

# 바이오 코팅 재료의 습윤 안정성에 대한 카테콜 작용기의 역할

이담정<sup>\*,\*\*</sup> · 이규의<sup>\*,\*\*,†</sup>

\*경북대학교 화학과, \*\*경북대학교 청정나노소재연구소  
(2022년 2월 23일 접수, 2022년 3월 8일 수정, 2022년 3월 8일 채택)

## Role of Catechol in the Stability of Biocoating Materials in Wet Environment

Damjung Lee<sup>\*,\*\*</sup> and Kyueui Lee<sup>\*,\*\*,†</sup>

\*Department of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea  
\*\*Green-Nano Materials Research Center, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea  
(Received February 23, 2022; Revised March 8, 2022; Accepted March 8, 2022)

### 초 록

생체친화성 다당류 코팅은 금속류의 생체재료 자체 염증 반응으로 인한 합병증(예: 스텐트 재협착 등) 문제를 해결하는 데 활용될 수 있지만, 자체적인 친수성으로 인해 체내의 습윤 환경에서 코팅층이 오랫동안 유지되기 어렵다. 본 논문에서는 히알루론산 상에 접착성 카테콜 작용기를 도입하여 습윤 환경에서도 강한 부착력을 유지하는 다당류 기반의 바이오코팅 소재를 합성하고, 폴리젯산으로 구성된 스텐트 상에서의 수중 안정성 테스트를 통해 그 기능성을 확인하고자 하였다. 연구 결과, 1.26%의 낮은 카테콜 작용기 도입만으로도 수중 안정성이 크게 증대되었음을 미세관 실험 및 분광학적 분석 방법을 통해 확인할 수 있었다. 본 연구 결과는 바이오 코팅 재료의 생체 내 안정성 증대를 위해 카테콜 작용기 도입이 유용할 수 있다는 점을 시사한다.

### Abstract

Biocompatible polysaccharide coating technology can be a promising solution to overcome unexpected diseases caused by inflammatory reactions of metallic biomaterials (e.g., stent restenosis, etc.). However, due to their inherent hydrophilicity, it is difficult to maintain the coating layer for a long time in the physiological wet-environment. Herein, catechol functionalized hyaluronic acid was synthesized and introduced to the polymeric stent (polylactic acid) as the adhesive biocoating material. Surprisingly, even with the low degree of substitution of catechol (1.26%), a significant improvement in the underwater stability was observed, confirmed by capillary experiments and spectroscopic analysis. Our results may provide an insight into the positive role of catechol molecular adhesive group in the *in-vivo* stability of biocoating materials.

**Keywords:** Catechol chemistry, Hyaluronic acid, Nature-inspired biomaterials, Biocoating

## 1. 서 론

전 세계에서 주된 사망 원인 중 하나는 심혈관 질환이다[1]. 혈관 내막에 죽종(atheroma)이 형성되어 동맥의 일부를 막는 동맥경화증이 그 대표적인 사례이다[2]. 스텐트 시술이 동맥경화증 치료방법으로 알려져 있으나[3], 시술 이후에 나타나는 스텐트 내 재협착(instent restenosis) 문제로 혈관이 다시 좁아지는 문제가 발생한다. 스텐트 시술로 인해 혈관 내막이 손상을 받아 상처 치유 과정에서 염증 반응이 야기 되고, 혈관이 재형성 되게 되는데, 재협착은 이러한 상처 치유 과정이 원하지 않게 과도하게 일어난 결과이다. 기존의 금속 기반의 스텐트

(bare metal stent)는 평활근 세포의 증식으로 발생하는 신생내막의 과잉증식(neointimal hyperplasia)을 야기하여 재협착을 발생시킨다[4,5].

대표적인 해결법으로는 스텐트 상에 평활근 증식을 억제할 수 있는 시롤리무스(sirolimus), 파클리탁셀(paclitaxel)과 같은 약제를 코팅하는 방법이며, 코팅 결과 재협착률이 뚜렷하게 감소하였다[6,7]. 때문에, 다음과 같이 스텐트를 코팅하기 위한 여러 코팅 기술이 개발되었다. 예를 들어 고분자/약물 혼합체를 스텐트에 스프레이 처리[8,9]를 하거나 전기 스핀(electro-spinning)[10,11]을 사용해 코팅하는 방법이 보고되었다. 하지만, 이 방법들은 고분자를 스텐트에 물리적으로 코팅하는 방법이기 때문에, 낮은 접착력으로 그 안전성이 떨어지고, 코팅을 위한 특수 장비가 필요하기 때문에 경제적이 못하다는 단점이 있다. 대안으로 키토산 기반의 접착성 재료를 전기화학적 방식을 통해 스텐트 상으로 도입시키는 기술이 보고되었지만[12], 갑각류 추출물 기반의 천연고분자소재 특성상 알레르기 반응을 유발할 수 있다는 문제가 있다. 따라서 습윤환경에서도 강한 부착력을 보이며, 스텐트

† Corresponding Author: Kyungpook National University  
Department of Chemistry, Daegu 41566, Republic of Korea  
Tel: +82-53-950-6343 e-mail: kyueui@knu.ac.kr

트의 염증반응을 줄여줄 수 있는 새로운 코팅제 개발이 필요하다.

