  を約 40 重量% 以下で含有している 2 種以上のアルカリ酸化物を含む実施形態が存在する。

【0047】

例えば本発明の実施例に記載するような、本発明の典型的な材料は、約 40 ~ 80 重量% の  $B_2O_3$ 、0.05 ~ 5 重量% の  $CuO$ 、および、  $Na_2O$ 、  $K_2O$ 、  $MgO$  ならびに  $P_2O_5$  を含む。より多くの具体例は、40 ~ 80 重量% の  $B_2O_3$ 、0.1 ~ 5 重量% の  $CuO$ 、1 ~ 25 重量% の  $Na_2O$ 、1 ~ 25 重量% の  $K_2O$ 、1 ~ 25 重量% の  $MgO$  および 1 ~ 10 重量% の  $P_2O_5$  を含むかまたは本質的にこれらから成る。。

【0048】

本発明はまた、哺乳類へ移植して、身体組織の修復、再生および / または増殖における血管の成長を促進するための生体適合性組成物を含んでおり、その生体適合性材料はリン酸塩系またはケイ酸塩系であって、哺乳類の体液に少なくとも部分的に溶解することができ、更に生体適合性材料には上述した濃度で  $Cu$  が取り込まれている。これらの実施形態では、  $P_2O_5$  および / または  $SiO_2$  は、ガラス形成剤であって、約 20 ~ 約 65 重量% の  $P_2O_5$  または約 20 ~ 約 60 重量% の  $SiO_2$  を含む。これらの材料は、例えば、約 8 ~ 55 重量%、例えば約 10 ~ 約 52 重量% の濃度で、  $Li_2O$ 、  $Na_2O$ 、  $K_2O$ 、  $Rb_2O$ 、  $Cs_2O$  またはそれらの組み合わせの 1 種以上のアルカリ金属酸化物成分も含む。これらのリン酸塩系およびケイ酸塩系のガラスの大部分は、カルシウム成分 ( $CaO$ 、  $CaF_2$  またはそれらの混合物のうちの 1 つ) も含む。例えば、これらのガラスの大部分は、約 5 ~ 約 40 重量% の  $CaO$  もしくは  $CaF_2$  またはそれらの混合物、または約 10 ~ 約 15 重量% の  $CaO$  もしくは  $CaF_2$  またはそれらの混合物を含む。従って、これらの実施形態のうちの 1 つは、約 20 ~ 約 65 重量% の  $P_2O_5$  と、約 8 重量% ~ 約 55 重量% の濃度の  $Li_2O$ 、  $Na_2O$ 、  $K_2O$ 、  $Rb_2O$ 、  $Cs_2O$  またはそれらの組み合わせの 1 種以上と、約 5 ~ 約 40 重量% の濃度の  $CaO$  または  $CaF_2$  のカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量%、例えば約 1 ~ 約 2.5 重量% の濃度の  $Cu$  を含む。もう 1 つの実施形態は、約 20 ~ 約 65 重量% の  $P_2O_5$  と、約 10 重量% ~ 約 52 重量% の濃度の  $Li_2O$ 、  $Na_2O$ 、  $K_2O$ 、  $Rb_2O$ 、  $Cs_2O$  またはそれらの組み合わせの 1 種以上

10

20

30

40

50

と、約 5 ~ 約 40 重量 % の濃度の CaO もしくは CaF<sub>2</sub> またはその組み合わせのカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % の濃度の Cu とを含む。別の実施形態は、約 20 ~ 約 65 重量 % の P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と、約 8 重量 % ~ 約 55 重量 % の濃度の Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>O、Cs<sub>2</sub>O またはそれらの組み合わせの 1 種以上と、約 10 ~ 約 30 重量 % の濃度の CaO もしくは CaF<sub>2</sub> またはその組み合わせのカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % の濃度の Cu とを含む。これらの実施形態のうちの別のものは、約 20 ~ 約 60 重量 % の SiO<sub>2</sub> と、約 8 重量 % ~ 約 55 重量 % の濃度の Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>O、Cs<sub>2</sub>O またはそれらの組み合わせの 1 種以上と、約 5 ~ 約 40 重量 % の濃度の CaO または CaF<sub>2</sub> のカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % の濃度の Cu とを含む。別の実施形態は、約 20 ~ 約 60 重量 % の SiO<sub>2</sub> と、約 10 重量 % ~ 約 52 重量 % の濃度の Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>O、Cs<sub>2</sub>O またはそれらの組み合わせの 1 種以上と、約 5 ~ 約 40 重量 % の濃度の CaO もしくは CaF<sub>2</sub> またはその組み合わせのカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % の濃度の Cu とを含む。別の実施形態は、約 20 ~ 約 60 重量 % の SiO<sub>2</sub> と、約 8 重量 % ~ 約 55 重量 % の濃度の Li<sub>2</sub>O、Na<sub>2</sub>O、K<sub>2</sub>O、Rb<sub>2</sub>O、Cs<sub>2</sub>O またはそれらの組み合わせの 1 種以上と、約 10 ~ 約 30 重量 % の濃度の CaO もしくは CaF<sub>2</sub> またはその組み合わせのカルシウム成分と、約 0.05 ~ 約 5 重量 %、例えば約 0.1 ~ 約 2.5 重量 % の濃度の Cu とを含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、CaF<sub>2</sub> は厳密に回避されており、カルシウム成分は CaO である。 10

## 【0049】

本発明に係る Cu および他の微量元素を含むケイ酸塩系生体適合性材料の実施形態は、以下の通りである。

## 【0050】

## 【表4】

表4：ケイ酸塩系の生体適合性ガラスの組成（重量%）

ガラス	SiO <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO	CuO	FeO	CaF <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ZnO	MnO	MgO	K <sub>2</sub> O
A	44.6	24.3	5.9	24.3	1.0							
B	44.1	24.0	5.9	24.0	2.0							
C	43.7	23.8	5.8	23.8	3.0							
D	43.2	23.5	5.8	23.5	4.0							
E	42.8	23.3	5.7	23.3	5.0							
F	44.0	25.0	6.0	20.0	0.2	0.2	1.0	2.2	0.6	0.2	0.6	
G	50.0	6.0		19.0	0.2	0.2	1.0	3.0	1.0	0.2		12.0

