低分子量ポリ乳酸の加水分解性と薬剤放出挙動[†]

永井康晴* 李 浚載* 山根秀樹**

Hydrolytic Degradation of Low Molecular Weight Poly(Lactic Acid)s and Their Drug Eluting Behavior

by

Yasuharu NAGAI^{*}, Jun Jae LEE^{*} and Hideki YAMANE^{**}

Poly(L-lactic acid)s with molecular weights ranging from 500 to 43,000 were synthesized by the direct polycondensation of L-lactic acid. Both initial and total hydrolytic degradation rates in a buffer solution increased with decreasing Mw. Poly(L-lactic acid) with the lowest Mw showed a significantly high degradation rate. This may be due to its Tg lower than the temperature of degradation experiment at which the water molecules easily diffuse into the matrix. Although the hydrolytic degradation can be theoretically described by the first-order reaction, the weight loss of the low Mw poly(L-lactic acid) in the buffer solution deviated from the behavior predicted. The rate of the drug elution from the film showed a maximum at the first day, irrespective of the Mw of poly(L-lactic acid) suggesting that the drug dispersed near the film surface elutes most rapidly. The drug elution rate from the film with the highest Mw was not significantly different from those from low Mw films. This may be due to the similar degree of crystal to those of the low Mw film. These results indicate that the drug elution behavior is affected not only by the molecular weight but also the degree of crystal of the matrix poly(L-lactic acid).

Key words: Poly(lactic acid), Hydrolytic degradation, Drug elution behavior

1 緒 言

Drug Delivery System (DDS) は、「薬剤の活性を最大限に発揮するように体内動態を意図的に変化させ、それによって医学的有用性または／および医療経済上の有用性を発揮させる投与方法または投与剤」と定義づけられている。¹⁾つまり、目的に応じた薬剤放出の制御により、患者への負担を極力低減するためのシステムのことである。DDSの役割は、放出制御、標的化、膜透過促進の3つに大別される。放出制御とは、薬剤の一定量を特定の投与剤内に含有させ、そこから薬剤を吸収部位あるいは生体内へ所定期間に所定量放出する技術である。標的化とは、薬剤を必要な部位に有効量を送達する技術である。膜透過促進とは、薬剤の生体膜の透過性を昂進させ吸収を高める技術である。¹⁾

DDSの担体には、様々な高分子が用いられており、中でも脂肪族ポリエステルが主流を占めている。脂肪族ポリエステルの一種であるポリ乳酸(PLA)は、バイオマスであるデンプンあるいは蔗糖からの乳酸発酵により生成された乳酸を化学的に重合した高分子である。²⁾生体内に留置されたPLAは非酵素的な加水分解によって低分子化し、さらに生体内の代謝サイクルによって二酸化炭素と水に分解されるため、生体に対する毒性は極めて低い。¹⁾また、従来から手術用縫合糸として使用されてい

る生体分解吸収性高分子であるポリグリコリドと比較して分解速度が低く、生体内でのアレルギー反応を低減させることができる。²⁾一方、ポリ乳酸をDDS担体として用いる場合でも、分解速度が極めて低い場合にはDDS担体としての目的を果たしにくい。このため、薬剤を効率的に徐放するためには、分解速度の高い低分子量ポリ乳酸を用いることが一つの方法である。近年では、より効率的な薬剤徐放性を達成するため、ポリ乳酸ナノ／マイクロ微粒子^{3)~9)}ナノカプセル¹⁰⁾を用いたDDSシステムの構築が報告されており、また、電解紡糸法により得られたポリ乳酸ナノファイバーを用いたナノコンポジットによるDDS¹¹⁾の報告もある。