홍합은 해수에서도 강력한 내습성 접착력을 보여주는데, 그 핵심적인 역할을 하는 접착 단백질에는 3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (L-DOPA)가 많이 발견되어 있다 (< 27 mol%)[13]. DOPA의 핵심 작용기는 카테콜이며, 이 카테콜은 수중에서도 수소 결합,  $\pi-\pi$  적층(stack),  $\pi$ -양이온 상호작용, 정전기 상호작용 등을 하며[14,15], 일부 유기물 층과 Michael addition, Schiff 염기 형성 등의 공유결합 같은 다양한 화학적인 결합이 가능하고, 이것이 강한 수중 접착력의 기원으로 밝혀졌다[16,17]. 때문에, 염증 반응을 억제하는 생체고분자에 접착성 카테콜 작용기를 도입하여 스텐트 코팅제로 활용한다면, 보다 효과적인 재협착 방지를 기대할 수 있다.

세포외기질(extracellular matrix)의 주성분인 히알루론산(hyaluronic acid, HA)은 뛰어난 생체적합성[18]과 생분해성[19]을 나타내며, 항염 증물질로 알려져 있다[20]. 그러나, HA는 자체적인 접착성은 좋지 않기 때문에 자체적으로 코팅제로 활용되기는 어렵다. 본 연구에서는 홍합의 접착 능력을 모사한 HA기반의 접착성 고분자를 합성하고, 스텐트의 코팅 시 컨트롤(HA) 대비 증진된 안정성을 확인하고자 하였다. 구체적으로, HA과 카테콜 작용기를 가진 도파민(dopamine)을 EDC/NHS 화학을 통해 도입(conjugation)시키고[21], 합성된 HA-C (HA-catechol)을 통해 스텐트를 코팅하였다. 표면의 개질 여부는 분광학적인 도구(x-ray photoelectron spectroscopy, XPS)를 통해 확인하였다. 코팅된 HA와 HA-C의 잔여량을 모세관 실험을 통해 시간에 따라 추적해본 결과, 소량의 카테콜 도입으로도 코팅제의 수중 안정성이 크게 향상됨을 확인했다.

## 2. 실험

### 2.1. 재료

본 연구에서 사용된 hyaluronic acid는 Lifecore Biomedical 사의 500~749 KDa 제품을 사용하였다. NHS (N-hydroxysuccinimide), EDC [ethyl(dimethylaminopropyl) carbodiimide], NaOH, HCl, PBS (phosphate-buffered saline)와 도파민, NaIO<sub>4</sub>는 Sigma-Aldrich 사로부터 구입하였다. 실험에 사용한 스텐트와 스텐트 재료로 사용되는 poly-L-lactic acid (PLLA) 튜브는 삼양사에서 제공받아 활용하였다.

### 2.2. HA-C 합성법

우선, aspirator를 이용하여 미리 만들어 높은 PBS (pH=4) 용액의 산소를 제거한다. 질소건을 이용하여 부분적으로 용액 안에 녹아있는 산소를 질소로 바꿔준다. HA 1 g을 one-neck 둥근 플라스크에 넣고, 2X PBS (pH=4) 용액 200 mL를 넣어 2시간 동안 용해시킨다. EDC 550 mg과 NHS 300 mg을 칭량하여 반응용액에 첨가한다. 이때, EDC를 먼저 넣어주며 산소가 들어가지 않도록 주의해야한다. 20분 후, 도파민 500 mg을 칭량하여 2 mL의 2X PBS 용액에 용해시켜 반응용액에 첨가한다. 10분 후, HCl 0.1 M 용액을 이용하여 pH를 5.5로 맞춘다. 단, 주기적으로 pH를 확인해주어야 한다. 그리고 용액을 340 rpm으로 9시간 동안 상온에서 교반시킨다. 이후 정제를 위해 PBS 용액에 5 M HCl 용액을 사용하여 pH를 3으로 맞춘다. 투석용 멤브레인(MWCO : 12000~14000)을 이용하여 투석하고, 이후 동결건조기(freeze dryer)를 이용하여 수분을 제거한다.

### 2.3. 코팅 방법

HA과 HA-C 코팅 전후의 PLLA의 친수성 변화 정도와 HA과 HA-C

간의 접착력 차이를 비교하기 위해, PLLA 튜브를 아래와 같은 방법으로 코팅하였다. 4 mg/mL 농도의 HA, HA-C 완충용액(Tris buffer, pH 8.5) 15 mL에 4 mm PLLA 튜브를 넣은 후, orbital shaker에서(90 rpm) overnight으로 코팅하여 실험에 활용했다. 실제 피를 사용해서 모세관 현상을 관찰하는 실험에서도 동일한 조건으로 PLLA 튜브를 HA-C로 코팅하였다.

