

# 생분해성 고분자 용착을 위한 기반 공정 개발과 이를 이용한 수술 후 유착 방지막의 제작

박석희\*, 김효찬\*, 양동열#, 김택경\*\*, 정현정\*\*, 박태관\*\*

## Fundamental Process Development for Bio-degradable Polymer Deposition and Fabrication of Post Surgical Anti-adhesion Barrier Using the Process

Suk Hee Park\*, Hyo Chan Kim\*, Dong-Yol Yang#, Taek Gyoung Kim\*\*, Hyun Jeong Jung\*\* and Tae Gwan Park\*\*

### ABSTRACT

Some biodegradable polymers and other materials such as hydrogels have shown the promising potential for surgical applications. Post surgical adhesion caused by the natural consequence of surgical wound healing results in repeated surgery and harmful effects. Recently, scientists have developed absorbable anti-adhesion barriers that can protect a tissue from adhesion in case they are in use; however, they are dissolved when no longer needed. Although these approaches have been attempted to fulfill the criteria for adhesion prevention, none can perfectly prevent adhesions in all situations. Overall, we developed a new method to fabricate an anti-adhesion membrane using biodegradable polymer and hydrogel. It employed a highly accurate three-dimensional positioning system with pressure-controlled syringe to deposit biopolymer solution. The pressure-activated microsyringe was equipped with fine-bore nozzles of various inner-diameters. This process allowed that inner and outer shapes could be controlled arbitrarily when it was applied to a surgical region with arbitrary shapes. In order to fulfill the properties of the ideal barriers for preventing postoperative adhesion, we adopted the pre-mentioned method combined with surface modification with the hydrogel coating by which anti-adhesion property was improved.

**Key Words** : Biodegradable polymer deposition (생분해성 고분자 용착), Polycaprolactone (폴리카프로락톤), Hydrogel (하이드로젤), Post surgical anti adhesion membrane (수술 후 유착방지막), Solid freeform fabrication (임의 형상 조형)

### 1. 서론

생체 재료는 조직의 기능을 보완하기 위하여

체내에서 간헐적 또는 지속적으로 주위 조직과 직접적으로 접촉하며 체액에 노출되는 인공적인 물질로서 생체의 기능을 치환, 대체하기 위하여 사

접수일: 2006년 9월 7일; 게재승인일: 2007년 2월 4일

\* 한국과학기술원 기계공학과

# 교신저자: 한국과학기술원 기계공학과

E-mail: dyyang@kaist.ac.kr Tel. (042) 869-3214

\*\* 한국과학기술원 생명과학과

용되는 물질을 의미한다. 이러한 생체 재료는 어떠한 형태이든지 인체와 접촉하므로 반드시 생물학적으로 적합해야만 한다.<sup>1</sup> 최근 들어 분해성 고분자들은 비분해성 고분자들이 가지지 못하는 기능성(대표적인 예로서는 체내에서 역할을 마치고 나면 스스로 분해되어 제거를 위한 수술이 불필요함)이 있음이 인식되면서, 이식재료, 약물 전달 체재, 조직공학용 지지체 등에 널리 응용하게 되었다.<sup>2</sup> 이러한 분해성 고분자 중 폴리카프로락톤(PCL : polycaprolactone)은 Union Carbide사에서 개발한 결정성을 띄는 생분해성 고분자로서, 독성이 없는 조직적합성 물질로 여겨지고 있으며 다른 분해성 고분자에 비해 월등히 낮은  $T_g$ ,  $T_m$  값을 가지며, 다른 고분자들과의 혼합이 아주 수월해 많은 응용 연구가 진행되어 왔다.

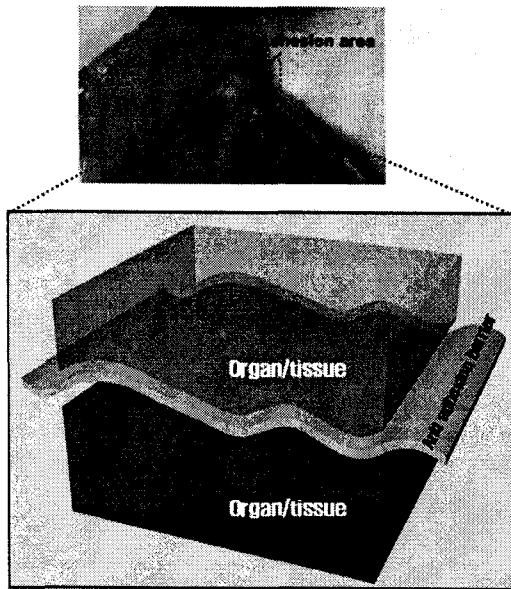


Fig. 1 Concept of post surgical anti adhesion barrier

개복 수술 (abdominal operation), 개흉 수술 (thoracotomy)과 같은 외과 수술 후에는 혈액의 응고나 조직의 자가 치유 등에 의하여 수술 부위가 주변의 기관이나 조직과 유착하는 문제가 발생한다. 이러한 문제로 인하여 장폐색 등의 각종 부작용이나 추가 수술이 따르게 된다. 이러한 조직 유착을 방지하기 위해서 수술에 레이저나 초음파 메스를 이용하여 줄이는 방법이 있으며 약물을 적용하는 방법이 있다.<sup>3</sup> 최근에는 생분해성 재료를 수

