研究論文

擬似生体環境におけるリン酸三カルシウム/ポリ L 乳酸複合材料
の加水分解挙動の解析的予測

山地 周作*, 小林 訓史**

(2012 年 5 月 31 日受付)

Analytical Prediction of Hydrolysis Behavior of Tricalcium Phosphate/Poly-L-Lactic
Acid Composites in Simulated Body Environment

Shusaku YAMAJI* and Satoshi KOBAYASHI**

(Received May 31, 2012)

Abstract: Bioactive ceramics/poly-L-lactic acid (PLLA) composites have been expected as a material for the bone fracture fixations which have more biocompatibility than monolithic PLLA. In this study, monolithic PLLA and β -tricalcium phosphate (β -TCP)/PLLA composites containing three different β -TCP contents (5, 10, 15 wt%) were prepared by injection molding and hydrolysis behavior in simulated body environment were characterized. These specimens were immersed in phosphate buffered solution, and water absorption and molecular weight were measured. Water absorption of monolithic PLLA increased with increasing immersion time up to 14 days, and then saturated, whereas water absorption of composites increased with increasing immersion time up to 168 days. The composites with higher β -TCP contents showed larger water absorption. Number averaged molecular weight degradation of composites became faster for higher β -TCP content at the same immersion time. Number averaged molecular weight of 15 wt% composites decreased from 60,000 to 39,000 after 24 weeks immersion. Two layers model and three layers model were proposed to predict water absorption and number average molecular weight variation, respectively. To predict hydrolysis behavior of bioactive ceramics/PLLA composites more precisely, effect of water diffusion is considered in proposed models. Predictions based on the present models are in good agreement with experimental results and the effectiveness of the models was confirmed.

Key words: Biomaterials, Composite material, Hydrolysis, Poly-L-lactic acid, Tricalcium phosphate

1. 緒 言

従来、臨床応用されてきた骨折固定用のプレートやビスは金属製のものが多く用いられてきた。しかし、金属製の骨折固定材はその高い剛性から応力遮蔽が生じるため、骨の弱화가懸念されることや周囲組織の炎症が問題となっており、治療後は再手術により速やかに取り除く必要がある。再手術は患者に対して肉体的・精神的・経済的な負担を強いる。そこで近年重要視されている

quality of life の向上を目的とし、再手術の必要がない生体吸収性を有するポリ L 乳酸 (PLLA) を用いた生体吸収性骨折固定材の臨床応用が進められている。過去の研究において様々な *in vivo* 及び *in vitro* 環境における特性評価が行われてきた。しかしながら、PLLA 単体の弾性率及び曲げ強度はそれぞれ 3.4~6.9 [GPa], 117~180 [MPa]¹⁻³⁾ であり、人間の脛骨の皮質骨の弾性率 17 [GPa], 曲げ強度: 131 [MPa]⁴⁾ と比べた場合、特に弾性率において十分な力学的特性を持っているとは言いがたく、使用範囲を低負荷部位に限定されている。

そこで現在では、高い弾性率を有する生体活性セラミックスと PLLA を複合化することで弾性率を向上し、使用範囲の拡大を図る試みがなされ、更に分解までに要する期間の短縮や生体安全性の向上も期待されている。こ

*1 首都大学東京 大学院生

Graduate Student, Tokyo Metropolitan University

*2 首都大学東京 大学院理工学研究科 (192-0397 東京都八王子市南大沢 1-1)

Graduate School of Science and Engineering,
Tokyo Metropolitan University

れまでに生体活性セラミックスとして、骨の無機主成分として知られるハイドロキシアパタイト (HA) や同じリン酸カルシウム系で生体吸収性を示す β 型リン酸三カルシウム (β -TCP) をフィラー材とした複合材料の研究が行われ、その力学的特性評価や *in vivo* 及び *in vitro* 環境における分解特性評価が行われてきた⁵⁻¹²⁾。