### 2.4. 분광학적인 분석 방법

합성한 HA-C에 카테콜이 붙었는지 확인하기 위해 분광학적인 분석하였다. 구체적으로, UV-Vis spectroscopy (HP 8483, Hewlett-Packard, USA)를 사용하여 HA과 HA-C의 흡광도를 측정하여 비교하였다. 농도 기반의 검정 곡선을 그리기 위한 용도로 도파민 2 mg/mL를 제조한다. 이를 20배, 40배, 80배, 100배 묽힌 용액을 만들고, 4개의 용액의 280 nm에서의 흡광도를 측정하여 검정 곡선을 그렸다. 이 검정 곡선을 통해 합성한 HA-C의 카테콜 농도를 측정하였다. 구체적으로, HA-C는 5 mg/mL를 제조하여 흡광도를 측정하고, 이를 통해 HA에 카테콜이 얼마나 결합되었는지(degree of substitution)를 계산할 수 있다.

또한, PLLA 기질에 코팅된 HA-C/HA 표면을 분석하기 위해 NEXSA XPS system (ThermoFisher, Waltham, Massachusetts, USA)을 사용하여 XPS 스펙트럼을 얻었다. 데이터 수집을 위해 단색화 X-선(Al-K  $\alpha$ )을 사용하였다. 원자 백분율(atomic ratio) 계산에는 ThermoFisher (Waltham, Massachusetts, USA)이 개발한 Avantage Data System을 사용했다.