술 부위 주변에 적용하여 주변 기관과 유착을 억제하는 기술이 개발되고 있다. 생분해성 재료의 이용은 체내에 유착억제 역할을 수행한 후 자가 분해하여 제거 수술이 따로 필요 없는 데에 그 장점을 지니고 있다. Fig. 1은 수술 후 내장이 주변 조직과 붙어있는 모습과 이를 해결하기 위한 기관이나 조직 사이에 유착 방지 삽입물의 개념을 보여주고 있다.

생체 적합성 물질을 유착 부위에 적용하여 방지하는 현재 Intergel사에서 개발한 체내에서 흡수되는 젤(gel) 타입의 물질을 수술 부위에 바르는 방식이 있다.<sup>4</sup> 현재 막 구조물로서 개발된 유착 방지물로는 대표적으로 Seprafilm사의 생분해성 필름막이 상용화되어 있다.<sup>5</sup> 최근에는 전기방사법(electrospinning)을 이용하여 나노섬유막을 제작하고 이를 유착방지막으로 이용하는 방식이 연구되고 있으며,<sup>6</sup> PLLA (Poly L-Lactic Acid)와 PEG (Poly-Ethylene glycol diblock)의 혼성 중합체를 이용하는 방법 등이 연구되고 있다.<sup>7</sup>

그러나 이러한 방식들은 적용되는 체내 기관, 피부 등 주변 기관의 기계적 성질이나 변형에 맞게 형상이나 기계적 성질을 조절할 수 없으며 체내 삽입 후에 적용 부위에 안정적으로 고정되지 않는 문제점을 지니고 있다. 또한 수술 시 적용함에 있어 다루기가 어렵다. 본 연구에서는 이러한 문제점을 보완하고자 CAD/CAM 방식의 임의형상조형법 (Solid Freeform Fabrication : SFF)을 활용하여 기계적 물성을 조절할 수 있는 다공성 폴리카프로락톤 (PCL) 막의 제작과 하이드로젤 (hydrogel) 코팅을 하여 막의 체내 부착성과 기능성을 높이는 방법을 제안한다. 먼저 생체 적합성 고분자 용액을 주어진 조건에 맞게 토출하는 시스템을 구현하고, 제작 특성에 영향을 주는 공정 변수를 택한 후 이 변수에 의한 실험을 수행하였다. 공정 변수에 의한 실험을 통해 제작 특성을 파악하고 공정 변수의 적정 조건을 정의하여 실제 적용이 될 PCL 막을 제작한 후 이것을 하이드로젤의 일종인 히알루론산 (Hyaluronic acid)에 의해 표면 개질화하여 실험용 쥐에 테스트 해본다.

## 2. 생분해성 고분자 용착 공정 개발

### 2.1 생분해성 고분자 용착의 개념

조직공학이나 외과 수술에 다양하게 응용될

수 있는 구조물을 제작하는 공정을 개발 중에 있다. 본 공정은 재료의 점도나 경화되는 특성상 막 구조물 제작에 주안점을 두고 연구를 수행하였다.

고분자 용착의 원리는 Fig. 2 에서와 같이 마이크로 노즐을 포함하는 공구에 고분자 재료를 유기 용매에 용해시킨 점성 용액을 공기압으로 토출하는 원리이다. 제작 형상에 영향을 주는 공정변수는 적용되는 공기압력, 마이크로 노즐의 이송 속도, 기판과 노즐의 사이의 거리인 높이로 채택하여 실험을 수행하였다.