これらのDDSは、ポリ乳酸に担持された薬剤がポリ乳酸の体内での加水分解に伴って放出されることを基本メカニズムにしている。したがって、ポリ乳酸の加水分解と薬剤放出挙動との基本的関係を明らかにすることが重要であると思われる。本研究では、生体に有害であると思われるスズ系触媒を用いない直接重合法を採用し、様々な分子量のポリ乳酸を重合した、得られた低分子量ポリ乳酸の分子量と加水分解性との関係について検討し、さらに、薬剤を担持させたフィルムからの薬剤放出挙動についても検討した。

[†] 原稿受理 平成22年3月29日 Received Mar. 29, 2010 ©2011 The Society of Materials Science, Japan

* 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科 〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎御所海道町, Graduate School of Sci. and Tech., Kyoto Inst. of Tech., Sakyo-ku, Kyoto, 606-8585

** 正 会 員 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科 〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎御所海道町, Graduate School of Sci. and Tech., Kyoto Inst. of Tech., Sakyo-ku, Kyoto, 606-8585

2 実 験

2・1 ポリ乳酸の合成

L-乳酸（和光純薬）は 85 ～ 92wt% の水溶液で入手し、精製せずにそのまま用いた。20.0g (0.22mol) をセパラブルフラスコに入れ、減圧下で加熱することにより水を留去した。その後、140 から 200℃ に加熱し、減圧下で 10 時間脱水重縮合を行った。なお、200℃ では、14 および 18 時間の重縮合も行った。所定時間の反応後、室温で十分に冷却を行った。得られた試料はエタノール（ナカライテスク）200ml に溶解させた後、氷冷下の蒸留水 800ml に滴下し再沈殿した。沈殿物をデカンテーションと遠心分離機により分離し、反応生成物を単離した。単離した試料は約 72 時間凍結乾燥した。

2・2 分子量測定

¹H-NMR スペクトル (Varian Genini-200 (200MHz)) により末端基を定量法し、数平均分子量 Mn を算出した。溶媒として重水素化クロロホルムを用い、テトラメチルシラン (TMS) を内部基準試料とした。200℃ で 18 時間重合を行った試料は、¹H-NMR による分子量の算出が困難であったため、GPC により数平均分子量の算出を行った。GPC 測定は送液ユニット (LC-10AD, SIMADZU)、示差屈折計検出器 (RID-6A, SIMADZU) からなるシステムを用いた。カラムには (TSKgel GMH_{HR}-M, Tosoh)、溶離液にはクロロホルムに 3wt% のトリエチルアミンを加えたものを使用し、カラム温度は 35℃ に設定した。分子量は単分散ポリスチレンを標準物質とする換算値を用いて算出した。

2・3 試料の調製

所定量のポリ (L-乳酸) (PLA) を 1,4-ジオキサンに溶解し、PET フィルム上にキャストする事により作製した。薬剤含有試料は、1,4-ジオキサンに溶解した PLA に PLA の 10 wt% の薬剤を添加し、同じ PET フィルム上にキャストする事により作製した。両者とも厚さは約 15μm であった。得られたフィルムより 10mm × 10mm の正方形の試料片（約 3mg）を切り出した。1,4-ジオキサンは金属ナトリウムで 7 時間還流後、蒸留により水を除去した。薬剤として、キッセイ薬品工業(株)より提供されたトラニラスト (*N*-(3,4-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid) を用いた。このトラニラストは異常細胞増殖抑制作用を有するため、生分解性高分子による血管の一時的な内腔保持デバイスに担持させることにより、炎症反応などにより誘発する異常細胞増殖による急性閉塞を阻止することが期待できる。

2・4 熱的性質

試料の熱的性質は DSC を用い、窒素雰囲気下で測定した。約 2.0mg の試料をアルミニウムパンに封入し、窒素雰囲気下で測定した。昇温速度は 10℃/min とした。

2・5 分解速度の評価

分解速度は、リン酸緩衝液中でのフィルムの重量減少率として評価した。37℃ に保持したリン酸緩衝液（ナカライテスク）10ml 中 (pH 7.4) にフィルムを浸漬し、所定時間後、デカンテーションし、フィルムを乾燥した後、重量を測定した。