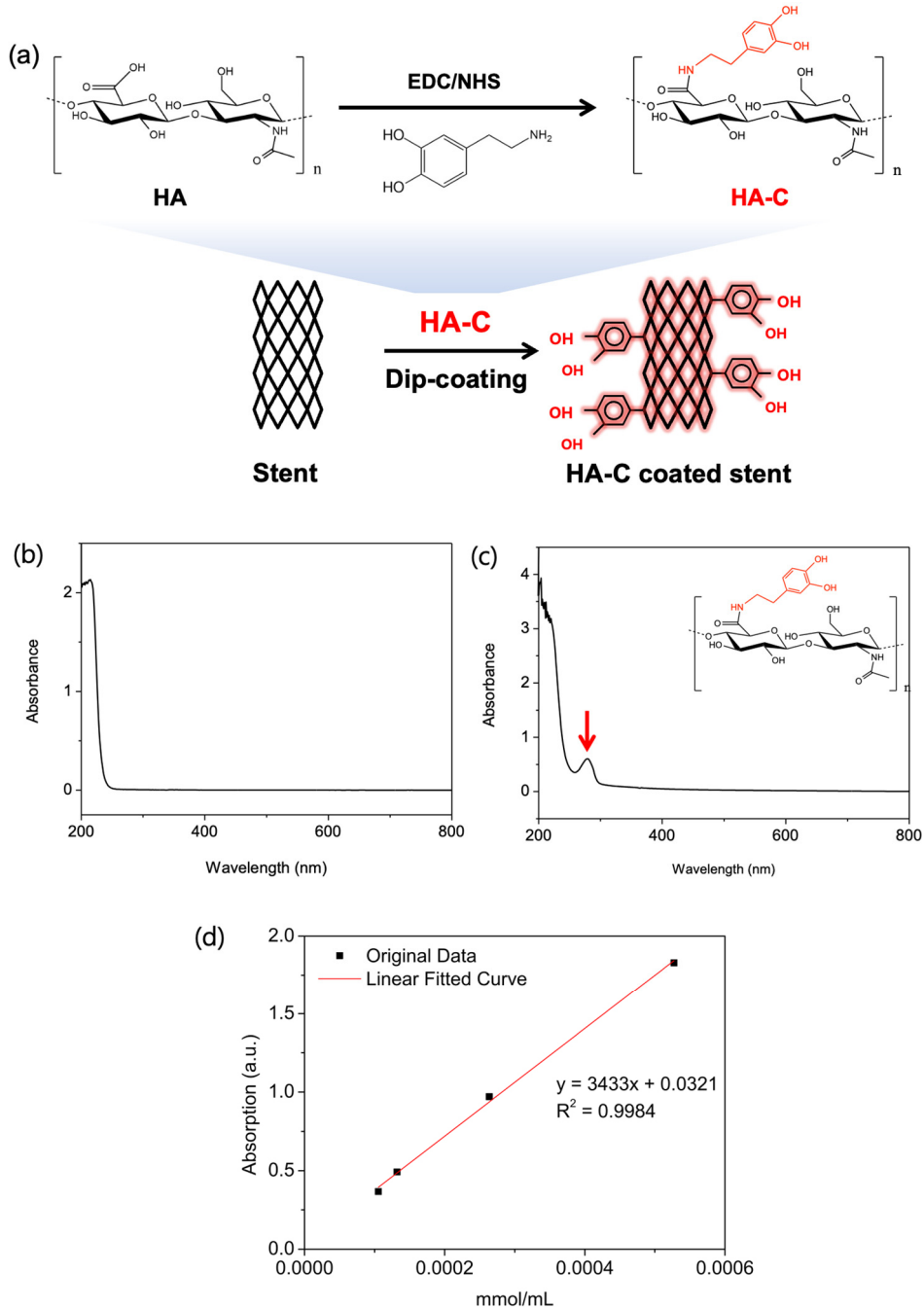
### 2.5. 모세관 실험 분석

Tris buffer (pH 8.5) 용매를 사용하여 4 mg/ml 농도의 HA과 HA-C 용액 15 mL에 각각 구경 4 mm PLLA 튜브를 넣어준 후 orbital shaker 90 rpm 조건에서 overnight으로 코팅해줬다. 각각의 튜브를 1 M의 NaCl 용액에 세워 시간에 따른 모세관 현상을 관찰하였다. Image J 프로그램을 통해서 시간에 따라 올라간 용액의 높이를 측정하였다. 코팅을 하지 않은 튜브는 시간이 지남에도 모세관 현상에 변화가 없기 때문에 그 용액 높이를 기준(1)으로 두고 HA과 HA-C를 코팅한 튜브의 용액 높이를 상대적으로 나타내었다.

## 3. 결과 및 고찰

### 3.1. 히알루론산-카테콜 합성 검증

기존 HA에 비해 더 강한 수중 접착성을 나타내는 소재를 스텐트 코팅에 활용하고자 HA-C를 합성하였다. 합성된 HA-C 상에 존재하는 접착성 카테콜 작용기는 이론적으로 스텐트 소재인 poly-L-lactic acid (PLLA)와 수소결합, 정전기적 인력 및 분산력을 포함한 다양한 화학적 상호 작용이 가능하다. 때문에 간단한 dip-coating 방법으로 HA-C가 스텐트 상에 고정될 수 있다(Figure 1a). HA-C의 합성은 EDC/NHS conjugation chemistry을 통해 이루어질 수 있다. 구체적으로, EDC/NHS의 활성화 작용으로 인해 HA의 카복실기(-COOH)와 도파민의 아미노기(-NH<sub>2</sub>) 사이의 아미드(amide) 결합이 형성된다[22]. 합성한 HA-C 상에 도입된 카테콜을 확인 및 정량화 하기 위해서, UV-Vis를 활용했다. Figure 1(b, c)는 카테콜 작용기의 기능화 전과 후의 흡광도 변화이다. Figure 1(c)에서와 같이 HA 상에 카테콜 작용기가 도입 이후 280 nm에서 강한 흡광 피크가 새롭게 나타났다. 280 nm에서 흡광도는 aromatic ring에서 일어나는 것으로 HA 자체적으로는 관찰되지 않는다(Figure 1b). 이는 카테콜이 HA에 화학적으로 결합되었다는 것을 입증한다. 또한, HA-C의 흡광도 측정을 통해 도입된 카테콜 작용기를



**Figure 1.** (a) Scheme of HA-C synthesis, (b) Absorption spectrum of HA, (c) Absorption spectrum of HA-C, (d) Dopamine-based standard curve for the calculation of catechol moiety in HA-C.

정량화 하고자 하였다. 이를 위해, 도파민 수용액을 농도별로 준비하여, 흡광도를 측정하고 이를 통해 Figure 1(d)의 검정곡선(standard curve)을 얻었다. 5 mg/mL의 HA-C 수용액의 흡광도 측정 결과, 280 nm에서 0.602를 나타냈으며, 이는 검정곡선 상에 0.000166 mmol/mL의 농도로 계산된다. 결과적으로 전체 농도 5 mg/ml (0.0132 mmol/mL)에 대해 약 1.26% 정도의 카테콜이 결합되었음을 확인할 수 있었다.

**3.2. 분광학적인 표면 분석 결과**

상대적으로 소수성을 띠며, 기능성 작용기가 없는 PLLA 기반의 스

텐트는 일반적으로 기능화(functionalization)에 어려움이 많다. PLLA 상에 접착성 고분자인 HA-C의 코팅이 가능한지를 확인하기 위해, XPS 표면 분석을 진행하였다. PLLA 원단의 경우, XPS survey peak에서 오직 C와 O 피크만 발견되었으며(Figure 2a), 이는 PLLA의 화학 구조 상의 원소 구성과 일치한다. PLLA 원단의 high-resolution N 1s 결과인 Figure 2(b)에서도 질소는 검출되지 않았다. 반면 HA-C을 코팅한 PLLA의 XPS 분석 결과 Figure 2(c)에서 C, O와 N 피크가 발견되었으며, Figure 2(d)에서 N1s 피크가 관측되었다. 이는 HA-C 상의 아민 작용기에서 기인되는 것으로 HA-C가 PLLA 표면 상으로 성공적