Verheyen らは、HA を 30 wt% 含有させた HA/PLLA 複合材料において、強度及び弾性率が改善されることを示した。またこれらの材料において *in vitro* 及び *in vivo* の実験を行い、3 週間以内に複合材料の曲げ強度が初期の半分にまで減少し、*in vitro* 環境下における曲げ強度の減少が *in vivo* よりも早いことを示した⁵⁾。Shikinami らは、未焼成 HA(u-HA)/PLLA 複合材料を開発し、u-HA を 50 wt% 含有した試験片が非常に高い機械的特性を有することを示した⁶⁾。また、u-HA/PLLA 複合材料に対して *in vitro* 及び *in vivo* の実験を行い、*in vivo* の実験から生理的生体適合性が高く生体吸収性を示す u-HA を含有することで、5~7 年といった長期の動物実験においても炎症反応などがみられないといった特徴を有することを示し⁷⁻⁹⁾、現在臨床応用が進められている。

TCP をフィラー材に用いた研究としては、Kikuchi らや Ignatius らの研究が挙げられる。Kikuchi らは、TCP と LLA の共重合体である CPLA を熱混練によって作製し、TCP を 80 wt% 含んだ TCP/CPLA 複合材料を得ている¹⁰⁾。さらに、焼成温度の異なる TCP を用いた TCP/CPLA 複合材料を作製し、生理食塩水中での力学的特性を評価した¹¹⁾。Ignatius らは、PLLA を 70%、ポリ D, L 乳酸 (PDLLA) を 30% 含んだポリ L 乳酸-co-D, L 乳酸 (PLDLLA) を用いて、PLDLLA 単体と β -TCP を 10 及び 30 wt% 含んだ β -TCP/PLDLLA 複合材料を作製し、リン酸緩衝液中における 78 週と長期にわたる実験を行っている¹²⁾。

生体活性セラミックス/PLLA 複合材料の特徴として、その力学的特性や分解特性を、フィラー材である生体活性セラミックスの含有率を変化させることで制御できることが挙げられる。この特徴を適切に利用することで、骨疾患の部位や程度に応じて適切な力学的特性・分解特性を生体吸収性骨折固定材に対して付与するといったことも期待できる。

以上のように生体吸収性骨固定材に関して様々な実験的評価が行われてきた。その一方で解析的な評価も行われており、特に分解特性に関して、PLLA が属する生分解性ポリエステルの加水分解に関して様々な分解の式が提案されている¹³⁾。ポリエステルの有するカルボキシル

基による自己触媒効果を考慮した自己触媒効果の式¹⁴⁾もそのひとつであり、この自己触媒効果の式を用いてポリグリコネートや PLA-ポリカプロラクトン (PCL) 繊維における加水分解速度定数の算出や PLA/ポリブチレンサクシネート (PBSU) ポリマーブレンドにおける分子量変化の予測が行われている¹⁵⁻¹⁷⁾。また生体活性セラミックス/生体吸収性プラスチック複合材料において、Pan らはポリエステルの末端カルボキシル基における酸の解離による加水分解の加速と、TCP から溶出するリン酸イオンによる緩衝効果を考慮した数値モデルを提案している¹⁸⁾。複合材料の特徴を生かし、生体吸収性骨折固定材を適切に設計するうえで、分解挙動の予測は必要不可欠である。しかしながら、これらの分解モデルの多くは水分の材料中への拡散を無視し、加水分解に寄与する水濃度を一定と仮定している。そのため、これらのモデルは水分の拡散距離が長いバルク形状では十分に精度良い予測が与えることは難しいと考えられる。Kobayashi らは、PLA/PBSU ポリマーブレンドにおいて PLA 単体と PBSU 単体の実験結果に基づき Fick の拡散法則による吸水量予測と、自己触媒効果の式による分子量変化の予測を行っている。しかし、分子量変化の予測では吸水量変化を考慮しておらず、ポリマーブレンドにおいて分子量変化を過小評価している可能性が示唆されている¹⁷⁾。

そこで本研究では、生体活性セラミックス/PLLA 複合材料における分解特性の最適設計を可能とするために、バルク形状における水の拡散を考慮した分解挙動に関する解析手法を提案することを目的とした。生体活性セラミックス/PLLA 複合材料の分解挙動を明らかにするために、生体活性セラミックスとして、生体親和性に優れ、高い生体溶解性を示す β -TCP を用い、射出成形によって PLLA との複合材料を作製した。作製した試験片の *in vitro* 環境下における挙動を明らかにするためにリン酸緩衝液に β -TCP/PLLA 複合材料を浸漬し、8, 16 及び 24 週浸漬後の分解挙動について実験的評価を行った。また、水分の材料中への拡散を考慮した解析モデルを提案し、その妥当性の検証を行った。

2. 実験方法

2.1 試験片作製方法

本研究では PLLA 単体と β -TCP/PLLA 複合材料の二種類の試験片を作製した。PLLA 単体の試験片は PLLA ペレット (Lacty #5000, (株)島津製作所) を使用し、小型射出成形機 (NR7 Real Mini, 日精樹脂工業 (株)) を用いて 100 mm×10 mm×4 mm のバルク状に成形し

Table 1 W_f and particle diameter in β -TCP/PLLA composites.