## 【0051】

本発明に係る Cu を含むリン酸塩系生体適合性ガラスの実施形態を、表5に示す。

## 【0052】

## 【表5】

表5：リン酸塩系生体適合性ガラスの組成（重量%）

ガラスID	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	CaO	MgO	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Li <sub>2</sub> O	SrO	CuO
P-1	3.8	5.8	27.5	2.5	0.0	60.0	0.0	0.0	0.4
P-2	9.2	9.3	27.5	0.0	0.0	53.5	0.0	0.0	0.5
P-3	7.8	11.8	17.0	7.6	0.0	55.2	0.0	0.0	0.6
P-4	7.8	11.8	17.0	7.6	0.0	55.2	0.0	0.0	0.6
P-5	6.6	8.9	21.9	0.0	4.1	58.0	0.0	0.0	0.5
P-6	10.5	0.0	23.0	0.0	4.0	61.1	1.1	0.0	0.3
P-7	8.0	3.7	1.5	0.0	1.8	78.1	0.0	6.7	0.2

10

20

30

40

50

## 【0053】

これらのリン酸塩系の処方は、累積して約5～約25重量%、例えば約8～20重量%で、 $\text{Li}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{K}_2\text{O}$ および/または $\text{Rb}_2\text{O}$ の少なくとも2種以上を含むことが有利な場合の状態を示す。上述のように、結晶化傾向を低減させるために2種以上のそのようなアルカリ化合物を含むことは有利であり、それは最終的には、スキャフォールドを作成するためのガラスの加工性および製造可能性を向上させる、ということが見出された。1種以上のアルカリ(すなわち混合アルカリ)を使用することによって、ガラスのコストを低減でき、体液との反応速度を変更でき、そして組織の成長および再生に有益な追加の元素を提供できる。

## 【0054】

10

これらリン酸塩系の実施形態の異なる特徴は、 $\text{MgO}$ 、 $\text{SrO}$ 、 $\text{BaO}$ 、 $\text{CaO}$ およびそれらの組合せからなる群からのアルカリ土類酸化物の累積的濃度が1～約50重量%、例えば約1～30重量%、さらには約8～25重量%の範囲であることである。これらの実施形態のうち特定のものは、2種以上のそのようなアルカリ土類酸化物を累積的に1～45重量%、例えば5～25重量%の範囲で含んでいる。

## 【0055】

本発明の生体適合性材料は、中実纖維、中空纖維、リボン、中実球、中空球、粒子、およびそれらの組合せの形態にされている。多くの用途にとって特に好適な実施形態では、組成物は纖維を含むスキャフォールド本体の形態であって、そのような実施形態では、スキャフォールド本体は、纖維である要素から本質的に形成されている。纖維は、長さ：横断寸法(例えば、直径)が少なくとも2：1、より典型的には5：1、例えば10：1のアスペクト比を有する。本発明の特定の1つの実施形態において、スキャフォールド本体の要素は、主に1つの形態(例えば纖維)を、前述の選択可能な形態(例えば微小球体)からの第2の形の微量成分と組み合わせている。

20

## 【0056】

本発明の選択肢には、特定の特性を戦略的に付与するための、独特的の成分組成を使用するものもある。例えば、組成のいくつかの実施形態における組成は、上記から選ばれた組成を有する要素を10～90重量%と、別の組成の要素を10～90重量%とを使用する。或いは、2種以上のそのようなタイプの要素を使用してもよい。すなわち、材料は、予定された組成のうちの第1の要素材料を少なくとも10重量%含有する要素と、予定された組成のうちの第2の要素材料を少なくとも10重量%含有する要素と、を含むことができ、第1の要素材料と第2の要素材料とは互いに異なる組成を有し得る。そして、第1の要素材料のみが $\text{Cu}$ および/または他の微量元素を含み得ること、または、 $\text{Cu}$ は両方の材料の中に異なる量で存在し得ることが考えられる。このことは、例えば、反応の速い纖維を反応の遅い纖維と組み合せる選択、または $\text{Ca}$ 含有纖維を $\text{Ca}$ フリーの纖維と組み合わせる選択を可能にする。従って、標準的組成の要素と非標準的な組成の要素とを組み合わせて、提示された用途のためのスキャフォールドまたはホストの特定のニーズのためのスキャフォールドを、効果的にカスタマイズすることまたはドープすることができる。代わりとして、ホストに送達するための成長因子または薬剤を含む中空球を、例えば纖維などの他の構造要素に取り込むこともできる。

30

## 【0057】

40

1つの実施形態において、 $\text{Cu}$ および/または他の微量元素は材料に取り込まれており、スキャフォールドは、取り扱いおよび移植のための充分な強さを維持しつつ、体液の取り込みを容易にするためにスキャフォールド中への流体の流れをもたらすよう選択された多孔率を有するように、形成されている。多孔率は、約15容量%～約90容量%である。多孔率には異なるレベル、例えば約15～約30容量%、または約30～約60容量%、または約60～約90%などのレベルがあり、これらは異なる用途で好まれる。

多孔率は、例えば、纖維の方向、粒子または微小球体の形状、および元素(または要素:element)を一体に結合するために用いられる熱処理(時間/温度)などの多くのファクタ