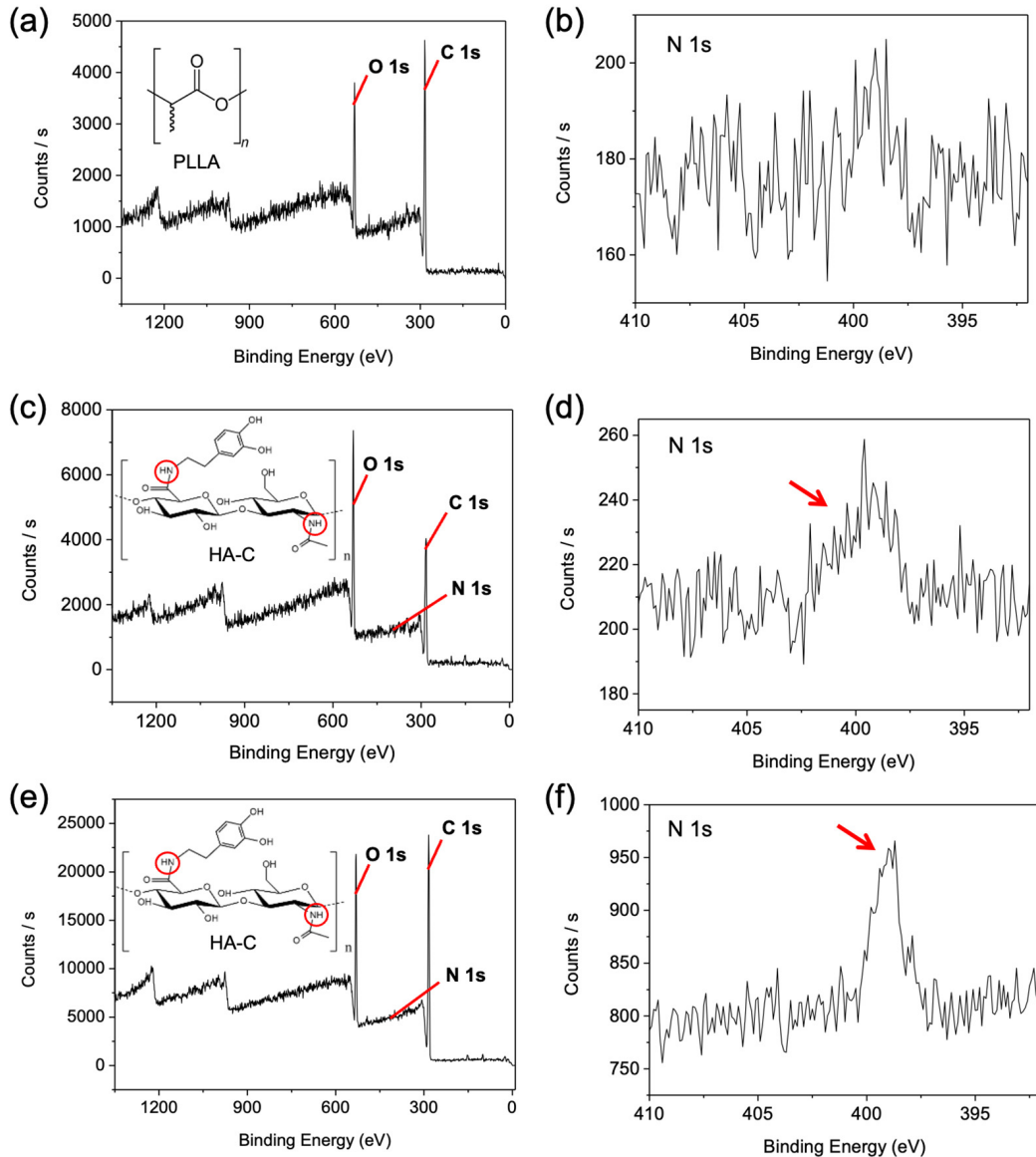


Figure 2. Survey and high-resolution N1s XPS peaks of (a), (b) PLLA, (c), (d) HA-C coated PLLA, (e), (f) HA-C coated PLLA with NaIO<sub>4</sub>.

으로 코팅되었음을 증명한다. HA-C 상에는 PLLA와 결합 후 남은 카테콜 작용기 또한 존재하며, 이들 간의 산화에 의한 추가적인 가교 결합이 가능하다. 때문에, 산화제의 도입으로 HA-C 코팅 정도가 증대될 수 있다. Figure 2(e), (f)는 기존 HA-C 코팅 조건에 산화제인 NaIO<sub>4</sub>를 추가했을 때의 XPS 표면 분석 결과이다. 그 결과 산화제로 인해 HA-C의 코팅력이 크게 증대되어, high-resolution N 1s 피크(Figure 2f) 값 또한 증가했음을 확인할 수 있다.