	Weight fraction %	Particle diameter μm
5 wt%	4.7	2.22
10 wt%	9.1	2.40
15 wt%	13.3	2.68

た． β -TCP/PLLA 複合材料の試験片はフィラー材である β -TCP (リン酸三カルシウム, 太平化学工業) と PLLA ペレットを重量比 10.5 : 190, 21 : 180 そして 32 : 170 (5 wt%, 10 wt%, 15 wt%) で計量容器内で混合後 PLLA 単体同様に 100 mm×10 mm×4 mm のバルク状に射出成形した．また, β -TCP 含有率 W_f は下式によって求めた

$$W_f = \frac{M_f - R_f}{M_m + M_f - R_f} \times 100 \quad (1)$$

ここで, M_f 及び M_m はそれぞれ β -TCP 及び PLLA の混合時の重量であり, R_f は計量容器内の β -TCP 残量である．以降, β -TCP 含有率が 5 wt%, 10 wt%, 15 wt% となるよう混合した試験片をそれぞれ 5 wt%, 10 wt%, 15 wt% 試験片とする．Table 1 に W_f 及び各含有率におけるフィラーの粒子径を示す． β -TCP/PLLA 複合材料中にはフィラーの凝集体が存在しており, ここでは凝集粒子も一つの粒子とみなし粒子径を求めている．

2.2 結晶化度測定

作製した試験片における PLLA の結晶化度は各試験片より 3~7 mg の試料を切り出し, 示差走査熱量計 (differential scanning calorimeter; DSC) (DSC-60, (株) 島津製作所) を用いて測定した．測定条件として空気を基準物質とし, 大気中で 30°C から 200°C まで 10°C/min で加熱した．測定の結果得られた DSC 曲線から結晶化, 及び融解エンタルピー (ΔH_c , ΔH_m) を求め, 結晶化度 X_c を計算した．

PLLA 単体試験片の結晶化度は下記の式から計算した．

$$X_c = \frac{\Delta H_c + \Delta H_m}{135} \times 100 \quad (2)$$

ここで, 分母の 135 J/g は無限大の結晶厚さを有する理想的な PLLA の融解エンタルピーである¹⁹⁾．

また, β -TCP/PLLA 複合材料では融解エンタルピーの異なる材料が混在しているため, β -TCP を考慮して下記の式から結晶化度を計算した．

$$X_c = \frac{\Delta H_c + \Delta H_m}{135} \times \frac{M_c}{M_m} \times 100 \quad (3)$$

ここで M_c 及び M_m はそれぞれ β -TCP/PLLA 複合材料及び PLLA の重量である．

2.3 擬似生体環境浸漬試験

擬似生体環境として, 生体内と同じ pH のリン酸緩衝液 (PBS, pH : 7.4) を作製し, 射出成形後の試験片を 37°C に保たれたインキュベーター内で一定期間 (8, 16, 24 週間) 浸漬した．また浸漬期間中, 一定期間ごとに試験片を PBS より取り出し, 試験片表面の水分を拭き取ったのちに重量測定を行い, 下式を用いて時間 t における試験片の吸水量 M_t を算出した．

$$M_t = \frac{m_t - m_i}{m_i} \times 100 \quad (4)$$

ここで m_t は時間 t における試験片重量, m_i は浸漬前の試験片重量である．

浸漬後, 試験片は常温の真空炉内で 14 日以上乾燥を行ったのち分子量測定を行った．

2.4 数平均分子量測定

各試験片の数平均分子量 M_n はゲル浸透クロマトグラフィー (gel permeation chromatography; GPC) を用いて測定した．GPC 装置はカラム (SHIMPACK GPC-804C, (株) 島津 GLC), カラムオープン (CTO-20 A, (株) 島津製作所), そして示差屈折率検出器 (RID-10 A, (株) 島津製作所) より構成される．GPC 試料は各試験片より約 0.5 g の試料を切り出した後, クロロホルムに 24 時間溶解し, ろ過したのちにカラムに注入した．

3. 実験結果及び考察

3.1 結晶化度測定結果

示差走査熱量測定結果より求めた各試験片の結晶化度を Fig. 1 に示す．

PLLA 単体では結晶化度のばらつきが大きく, ほぼ

 Fig. 1 Crystallinity of PLLA and β -TCP/PLLA composites.