2・6 薬剤放出挙動の評価

フィルムからの薬剤放出挙動は、以下のように評価した。37℃ に保持したリン酸緩衝液中 (pH 7.4) (ナカライテスク) にフィルムを浸漬し、フィルムから放出されるトラニラスト量の経時変化を HPLC (SCL-10A, SHIMADZU) で追跡することにより評価した。カラムは (イナートシル, ジーエルサイエンス) を用い、0.1vol% 酢酸水溶液/アセトニトリル (3/2v/v) を溶離液とし、流速 0.3ml/min, UV 波長 230nm, カラム温度 50℃ とした。

3 結果と考察

3・1 縮合重合

PLA は一般には、2 段階の重合により合成される。すなわち、乳酸を直接重縮合によりオリゴマーとし、このオリゴマーの熱分解反応により乳酸の環状二量体であるラクチドを合成し、精製する。さらにオクチル酸スズなどを触媒としたラクチドの開環重合によって高分子量のポリ乳酸を得ている。²⁾ 本研究では生体内における薬剤放出の制御を目的にしており、触媒などの不純物を含まない比較的低分子量の PLA を合成するため直接重縮合法を採用した。この直接重縮合法では乳酸を高温減圧下で加熱し、水を除去するだけで数千から数万の分子量が有する PLA を得ることができ、開始剤や触媒を必要としない。¹²⁾

Fig. 1 に PLA-0.5K の ¹H-NMR スペクトルを示す。δ = 4.3ppm 付近に末端基の CH, δ = 5.2ppm 付近に繰り返し構造に見られる CH 基のピークが観察された。これらのスペクトルより数平均重合度 DP_n は

$$DP_n(CH) = \frac{\sum \text{integral CH}}{\text{integral (CH end)}} \quad (1)$$

で計算することが出来る。¹³⁾ 得られた数平均重合度より数平均分子量の算出を行った。なお、200℃ で 18 時間重合を行った試料は、¹H-NMR スペクトルに明確な末端基のピークが現れなかったため、GPC により分子量の算出を行った。得られた試料の分子量ならびに重合度を Table 1 に示す。以降、分子量が 500 の試料を PLA-0.5K, 800 の試料を PLA-0.8K, 以下同様に PLA-1.8K, PLA-2.1K, PLA-4.8K, および PLA-43K とする。

3・2 PLA フィルムの熱的性質と結晶化度

各試料の DSC 曲線を Fig. 2 に示す。高重合度の PLA-43K は、市販の PLA と同程度の約 60℃ 付近にガラス転移温度を示し、160 ～ 170℃ 付近に結晶の融解ピークが観察された。ガラス転移温度と融点は重合度の低下と共に低

Fig. 1 ¹H-NMR spectrum of PLA-0.5K.

Table 1 Characteristics of the PLAs synthesized.

Sample	Mn	Tg	Tm
PLA-0.5K	500	22	—
PLA-0.8K	800	34	—
PLA-1.8K	1,800	46	125
PLA-2.1K	2,100	50	145
PLA-4.8K	4,800	52	151
PLA-43K	42,700	59	161

Fig. 2 DSC curves of PLAs synthesized.

下しており, PLA-0.5K および PLA-0.8K では融解ピークが明確に観察されなかった. 得られた融点とガラス転移温度を Table 1 にまとめた.

無限大のラメラサイズを有する PLA 結晶の融解エンタルピー [93J/g] を用いると PLA 試料の融解エンタルピー, ΔH_m と結晶化エンタルピー, ΔH_c とから結晶化度, X_c は

$$X_c = 100 \cdot (\Delta H_m - \Delta H_c) / 93 \quad (2)$$

で与えられる.¹⁴⁾ DSC 曲線より ΔH_m ならびに ΔH_c を測定し, 式 (2) により結晶化度を算出した. 合成した PLA フィルムおよび薬剤含有フィルムの結晶化度を Table 2 に示す. これらの結果より, PLA の分子量の増加に伴い結晶化度が増加していること, 薬剤の存在により結晶化が阻害されることが判った. キャストフィルムの結晶化度が全体的に低くなった原因として, 溶媒に 1,4-ジオキサンを用いたことが一つの要因であると考えられる. これは結晶の核形成と成長の終わらないうちに溶媒が蒸発したためと思われる.