### 3.3. 수중 안정성 비교 결과

카테콜에 기인한 표면 무관한(surface independent) 접착력으로 인해 HA-C는 PLLA 표면 상에 HA 대비 더욱 강하게 고정될 수 있다. 이를 증명하기 위해 우리는 아래와 같은 실험을 디자인했다. Figure 3(a)와 같이 우리는 PLLA 튜브관에 HA-C를 코팅하고, 그 이후에 각각의 샘플을 각각 0분, 10분, 30분, 60분 동안 1 M의 NaCl 용액에 방치했다. 그리고 시간이 지남에 따라 코팅이 수용액 상에 용해되는 정도를 모

세관 현상을 통해서 비교하였다. 비교군으로는 HA만 사용하여 PLLA를 코팅한 샘플을 활용하였다. 1 M NaCl 용액을 사용한 이유는 수소결합에 의한 비공유성 화학 결합을 배제시킬 수 있기 때문이다 [23]. HA의 하이드록시기는 PLLA의 에스테기와 수소결합을 형성할 수 있기에, HA 자체적으로도 표면에 일부 코팅될 수 있지만, 고농도의 이온에 의해 HA-PLLA 간의 수소결합력이 떨어지게 된다. 이로써, 카테콜에 의거한 접착력의 기여도를 조금 더 분명하게 확인할 수 있다. 구체적으로, HA가 PLLA와 결합하는 주요 결합은 수소결합인데, 이 때 NaCl과 같은 염을 넣어주게 되면, 수소 결합력이 크게 감소한다. 반면 HA-C의 경우에는 접착성 카테콜의 존재로 인해 추가적인 화학적 결합이 가능하기에, 수소결합력이 감소하더라도 접착력은 유지될 것이다.

코팅을 하고 일정 시간이 지난 후 용액이 올라간 높이 비율은 각각 A : B : C = 1.00 : 1.44 : 1.73 (0분), A : B : C = 1.00 : 0.99 : 1.27 (10분), A : B : C = 1.00 : 1.00 : 1.22 (30분), A : B : C = 1.00 : 1.09 : 1.29 (60분)이다. HA이 상대적으로 친수성을 띠고, PLLA가 상

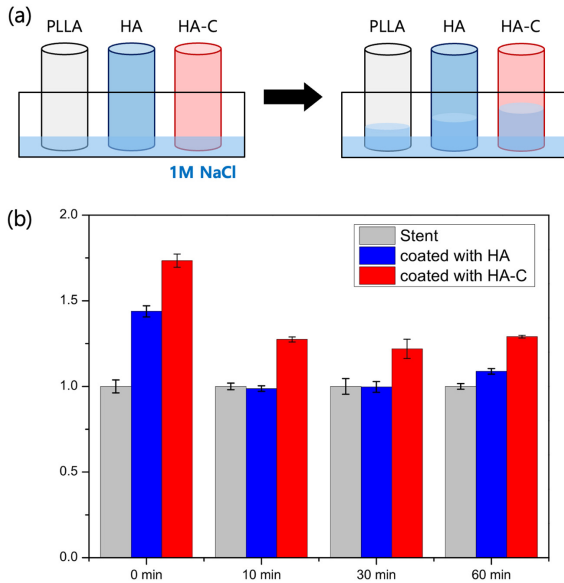


Figure 3. (a) Experimental design to verify the stability of coatings via capillary effect. (b) Degradation of coating layers depending on time variation (n = 5).

대적으로 소수성을 띠기 때문에, HA 코팅 이후에 표면 성질이 친수성으로 바뀌어서 모세관 현상에서 물기둥이 더 올라간다. 또한 실험 결과를 통해서 HA만으로도 PLLA가 코팅되는 것을 알 수 있으나, HA-C에 비해 용액이 올라간 높이가 적은 것으로 보아 HA만을 코팅하는 것보다 HA-C의 코팅하는 것이 훨씬 더 좋은 친수성 표면이 되는 것을 관찰할 수 있다. 물리적인 코팅으로 인해 PLLA에 붙어있는 HA의 경우 10분만에 코팅을 하지 않은 PLLA와 올라간 용액의 양이 비슷한 것을 통해서 10분만에 코팅이 벗겨졌다고 설명할 수 있다. 반면 HA-C을 코팅한 PLLA는 1시간이 지나도 코팅을 하지 않은 PLLA와 모세관 현상의 차이가 났다. 이를 통해 HA만을 코팅하는 것보다 HA-C을 코팅했을 때, PLLA 표면에 접착력이 더 강하게 작용하여 오래 남아있을 수 있다는 것을 알 수 있다. 위 실험 결과를 통해서 PLLA를 HA-C로 코팅할 때, 카테콜이 PLLA와 HA 접착의 주요 원인으로 작용했다고 설명할 수 있다.