Fig. 2 Relationship between water absorption M_t and immersion time.

0%のものから10%を超えるものもありその平均値は約5%であった。 β -TCP/PLLA 複合材料ではフィラー含有率による変化は見られず、約10%の値を示した。 β -TCP/PLLA 複合材料の結晶化度はPLLA 単体に比べ平均値で約5%程度高い値を示した。これは β -TCPとPLLA 界面での伝熱抵抗により試験片作製時の冷却速度が遅くなり、PLLA 単体に比べ結晶化が進みやすかったためだと考えられる。しかし、標準偏差を考慮すると両者の間に大きな差は見られず、 β -TCP/PLLA 複合材料のPLLA 部分はPLLA 単体のものとほぼ等しい状態であると考えられる。

3.2 吸水量測定結果

吸水量測定結果を Fig. 2 に示す。PLLA 単体では、浸漬14日以降吸水量の増加はほとんどなく、ほぼ一定の値を示した。 β -TCP/PLLA 複合材料では、すべての含有率において浸漬初期に吸水量が急激に増加し、その後浸漬28日以降では吸水速度は減少しているが、PLLA 単体とは異なり浸漬168日まで吸水量は増加し続けた。浸漬後期の吸水量を比較すると、フィラー含有率の高いものほど大きな吸水量を示した。これはフィラー材がPLLA よりも吸水容量が大きいためだと考えられる。また、 β -TCP/PLLA 複合材料において5 wt%試験片では浸漬24週においても増加が見られるものの、一定の値に収束する傾向が見られる一方で、フィラー含有率の高い試験片、特に15 wt%では浸漬後期において吸水量が単調増加している。これはフィラー含有率の増加に伴い母材-フィラー界面が増加し、浸漬後期において分解した界面付近の領域が吸水したため吸水量が増加していると考えられる。

3.3 分子量測定結果

GPC より求められた各試験片の未浸漬、8、16、24 週

Fig. 3 Relationship between number average molecular weight and immersion time.

浸漬後の数平均分子量を Fig. 3 に示す。PLLA 単体において、数平均分子量は未浸漬のものでは約67,000であり、浸漬後、浸漬期間の増加に伴い数平均分子量は減少し、浸漬24週では約59,000まで分子量は減少した。一方、 β -TCP/PLLA 複合材料において、数平均分子量は未浸漬のものでは58,000~61,000であり、フィラー含有率による大きな変化は観察されなかった。しかしながら、母材であるPLLAの単体の値に比べて数平均分子量は減少している。これは熱容量の低いフィラー材を混合したことにより射出成形時にマトリックスに加えられる熱量が相対的に増加し、熱分解が促進され、分子量が減少したためだと考えられる。浸漬後、浸漬期間の増加に伴い各試験片の数平均分子量は減少し、その傾向はフィラー含有率の高いものほど顕著であり、浸漬24週では5 wt%において約50,000、10 wt%では約44,000、15 wt%では約39,000まで分子量は減少した。これは、フィラー含有率の増加に伴い母材-フィラー界面が増加することで吸水の経路が増加、吸水量が増加することで、加水分解が促進されたためだと考えられる。このことは Fig. 2 の結果と一致する。

4. 解析的予測

4.1 吸水量予測

実験結果より Fick の第二法則を用いて拡散係数を求める。拡散係数が定数のとき、次式が与えられる。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (5)$$

ここで C は時間 t における PLLA 内の水の濃度、 D は拡散係数、そして x は拡散距離である。平らな板において時間 t における水の濃度 C_t は式(5)より重ね合わせの原理によって以下のように得られる。

$$\frac{C_t}{C_\infty} = 1 - \frac{4}{\pi} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{2n+1} \exp\left[-D \frac{(2n+1)^2 \pi^2}{l^2} t\right] \times \sin\left[\frac{(2n+1)\pi}{l} x\right] \quad (6)$$

