

폴리(스티렌-설파디아진) 공중합체를 이용한 항균 나노섬유 제조

황석호[†] · 안경환 · 차희철* · 김정열 · 황홍구** · 허원수** · 이상원**

한국생산기술연구원 청정생산기술연구부 *한국생산기술연구원 경기기술지원센터, **송실대학교 환경·화학공학과
(2009년 2월 17일 접수, 2009년 5월 26일 채택)

Construction of Antibacterial Electrospun Nanofiber from Poly(styrene-co-sulfadiazine) via Electrospinning

Seok-Ho Hwang[†], Kyung-Hwan Ahn, Heechul Cha*, Jeong-Yeol Kim, Hong-Gu Hwang**, Wansoo Huh**, and Sangwon Lee**

Green Chemistry & Engineering R&D Department, Korea Institute of Industrial Technology, Chonan 330-825, Korea

*Gyeonggi Technology Service Division, Korea Institute of Industrial Technology, Ansan 426-171, Korea

**Department of Chemical & Environmental Engineering, Soongsil University, Seoul 156-743, Korea

(Received February 17, 2009; accepted May 26, 2009)

항균효과가 있는 sulfadiazine을 포함하는 아크릴형 단량체를 축합반응으로 합성하였으며, 합성된 아크릴형 단량체와 스티렌 단량체를 함께 라디칼 공중합으로 poly(styrene-co-sulfadiazine)을 합성하였다. 중합체의 중량평균분자량이 27800이였으며, 화학구조와 sulfadiazine과 스티렌 단량체간의 물비는 핵자기공명분석을 통하여 확인하였다. 이 중합체를 이용하여 15 kV 하에서 전기방사를 수행하여 나노섬유 멤브레인을 제조하였으며, 멤브레인을 구성하고 있는 섬유의 직경은 약 500~800 nm 크기를 가졌다. 제조된 멤브레인의 항균성을 평가하기 위하여 양성균 *S. Aureus*와 음성균 *E. Coli*를 사용하였으며, 균주의 colony의 개수 증감으로 항균성을 평가하였다.

In this study, sulfadiazine acrylamide monomer was synthesized by the reaction of sulfadiazine, known as an antibiotic substance, with acryloyl chloride. The monomer was characterized by ¹H-NMR, and ¹³C-NMR. Using the synthesized sulfadiazine acrylamide monomer and styrene monomer, a copolymer, poly(styrene-co-sulfadiazine), was obtained by the free radical copolymerization and characterized by ¹H-NMR, GPC, DSC and TGA. The copolymer nanofibers web has been successfully prepared by electrospinning technique under DMF solution. The diameter of the nanofibers was in the range between 500 and 800 nm. Antibacterial activity of the nanofiber web was evaluated utilizing the colony counting method against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*.

Keywords: poly(styrene-co-sulfadiazine), electrospinning, antibiotics, nanofiber, sulfadiazine

1. 서 론

1935년 독일의 생화학자 Gerhard Domagk은 합성 말라리아 치료제의 연구에 자극되어 azo 염료의 항균작용을 검토하여 강한 항균작용이 있는 prontosil을 발견하였다[1]. 이어서 Trefouel 등은 prontosil의 항균작용이 아조 결합에 기인하는 것이 아니라 생체 내에서 환원되어 생성되는 sulfamine (4-aminobenzene sulfonamide)이 작용하여 발현되는 것임을 실험적으로 증명하였다[2,3]. 그 후 sulfamine 구조를 중심으로 하는 수많은 유도체 합성이 연구되었으며, 많은 종류의 우수한 설파제(sulfase)가 개발되어져 왔다[4-9].

1961년 Winter에 의해 polyethylene필름을 상처부위에 도포하여 상처 치유시간이 줄어드는 것을 확인하였으며[10,11] 드레싱(dressing)에 의해 상처감염을 방지하는 역할을 하는 것으로 보고되었다[12-14]. 필

름에 의해 도포된 상처는 수분을 유지할 수는 있지만 이차감염으로부터 자유롭지 못했다. 최근 전기방사에 의한 나노섬유형태의 멤브레인이 그 대안으로 부상했다. 이러한 멤브레인은 공기소통뿐 아니라 탈수와 외부로터의 감염을 어느 정도 막아주는 역할을 해주고 있다.