### 3.4. 실제 모델에서의 수중 안정성 결과

실제 모델에서도 HA-C 코팅의 수중 안정성이 유지되는지를 확인하고자 두 가지 실험을 진행했다. 첫 번째 실험에서는 실제 사람의 피를 사용하여 본연의 PLLA 튜브관과 HA-C로 코팅된 PLLA 튜브관의 세정 이후 모세관 현상을 비교하였다. Figure 4(a)에서 볼 수 있듯이 코팅을 하지 않은 PLLA에 비해 HA-C로 코팅 한 PLLA에서 더 많은 피가 관을 타고 상승했다. 피는 복합 물질이며 단백질 등과 같이 HA-C과 화학적으로 상호작용할 만한 요소들이 많다. 때문에 위 결과는 HA-C 층이 세정 이후에도 PLLA 상에 잘 잔존해 있다는 것을 증명한다.

두 번째 실험에서는 실제 스텐트로 사용되는 PLLA 기반의 DES (drug eluting stent)에 HA-C을 코팅 후, 세정하고 친수성 변화 정도를 비교 관측하였다. Figure 4(b)에서 왼쪽은 코팅을 하지 않은 DES이고, 오른쪽은 HA-C 2 mg/mL로 코팅을 시켜준 DES이다. 두 스텐트를 Tris buffer 상에 동일한 조건으로 담지시킨 이후 결과, 본연의 PLLA

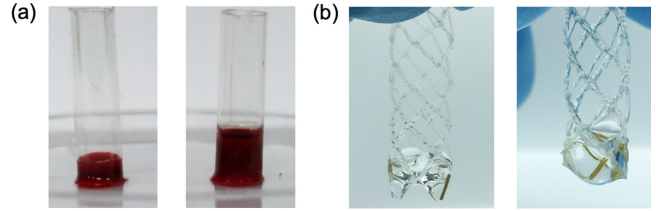


Figure 4. (a) The capillary effect of real sample (i.e., blood) on the bare PLLA (left), HA-C coated PLLA (right), (b) The hydrophilicity of bare drug eluting stent (left), and HA-C coated drug eluting stent (right).

의 경우 소수성의 원단 재질로 인해 적은 양의 Tris buffer (pH 8.5)가 포집되었으나, 오른쪽에서는 더 많은 양의 Tris buffer 용액이 포집되는 것을 관측할 수 있다. 이는 DES의 표면 상에 안정적으로 유지된 친수성의 HA-C의 존재로 인한 것이라고 설명할 수 있다. 또한, 위의 두 결과를 통해, HA-C 기반의 수중 안정성 코팅 방법이 실제 스텐트에서도 작동할 수 있다는 것이라고 예상할 수 있다.

## 4. 결 론

기존의 사용되는 금속 스텐트는 인체에 대한 생체적합성도 떨어지고, 소수성을 띠어서 생체 내에서 국소적인 염증반응을 유발하며, 이는 재협착으로 이어질 수 있다. 다당류인 HA 코팅이 대안이 될 수 있으나, 자체적인 접착력이 떨어지기에 새로운 코팅 방식이 필요하다. 본 연구에서는 스텐트 표면을 강한 수중 접착력을 나타내는 HA-C를 합성하여 코팅에 적용시켰다. XPS 표면 분석을 통해 코팅 후, 스텐트 표면 상의 HA-C 존재 여부를 확인하였다. 또한, HA와 HA-C을 각각 코팅한 PLLA 튜브의 시간에 따른 모세관 현상을 비교하여 코팅된 스텐트 재료의 안정성이 카테콜 도입으로 인해 크게 증대되었음을 확인하였다. 이는 카테콜 작용기 도입에 의해 다당류 기반의 생체재료의 흡수 환경에서의 안정성을 향상시킬 수 있다는 점을 시사한다. 본 실험 결과는 스텐트와 같이 열역학적으로 다이내믹한 환경에 적용되는 의료기기 상에 높은 안정성을 부여하는 코팅제를 도입하기 위한 한 방법을 제시한다. 나아가 물리화학적 안정성을 갖춘 생체재료의 화학적인 디자인에 영감을 줄 것이다.

## 감 사

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. NRF-2021R1F1A1063320).

## References

1. G. A. Roth, C. Johnson, A. Abajobir, F. Abd-Allah, S. F. Abera, G. Abyu, M. Ahmed, B. Aksut, T. Alam, and K. Alam, Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **70**, 1-25 (2017).
2. A. J. Lusis, Atherosclerosis, *Nature*, **407**, 233-241 (2000).
3. E.-J. Jang, S.-Y. Lee, I.-H. Bae, D. S. Park, M. H. Jeong, and J.-K. Park, Fabrication and evaluation of polyelectrolyte complexes of dextran derivatives for drug coating of coronary stents, *Appl. Chem. Eng.*, **30**, 586-590 (2019).