ここで C_∞ は平衡状態に達したときの水の濃度、 l は試験片厚さである。

時間 t における吸水量を M_t としたとき、式(6)を用いて次式が求められる。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[-D \frac{(2n+1)^2 \pi^2}{l^2} t\right] \quad (7)$$

ここで M_∞ は平衡状態に達したときの吸水量である。式(7)における吸水初期の近似式は次式となる。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{4}{l} \left(\frac{Dt}{\pi} \right)^{1/2} \quad (8)$$

上式より求められた PLLA 単体の拡散係数は 5.8×10^{-12} であった。ここで $M_\infty = 0.8\%$ とした。

複合材料は浸漬 168 日においても吸水量が増加し続け、平衡状態が確認できなかったため、拡散係数を求めることができなかった。

Fig. 4 に β -TCP/PLLA 複合材料の単純化した吸水モデルを示す。Fick の第二法則では一次拡散を仮定しており、ここでは母材と β -TCP の吸水を独立して考える。

結晶化度測定結果より、 β -TCP/PLLA 複合材料中の PLLA は PLLA 単体とほぼ同じ状態であると考えられるため、母材の吸水量及びその予測は PLLA 単体のものを用い、 β -TCP の吸水量は β -TCP/PLLA 複合材料の実験結果と PLLA 単体の吸水重量に各複合材料の PLLA 体積含有率を乗じることで求めた母材の吸水重量との差より求めた。次に β -TCP の吸水量予測を行った。 β -TCP の吸水量は浸漬 24 週においても平衡状態に達しておらず、平衡状態の吸水量が未知のため、平衡状態の吸水量及び拡散係数をフィッティングパラメータとして各含有率の浸漬初期がよく一致するように、求めた β -TCP 吸

Fig. 4 Water absorption model of β -TCP/PLLA composites.

Fig. 5 Water absorption of β -TCP in PBS and analytical curve with Fick's law.

水量に対してフィッティングを行い、含有率によらない単一の予測曲線を求めた。求めた予測曲線を Fig. 5 に示す。各含有率ともに吸水初期でよく一致した予測曲線が得られた。このとき、 β -TCP の M_∞ は 22.8%，拡散係数は 8.0×10^{-14} であった。Fig. 6 は母材と β -TCP の吸水量予測結果より得られた複合材料全体の吸水量予測結果である。ここで母材の M_∞ は PLLA 単体のものを使用している。5 wt% では予測値は実験値とよく一致している一方、10、15 wt% とフィラー含有率の増加に伴い予測と実験値間のずれが見られる。特に 15 wt% で浸漬後期において吸水量が増加傾向にあることから、加水分解の進行によって M_∞ や D が経時変化したためであると考えられる。しかしながら、各試験片ともに浸漬初期では比較的良好な一致を示しており、母材、フィラー材の拡散係数を取得することにより複合材料の吸水率を精度良く予測できる可能性が示唆された。

4.2 数平均分子量予測

一般にポリエステルは加水分解は酸やアルカリによって加速される。ポリエステルは、末端基としてカルボキシル基を有していることから、この末端が加水分解を促進する、いわゆる自己触媒効果が確認されている。自己触媒効果が存在するときの加水分解速度は次式で与えられる¹⁴⁾。

$$\frac{d[\text{COOH}]}{dt} = k_1 [\text{COOH}] [\text{ester}] [\text{H}_2\text{O}] \quad (9)$$

ここで $[\text{COOH}]$ 、 $[\text{ester}]$ 、及び $[\text{H}_2\text{O}]$ はそれぞれカルボキシル基、エステル結合、及び水の濃度であり、 k_1 は速度定数である。ここで $[\text{COOH}] \ll [\text{ester}] [\text{H}_2\text{O}]$ であることから $[\text{ester}] [\text{H}_2\text{O}]$ が一定であると仮定して式(9)を積分して $[\text{COOH}] \propto M_n^{-1}$ の関係を用いると次式が得

Fig. 6 Water absorption of β -TCP/PLLA composites in PBS and analytical curve with Fick's law.

(a) 0weeks

(b) 24weeks

10mm

Fig. 7 Surface view of 15 wt% β -TCP/PLLA composites.Table 2 k_2 values calculated from experimental results.