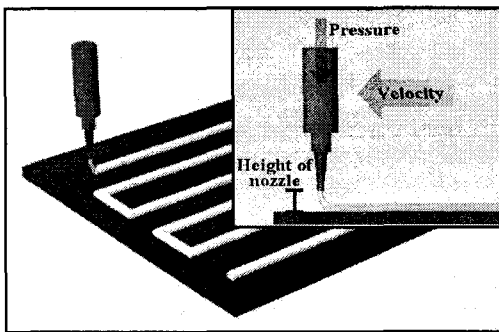


Fig. 2 Process parameters of polymer deposition

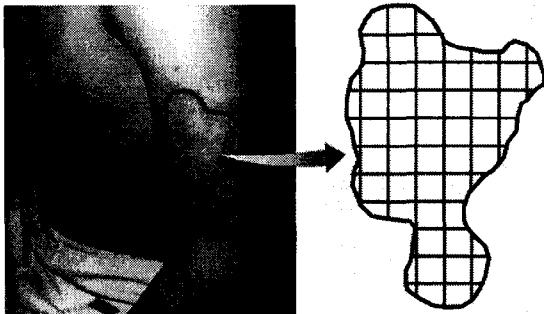


Fig. 3 Fabrication of patient-adapted anti-adhesion membrane using SFF method

이러한 가공 원리를 이용하여 연구를 수행한 유착 방지막 제작의 순서는 Fig. 3 과 같이 먼저 목적 부위에 맞는 요구 형상 데이터를 읽어 들여 마이크로 노즐 이송에 적합한 지그재그 형태의 공구 경로를 생성한다. 생성된 공구 경로를 따라 마이크로 노즐이 이동하면서 재료가 공기압에 의해 토출되고 기판에 용착된다. 주어진 외곽 형상에 맞게 한 방향의 지그재그 형태 용착이 이루어진 후에 직각으로 회전한 방향의 지그재그 형태 용착이 이루어져 전체적으로 공극을 갖는 막 형상을 얻는다.

용착이 이루어지고 일정 시간이 흐른 후에 유기용매가 증발하여 요구 형상 데이터 그대로의 형태를 지닌 고흥의 고분자 막을 얻을 수 있으며 이를 하이드로젤로 코팅하여 생체 적용성과 기능성이 뛰어난 막을 얻을 수 있다.

## 2.2 고분자 용착 공정 및 장치 개발

### 2.2.1 장치의 구성

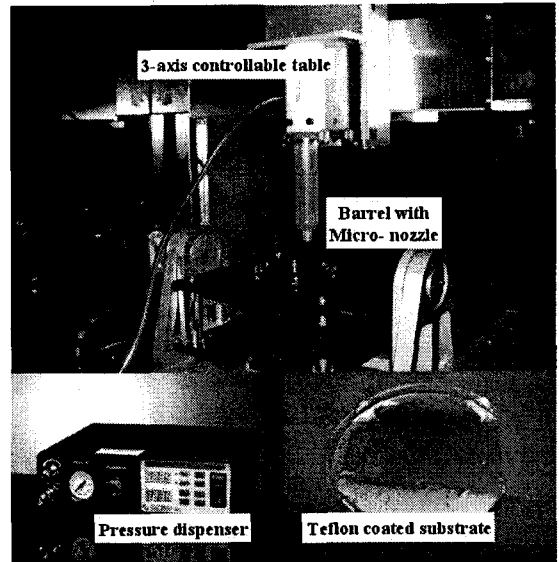


Fig. 4 Apparatus of polymer deposition system using a micro nozzle

장치의 기본적인 구성은 Fig. 4 와 같이 재료를 정량으로 토출할 수 있는 압력 디스펜서 (세종산업, SD200S)와 3 축으로 제어할 수 있는 테이블, 재료를 분사하게 되는 노즐과 배럴로 이루어져 있다. 테이블은 최소 20  $\mu\text{m}$ 까지 제어가 가능하며 압력 디스펜서는 0 - 6  $\text{kg}/\text{cm}^2$  까지 조절할 수 있다. 노즐은 내부 직경이 210  $\mu\text{m}$  인 것을 사용하였다. 지지체를 만들기 위한 기판은 편평한 플라스틱 살레 위에 테플론 코팅을 하여 제작하였다. 테플론 코팅은 고분자 막의 제작 후 기판과의 분리가 용이하게 하며 소수성 특성으로 인해 용착 후 단면 형상 유지에 도움을 준다.

### 2.2.2 생체적합성 고분자 재료

사용 재료로 지지체 제작에 널리 쓰이는 생분해성 폴리머 중에 Fig. 5 와 같은 화학구조를 갖는

PCL (Polycaprolactone)을 이용하였으며 이것을 휘발성 유기용매인 메틸렌클로라이드 (Methylen Chloride)에 용해시켜서 적절한 점도를 가진 용액으로 제작하였다. PCL 은 지방족 폴리에스테르로서 인체내에서 부피 침식이나 가수분해에 의해 생분해가 일어난다.  $T_g$ 가 영하에 분포되어 있기 때문에 상온 및 체내에서 다른 고분자에 비해 유연한 특성을 지닌다. 유연하지 못한 고분자는 체내에서 자극을 일으키므로 부적합하다. 따라서 PCL 은 본 연구의 사용 재료로서 적합하다고 할 수 있다.