4. R. Ross, J. Glomset, and L. Harker, Response to injury and atherogenesis, *Am. J. Pathol.*, **86**, 675-84 (1977).
5. R. Kornowski, M. K. Hong, F. O. Tio, O. Bramwell, H. Wu, and M. B. Leon, In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **31**, 224-230 (1998).
6. G. W. Stone, S. G. Ellis, D. A. Cox, J. Hermiller, C. O'Shaughnessy, J. T. Mann, M. Turco, R. Caputo, P. Bergin, and J. Greenberg, A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.*, **350**, 221-231 (2004).
7. J. W. Moses, M. B. Leon, J. J. Popma, P. J. Fitzgerald, D. R. Holmes, C. O'Shaughnessy, R. P. Caputo, D. J. Kereiakes, D. O. Williams, and P. S. Teirstein, Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery, *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1315-1323 (2003).
8. E. Lih, C. H. Kum, W. Park, S. Y. Chun, Y. Cho, Y. K. Joung, K.-S. Park, Y. J. Hong, D. J. Ahn, and B.-S. Kim, Modified magnesium hydroxide nanoparticles inhibit the inflammatory response to biodegradable poly (lactide-co-glycolide) implants, *ACS Nano*, **12**, 6917-6925 (2018).
9. G. Acharya, and K. Park, Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 387-401 (2006).
10. B. Oh, and C. H. Lee, Advanced cardiovascular stent coated with nanofiber, *Mol. Pharm.*, **10**, 4432-4442 (2013).
11. D. Kersani, J. Mougin, M. Lopez, S. Degoutin, N. Tabary, F. Cazaux, L. Janus, M. Maton, F. Chai, and J. Sobocinski, Stent coating by electrospinning with chitosan/poly-cyclodextrin based nanofibers loaded with simvastatin for restenosis prevention, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **150**, 156-167 (2020).
12. B. Wang, J. Hua, R. You, K. Yan, and L. Ma, Electrochemically deposition of catechol-chitosan hydrogel coating on coronary stent with robust copper ions immobilization capability and improved interfacial biological activity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **181**, 435-443 (2021).
13. H. Lee, N. F. Scherer, and P. B. Messersmith, Single-molecule mechanics of mussel adhesion, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103**, 12999-13003 (2006).
14. L. Li, and H. Zeng, Marine mussel adhesion and bio-inspired wet adhesives, *Biotribology*, **5**, 44-51 (2016).
15. S. Park, S. Kim, Y. Jho, and D. S. Hwang, Cation- $\pi$  interactions and their contribution to mussel underwater adhesion studied using a surface forces apparatus: a mini-review, *Langmuir*, **35**, 16002-16012 (2019).
16. J. Wu, L. Zhang, Y. Wang, Y. Long, H. Gao, X. Zhang, N. Zhao, Y. Cai, and J. Xu, Mussel-inspired chemistry for robust and surface-modifiable multilayer films, *Langmuir*, **27**, 13684-13691 (2011).
17. H. Lee, S. M. Dellatore, W. M. Miller, and P. B. Messersmith, Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings, *Science*, **318**, 426-430 (2007).
18. J. Necas, L. Bartosikova, P. Brauner, and J. Kolar, Hyaluronic acid (hyaluronan): A review, *Veterinari Medicina*, **53**, 397-411 (2008).
19. K. Meyer, The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase, *Physiol. Rev.*, **27**, 335-359 (1947).
20. B. Sadowitz, K. Seymour, V. Gahtan, and K. G. Maier, The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia, *J. Surg. Res.*, **173**, e63-e72 (2012).
21. J. Shin, J. S. Lee, C. Lee, H. J. Park, K. Yang, Y. Jin, J. H. Ryu, K. S. Hong, S. H. Moon, and H. M. Chung, Tissue adhesive catechol-modified hyaluronic acid hydrogel for effective, minimally invasive cell therapy, *Adv. Funct. Mater.*, **25**, 3814-3824 (2015).
22. S. Hong, K. Yang, B. Kang, C. Lee, I. T. Song, E. Byun, K. I. Park, S. W. Cho, and H. Lee, Hyaluronic acid catechol: a biopolymer exhibiting a pH-dependent adhesive or cohesive property for human neural stem cell engineering, *Adv. Funct. Mater.*, **23**, 1774-1780 (2013).
23. Q. Sun, Raman spectroscopic study of the effects of dissolved NaCl on water structure, *Vib. Spectrosc.*, **62**, 110-114 (2012).

**Authors**

Damjung Lee; Undergraduate Researcher, Department of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea; mango1316@knu.ac.kr  
 Kyueui Lee; Ph.D., Assistant Professor, Department of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 41566, Republic of Korea; kyueui@knu.ac.kr