일반적으로, 전기방사는 고분자용액을 모세관 팁(capillary tip)이 달린 주사기에 담아 (+) 전하나 (-) 전하를 가하고 집적판(collector)에 반대 전하를 가하여 형성된 전기장에 의해 섬유를 제조하는 방법으로 나노섬유를 제조할 수 있는 가장 유용한 방법이라고 할 수 있다 [15-18]. 표면장력에 의해 모세관 팁에 반구모양으로 형성된 고분자용액에 표면장력과 같은 세기 이상의 전기장이 가해질 경우 반구모양의 고분자용액은 집적판 방향으로 서서히 원추형의 Taylor cone[19]이 형성되어 단일 제트(single jet) 형태로 분사된다. 분사된 단일 제트는 전하반발력에 의해서 많은 필라멘트로 나누어지는 splaying현상이 일어나게 되고, 이로 인해 나노 직경을 가지는 섬유 제조가 가능하다.

이러한 전기방사는 매우 광범위한 고분자소스에 이용 가능할 뿐만 아니라 금속, 탄소 등 공정상 방사하기 어려운 다른 여러 물질도 고분

[†] 교신저자 (e-mail: bach@kitech.re.kr)

자용액에 혼합 방사함으로써 손쉽게 fiber web 형태의 제조가 가능하며 매우 적은 양의 고분자용액으로도 방사 가능하다. 또한 전기방사를 통해 제조된 섬유의 직경은 수~수백 nm로 매우 큰 비표면적을 갖기 때문에 필터소재, 강화섬유, 가스저장 그리고 생체조직 배양을 위한 담체(scaffold) 등 많은 분야에 응용이 가능하다[20-28].

본 연구에서는 뛰어난 항균효과를 나타내는 sulfadiazine을 acryloyl chloride와 축합반응을 시켜 sulfadiazine acrylamide 단량체를 합성하였다. 그 다음 sulfadiazine acrylamide 단량체와 스티렌 단량체를 공중합하여 poly(styrene-co-sulfadiazine)을 얻어 전기방사방법을 통해 항균 효과가 있는 나노섬유 멤브레인을 제조하였다.

2. 실험

2.1. 단량체 및 고분자 합성

본 실험에 사용한 sulfadiazine (Sigma, USA), acryloyl chloride (TCI, Japan), styrene (Aldrich, USA), 2,2'-azobisisobutyronitrile (Deajung Chemical, Korea), sodium hydrogen carbonate (Yakuri Chemicals, Japan)은 더 이상의 정제과정 없이 바로 사용하였다. 용매로는 tetrahydrofuran (Samchun Chemicals, Korea), *N,N*-dimethylformamide (Samchun Chemicals, Korea)를 사용하였다. 항균시험 비교대상으로 사용한 polystyrene은 분자량이 120000인 고분자를 사용하였다.

2.1.1. Sulfadiazine acrylamide(1) 합성

Sulfadiazine acrylamide를 합성하기 위하여 250 mL 1구 반응기에 자석교반기를 장치 후 sulfadiazine (4 mmol), sodium hydrogen carbonate (5.4 mmol), tetrahydrofuran (100 mL)을 투입한 다음 0 °C에서 acryloyl chloride (5.2 mmol)를 천천히 dropping하여 2 h 동안 교반하였다. 반응기에 환류장치를 장치 후 80 °C에서 8 h 동안 반응을 진행하였다. 반응종료 후 회전증발기를 이용하여 용매(tetrahydrofuran)를 최소화하고, 메탄올 100 mL과 증류수 50 mL를 투입하여 재결정을 잡았다. 진공여과기를 이용하여 회수된 침전물을 60 °C, 진공하에서 2일 이상 건조하여 백색 고체상의 sulfadiazine acrylamide (1.17 g, 95%)를 얻었다. mp=250 °C; ¹H NMR (*d*₆-DMSO) δ = 10.51 (*s*, NHSO₂, 1H), 8.29 (*d*, 4,6-PyH, 2H), 7.83 (*d*, 3,5-ArH, 2H), 7.74 (*d*, 2,6-ArH, 2H), 6.70 (*dd*, 5-PyH, 1H), 6.47 (*t*, COCH=CH₂, 1H), 6.28 (*d*, COCH=CHH, 1H), 5.76 (*d*, COCH = CHH, 1H), 3.68 (*br*, NHCO, 1H); ¹³C NMR (*d*₆-DMSO) δ = 173.1, 170.4, 167.4, 150.9, 147.7, 141.3, 137.8, 137.1, 127.9, 122.2; IR (KBr) cm⁻¹ 941, 1080, 1327, 1404, 1527, 1589, 1682.