3・3 PLA フィルムの分解速度

乳酸が水と PLA になる反応は平衡反応であり, 水が多量に存在することで PLA は加水分解されて乳酸となる.

Table 2 Degree of crystal X_c of PLA and PLA/Tranilast films.

Sample	X_c in PLA	X_c in PLA/Tranilast
PLA-0.5K	—	—
PLA-0.8K	0.3	—
PLA-1.8K	1.9	1.0
PLA-2.1K	2.7	2.6
PLA-4.8K	3.5	2.7
PLA-43K	11.0	7.8

PLA の分解は微生物の関与する生分解ではなく, エステル結合の加水分解による低分子化であり, 末端カルボキシル基による自己触媒反応であるとされている.¹⁵⁾ エステルの加水分解は 1 次反応であり, 反応体 r について

$$v = dc_r/dt = -k_r c_r \quad (3)$$

で表される. ここで v は反応速度, c_r は物質 r の濃度, k_r は速度定数である. 式 (3) を変数分離形に書き直して積分すると

$$\ln c_r = -k_r t + C \quad (4)$$

ここで C は積分定数である. $t = 0$ における濃度を c_{r0} とすると

$$\ln(c_r/c_{r0}) = -k_r t \quad (5)$$

で表される.

式 (5) は反応物の濃度に関して導かれており, 本実験では濃度が規定できないが, 便宜的に濃度の代わりに重量を用いて同様な解析を行った. 重量の低下も同様に式 (3)~(5) で記述されるとすると, 重量低下は式 (6) の形で記述できる.

$$\text{Weight loss} = 1 - \exp[-t/\tau] \quad (6)$$

ここで t は時間, τ は加水分解に伴う重量低下の時定数である. Fig. 3 に PLA のリン酸緩衝液中での重量減少率と式 (6) によりフィッティングされた曲線を示す. PLA-0.5K はフィルムの調製が困難であり, 重量減少率の測定はできなかった. 重量減少速度は分子量の低下とともに増加しており, PLA-43K 以外の試料では 1 日目に重量が急激に減少し, その後, 徐々に重量が減少している. 一方, 高分子量の PLA-43K では, 1 日目に他の試料に見られたような急激な重量減少は見られず, 測定期間中ほぼ

Sample	Symbol	τ / day
PLA-0.8K	○	3.77
PLA-1.8K	●	5.62
PLA-2.1K	△	6.94
PLA-4.8K	▲	10.5
PLA-43K	□	28.5

Fig. 3 Weight loss of the PLA films with various molecular weights in the phosphate buffer solution.

一定の速度で重量が減少していることがわかる。算出された時定数 τ は、分子量の増加に伴い大きくなっており、高分子量 PLA の分解が遅いことがわかる。しかしながら、式 (6) で得られた曲線は、高分子量試料に対してはよく一致しているが、分子量の低下に伴い短時間側で大きく外れており、低分子量 PLA の分解に伴う重量低下が単純な一時反応では記述できないことを示している。Fig. 3 に示した結果を用いて、式 (5) より初期分解速度定数ならびに 2 日目以降の平均分解速度定数を算出した。