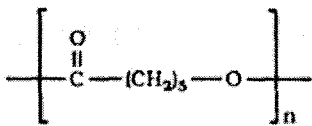


Fig. 5 Molecular structure of PCL

### 3. 공정 변수에 따른 용착 특성

Giovanni 등은 마이크로 노즐을 통하여 토출되는 점성 유체의 용착 선폭을 공정변수에 대한 식으로 나타내었다.<sup>8</sup> 이와 같은 관계를 실제 제작 형상에 적용해보고자 검증 실험을 수행하였다. 본 실험에서는 공정변수 중 적용 압력 (p)과, 노즐 이송 속도 (v), 그리고 노즐의 높이 (h)를 변수로 하여 Fig. 6 과 같은 1 cm × 1 cm 크기의 지그재그 형상 2 차원 패턴을 만들고 선폭을 측정하였다. 용액의 농도는 점성 유체의 점도에 직접적으로 관련이 있기 때문에 실험에 여러 가지 영향을 미친다. 10, 20, 30 %w/v 의 용액을 이용하여 실험을 수행한 결과, 10 %w/v 의 경우 용액의 농도가 낮아 용착 후 형상 유지에 부적합하였고 30 %w/v 의 경우 점도가 높아 노즐이 막히는 현상이 일어났다. 본 논문에서는 20 %w/v 의 고분자 용액을 사용하였다.

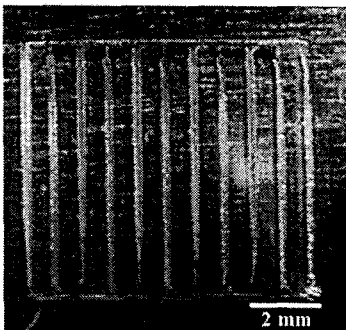


Fig. 6 Fabrication of PCL solution pattern

### 3.1 노즐 높이에 따른 용착 선폭 변화

기관으로부터의 노즐의 높이(h) 에도 용착 선폭(w) 에 영향을 미침을 알 수 있다. 노즐의 높이가 낮아질 경우 용착 고분자가 노즐 진행과 함께 눌리는 효과에 의해 선폭이 증가하게 된다. Fig. 7 의 속도, 압력의 조건의 경우 높이가 0.6 mm 이상에서는 용착선이 불연속하게 되고 그 이하에서는 노즐에 의해 눌리는 효과로 용착 형상이 일그러진다. 따라서 본 논문에서는 불연속 용착선이 나타나기 전의 노즐 높이를 최적 높이로 정의하여 실험하였다. Fig. 8 은 압력과 속도의 각 조건에 따른 최적 토출 높이를 실험적으로 얻어낸 결과이다.

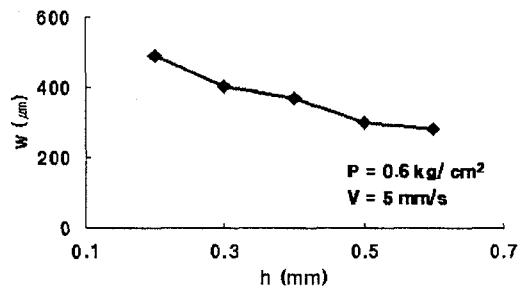


Fig. 7 Relationship between nozzle height (h) and line width (w)

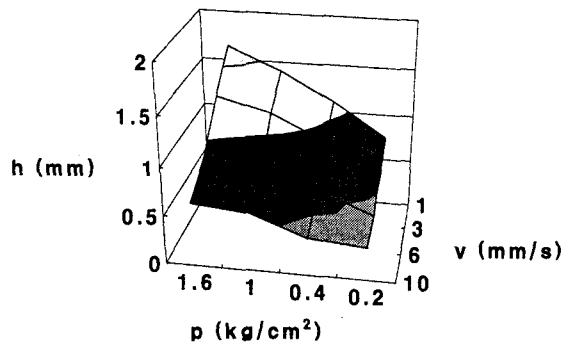


Fig. 8 Optimal height of nozzle (h) at various pressure (p) and velocity (v)

### 3.2 압력에 따른 용착 선폭 변화

Fig. 9 은 일정한 노즐 이송 속도에서 압력(p) 변화에 따른 용착 선폭(w) 을 나타낸 것이다. 압력이 증가함에 따라 선폭이 증가함을 알 수 있으며 이를 선형 근사한 결과 식(1)을 도출하였다.

$$w = 388.83 \times p + 102.93, R^2 = 0.99 \quad (1)$$

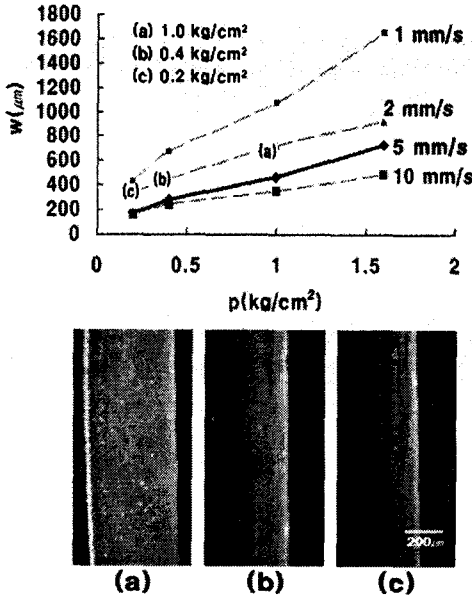


Fig. 9 Relationship between pressure ( $p$ ) and line width ( $w$ ) for constant speed (5 mm/s) (Inset is photographs of fabricated lines with various conditions of pressure. Scale bar is 200  $\mu$ m)