2.1.2. Poly(styrene-co-sulfadiazine)(2) 합성

Poly(styrene-co-sulfadiazine)를 합성하기 위하여 250 mL 1구 반응기에 자석교반기를 장치 후 styrene (87 mmol), sulfadiazine acrylamide (8.7 mmol), 2,2'-azobisisobutyronitrile (0.87 mmol), *N,N*-dimethylformamide (40 mL) 넣은 후 밀봉하여 80 °C에서 24 h 동안 반응을 진행하였다. 제조된 고분자 용액을 용매 및 미반응물들을 제거하기 위하여 1.5 L의 메탄올에 침전시킨 후, 진공여과를 통해 회수된 침전물을 60 °C에서 5일 이상 진공 건조하여 poly(styrene-co-sulfadiazine)을 얻었다.

2.2. 분석

Bruker사의 ¹H-NMR (600 MHz)와 ¹³C-NMR (150 MHz) spectrometer를 이용하여 화합물의 화학구조를 확인하였다. 합성된 공중합

체는 영린기기 Acme GPC system을 이용하여 분자량을 측정하였으며, 열분석을 위해 Mettler Toledo사 DSC (DSC821)와 TGA (SDTA 851)을 사용하여 질소분위기하에서 유리전이온도와 열분해온도를 측정하였다. 제조된 나노섬유의 형태는 Jeol사 JSH-6360A SEM을 통해 관찰하였다.

2.3. 전기방사

본 실험에서 전기장 형성을 위한 전압조절장치로서 NNC-60k-2mA Portable type (NanoNC Co., Ltd.)을 사용하였으며, 전기 방사된 부직포 섬유를 집속시키는 집적판은 지름이 14.5 cm이고, 높이가 20 cm인 알루미늄 원통형(drum)으로 제작하여 사용하였다. 두 가지 집적판 모두 부착된 컨트롤러를 이용하여 25~500 rpm까지 조절할 수 있도록 제작하였다. 고분자용액이 담긴 주사기의 유량을 일정하게 유지시키기 위해 KDS 200 Syringe pumps (KD Scientific Inc., Co.)를 사용하였으며, 전기방사에 미치는 외부영향을 줄이기 위해 전기방사장치의 틀을 만들어 실험하였다. 전기방사는 실내온도가 약 25 °C, 상대습도가 약 65%인 환경에서 수행되어졌다. 고분자용액은 DMF용매에 polystyrene과 poly(styrene-co-sulfadiazine)을 각각 녹여 사용하였다.

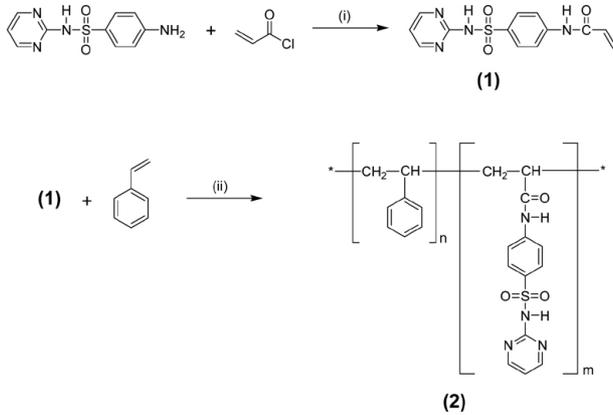
2.4. 나노섬유의 항균성 평가

나노섬유의 항균성평가는 JIS Z 2801:2000 규격에 따라 수행하였으며, 시험균종은 *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P)와 *Escherichia coli* (ATCC 8739)를 사용하였다. 접종균액의 농도와 접종량은 각각 *Staphylococcus aureus*인 경우 2.5 × 10⁵ CFU/mL, 0.4 mL (1.0 × 10⁵ CFU/piece)이며, *Escherichia coli*인 경우 2.7 × 10⁵ CFU/mL, 0.4 mL (1.1 × 10⁵ CFU/piece)이었다. 나노섬유 시험편은 50 × 50 mm 크기를 사용하였다.

3. 결과 및 고찰

Sulfadiazine과 acryloyl chloride반응을 염기 분위기하에서 sulfadiazine acrylamide 단량체를 합성하였다. 합성된 sulfadiazine acrylamide의 화학적구조 확인은 ¹H과 ¹³C NMR을 사용하여 확인하였다. ¹H NMR 스펙트럼상에서 6.47 (1H), 6.28 (1H), 5.76 (1H) ppm를 확인할 수 있었으며, 이 피크들은 단량체의 이중결합에 연유된 피크이다. 또한 ¹³C NMR 스펙트럼상에 170.4 ppm에서 아마이드 결합의 C=O의 탄소피크 확인으로써 본 실험에서 원하는 단량체가 합성되었음을 알 수 있었다.