Fig. 4 に得られた速度定数と分子量との関係を示す。平均分解速度定数は初期分解速度定数と比較しても分子量および結晶化度による差は小さくなっている。これは、分解初期にフィルム調製時などに生じたオリゴマーや加水分解によって生じたオリゴマーがある程度溶出し排除されたこと、オリゴマーがある程度排除される際に非晶内部にトラップされたオリゴマー濃度も減少すると考えられ、オリゴマー自身による加水分解の促進が低下したこと、また、オリゴマーの溶出が低下することで、その溶出経路からの水分子の拡散が低下したことなどが、分解速度定数が全体的に低下した一つの要因であると思われる。また、PLA の加水分解はランダム分解であるため任意の箇所 で結合が切断される。²⁾すなわち、初期に観察されたような水溶性のオリゴマーの溶出に伴う急激な重量低下は観察されなくなる。なお、非晶部分に分解されたオリゴマーの一部がトラップされる可能性があり、水溶性のオリゴマーすべてが溶出されるとは限らず、重量減少率はポリマーの分解率とは必ずしも一致しないと思われる。

一方、初期分解速度定数は、分子量の増加にともない急激に減少し、高分子量試料の値に漸近する。すなわち、低分子量体は分解速度が高いことを示唆している。これは、親水性の末端基密度および加水分解を受けやすい末端エステル結合密度が高く、材料内部への水分子の拡散速度と吸水性が上昇し、分解生成物による自己触媒効果も増大するためだと考えられる。^{6), 7)} また、PLA-0.8K の初期分解速度が最も高かったのは、実験温度が T_g より高かったことも原因の一つと考えられる。 T_g 以上で高分子鎖の運動性が高くなり、低分子量体であるため分子鎖の絡

み合いが小さいことが重なり、マトリックス内部への水分子の拡散速度が高くなったためであると考えられる。分子量の増大に伴い、上記のような加水分解の加速要因が減少するために、平均分解速度定数と初期分解速度定数との差が小さくなっているものと思われる。

3・4 PLA フィルムからの薬剤放出挙動

各試料 1g あたりの薬剤放出量ならびに累計薬剤放出量の時間依存性をそれぞれ Fig. 5 および Fig. 6 に示す。なお、フィルム 1g 当たり 100mg の薬剤が含まれる。

Fig. 5 を見ると、どの試料でも 1 日目の放出量が最大であることがわかる。これは Fig. 6 に示す累計薬剤放出量からも明白である。その後、PLA-1.8K および PLA-2.1K は 4 日目と 7 日目に薬剤放出を示す傾向があり、PLA-4.8K および PLA-43K は 6 日目に薬剤を放出することが判る。また、PLA-1.8K および PLA-2.1K はほぼ同様の割合で薬剤を放出していることが判り、6 日間で薬剤の半分が放出されている。PLA-4.8K では 6 日目以降に急激な薬剤放出が起きており、その後 PLA-1.8K と PLA-2.1K に薬剤放出量が近似する。一方、PLA-43K は 5 日目までは PLA-4.8K とほぼ同じ軌跡をたどるが、初日以外は急激な放出が起きていないことが分かる。

PLA からの薬剤放出は一般に以下の 3 段階で起こるとされている。⁸⁾ まず、第 1 段階としてマトリックス表面付近より薬剤の放出が始まり、第 2 段階ではそれに続く少量の薬剤放出が起こる。第 3 段階としてマトリックス高分子の分解に伴う水溶性の乳酸オリゴマーの生成と溶出による薬剤放出が起こる。

第 1 段階ではフィルム表面近傍に存在あるいは表面に付着した薬剤量が放出量と関係している。Fig. 5 ではどの試料も 1 日目の放出が最も多く、分子量による依存性は観察されなかった。つまり、約 1 日目の薬剤放出は分子量による依存性は無く、フィルム表面に存在する薬剤量による影響が大きいと考えられる。このフィルム表面近傍に分散した薬剤は、約 2 日目以降ではほとんど放出されないことがうかがえる。

続く第 2, 3 段階では PLA の加水分解が大きく影響していると考えられる。フィルム表面より水分子が非晶部分に拡散することで、薬剤が放出される経路が形成され

Fig. 4 The relationship between the kinetic constants and the number average molecular weights.

Fig. 5 Drug release behavior from PLA/Tranilast blend films to the phosphate buffer solution.