### 3.3 이송 속도에 따른 용착 선평

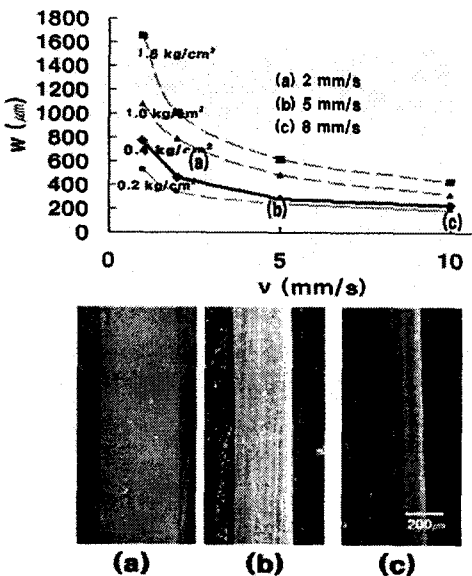


Fig. 10 Relationship between velocity and line width at a constant pressure (0.4 kg/cm<sup>2</sup>). (Inset is photographs of fabricated lines with various conditions of velocity. Scale bar is 200  $\mu$ m.)

일정 압력에서의 이송 속도 ( $v$ )에 관한 용착 선평 ( $w$ )을 Fig. 10 과 같이 나타내었다. 속도가 증가함에 따라 선평이 감소함을 알 수 있다. 이것의 근사 결과는 식 (2)와 같다.

$$w = 716.06 \times v^{-0.53}, R^2 = 0.97 \quad (2)$$

### 3.4 유효 토출량과 용착 선평과의 관계

앞 절에서 실험을 통해 압력 ( $p$ )과 속도 ( $v$ )에 따른 용착 선평과의 관계를 알아보았다. 이를 이용하여 두 공정 변수를 하나의 변수  $\Omega$  로 식 (3) 과 같이 정의하고 용착 선평과의 관계를 알아보았다.

$$\Omega = \frac{p}{\sqrt{v}} \quad (3)$$

Fig. 11 과 같이  $\Omega$ 에 대하여 식 (4)와 같은 선형성을 유지함을 알 수 있다. 이 변수  $\Omega$ 를 유효 토출량이라 정의하였다.

$$w = 907.2 \times \Omega + 169.74, R^2 = 0.96 \quad (4)$$

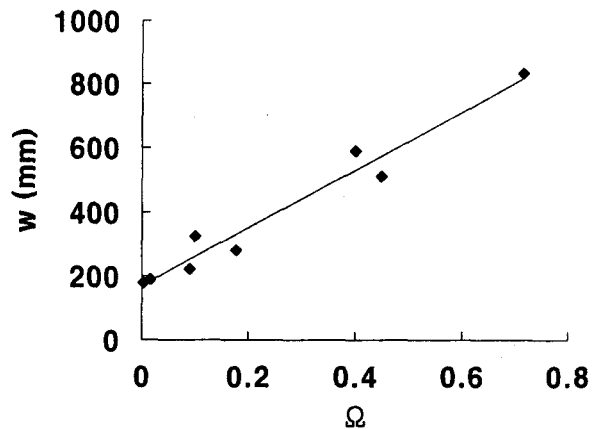


Fig. 11 Relationship between effective depositing volume ( $\Omega$ ) and line width ( $w$ )

#### 4. 생분해성 고분자 용착공정을 이용한 수술 후 유착 방지막의 제작

##### 4.1 고분자 표면의 하이드로젤 코팅

PCL 고분자 막은 그 자체로도 일반 고분자에 비하여 유연한 특성을 지니고 있지만 체내 삽입물로서는 유연성에 있어 부족하고 적용 조직이나 기관에 고정되지 않는 문제점을 지니고 있다. 이를 보완하고자 히알루론산 (hyaluronic acid)에 의한 표면개질화 방법을 제안하였다. 히알루론산은 이당류 (D-glucuronic acid 와 N-acetyl-D-glucosamine)를 반복 단위로 하고 선형으로 결합된 음이온성 다당류이다. 주로 관절의 윤활액, 유리액에서 발견되고 생체 내 결합조직에서 세포외기질 (ECM)의 주성분을 이루고 있으며 우수한 생체적합성과 생분해성을 갖고 있어, 여러 의료용 디바이스의 중요한 소재로 사용되고 있다. 이에 상기 PCL 고분자 막에 히알루론산을 표면에 고정화하고 광가교를 통해 젤을 형성하여 생체 내 목표 부위의 친화성과 부착 특성을 향상시키고자 한다. 히알루론산의 도입 과정은 Fig. 12 와 같다.<sup>9</sup>