Sulfadiazine acrylamide 단량체와 styrene 단량체의 반응구조식을 Scheme 1에 나타내었다. Styrene과 sulfadiazine acrylamide 단량체를 9:1 몰비로 개시제와 함께 넣은 후, 80 °C에서 21 h 동안 반응을 진행하여 흰색 고형 고분자를 얻었다. 합성된 고분자는 ¹H NMR을 Figure 1에 나타내었다. 전체적으로 고분자에서 나타나는 브로드한 피크의 형상을 하고 있으며, styrene 단량체와 sulfadiazine acrylamide 단량체에서 보여주는 특성피크를 이용하여 합성된 고분자 내에 분포된 두 단량체의 몰비를 계산할 수 있다. 피크 A는 sulfadiazine acrylamide 내 pyrimidine 고리의 4, 6번 수소로부터 유래되었고 피크 B는 styrene 단량체 phenyl 고리의 2, 3, 4, 5, 6번 수소와 sulfadiazine acrylamide 단량체 pyrimidine 고리의 5번 수소로부터 유래되었다[29-31]. 그러므로 피크 B에서 피크 A의 면적의 0.5배 만큼을 제외시키면 나머지 면적은 styrene의 벤젠고리로부터 유래된 것이 되므로 각각의 면적을 수소 숫자만큼 나누어주면 두 단량체간의 몰비를 계산할 수 있다. 그 계산



Scheme 1. Synthesis of sulfadiazine monomer and poly(styrene-co-sulfadiazine): (i) NaHCO₃, THF, 0 °C; (ii) AIBN, DMF, 80 °C/24 h.

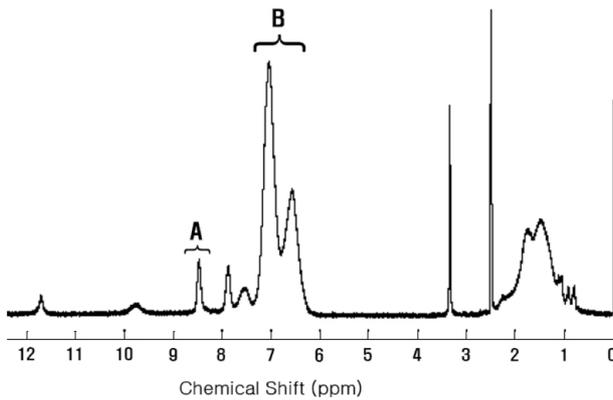


Figure 1. ¹H NMR spectrum of poly(styrene-co-sulfadiazine); A: proton peak from sulfadiazine acrylamide segment, B: proton peaks from sulfadiazine acrylamide and styrene segments.

값으로부터 합성된 고분자는 sulfadiazine acrylamide : styrene몰비가 1:9 입을 알 수 있다.

$$\frac{A}{2} : \frac{B - (A \times 0.5)}{5} = 1 : 9$$

합성된 고분자의 증량평균 분자량 (Mw)은 표준 polystyrene 검정곡선을 사용하여 구하였으며, 그 값은 27800이었고 PDI (polydispersity index)는 2.3으로 약간 브로드한 값을 보여주었다(Figure 2). 합성된 고분자의 유리전이온도(Tg)는 약 113 °C로 순수한 polystyrene의 유리전이온도보다 높았다. 하지만, 열분해온도는 5 wt.-% loss weight 일 때의 온도를 측정된 결과 약 350 °C이었다(Figure 3). 일반적으로 열분해온도는 고분자의 분자량에 따라 변화되기 때문에 저분자량일수록 말단기가 상대적으로 고분자량의 고분자일 때보다 많아서 열안정성이 낮아지는 것으로 알려져 있다[32]. 본 실험에서 합성한 poly(styrene-co-sulfadiazine)의 열분해온도가 고분자량의 polystyrene의 열분해온도보다 낮아진 것은 분자량이 작아서 낮은 것으로 판단된다.

전기방사로 제조되는 나노섬유는 고분자 용액의 점도, 전도도, 극성, 표면장력과 인가전압의 세기, 권취속도, 고분자의 용액의 유속 등 공정상의 요소에 의해서 상당히 영향을 받는다[33]. 또한 온도나 습도 등 주변여건에도 상당히 큰 영향을 받는 것으로 알려져 있다[34]. 위의 요소들 중 섬유직경과 가장 밀접한 관계를 지닌 요소는 고분자

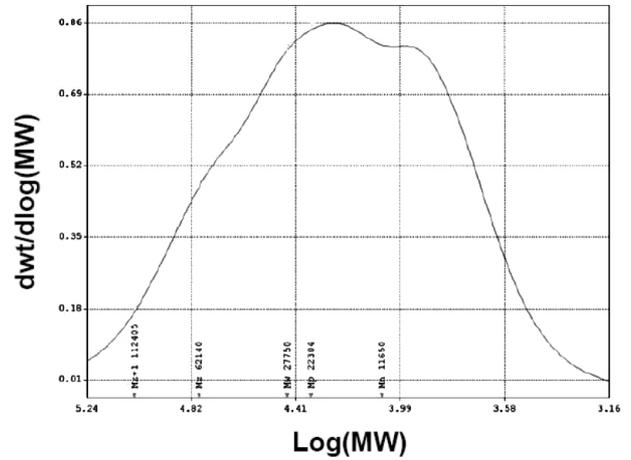


Figure 2. GPC result for synthesized poly(styrene-co-sulfadiazine).