50

一に依存し、または当該多くのファクターによって制御される。このバルクの多孔率とは独立して、相互接続性 (interconnectivity) は本発明のスキャフォールドにおいても重要である。組織修復は、スキャフォールドの中への体液の流れによって強く影響されるので、スキャフォールド内部の細孔が高いレベルで相互接続性を有し、低いレベルで閉鎖細孔を有することが好ましい。すなわち、大部分の細孔が他の細孔に連絡していること、そして、大部分の細孔からスキャフォールドの外側表面まで直接的または間接的な経路があることが重要である。ある実施形態では、スキャフォールドの細孔容積の少なくとも約 80 容量 %、例えば少なくとも約 90 % は、スキャフォールド外部から他の細孔を通じて直接的または間接的にアクセス可能であり、従って、体液にアクセス可能である。

## 【0058】

10

生体適合性材料を製造する方法は、本発明にとってそれほど重要という訳ではない。例えば、スキャフォールド要素材料を調製する際には、分析用試薬級の個々の成分を、計量し、十分に混合し、1050にて白金ルツボ中で約1時間の時間で溶融させる。溶融物は、その後、例えば、鋼または銅プレート上で急冷されてガラス質が形成され、所望の寸法の粒状物へと粉碎される。粒状物は、球状化されて、選ばれた直径の微小球体に形成することができる。溶融物の形態にあるときの好適な組成物の材料は、容易に纖維に形成することができる。ホウ酸塩ガラスの纖維を製造する場合、それらは溶融物から手で直接的に引くか、または、ブッシュを通して回転ドラムによって引くことができる。

## 【0059】

20

要素は、炉内で粒状物の集合を単に加熱して纖維／粒子／球体を軟化させ相互に接着させることによって、自己結合させて、三次元スキャフォールドを形成することができる。所定の温度での設定された時間の後、構成物（生成物）を炉から取り出して、室温まで冷やす。従来技術における多くの生体適合性ガラス、例えば 45S5 は、ガラスの結晶化のため自己結合が困難である。従って、本発明のホウ酸塩ガラスの自己結合能力は、今日使用されている他の生体適合性材料に対して、明確な利点である。

## 【0060】

Cu 含有生体適合性材料を使用する本発明の1つの実施形態において、Cu 含有材料は、纖維の大部分が実質的に平行に整列されよう、整列された纖維から調製された組織スキャフォールドの形態である。スキャフォールドは、纖維が型の中で一方向性になるよう、纖維を配置し配向させることによって調製される。型の中の纖維は、纖維が軟化して互いに結合する温度まで加熱される。好ましい実施形態では、纖維は、結合のために接着剤、ろう付けまたは他の外部の結合剤を使用しないという意味で「自己結合」される。代わりの実施形態では、纖維が少なくとも部分的に自己結合されないように、結合を促進するための生体適合性の薬剤または接着剤を使用する。冷却すると、結合した纖維の集合体は、該集合体を型から取り出して取り扱うことができる程度の十分な硬度と強度になる。スキャフォールドは、哺乳類に移植して、（皮質および海綿質を含む）骨などの硬質組織、または、例えば筋肉、軟骨、皮膚、器官等の軟質組織、または他の硬質または軟質組織の修復および再生を促進することができるよう、十分な剛性を有する。

30

## 【0061】

40

自己結合性のスキャフォールドにおける纖維の長手方向の配向は、纖維の間での長手方向のチャネル（または連絡した細孔）を提供し、チャネルは幹細胞、成長因子、薬剤、赤血球および他の体液および体液にて運ばれる成分のスキャフォールドへの取り込みをもたらす。纖維は、スキャフォールドの中でチャネルを規定するように配置されており、それによって流体がスキャフォールドの中へおよび長手方向に一端側から他端側へ流れることが促進される。配向は、配向された纖維の長手方向に対して一般に垂直な横方向のチャネルをも提供して、それによってスキャフォールドの内部またはコアの外側表面からの流体の取り込みが促進される。これら長手方向および横方向のチャネルは、液体に著しい毛管力 (capillary forces) を及ぼし、それによって液体をスキャフォールドに取り込ませる。この毛管作用によって、これらの流体および成分がスキャフォールドの全体に比較的均一に分配されることを促進され、流体がスキャフォールドの一端から他端へ流れたり、ま

50

たは、スキャフォールドの表面から入って、液体をその端部へ移送したりすることができる。

【0062】

本発明は、1つの実施形態において、成形および軟化の工程の前に、約20～約500ミクロン、例えば約50～約500ミクロンの直径を有する纖維を使用する。1つの実施形態において、スキャフォールドは、直径を有する纖維から、約100～約450ミクロン、例えば約100～約300ミクロンの直径を有する纖維から調製される。代わりの実施形態では、スキャフォールドは、（ある状況では纖維というよりもロッドに類似しているとみなすことができるが、本発明に関する説明の目的では「纖維」の定義に入ることができる）約3000～5000ミクロン（3～5mm）の直径を有する纖維から調製することができる。