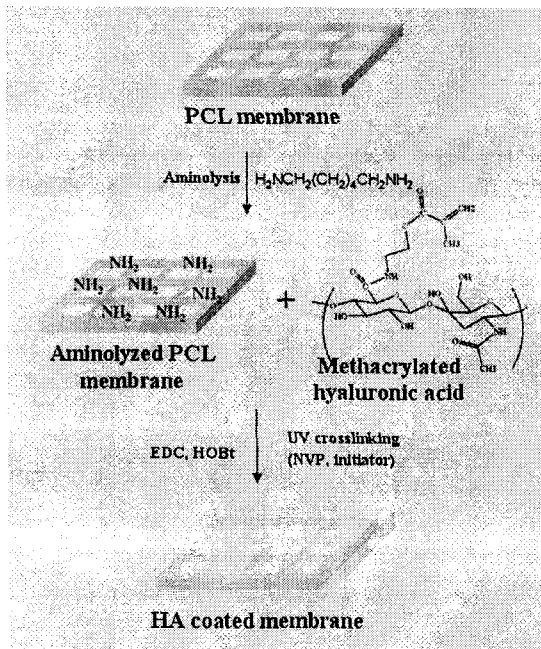


Fig. 12 Schematic diagram for coating HA gel on the PCL membrane

먼저 광가교를 위한 비닐기의 도입을 위해 히알루론산에 aminoethyl methacrylate (AEMA)를 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC)와 1-hydroxybenzotriazole (HOBt)를 사용하여 아마이드 결합을 형성시키고 이 반응을 통한 생성물인 methacrylated HA 는 1H-NMR 로 확인하였다.

1,6-diaminohexane 을 isopropanol 에 10 wt%로 녹이고 PCL 고분자 막을 용액에 침지시켜 1,6-diaminohexane 과 PCL 의 ester 기 간의 반응을 통하여 표면에 아민기를 도입하였다. 상기 aminolysis 과정에 의해 도입된 아민기를 fluorescamine 을 사용하여 정량 하고 표면에 최대의 아민기를 가지도록 반응 시간을 최적화 하였다. Aminolyzed PCL 고분자 막에 비닐 기가 도입된 히알루론산 (methacrylated HA)을 EDC 와 HOBt 를 사용하여 표면에 수식하였다. 히알루론산이 표면 고정화된 고분자 막을 다시 methacrylated HA 를 녹인 용액에 담근 후 여기에 단량체인 1-Vinyl-2-pyrrolidone 과 광개시제 1-[4-(2-Hydroxyethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-2-methyl-1-propane-1-one 를 첨가하였다. 충분히 균일하게 섞어 준 후 고분자 막을 꺼내어 30 분 동안 양면에 365nm 파장의 UV 를 조사하여 광가교시켰다.

이렇게 체내 삽입 구조물에 하이드로젤을 코팅함으로써 체내 적용 시 주변기관에 자극을 줄여 주며 완충역할을 할 수 있다. 또한 하이드로젤의 끈적끈적한 부착 특성에 의해 적용 부위에 맞추어 고정될 수 있는 효과를 얻는다.

##### 4.2 유착 방지막의 제작

앞 장에서 실험을 통하여 토출과 용착을 위한 최적의 노즐 높이를 정의 하였고 속도와 적용 압력에 따른 선폭 관계를 규명하였다. 적용 압력과 노즐의 높이, 노즐의 이송 속도에 따라 용착 선폭을 조절할 수 있었다.

500  $\mu$ m 선 간격과 300  $\mu$ m 선 폭의 내부 구조를 갖는 다공성 고분자 막을 제작하기 위하여 적용 압력과 이송 속도를 각각 1.0 kg/cm<sup>2</sup> 와 5 mm/s 로 설정하였고 HA (hyaluronic acid)를 코팅하여 표면개질화를 하였다. Fig. 13 은 제작한 형상의 모습이다. Fig. 13 (d)는 제작된 유착 방지막의 건조된 표면의 모습을 보여주고 있으며 이것이 수분을 함유하게 되면 Fig. 13 (c)와 같은 표면의 모습을 하게 된다. 체내에서는 수분을 함유하여 (c)와 같은 모

습을 하게 되고 이는 공극을 메워주며 끈적끈적한 부착 특성과 부피 특성으로 인하여 고정 역할 및 완충 역할을 하게 된다.