る。この第2, 3段階と考えられる薬剤放出はFig. 5より, PLA-1.8K および PLA-2.1K では4日目と約7日目に, PLA-4.8K および PLA-43K では4日目に若干の放出, ついで6日目に放出が確認された。

本研究で用いたリン酸緩衝液は体内の pH と等しい pH = 7.4 であり, 弱塩基性である。塩基性溶液中での分解は非晶領域から進行して結晶領域が残される。また, 非晶領域の吸水率は結晶領域よりも高く, 非晶領域が大きいことで加水分解が進行し, マトリックス高分子からの水溶性の乳酸オリゴマーの生成と溶出による薬剤放出が起こる。⁹⁾なお, PLA-0.8K のフィルムは約1日目にフィルムがコロイド状にリン酸緩衝液中に分散したため, HPLC による測定を行うことができなかった。したがって, この試料では表面近傍の薬剤が放出されることがなく, フィルムの崩壊に伴い急激に薬剤が放出されたものと考えられる。

Fig. 6 より, PLA-43K 以外の試料の累計の薬剤放出量は約7日目以降で薬剤量の過半量に達した。これは分子量が低いため, 加水分解が進行するに従い PLA の非晶部分に凝集した薬剤が継続して放出されたためだと思われる。

最も高分子量 PLA-43K も, 他の試料と比較して薬剤放出挙動に定性的な違いは観察されなかった。これは, PLA-43K の結晶化度が他の試料と近似しており, 薬剤の凝集した非晶構造を多く持つためだと思われる。したがって, 薬剤放出挙動では, 分子量依存性と結晶化度などの高次構造の影響が大きいことがうかがえる。なお, 繊維あるいはフィルムなどに加工される市販の PLA の分子量は $1.5 \sim 2.0 \times 10^5$ であり, PLA-43 の分子量である 4.3×10^4 は市販の PLA と比較すると非常に低い。

4 結 言

直接重合法より様々な温度, 時間で乳酸の脱水縮合重合を行い, 分子量が数百から数万の PLA を得た。

分解に伴う重量減少速度は分子量の増大とともに低下し, 低分子量体ほど初期の分解が起こりやすいことが分かった。最も低分子量の試料の初期分解速度が著しく高かったのは, Tg が実験温度より低かったため, 高分子鎖の運動性が高くなり, マトリックス内部への水分子の拡散速度が高くなったためであると考えられる。

Fig. 6 Cumulative drug release from PLA/Tranilast blend films to the phosphate buffer solution.

薬剤を担持させたフィルムからの薬剤放出挙動は, PLLA の分子量にかかわらず1日目の放出量が最大であり, フィルム表面近傍に存在する薬剤の分散状態による影響が大きい。分子量 43,000 の試料は比較的高分子量の PLA であるが, 他の試料と比較して薬剤放出挙動に大差はなかった。これは, 結晶化度が他の試料と近似しており, 薬剤の凝集した非晶構造を多く持つためだと考えられる。従って, 薬剤放出挙動では, 分子量と高次構造による影響が大きいと考えられる。