10

【0063】

共同整列配置された纖維を使用する本発明の一実施形態において、スキャフォールドの纖維の少なくとも約75～85容量%は、長手方向について共同整列配置されている。この点に関して、本出願において、隣接し、束ねられ、または連結された纖維の群に適用される、「長手方向について共同整列配置され（co-aligned longitudinally）」およびその類の語句（例えば、「長さ方向について共同整列配置され（in lengthwise co-alignme nt）」）は、その群の各纖維の長さの少なくとも約75%に沿ういずれかの位置における各纖維の向きが、スキャフォールドの中心軸に対して平行から約25度以上は逸脱していないことを意味する。好ましい実施形態では、その群の各纖維の長さの少なくとも約75%に沿ういずれかの位置における各纖維の向きが、スキャフォールドの中心軸に対して平行から約15度以上は逸脱していない。もう1つの好ましい実施形態では、その群の各纖維の長さの少なくとも約75%に沿ういずれかの位置における各纖維の向きが、スキャフォールドの中心軸に対して約10度以上は逸脱していない。そこで、この共同整列配置の特徴は、すべての纖維の100%正確な整列配置を必要とする訳ではないということは明らかである。長手方向についての共同整列配置の特徴は、個々の纖維の特定のセグメントに、これらの25度、15度および10度の要件を外れる向きへのある程度の軽微な逸脱を許容する。このことは、長手方向についての共同整列配置が、纖維の長さの全長に沿うことの必要性よりも、纖維の長さの少なくとも75%に沿うという要件に反映されている。個々の纖維の長さの約25%まではきちんと整列できていなくてもよいのであるが、その理由は、例えば、スキャフォールド作成プロセスまたは他のプロセスの間に、纖維が曲げられたりするためである。スキャフォールドの各纖維は必ずしも真っ直ぐではないし、それがスキャフォールドの他の全ての纖維に対して厳密に平行である、絶対的に真っ直ぐな線に沿って存在するものでもない。そして、各纖維は全体として同じ向きに配置されるが、それぞれは正確に同じ向きに配置されるわけではない。さらに、特定の実施形態において、スキャフォールド自体は湾曲していたり、曲がっていたり、または真っ直ぐではなかったりするが、その場合に、纖維の配列が平行から25度以内であるスキャフォールドの中心軸も、湾曲していたり、曲がっていたり、または真っ直ぐではなかったりする。特定の実施形態において、真っ直ぐであるかまたは湾曲しているスキャフォールドはより複雑な形状に機械加工され、その場合には、成型される際および機械加工される前、スキャフォールドの中心軸を中心軸と称する。

20

30

40

【0064】

毛管作用およびチャネル形成を許容するために、スキャフォールドは理論的に少なくとも3種の纖維を含むのであるが、スキャフォールドは典型的に多数のおよび数百の場合さえある纖維を含む。纖維は、一般に、スキャフォールド中心軸Aの（すなわち、一般に、中心軸の向きに延びる）長手方向に延び、スキャフォールド中心軸まわりでのらせん状の配向は一般にない。この配置は纖維の少なくとも約75容量%に当てはまり、そして、纖維の実質的全体に当てはまることが好ましい。

【0065】

纖維が長手方向に共同整列配置されるこの実施形態の特徴は、纖維が同様の配列を有す

50

るよう配置されること、そしてその同様の配列は真っ直ぐであったり、曲がっていたり、または湾曲していたりしてもよいということを意図している。大部分の実施形態において、それらは非らせん状である。特定の好ましい実施形態の別々のおよび異なった特徴において、この共通の配列は、纖維の長さの少なくとも約 75%、85% または 95% に沿った全体として真っ直ぐな配列に限られる。換言すれば、各纖維の少なくとも約 75%、85% または 95% が全体として真っ直ぐであり、即ち各纖維の長さの少なくとも約 75%、85% または 95% が纖維の平均的に真っ直ぐな中心軸の 10 度以内の配列を有する。そこで、各纖維の長さの 5%、15% または 25% までは、湾曲していたり、曲がっていたり、または全体としての纖維長さに対する真っ直ぐから 10 度以上逸脱していたりし得るが、各纖維の残りの部分は、逸脱が 10 度未満であるという点で、通常、真っ直ぐである。1 つの好ましい実施形態では、実質的に各纖維の全ての長さが、纖維の平均的中心軸からの逸脱が 10 度未満であるという点で、通常、真っ直ぐである。「平均的に真っ直ぐな中心軸 (mean straight central axis)」とは、纖維についての仮想的な中心軸であって、絶対的に真っ直ぐであって、纖維長に沿ったすべての軸の平均である。

#### 【0066】

これらの実施形態のスキャフォールドの纖維は、特定の用途に好適な特性を有するよう選ばれる。1 つの実施形態において、纖維は、約 6 mm ~ 約 150 mm、例えば約 12 mm ~ 約 100 mm、または、約 25 mm ~ 約 75 mm の長さを有する。各纖維は、その直径の少なくとも約 10 倍の長さを有する。本明細書で使用する「直径」とは、纖維の長手方向に対して横方向における最大の寸法を意味しているのであって、纖維が完全に円形形状の断面を有することを意味するものではない。従って、各纖維は、纖維横断寸法（例えば直径）の少なくとも約 10 倍である纖維長手方向寸法を有する。1 つの実施形態において、纖維長さは、すべて、実質的にすべて、または、個々の纖維の少なくとも約 85 容量% がスキャフォールドの全長に伸びるように、選ばれる纖維は、スキャフォールドの長さに対応する、予め成型され、予め連結された長さを有するように選択することができる。または、大部分の実施形態で、纖維の長さは所望の最終的なスキャフォールドの長さよりも長く、そして、スキャフォールドは成形および連結の後、所望の長さにカットされる。代わりの実施形態では、纖維の実質的な部分の長さ（例えば、少なくとも 40 容量%）または全体の長さは、スキャフォールド全長よりも著しく短い。

#### 【0067】

これらの実施形態のスキャフォールドは、スキャフォールドの長さの中を移送する成分および薬剤ならびに体液などの流体のスキャフォールドの端部から端部への毛管流れ（キャピラリーフロー）、および纖維の長手方向寸法に対して垂直な方向での、スキャフォールドの外壁からスキャフォールド内部への全体として横方向の流れを促進するような、十分に高くそして相互に連絡した多孔率を有するように作成されている。そして、最終的な多孔率が、取扱い、移植および移植の後の機能のために必要とされる強度をスキャフォールドが有するのに十分低くなるように、スキャフォールドは作成される。多孔率が高過ぎる場合、移植された場所でかかる負荷等に応じて、スキャフォールドは使用中に破損するおそれがある。好ましい実施形態において、体積で測定される多孔率は、約 10% ~ 約 35%、例えば約 10% ~ 約 30%、または、約 10% ~ 約 25% である。多孔率は、高度に軟化された纖維はより十分に溶融して低い多孔率を有する構造に至ることから、主として纖維の軟化の程度を制御することによって制御可能である。軟化および溶融の程度は、結合温度および時間を制御することによって、制御される。多孔率は、纖維直径および所定のスキャフォールド中の纖維直径の範囲によっても、影響を受ける。多孔率は、纖維直径の範囲の増大によって、増大する傾向がある。