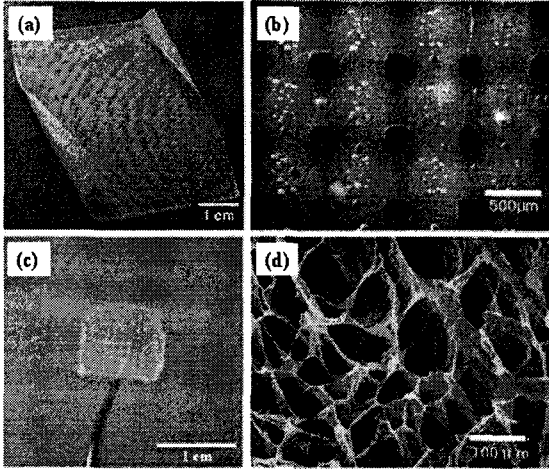


Fig. 13 (a) Porous PCL membrane (b) PCL membrane coated by hydrogel (c) A part of anti-adhesion membrane (d) SEM image of the surface of hydrogel coating PCL membrane dried

### 5. 실험용 쥐의 복부에 유착방지막 적용

본 장에서는 개발된 유착 방지막의 유착 방지 효과를 실험용 쥐의 복강막과 맹장 사이에 삽입하여 정성적으로 검증해보았다. 본 연구에서 Sprague-Dawley rat (SD rat)을 모델 동물로 사용하였으며 실험용 동물의 관리와 사용에 관한 한국 식약청의 지침을 준수하였다. 개복 수술 당시 무게는 200 - 250 g 이었으며 케타민 (ketamine hydrochloride)과 자일라진(xylazine hydrochloride)의 혼합액을 근육 내 주사하여 마취하였다.

#### 5.1 유착방지막의 삽입

Fig. 14 는 본 연구에서 제안한 공정에 의해 제작된 유착 방지막을 실험용 쥐의 체내에 적용하는 모습을 보여주고 있다. 실험용 쥐의 복부 부분의 체모를 제거하고 피부와 복강막(Peritoneum)을 절개한다. 절개된 복강막 아래에 맹장에 출혈을 시킨 후 맹장(Cecum)과 맞닿는 복강막의 부위에 일정 모양의 상처를 낸다. 유착 특성은 출혈이 일어난 맹장의 상처 부위와 이와 맞닿는 복강막의 상처 부위에서 알아보았다. 대개 1 주 정도면 상처가 아

물게 되므로 위와 같은 시술 후 폐복을 하고 1 주 후에 유착 특성을 알아 보았다.

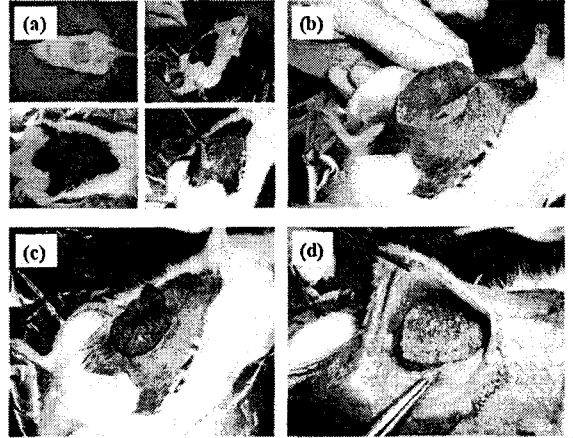


Fig. 14 Process of anti-adhesion test; (a) abdominal operation of an experimental rat (b-d) Insertion of anti-adhesion membrane

### 5.2 유착방지 효과의 비교

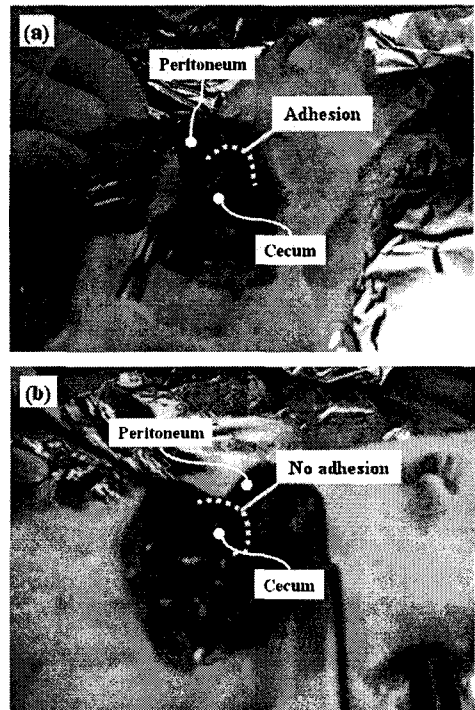


Fig. 15 Results of in vivo test (a) without barrier. (b) with anti adhesion membrane

적용된 삽입물의 유착 방지 효과를 알아보기 위해 앞 절에서 소개된 기술을 체형 및 기타 조건이 비슷한 실험용 쥐 두 마리에게 각각 동일하게 수행 하였고 한 쪽 쥐(b)에게는 유착 방지막을 적용하였고 다른 한 쪽 쥐(a)에는 적용하지 않은 채 폐복하였다. 1 주 후에 다시 개복을 한 결과 유착 방지막을 삽입한 쥐는 유착이 일어나지 않았으며 적용하지 않은 쥐는 상처부위 전체적으로 유착이 일어남을 확인하였다. Fig. 15 는 이에 대한 결과를 보여준다. (a)에서 핀셋으로 맹장과 맞닿는 부위의 복강막을 들어올렸을 때에 맹장이 복강막에 유착되어 올라감을 관찰할 수 있다. 반면 (b)에서는 유착이 일어나지 않고 복강막과 맹장이 온전히 분리되어 있음을 관찰할 수 있다.