参 考 文 献

- 1) K. Takemoto, "Kobunshi to Iryo", (1989) Mita Shuppankai.
- 2) H. Tsuji, "Porinyusan", (1997) Kobunshi Kankokai.
- 3) R. Dinarvand, S. H. Moghadam, L. Mohammadyari-Faud and F. Atiyabi, "Preparation of biodegradable microspheres and matrix devices containing naltrexone", AAPS PharmSciTech, Vol.4, No.3, pp.45-54 (2003).
- 4) S. Kakinoki, C. Yasuda, I. Kaetsu, K. Uchida, K. Yukutake, M. Nakayama, S. Fujiie, D. Kuroda, M. Kato and H. Ohyanagi, "Preparation of poly-lactic acid microspheres containing the angiogenesis inhibitor TNP-470 with medium-chain triglyceride and the in vitro evaluation of release profiles", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol.55, Issue 2, pp.155-160 (2003).
- 5) L. Peltinen, J. Aitta, S. Hyvonen, M. Karjalainen and J. Hirvonen, "Improved entrapment efficiency of hydrophilic drug substance during nanoprecipitation of poly(D)lactide nanoparticles", AAPS PharmSciTech, Vol.5, No.1, pp.115-120 (2004).
- 6) R. T. Liggins, T. Cruz, W. Min, L. Liang, W. L. Hunter and H. M. Burt, "Intra-articular treatment of arthritis with microsphere formulations of paclitaxel: biocompatibility and efficacy determinations in rabbits", Inflammation Research, Vol.53, No.8, pp.363-372 (2004).
- 7) H. Yoshizawa, S. Nishino, K. Shiomori, S. Natsugoe, T. Aiko and Y. Kitamura, "Surface morphology control of polylactide microspheres enclosing irinotecan hydrochloride", International Journal of Pharmaceutics, Vol.296, Issues 1-2, pp.112-116 (2005).
- 8) J. Lu, J. K. Jackson, M. E. Gleave and H. M. Burt, "The preparation and characterization of anti-VEGFR2 conjugated, paclitaxel-loaded PLLA or PLGA microspheres for the systemic targeting of human prostate tumors", Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Vol.61, No.6, pp.997-1005 (2008).
- 9) Blume-Peytavi and A. Vogt, "Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy", Pharmaceutical Research, Vol.26, No.8, pp.2027-2036 (2009).
- 10) Y. Zhu, G. Zhang, H. Yang and X. Hong, "Influence of surfactants on the parameters of polylactide nanocapsules containing insulin", Journal of Surfactants and Detergents, Vol.8, No.4, pp.353-358 (2005).

- 11) C. Chen, G. Lv, C. Pan, M. Song, C. Wu, D. GUo, X. Wang, B. Chen and Z. Gu, "Poly(lactic acid) (PLA) based nanocomposites—a novel way of drug-releasing", *Biomedical Materials*, Vol.2, No.4, pp.L1-L4 (2007).
- 12) H. Fukuzaki, M. Yoshida, M. Asano and M. Kumakura, "Synthesis of copoly(d,l-lactic acid) with relatively low molecular weight and in vitro degradation", *European Polymer Journal*, Vol.25, No.10, pp.1019-1026 (1989).
- 13) J. L. Espartero, I. Rashkov, S. M. Li, N. Manolova and M. Vert, "NMR Analysis of Low Molecular Weight Poly(lactic acid)s", *Macromolecules*, Vol.29, pp.3535-3539 (1996).
- 14) H. Tsuji and Y. Ikada, "Properties and morphologies of poly(L-lactide) : 1. Annealing condition effects on properties and morphologies of poly(L-lactide)" *Polymer*, Vol.36, pp.2709-2716 (1995).
- 15) C. G. Pitt and Z. W. Gu, "Modification of the rates of chain cleavage of poly(ϵ -caprolactone) and related polyesters in the solid state", *Journal of Controlled Release*, Vol.4, pp.283-292 (1987).
- 16) H. Urayama, T. Kanamori and Y. Kimura, "Properties and Biodegradability of Polymer Blends of Poly(L-lactide)s with Different Optical Purity of the Lactate Units", *Macromol. Mater. Eng.*, Vol.287, pp.116-121 (2002).
- 17) L. M. Sanders, G. I. McRae, K. M. Vitale and B. A. Kell, "Controlled delivery of an LHRH analogue from biodegradable injectable microspheres", *Journal of Controlled Release*, Vol.2, pp.187-195 (1987).
- 18) T. Nakamura, S. Hitomi, S. Watanabe, Y. Shimizu, K. Jamshidi, S. H. Hyon and Y. Ikada, "Bioabsorption of polylactides with different molecular properties", *Journal of Biomedical Materials Research*, Vol.23, pp.1115-1130 (1989).