#### 【0068】

生体適合性材料は、本質的に、ガラス質の、ガラスセラミックまたはセラミックであってよい。しかしながら、本発明においてはガラス状態が好ましい。その理由は、一般的に言って、ガラス質の材料は、異なる形状を形成することが容易であり、より低温にて結合し、および同じ組成のその結晶質のものまたは部分的に結晶質の対応部分よりも、化学的

10

20

30

40

50

に均一性がより高いためである。従って、生体適合性材料は、成分材料の約5重量%未満、より好ましくは1重量%未満が結晶質であるような、実質的にガラス質であることが好ましい。より詳細には、個々のガラス粒子が一体に結合するのに必要な温度に材料を加熱する場合に、結晶化の程度は5重量%未満、好ましくは1重量%未満であることが好ましい。例えば、1つの実施形態において、材料を20 /分の平均加熱速度にて800 へ加熱し、その温度に10分間保持した後、室温および大気圧の標準状態 (STP conditions) にさらした場合に、結晶化度が5重量%未満、好ましくは1重量%未満であることが好ましい。より好ましくは、ガラスは、20 /分の傾斜率 (ramp rate) で575 まで加熱され、その温度に20分間保持され、そして、標準条件にさらすことによって室温まで冷却した後には、5重量%未満、場合によって好ましくは1重量%未満の結晶化度を有することになる。(前述の記載事項に対応して) 本発明の多くの1つの実施形態において使用した纖維は、少なくとも99重量%が、例えば、SiO<sub>2</sub>、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (ガラス形成酸化物として知られる) の1種以上の酸化物と、アルカリおよびアルカリ土類酸化物などの塩基性酸化物との混合物を、Cu化合物と一緒に溶融させることによって形成される、アモルファスまたは非結晶質固体である。代わりの実施形態では、纖維は、多くの点で完全に(100%)非晶質である纖維と同様に機能する、ガラス質領域および結晶質領域の両者を含有するガラスセラミック纖維を含む。いくつかの用途において、ガラス纖維が結合工程の間に結晶するとすれば、受け入れられることである。纖維は、あるいは、例えば、ヒドロキシアパタイトの薄い表面層を有するように予備反応されたガラス纖維などの、予備反応された生体適合性ガラスであってもよい。

## 【実施例1】

## 【0069】

以下の濃度に従って、CuOを種々の量で含む、いくつかのホウ酸塩系ガラスを調製した。

## 【0070】

## 【表6】

微量元素をドープしたホウ酸塩系の生体適合性ガラス (重量%)

ガラス	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	CaO	K <sub>2</sub> O	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO	SrO	ZnO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
B3	53.00	6.00	20.00	12.00	5.00	4.00				
B3 Cu-1	52.95	5.99	19.98	11.99	5.00	4.00	0.10			
B3 Cu-2	52.89	5.99	19.96	11.98	4.99	3.99	0.20			
B3 Cu-3	52.79	5.98	19.92	11.95	4.98	3.98	0.40			
B3 Cu-4	52.47	5.94	19.80	11.88	4.95	3.96	1.00			
B3 Cu-5	51.94	5.88	19.60	11.76	4.90	3.92	2.00			
G	51.73	5.86	19.52	11.71	4.88	3.90	0.40	2.00		
H	51.20	5.80	19.32	11.59	4.83	3.86	0.40	2.00	1.00	
I	50.88	5.76	19.20	11.52	4.80	3.84	0.40	2.00	1.00	0.40

## 【0071】

ガラスA、B、C、D、EおよびFから調製したスキャフォールドを、ラットの背中の皮下に移植し、選ばれた時間で、血管新生について調べた(図1に示す)。ラットは、9 ~ 11週間の年齢で、体重200 ~ 300gを有するFisher 344ラットであった。移植前に、スキャフォールドをエチルアルコールで2回洗浄し、小さなボックス炉内で250度にて2.5時間で加熱殺菌した。移植のために、ラットの背中を剃毛し、ヨウ素にて殺菌し、70%エタノールにて洗浄した。イソフルオリンおよび医薬級酸素の混合物を用いて、各ラットに麻酔をかけた。移植は、各ラットの背中に形成したポケット内の皮下に行った。各ポケットは、切開サイトから離れたところへの各スキャフォールドの挿入を確実に行い得るような十分な大きさであった。切開部は、スーパー接着剤(Krazy (登録商標)接着剤、Elmers Products inc. Columbus、OH)を用いて閉じた。移植後、感染を防止するために、0.1mlのペニシリンGプロカインを各ラ

10

20

30

40

50

ットの大腿部に注入した。ラットは、回復の間、新鮮な空気を含むケージ内の電気パッドの上に置かれた。

【0072】

図2は、2週間後の移植されたスキヤフォールドを示しており；そして、図3は、4週間後の移植されたスキヤフォールドを示している。図4は、6週間後におけるB3(Cu含まず)、B3Cu-1(0.1重量%のCuO)、およびB3Cu-3(0.4重量%のCuO)の移植されたスキヤフォールドを示している。表記「w/MSC」は、50,000の間葉系幹細胞(msc)により播種したシード添加スキヤフォールドを意味し、「w/o MSC」はシード添加をしていないことを示す。血管新生を増加に関するCu含量増加の効果は、明白であった。