Monolithic PLLA	9.5×10^{-9}
5 wt%	1.4×10^{-8}
10 wt%	1.9×10^{-8}
15 wt%	2.9×10^{-8}

られる。

$$\ln M_n(t) = \ln M_n(0) - k_2 t \quad (10)$$

ここで $M_n(t)$ 及び $M_n(0)$ は加水分解時間 t 及び 0 にお

(a) 0 Weeks

(b) 24 Weeks

Fig. 8 Cryogenic fracture surfaces of 15 wt% β -TCP/PLLA composites before and after immersion.

ける数平均分子量 M_n である。ここで、 $k_2 = k_1[\text{ester}][\text{H}_2\text{O}]$ である。式(10)より $\ln M_n(t)$ を t に対してプロットした直線の傾きから k_2 が求められる。

実験結果を式(10)に代入し、求めた加水分解速度定数 k_2 を Table 2 に示す。加水分解速度定数 k_2 はフィラー含有率の増加に伴い増加していた。これは母材-フィラー材界面の増加により吸水量が増加し、加水分解が促進されたためだと考えられる。試験片観察において、Fig. 7 に示すように体積含有率 15 wt% の β -TCP/PLLA 複合材料において、24 週浸漬後に試験片表面の β -TCP 粒子近傍における膨張が観察され、フィラーによる吸水量増加が示唆された。また Fig. 8 に示す低温破壊によって得られた破面より 0 週浸漬では見られなかった母材-フィラー材界面における空間が 24 週浸漬後に観察され、界面における分解の促進が示唆された。

上記では水濃度一定を仮定して加水分解速度定数 k_2 を求めた。しかしながら、吸水量測定結果より材料内部

の水濃度は経時変化しており、特に複合材料においては浸漬 24 週においても水濃度は増加し続けていると考えられる。

また、複合材料においても分子量変化は PLLA の分解によってのみ起こることから加水分解速度定数は PLLA 固有の値であり、フィラー含有率による分解速度の差は水濃度変化の差によるものと考えることができる。

そこで、Fig. 9 に示す、複合材料を母材・フィラー・母材-フィラー界面領域からなる三相材モデルを考える。母材は PLLA 単体と同様の吸水、分解傾向を示し、フィラーは複合材料全体の吸水量と母材の吸水量の差分を保持していると考えられる。そして母材-フィラー界面領域はフィラー近傍の母材であり、フィラーの高い水濃度の影響を

Fig. 9 Hydrolysis model of β -TCP/PLLA composites.

Fig. 10 Interface model of β -TCP/PLLA composites.

受ける領域として考える。分子量変化の予測は、式(9)において上記で一定と仮定した $[H_2O]$ を平衡状態における水濃度 C_∞ 、時間 t における水濃度を C として求めた下式で行った。

$$\frac{d[\text{COOH}]}{dt} = k_2 [\text{COOH}] \frac{C}{C_\infty} \quad (11)$$

ここで k_2 は PLLA 単体において、浸漬のごく初期に吸水量が平衡状態に達していることから水の拡散の影響は小さいものとし、Table 2 に示した値を用いた。式(11)に式(7)より求めた吸水量変化を水濃度の変化として代入することにより、数値的に各相の $[\text{COOH}]$ の時間変化が求められる。次に未知である母材-フィラー界面領域を Fig. 10 に示すモデルのように考え、界面領域の直径 D の大きさをフィッティングパラメータとして複合材料中に各相が占める割合を決定し、求めた複合材料全体の $[\text{COOH}]$ に対して実験より得られた初期数平均分子量と $[\text{COOH}] \propto M_n^{-1}$ の関係を用いることで最終的な数平均分子量の時間変化を求めた。

Fig. 11 Analytical curve of 15 wt% ($D=1.0-2.6d$).

Fig. 12 Number average molecular weight of β -TCP/PLLA composites in PBS and analytical curve.