국소 부분에 유착이 일어남은 폐복 후 마취가 풀리면서 쥐의 움직임과 내장 운동 등으로 유착 방지막의 체내에서 고정이 덜 일어남에 의한 것으로 판단된다. 향후에는 하이드로젤 코팅의 농도를 높여 부착력을 높이고 개발된 시스템을 활용하여 보다 적용 부위에 적합한 형상을 제작함으로써 해결될 수 있을 것으로 사료된다.

## 6. 결론

임의 형상 조형법의 개념을 이용하여 체내 삽입 가능한 구조를 조형할 수 있는 시스템을 구현하였고, 노즐 높이가 용착 특성에 주는 영향을 분석하여 최적 실험 조건을 규명하였다. 노즐의 높이가 낮을 경우 노즐에 의해 용착 폴리머가 눌리는 효과로 형상이 일그러지며 너무 높을 경우 용착선이 불연속하게 된다. 노즐의 영향을 최소화 하면서 연속적인 형상이 나오는 높이를 최적 높이로 정의하여 공정 변수 실험을 수행하였다. 속도 및 압력의 변수에 의해 용착 형상이 미치는 영향을 실험을 통해 확인하였다. 이를 토대로 공극을 포함하는 생분해성 폴리머 막을 제작하였으며 이를 하이드로젤 코팅함으로써 표면 개질화를 하였다. 공극 및 용착선의 두께, 간격을 조절함으로써 적용되는 부위의 특성에 맞게 형상 제어가 가능하고 이를 통하여 기계적 물성을 조절할 수 있는 기반을 마련하였다. 또한 하이드로젤 코팅의 표면 개질화를 통해 막의 부착력을 높여 체내에 삽입할 때에 원하는 위치에 고정시킬 수 있고 체내 자극을 줄여 생체 적합 특성을 높이는 효과를 얻을 수

있다. 향후에는 보다 정밀하고 체내에서 최적화된 물성과 적용성을 갖는 구조물의 제작에 관한 연구를 수행하고 이에 대한 효과를 다양한 생체 실험을 통하여 정량적인 평가를 수행할 예정이다. 또한 현재 개발된 시스템을 토대로 3 차원 형상 제작을 위한 연구가 진행될 예정이다.

## 참고문헌

1. Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J. and Lemons, J. E., "Biomaterials Science : An Introduction to Materials in Medicine," Biomaterials, Vol. 26, No. 24, pp.5093, 2005.
2. Engelberg, I. and Kohn, J., "Physico-mechanical properties of degradable polymers used in medical applications : A comparative study," Biomaterials, Vol. 12, No. 3, pp. 292 - 304, 1991.
3. Al-Musawi, D. and Thompson, J. N., "Adhesion prevention: state of the art," Gynaecological Endoscopy, Vol. 10, No. 2, pp. 123-130, 2001.
4. Wiseman, D. M., Trout, J. R. and Diamond, M. P., "The rates of adhesion developments and the effects of crystalloid solutions on adhesion development in pelvic surgery," Fertility and Sterility, Vol. 70, No. 4, pp. 702-711, 1998.
5. Diamond, M. P. and Septrafilm Adhesion Study Group, "Reduction of adhesion after uterine myomectomy by Septrafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized multicentre clinical study," Fertility and Sterility, Vol. 66, No. 6, pp. 904-910, 1996.
6. Zong, X., Li, S., Chen, E., Garlick, B., Kim, K. S., Fang, D., Chiu, J., Zimmerman, T., Brathwaite, C., Hsiao, B. S. and Chu, B., "Prevention of Postsurgical-Induced Abdominal Adhesions by Electrospun Bioabsorbable Nanofibrous Poly(lactide-co-glycolide)-Based Membranes," Annals of Surgery, Vol. 240, No. 5, pp.910-915, 2004.
7. Lee, J. H., Go, A. K., Oh, S. H., Lee, K. E. and Yuk, S. H., "Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films," Biomaterials, Vol. 26, No. 6, pp. 671-678, 2005.
8. Vozzi, G., Flaim, C., Ahluwalia, A. and Bhatia, S., "Fabrication of PLGA scaffolds using soft



- lithography and microsyringe deposition,” *Biomaterials*, Vol. 24, No.14, pp. 2533-2540, 2003.
9. Zhu, Y., Gao, C., Liu, X. and Shen, J., “Surface modification of polycaprolactone membrane via aminolysis and biomacromolecule immobilization for promoting cytocompatibility of human endothelial cells,” *Biomacromolecules*, Vol. 3, No. 6, pp. 1312-1319, 2002.