10

【実施例2】

【0073】

50,000の間充織幹細胞(msc)により播種したスキヤフォールドを、ラットから除去した後、分析した。スキヤフォールドは、組織学(H&E)のために薄片化および染色した。血管生成の程度の測定を、図5(B3; CuO含まず)、図6(B3Cu-1、0.1重量%CuO)、および図7(B3Cu-3、0.4重量%CuO)において四角(boxes)によって示すように、薄片全体でランダムに選ばれた20の点において決定した。図8は、血管領域全体をガラスのCuO濃度の関数として対比するグラフである。CuOを含まないガラスは、合計14000の $\mu\text{m}^2$ の血管領域を有しており、0.1%のCuOを含むガラスは、合計16000の $\mu\text{m}^2$ 血管領域を有しており、そして、0.4%のCuOを含むガラスは、合計40000の $\mu\text{m}^2$ 血管領域を有していた。0.4%のCuOを含むガラスを、CuOを含まないガラスと対比すると、血管領域にはほぼ300%増加があった。

20

【実施例3】

【0074】

B3Cu-3(0.4重量%のCuO)およびB3Cu-1(0.1重量%のCuO)ガラスについて、銅の微量元素放出速度を計算した。スキヤフォールド質量は、70mg(0.070g)であった。そこで、0.4重量%CuOを有するスキヤフォールドは、0.00028gCuO/スキヤフォールド(これは0.00022gのCu/スキヤフォールドに対応する)を含んでいた。Cuのモル数は0.00022g/(63.55g/モル)と計算され、これは3.52E-6モルのCuに等しい。スキヤフォールドが完全に反応するのに6週間(42日)と仮定して、42日間での溶解率は3.52E-6モルCuであって、これは一日あたり8.387E-8モルのCuがガラスから放出されたかまたは溶かされたということを意味する。新たに成長した組織の程度は、0.05g組織/スキヤフォールドであると計量された。Amer. J. Phys. 214, 1968に基づけば、無麻酔ラットの脂肪組織の中の血流速度は、最小0.1であり、最高0.4ml/分/グラム-組織であった。

30

【0075】

< B3Cu-3(0.4重量%CuO) >

0.4重量%CuOを有するスキヤフォールドは、0.00028gCuO/スキヤフォールド(これは0.00022gのCu/スキヤフォールドに対応する)を含んでいた。Cuのモル数は0.00022g/(63.55g/モル)と計算され、これは3.52E-6モルのCuに等しい。スキヤフォールドが42日間にわたる直線的反応速度すべての銅を完全に放出すると仮定すると、Cu放出速度は、8.387E-8モル/日であった。これは、1.2E-6モルのCu/グラムのガラス/日に等しい。

40

< B3Cu-1(0.1重量%のCuO) >

B3Cu-1スキヤフォールドについて同様の計算を用いて、銅について計算した放出速度は、2.095E-8モル/日であった。同等の速度は、3.0E-7モルのCu/グラムのガラス/日である。

50

ラットの皮下脂肪組織の血流速度は、0.1~0.4 ml / 分 / グラムで測定され、HerdらによってBlood flow rates through adipose tissue of unanesthetized rats. American journal of physiology, 1968. 214: p. 263-268.に報告された。上述のB3 Cu-1およびB3 Cu-3スキャフォールドについてのCu放出速度を用いて、ラット体液のCu濃度を計算した。ラット体液中のCu濃度についての計算値は、Huらによって、Copper Stimulates Proliferation of Human Endothelial Cells Under Culture. Journal of Cellular Biochemistry, 1998. 69: p. 326-335に報告された、生体外(in-vitro)での内皮細胞増殖を促進し、McAuslanらによってEndothelial Cell Phagokinesis in Response to Specific Metal Ions. Experimental Cell Research, 1980. 130: p. 147-157に報告されたように、生体外(in-vitro)での内皮細胞遊走速度を向上させた、Cuドープ細胞培養培地のCu濃度の範囲内であった。 10

#### 【0076】

最小血流速度での0.4重量% CuOスキャフォールドについて、スキャフォールドを通る流れのリットル数(または流量)を以下のように計算した: 1440分 / 日 (0.1 ml / 分 × g) (1日) (0.05g) = 7.2 ml = 0.0072 L。0.0072 L の血流へ8.387E-8モルのCuが一日あたりに放出されるので、Cu放出の速度は、8.387E-8モル / 日 - Cu / 0.0072 L = 1.165E-5モル / L = 11.65マイクロモルCuと計算された。

#### 【0077】

最大血流速度 (4 × 0.0072 L = 0.0288 L) で0.4重量%のCuOスキャフォールドについて、Cu放出の速度は、8.387E-8モル / 日 - Cu / 0.0072 L = 2.91E-6モル / L = 2.91マイクロモルCuと計算された。 20

#### 【0078】

最小血流速度 (0.0072 L) で0.1重量%のCuOスキャフォールドについて、Cu放出の速度は、2.095E-8モル / 日 - Cu / 0.0072 L = 2.91E-6モル / L = 2.91マイクロモルCuと計算された。

#### 【0079】

最大血流速度 (4 × 0.0072 L = 0.0288 L) で0.1重量%のCuOスキャフォールドについて、Cu放出の速度は、2.095E-8モル / 日 - Cu / 0.0288 L = 7.3E-7モル / L = 0.73のマイクロモルCuと計算された。 30

#### 【実施例4】

#### 【0080】

2種の異なる組成の纖維の50:50混合物(重量基準)から混合纖維スキャフォールドを調製した。

#### 【0081】

#### 【表7】

ガラス	纖維含量 (重量%)	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	CaO	K <sub>2</sub> O	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO
ガラスA	50	53.00	6.00	20.00	12.00	5.00	4.00	0.0
ガラスB	50	52.47	5.94	19.80	11.88	4.95	3.96	1.00

#### 【0082】

以上より、本発明のいくつかの目的が達成され、および、他の有利な結果が実現されることが判るであろう。

#### 【0083】

本発明のまたはその好適な実施形態の要素を導入する場合に、冠詞「a」、「an」、「t」 50

「he」および「said」は1つ以上の要素が存在することを意味することを目的とする。用語「comprising(含む)」、「including(含む)」および「having(有する)」は、包含的であることを意図しており、挙げられた要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味する