Fig. 11 に 15 wt% において界面領域の直径 D を 1.0 から 2.6d まで変化させたときの予測結果を示す。ここで $D=1.0d$ は界面領域の存在しない場合、 $D=2.6d$ は PLLA 全体が界面領域の場合である。浸漬 24 週において $D=1.0d$ と $D=2.6d$ では分子量が 5 倍違い、分子量変化が界面領域の大きさに対して敏感に変化することが分かる。

三相材モデルと吸水量の予測値を用いてフィッティングした各試験片の分子量予測結果を Fig. 12 に示す。ここで母材-フィラー界面領域の厚さはフィラー粒子半径の約 0.7 倍とした。

すべての複合材料において良好な一致が得られた。以上より、母材-フィラー界面近傍のフィラー粒子半径の約 0.7 倍の厚さ、つまり 0.8~0.9 μm 程度の厚さを持つ領域で分解が促進されていることが示唆された。また、水濃度の経時変化を考慮することにより浸漬による数平均分子量変化を予測できる可能性が示された。

5. 結 言

擬似生体環境下に浸漬した PLLA 単体及び β -TCP/PLLA 複合材料について分子量測定、及び吸水量測定を行い、実験結果より解析モデルの提案と、解析結果の検証を行うことで以下の結論を得た。

(1) PLLA 単体ではすべての試験片において浸漬 14 日以降の吸水量増加はほとんど見られなかった。 β -TCP/PLLA 複合材料ではフィラー含有率の高いものほど吸水量が高く、 β -TCP が吸水を促進することが示唆された。

(2) β -TCP/PLLA 複合材料では初期の M_n はフィラー含有率による変化は見られない一方、浸漬による分子量減少はフィラー含有率の高いものほど顕著であり、母材-フィラー材界面の存在による加水分解の促進が示唆された。

(3) 水濃度の経時変化を考慮することにより浸漬による数平均分子量変化を予測できる可能性が示された。

参 考 文 献

- 1) C. Migiaresi, L. Fambri & D. Cohn : *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **5** (1994), 591-606.
- 2) H. Pistner, H. Stallforth, R. Gutwald, J. Mühling, J. Reuther & C. Michel : *Biomaterials*, **15**, 6 (1994), 439-450.
- 3) E.A.R. Duek, C.A.C. Zavaglia & W.D. Belangero : *Polymer*, **40**, 23 (1999), 6465-6473.
- 4) H. Beaupied, E. Lespessailles & C.L. Benhamou : *Joint Bone Spine*, **74**, 3 (2007), 233-239.
- 5) C.C.P.M. Verheyen, J.R. de Wijn, C.A. van Blitterswijk & K. de Groot : *J. Biomed. Mater. Res.*, **26** (1992), 1277-1290.
- 6) Y. Shikinami & M. Okuno : *Biomaterials*, **20**, 9 (1999), 859-877.
- 7) Y. Shikinami & M. Okuno : *Biomaterials*, **22**, 23 (2001), 3197-3211.
- 8) T. Furukawa, Y. Matsusue, T. Yasunaga, Y. Shikinami, M. Okuno & T. Nakamura : *Biomaterials*, **21**, 9 (2000), 889-898.
- 9) S. Hasegawa, S. Ishii, J. Tamura, T. Furukawa, M. Neo, T. Matsusue, Y. Shikinami, M. Okuno & T. Nakamura : *Biomaterials*, **27**, 8 (2006), 1327-1332.
- 10) M. Kikuchi, Y. Suetsugu, J. Tanaka & M. Akao : *J. Mater. Sci. Mater. Medicine*, **8** (1997), 361-364.
- 11) 菊地正紀, 田中順三, 有賀利郎, 田代 豊 : 無機マテリアル, **5** (1998), 493-497.
- 12) A.A. Ignatius, P. Augat & L.E. Claes : *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **12** (2001), 185-194.
- 13) V. Bellenger, M. Ganem, B. Mortaigne & J. Verdu : *Polym. Degrad. Stab.*, **49**, 1 (1995), 91-97.
- 14) 辻 秀人 : 生分解性高分子材料の科学, コロナ社, 東京 (2002), p. 126.
- 15) D.F. Farrar & R.K. Gillson : *Biomaterials*, **23**, 18 (2002), 3905-3912.
- 16) A.C. Vieira, J.C. Vieira, J.M. Ferra, F.D. Magalhaes, R.M. Guedes & A.T. Marques : *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **4**, 3 (2011), 451-460.
- 17) S. Kobayashi & K. Naito : *J. Environ. Eng.*, **6**, 4 (2011), 861-868.
- 18) J. Pan, X. Han, W. Niu & R.E. Cameron : *Biomaterials*, **32**, 9 (2011), 2248-2255.
- 19) H. Tsuji, H. Daimon & K. Fujie : *Biomacromolecules*, **4** (2003), 835-840.