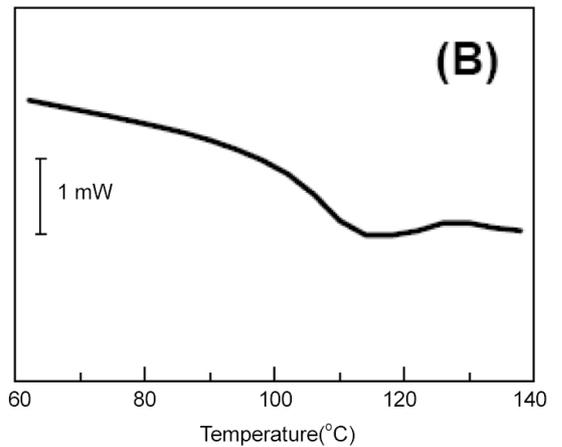
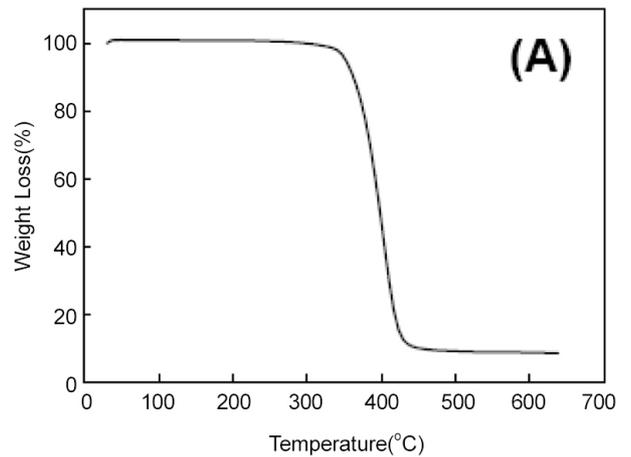


Figure 3. TGA and DSC thermograms of synthesized poly(styrene-co-sulfadiazine); (A) TGA, (B) DSC.

용액의 용매, 농도, 표면장력, 전기전도도와 인가전압의 세기 등이다. Polystyrene인 경우 용매로서 DMF가 가장 spinnability가 다른 용매들 (THF, chloroform, cyclohexane, toluene, benzene, 1,4-dioxane 등)보다 우수하며 적절한 농도는 약 1.5 cP 이상의 점도를 이상적이라고 보고 되어져[35,36] 있어 본 연구에서는 DMF를 용매로 사용하였고, 고분자의 농도(점도)[10 (3 cP), 15 (55 cP), 20 (19 cP), 25 (56 cP), 30 (132

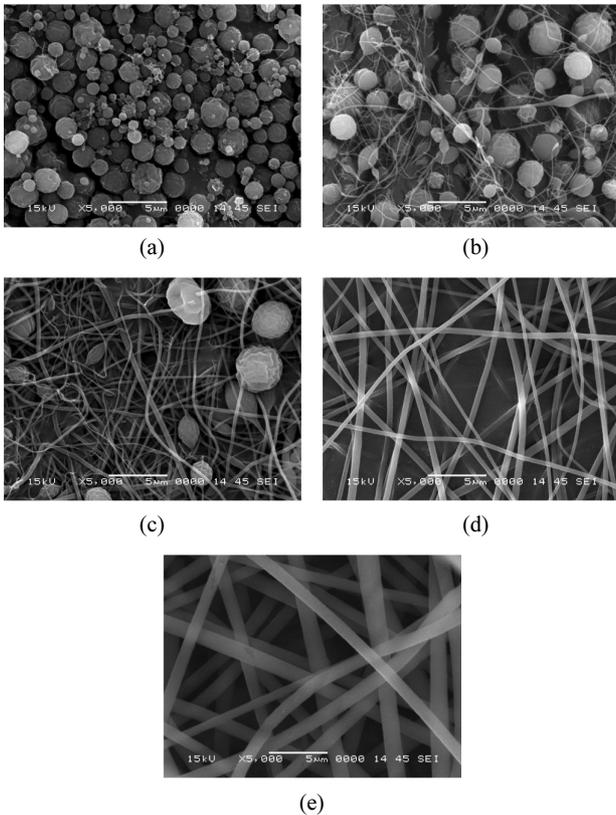


Figure 4. SEM photographs of poly(styrene-co-sulfadiazine) nanofiber as a function of concentration: (a) 10, (b) 15, (c) 20, (d) 25, (e) 30 wt-%

cP wt.-%]를 다르게 하면서 인가전압을 15 kV하에서 전기방사를 수행하여 고분자농도에 따른 나노섬유의 형태를 확인하였다. 집적판에 채집한 나노섬유를 백금 코팅한 후 SEM을 통하여 나노섬유의 형태와 섬유 두께를 확인하였다.

Figure 4는 방사용액의 전압을 15 kV, TCD 10 cm 및 용액의 유속을 15 μL/min로 고정하였을 때 방사용액의 농도에 따른 poly(styrene-co-sulfadiazine) 섬유의 주사전자 현미경 사진이다. (a)와 (b)는 상대적으로 농도가 낮아 섬유형태로 만들어지지 않고 거의 비드상으로 나타났으며 (c)는 비드상과 섬유상이 혼재된 구조를 나타냈으며 (d)는 평균 섬유경이 500~800 nm인 원형의 균일한 섬유상이 방사되었으나 간혹 끊어짐이 발생하였다. (e)는 농도의 증가로 점도가 증가하여 형성된 섬유경이 (d)에 비해 증가하였다. 이와 같이 비드상이 생성되는 주된 이유로는 낮은 농도에서는 용액의 점도가 표면장력보다 상대적으로 낮기 때문이며, 일정 농도 이상에서 섬유경이 증가하는 것은 방사용액의 점도가 표면장력보다 상대적으로 너무 높기 때문인 것으로 판단된다[37-39].

항균제를 고분자와 혼합하여 사용하면 표면으로 빠져나와 장시간 사용할 수 없어 항균제를 화학적 공유결합시킨 고분자를 사용하게 되면 장시간 항균특성을 유지할 수 있기 때문에 이러한 고분자가 요구되어지고 있다[29,40,41]. 그 예로서 항균성 고분자필름을 위해 8-hydroxyquinoline 작용기를 가지는 아크릴 단량체인 8-quinolinyl acrylate와 vinylacetate를 공중합한 연구가 있다[42]. 본 연구에서도 styrene 단량체와 sulfadiazine acrylamide 단량체로 공중합된 poly(styrene-co-sulfadiazine)를 전기방사에 의해 형성된 나노섬유 멤브레인의 항균성을 측정하였다.

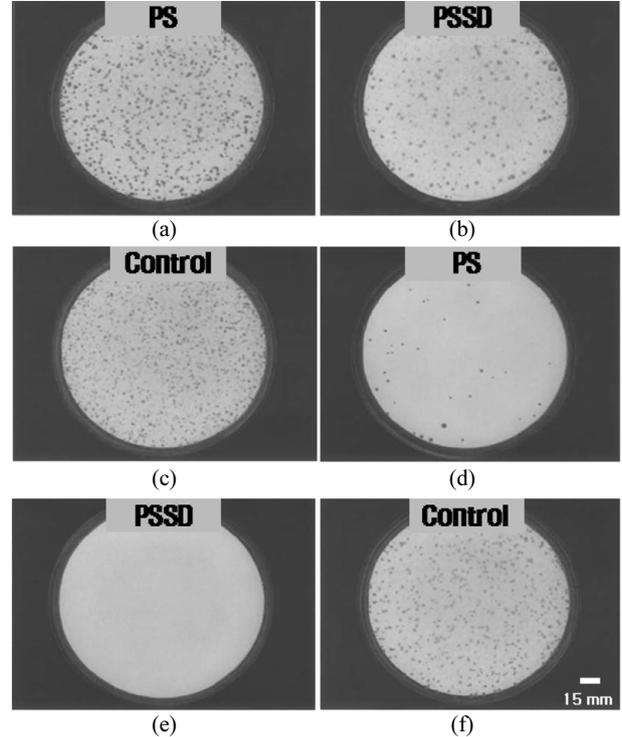


Figure 5. Test results of antibiosis on *S. Aureus* and *E. Coli* after 12 h: (a) incubated with polystyrene nanofiber web under *S. Aureus*, (b) incubated with poly(styrene-co-sulfadiazine) nanofiber web under *S. Aureus*, (c) as control, (d) incubated with polystyrene nanofiber web under *E. Coli*, (e) incubated with poly(styrene-co-sulfadiazine) nanofiber web under *E. Coli*, (f) as control.

배양된 균으로부터 처리시료의 균감소율은 다음 식에 의하여 구하였다.

$$\text{균 감소율}(\%) = \frac{\text{미가공 시료의 시험 후 생균수} - \text{항균성 시료의 시험 후 생균수}}{\text{미가공 시료의 시험 후 생균수}} \times 100$$

Poly(styrene-co-sulfadiazine)과 polystyrene 나노섬유의 항균성을 양성균 *S. Aureus*와 음성균 *E. Coli*의 colony의 사진을 Figure 5에 나타내었다. 이들 그림으로부터 colony수에 의하여 항균을 평가하였는데 균주가 *S. Aureus*일 때 polystyrene은 약 25.9%이었으며 poly(styrene-co-sulfadiazine)는 약 42.6%의 항균성을 나타내었다. 균주가 *E. Coli*일 때 polystyrene은 약 99.1%이었으며 poly(styrene-co-sulfadiazine)는 약 99.9%로 약간의 항균성 증가만을 보여주었다. 이러한 결과로부터 sulfadiazine의 첨가로 인해 음성균인 *E. Coli* 보다는 양성균인 *S. Aureus*에 대해서 증가된 항균성을 보여주고 있다. 이러한 경향은 항균제가 고분자 주쇄에 고정되어 있어 균들이 하나 하나 흩어져 존재하는 음성균보다는 결정형태로 존재하는 양성균이 항균제와 접촉할 확률이 높아져 항균효과가 증가된 것으로 사료된다[43]. 또한, 이러한 경향은 sulfadiazine의 항균제가 음성균에 비하여 양성균에 항균효과가 우수한 기존의 양상과 일치하였다[30].

4. 결 론

항균제인 sulfadiazine의 moiety를 포함하는 단량체와 스티렌 단량

체를 라디칼중합하여 poly(styrene-co-sulfadiazine)를 합성하고 이 고분자로부터 전기방사법을 통하여 나노섬유 멤브레인을 제조하였으며 이를 항균 멤브레인을 구현하고자 항균평가를 수행하였다. 핵자기공명분석으로부터 약 10 mol-%의 sulfadiazine를 함유하는 공중합체임을 확인하였고, 25 wt.-% DMF 용액하에서 전기방사하여 직경이 약 500~800 nm의 나노섬유 멤브레인을 제조하였다. 나노섬유 멤브레인은 양성균 *S. Aureus*와 음성균 *E. Coli*을 이용하여 항균성을 평가한 결과 음성균인 *E. Coli* 보다는 양성균인 *S. Aureus*에 대해서 증가된 항균성을 보여주었다. 앞으로 *in vivo* 실험을 통하여 고분자 의료용품의 성능평가를 수행할 계획이다.

감 사

본 연구는 2009년 정부(지식경제부)의 재원으로 한국생산기술연구원의 ‘기관고유임무형연구사업’ 연구비 지원을 받아 수행되었으며 이에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. G. Domagk, *Deutsche Med. Wchnschr.*, **61**, 250 (1935).
2. J. Trefouel, Mme. J. Trefouel, F. Nitti, and D. Bovet, *Compt. Rend. Soc. de Biol.*, **120**, 756 (1935).
3. T. H. Maren, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **16**, 309 (1976).
4. J. E. Toth, G. B. Grindey, W. J. Ehlhardt, J. E. Ray, G. B. Boder, J. R. Bewley, K. K. Klingerman, S. B. Gates, S. M. Rinzel, R. M. Schultz, L. C. Weir, and J. F. Worzalla., *J. Med. Chem.*, **40**, 1018 (1997).
5. J. C. Medina, D. Roche, B. Shan, R. M. Learned, W. P. Frankmoelle, D. L. Clark, T. R. Rosen, and J. C. Jaen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1843 (1999).
6. H. Yoshino, N. Ueda, J. Nijjima, H. Sugumi, Y. Kotake, N. Koyanagi, K. Yoshimatsu, M. Asada, and T. Watanabe, *J. Med. Chem.*, **35**, 2496 (1992).
7. T. Owa, H. Yoshino, and T. Okauchi, K. Yoshimatsu, Y. Ozawa, N. H. Sugi, T. Nagasu, N. Koyanagi, and K. Kitoh, *J. Med. Chem.*, **42**, 3789 (1999).
8. N. Calvert, T. A. Connors, and W. C. J. Ross, *Eur. J. Cancer*, **4**, 627 (1968).
9. J. B. Wright, K. Lam, D. Hansen, and R. E. Burrell, *Am. J. Infect. Control*, **27**, 344 (1999).
10. G. D. Winter, *Nature*, **193**, 293 (1962).
11. V. Falanga, *Dermatol. Clinics*, **11**, 667 (1993).
12. I. V. Yannas and J. F. Burke, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 65 (1980).
13. N. Dagalakis, J. Flink, P. Stasikelis, J. F. Burke, and I. V. Yannas, *J. Biomed. Mater. Res.*, **14**, 511 (1980).
14. K. Matsida, S. Suzuki, N. Isshikin, K. Yoshioka, R. Wada, S. H. Hyun, and Y. Ikada, *Biomaterials*, **13**, 119 (1992).
15. P. K. Baumgarten, *J. Colloid Interface Sci.*, **36**, 71 (1971).
16. R. Jaeger, H. Schoenherr, and G. J. Vansco, *Macromolecules*, **29**, 7634 (1996).
17. D. H. Reneker and I. Chun, *Nanotechnology*, **7**, 216 (1996).
18. D. H. Reneker, A. L. Yarin, H. Fong, and S. J. Koombhongse, *J. Appl. Phys.*, **87**, 4531 (2000).
19. G. I. Taylor, *Proc. R. Soc. London Ser. A*, **313**, 453 (1969).
20. J. M. Deitzel, J. Kleinmeyer, D. Harris, and N. C. Beck Tan, *Polymer*, **42**, 261 (2001).
21. H. Fong, I. Chun, and D. H. Reneker, *Polymer*, **40**, 4585 (1999).
22. H. Hou and D. H. Reneker, *Adv. Mater.*, **16**, 69 (2004).
23. P. Gibson, H. Schreuder-Gibson, and D. Rivin, *Colloids Surf. A*, **187**, 469 (2001).
24. M. M. Bergshoef and G. J. Vancso, *Adv. Mater.*, **11**, 1362 (1999).
25. X. Wang, C. Drew, S.-H. Lee, K. J. Senecal, J. Kumar, and L. A. Samuelson, *Nano Lett.*, **2**, 1273 (2002).
26. W. J. Li, C. T. Laurencin, E. J. Catterson, R. S. Tuan, and F. K. Ko, *J. Biomed. Mater. Res.*, **60**, 613 (2002).
27. J. A. Matthews, G. E. Wnek, D. G. Simpson, and G. L. Bowlin, *Biomacromolecules*, **3**, 232 (2002).
28. E. R. Kenawy, G. L. Bowlin, K. Mansfield, J. Layman, D. G. Simpson, E. H. Sanders, and G. E. Wnek, *J. Controlled Release*, **81**, 57 (2002).
29. J. Guo, L. Li, Y. Ti, and J. Zhu, *Express Polym. Lett.*, **1**, 166 (2007).
30. S.-I. Kim and J.-W. Na, *J. of Korean Ind. Eng. Chem.*, **5**, 917 (1995).
31. X. Fu and S. Qutubuddin, *Polymer*, **42**, 807 (2001).
32. L. H. Sperling, *Introduction to Physical Polymer Science*, 4th Ed., John Wiley & Sons, New Jersey (2006).
33. K. H. Lee, H. Y. Kim, M. S. Khil, Y. M. Ra, and D. R. Lee, *Polymer*, **44**, 1287 (2003).
34. A. L. Andrady, *Science and Technology of Polymer Nanofibers*, John Wiley & Sons, New Jersey (2008).
35. C. Pattamaprom, W. Hongrojjanawiwat, P. Koombhongse, P. Supaphol, T. Jarusuwannapoo, and R. Rangkupan, *Marcromol. Mater. Eng.*, **291**, 840 (2006).
36. L. Wannatong, A. Sirivat, and P. Supaphol, *Polym. Int.*, **53**, 1851 (2004).
37. J. M. Deitzel, J. Kleinmeyer, D. Harris, and N. C. Beck Tan, *Polymer*, **42**, 261 (2001).
38. H. Fong, I. Chun, and D. H. Reneker, *Polymer*, **40**, 4585 (1999).
39. H. J. Sim and S. H. Lee, *J. Korean Fiber Soc.*, **41**, 414 (2004).
40. C. U. Pittman, Jr., G. A. Stahl, and H. Winters, *J. Coat. Technol.*, **50**, 49 (1978).
41. F. Ascoli, G. Casinit, M. Ferappi, and E. Tubaro, *J. Med. Chem.*, **10**, 97 (1967).
42. U. S. Patent, 4,426,464 (1984).
43. G. Lancini, F. Parenti, and G. G. Gallo, *Antibiotics: A Multi-disciplinary Approach*, 3rd Ed., Plenum Press, New York (1995).