【0084】

上述の組成物および方法については、本発明の範囲から逸脱しない限り、種々の変更をすることができるので、上述の説明に含まれており、および、添付の図面に示されているすべての事項は説明のためのものであることを意図しているのであって、本発明はこれらに限定されるものではない。

【図1】

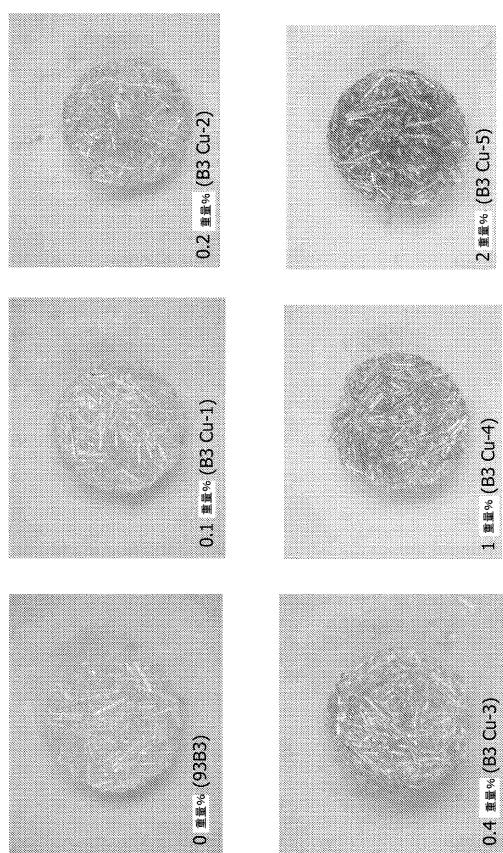
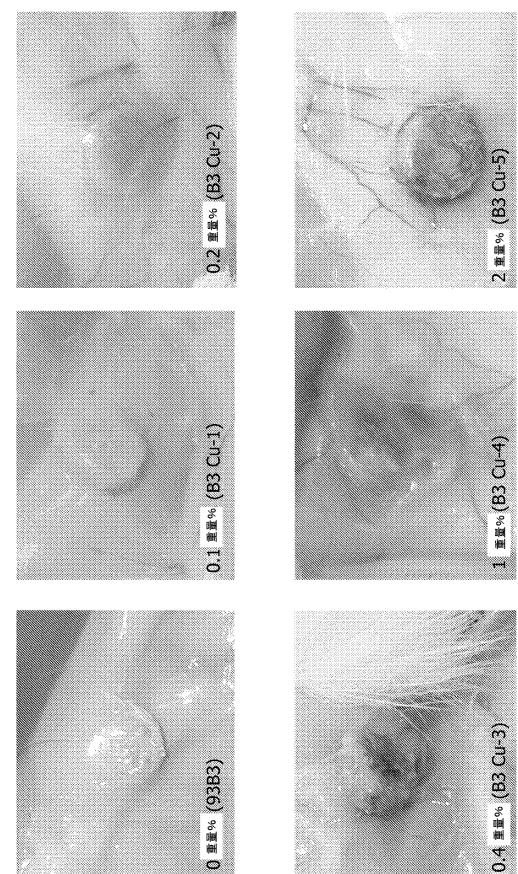


FIG. 1

【図2】



【図3】

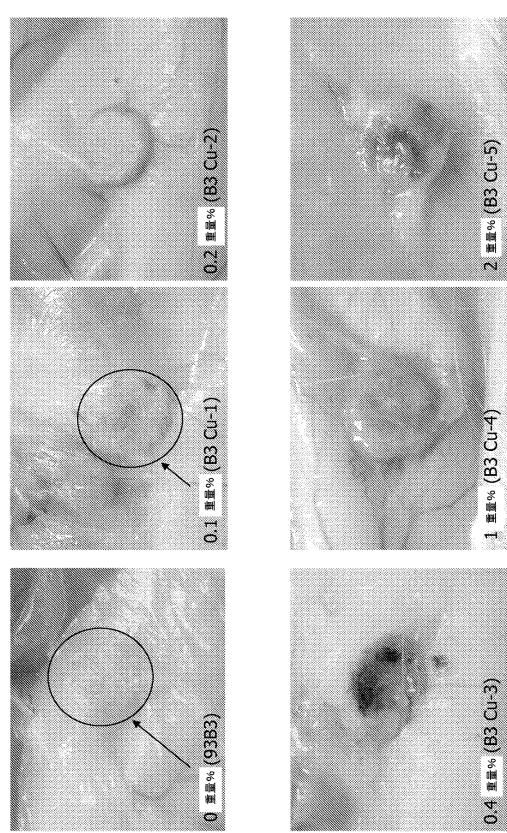


FIG. 3

【図5】

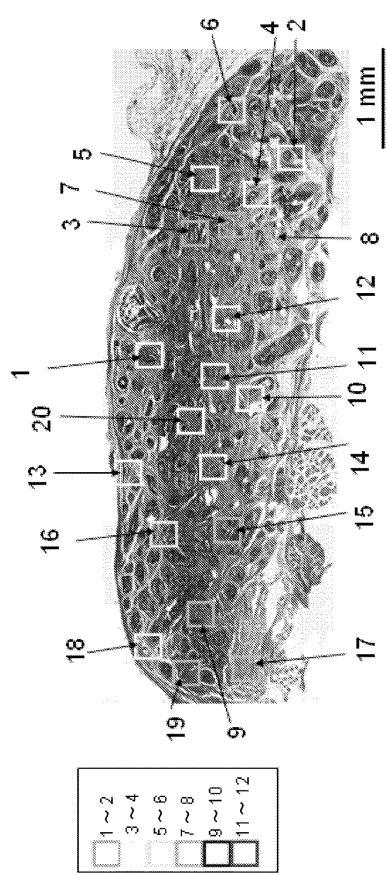


FIG. 5

【図4】

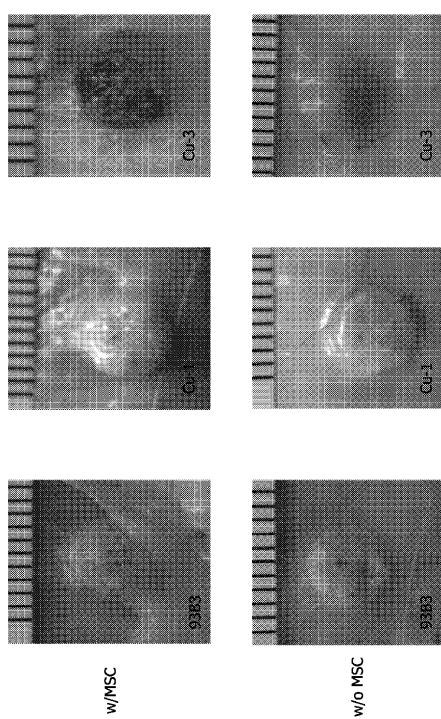


FIG. 4

【図6】

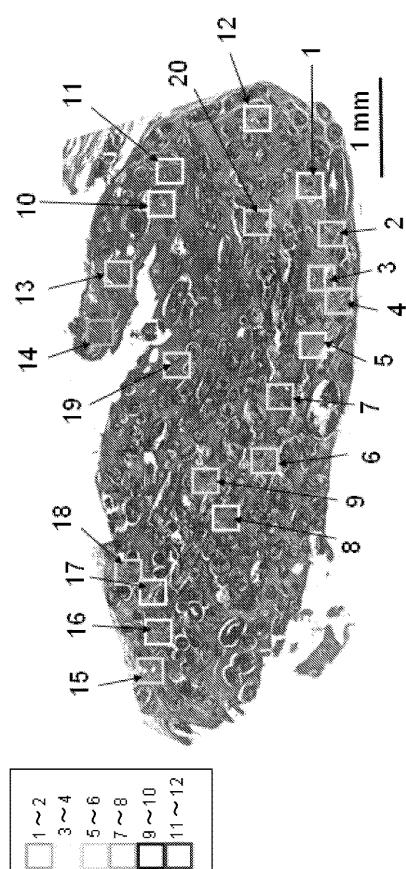


FIG. 6

【図7】

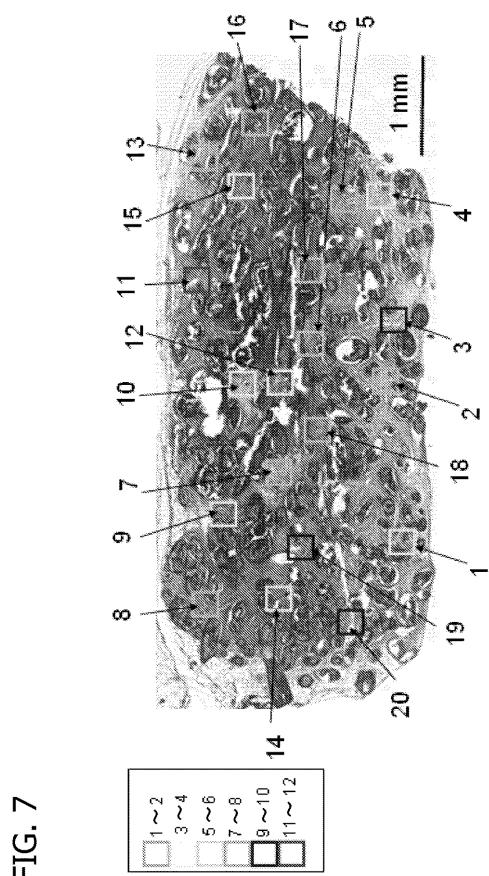


FIG. 7

【図8】

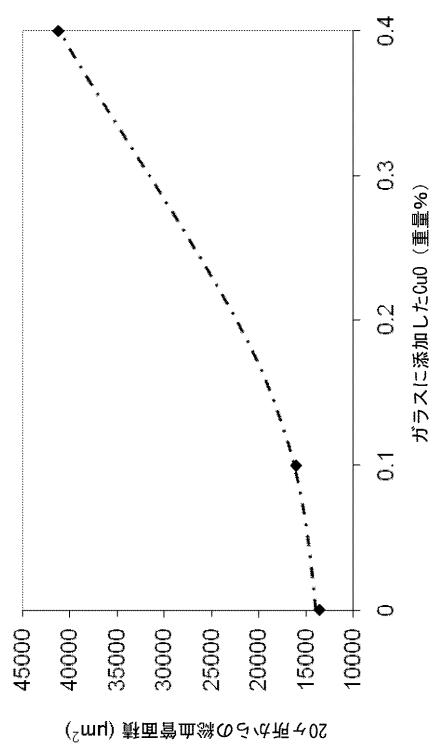


FIG. 8

---

フロントページの続き

(72)発明者 スティーブン・ビー・ジュン

アメリカ合衆国65401ミズーリ州ローラ、マテリアルズ・リサーチ・センター108

(72)発明者 デルバート・イー・ディ

アメリカ合衆国65401ミズーリ州ローラ、マテリアルズ・リサーチ・センター109

審査官 渡邊 倫子

(56)参考文献 特開平06-125975(JP, A)

特表2004-528904(JP, A)

米国特許出願公開第2004/0170692(US, A1)

特表2012-533348(JP, A)

Tissue Eng Pt A., Vol.15 No.7 p.1601-1609 (Online Ahead of Print: January 26, 2009)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 L 27 / 00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )