

Реология гелей гиалуроната натрия, перекрёстно-модифицированных различными эпоксидными сшивателями: сравнительное исследование в рамках перспективных парентеральных систем

© Панов¹⁺ Андрей Александрович, Полуни² Степан Владимирович, Константинова² Дарья Александровна, Панов³ Алексей Валерьевич, Смагина^{1*} Вероника Валерьевна, Вандышев¹ Павел Евгеньевич

¹ Кафедра технологии химико-фармацевтических и косметических средств; ² Кафедра технологии переработки пластмасс; ³ Кафедра органической химии. Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева. Миусская площадь, д.9. г. Москва, 125047. Москва. Россия.
E-mail: ¹⁾ vandyshv.p.e@muctr.ru ; ²⁾ gorbunova.i.u@muctr.ru ; ³⁾ shchekotikhin.a.e@muctr.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: гидрогели гиалуроната, эпоксидные сшиватели, реология, инъекционные формы.

Аннотация

Гидрогели на основе гиалуроната натрия широко востребованы в медицине для создания инъекционных систем. Их функциональные характеристики зависят от архитектуры полимерной сети и её свойств. В работе проведено сравнительное исследование влияния природы различных эпоксидных агентов на реологические свойства гидрогелей при физиологических условиях (37 °C).

Использованы 1,4-бутандиолдиглицидиловый эфир (BDDE), полиэтиленгликольдиглицидиловый эфир (PEGDE) и этиленгликольдиглицидиловый эфир (EGDE). Синтезированные образцы имели одинаковую концентрацию полимера 2.4 % масс. и массовую долю сшивателя 15 % масс. Ковалентно-сшитые полимерные сети получены путем щелочно-катализируемого нуклеофильного раскрытия эпоксидных колец. Оценка профиля систем включала амплитудные и частотные осцилляторные развертки, а также стационарные испытания на сдвиг.

Установлено, что модуль накопления в линейной области вязкоупругости (ЛВО) закономерно снижается в ряду BDDE > EGDE > PEGDE. Анализ амплитудных зависимостей показал, что гидрогель ЭГДЭ обладает наименьшим запасом механической стабильности: выход из ЛВО наблюдается при деформации 1.18%. Системы, сшитые BDDE и PEGDE, сохраняют структурную целостность до 5.96% и 5.74% соответственно. Динамический переход к жидкоподобному состоянию (точка кроссовера модулей) зафиксирован для образцов BDDE и EGDE, тогда как гель PEGDE сохраняет превалирование упругого отклика. В режиме стационарного сдвига все гидрогели проявили псевдопластический характер течения. Максимальная степень сдвигового разжижения, характеризующаяся снижением эффективной вязкости на три порядка, выявлена для BDDE, что обеспечивает оптимальные реологические предпосылки для инъекционного введения.

Таким образом, варьирование параметров «спейсера» позволяет варьировать параметры вязкоупругости, механическую прочность, которые потенциально способны влиять на условия диффузии метаболитов и кинетику биодеградации перспективных парентеральных биоматериалов.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Панов А.А., Полуни С.В., Панов А.В., Константинова Д.А., Смагина В.В., Вандышев П.Е. Реология гелей гиалуроната натрия, перекрёстно-модифицированных различными эпоксидными сшивателями: сравнительное исследование в рамках перспективных парентеральных систем. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.85. №2. С.115-123. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Панов А.А., Полуни С.В., Панов А.В., Константинова Д.А., Смагина В.В., Вандышев П.Е. Реология гелей гиалуроната натрия, перекрёстно-модифицированных различными эпоксидными сшивателями: сравнительное исследование в рамках перспективных парентеральных систем. *Бутлеровские сообщения* С. 2026. Т.12. №1. Id.15. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115/ROI-jbc-RC/26-12-1-15

The output for citing the English online version of the article:

Andrey A. Panov, Stepan V. Polunin, Alexey V. Panov, Daria A. Konstantinova, Veronika V. Smagina, Pavel E. Vandyshev. Rheology of sodium hyaluronate gels cross-modified with different epoxy crosslinkers: a comparative study for advanced parenteral systems. *Butlerov Communications C.* **2026.** Vol.12. No.1. Id.15. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115/ROI-jbc-C/26-12-1-15

Литература

- [1] I. Gholamali, T. T. Vu, S.-H. Jo, S.-H. Park, K. T. Lim. Exploring the progress of hyaluronic acid hydrogels: synthesis, characteristics, and wide-ranging applications. *Materials.* **2024.** Vol.17. Iss.10. P.2439. DOI: 10.3390/ma17102439.
- [2] Z. Luo, Y. Wang, Y. Xu, J. Wang, Y. Yu. Modification and crosslinking strategies for hyaluronic acid-based hydrogel biomaterials. *Smart Medicine.* **2023.** Vol.2. Iss.4. P.e20230029. DOI: 10.1002/SMMD.20230029.
- [3] A.R. Gizatullin, N.P. Akentieva, N.A. Sanina, N.H. Dremova, V.I. Torbov, N.I. Shkondina, T.R. Prikhodchenko, S.M. Aldoshin. Design of nanoparticles (chitosan-hyaluronic acid) for the target delivery of dinitrosyl iron-complexes, potential cardiological drugs. *Butlerov Communications.* **2018.** Vol.54. Iss.6. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/18-54-6-138.
- [4] G. Kaya, F. Oytun. Rheological properties of injectable hyaluronic acid hydrogels for soft tissue engineering applications. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2020.** Vol.11. Iss.1. P.8424-8430. DOI: 10.33263/BRIAC111.84248430.
- [5] M. Nicholls, A. Manjoo, P. Shaw, F. Niazi, J. Rosen. Rheological properties of commercially available hyaluronic acid products in the United States for the treatment of osteoarthritis knee pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* **2018.** Vol.11. P.1179544117751622. DOI: 10.1177/1179544117751622.
- [6] J. Andrade Del Olmo, L. Pérez-Álvarez, V. Sáez Martínez, S. Benito Cid, R. Pérez González, J.L. Vilas-Vilela, J.M. Alonso. Drug delivery from hyaluronic acid-BDDE injectable hydrogels for antibacterial and anti-inflammatory applications. *Gels.* **2022.** Vol.8. Iss.4. P.223. DOI: 10.3390/gels8040223.
- [7] W. Lee, E.-J. Yang. Structural analysis of hyaluronic acid fillers using nuclear magnetic resonance: implications for quality control and clinical performance. *Polymers.* **2024.** Vol.16. Iss.20. P.2878. DOI: 10.3390/polym16202878.
- [8] Y. Xue, H. Chen, C. Xu, D. Yu, H. Xu, Y. Hu. Synthesis of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking the mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid and low-molecular-weight hyaluronic acid with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *RSC Adv.* **2020.** Vol.10. Iss.12. P.7206-7213. DOI: 10.1039/C9RA09271D
- [9] N. Zerbinati, M.C. Capillo, S. Sommatis, C. Maccario, G. Alonci, R. Rauso, H. Galadari, S. Guida, R. Mocchi. Rheological investigation as tool to assess physicochemical stability of a hyaluronic acid dermal filler cross-linked with polyethylene glycol diglycidyl ether and containing calcium hydroxyapatite, glycine and l-proline. *Gels.* **2022.** Vol.8. Iss.5. P.264. DOI: 10.3390/gels8050264
- [10] B. Tavsanlı, O. Okay. Preparation and fracture process of high strength hyaluronic acid hydrogels cross-linked by ethylene glycol diglycidyl ether. *Reactive and Functional Polymers.* **2016.** Vol.109. P.42-51. DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2016.10.001
- [11] A. Borzacchiello, L. Russo, B.M. Malle, K. Schwach-Abdellaoui, L. Ambrosio. Hyaluronic acid based hydrogels for regenerative medicine applications. *Biomed. Res. Int.* **2015.** Vol.2015. P.871218. DOI: 10.1155/2015/871218
- [12] G. Darsy, J. Patarin, T. Conrozier. Large variations in resistance to degradation between hyaluronic acid viscosupplements: a comparative rheological study. *Cartilage.* **2025.** Vol.16. Iss.2. P.224-231. DOI: 10.1177/19476035231205696
- [13] M. Murugesan, R. Mathiyalagan, Z.M. Ramadhania, J. Nahar, C.H. Luu, V.H.G. Phan, D.C. Yang, Q. Zhou, S. Chan Kang, T. Thambi. Tailoring hyaluronic acid hydrogels: Impact of cross-linker length and density on skin rejuvenation as injectable dermal fillers and their potential effects on the MAPK signaling pathway suppression. *Bioact Mater.* **2025.** Vol.49. P.154-171. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.03.002
- [14] N. De Paiva Narciso, R.S. Navarro, A.E. Gilchrist, M.L.M. Trigo, G. Aviles Rodriguez, S.C. Heilshorn. Design parameters for injectable biopolymeric hydrogels with dynamic covalent chemistry crosslinks. *Adv Healthcare Materials.* **2023.** Vol.12. Iss.27. P.2301265. DOI: 10.1002/adhm.202301265
- [15] J. Fidalgo, P.-A. Deglesne, R. Arroyo, L. Sepúlveda, E. Ranneva, P. Deprez. Detection of a new reaction by-product in BDDE cross-linked autoclaved hyaluronic acid hydrogels by LC-MS analysis. *Med. Devices (Auckl).* **2018.** Vol.11. P.367-376. DOI: 10.2147/MDER.S166999
- [16] S.L. Sherman, A.S. Gudeman, J.D. Kelly, R.J. Dimeff, J. Farr. Mechanisms of action of intra-articular hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: a targeted review of the literature. *Am. J. Sports Med.* **2025.** Vol.53. Iss.11. P.2771-2782. DOI: 10.1177/03635465241302820

- [17] M. Domžalski, A. Migliore. A Review of the clinical effectiveness and safety of hybrid cooperative complexes in intra-articular viscosupplementation. *Rheumatol Ther.* **2022**. Vol.9. Iss.4. P.957-974. DOI: 10.1007/s40744-022-00450-z
- [18] J.L. Holloway, H. Ma, R. Rai, J.A. Burdick. Modulating hydrogel crosslink density and degradation to control bone morphogenetic protein delivery and *in vivo* bone formation. *Journal of Controlled Release.* **2014**. Vol.191. P.63-70. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.053
- [19] Å. Öhrlund. Evaluation of rheometry amplitude sweep cross-over point as an index of flexibility for ha fillers. *JCDSA.* **2018**. Vol.08. Iss.02. P.47-54. DOI: 10.4236/jcda.2018.82008
- [20] A. Puljic, K. Frank, J. Cohen, K. Otto, J. Mayr, A. Hugh-Bloch, D. Kuroki-Hasenöhr. A scientific framework for comparing hyaluronic acid filler crosslinking technologies. *Gels.* **2025**. Vol.11. Iss.7. P.487. DOI: 10.3390/gels11070487
- [21] A. Borzacchiello, L. Russo, B.M. Malle, K. Schwach-Abdellaoui, L. Ambrosio. Hyaluronic acid based hydrogels for regenerative medicine applications. *Biomed. Res. Int.* **2015**. Vol.2015. P.871218. DOI: 10.1155/2015/871218
- [22] M.C.A. Issa, R.M.M. Viana, P.R. de Souza Mendes, M.F. Naccache, P.R. Varges, E.P.M. Castaño, E. Palermo. Analysis of morphologic and rheological properties of hyaluronic acid gel fillers to body contouring and its clinical correlation. *Gels.* **2025**. Vol.11. Iss.1. P.65. DOI: 10.3390/gels11010065
- [23] H. Sundaram, B. Voigts, K. Beer, M. Meland. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatologic Surgery.* **2010**. Vol.36. Suppl. 3. P.1859-1865. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01743.x
- [24] Andrey A. Panov, Stepan V. Polunin, Alexey V. Panov, Daria A. Konstantinova, Veronika V. Smagina, Pavel E. Vandyshev. Rheology of sodium hyaluronate gels cross-modified with different epoxy crosslinkers: a comparative study for advanced parenteral systems. *Butlerov Communications C.* **2026**. Vol.12. No.1. Id.15. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115/ROI-jbc-C/26-12-1-15
- [25] Панов А.А., Полунин С.В., Панов А.В., Константинова Д.А., Смагина В.В., Вандышев П.Е. Реология гелей гиалуроната натрия, перекрёстно-модифицированных различными эпоксидными сшивателями: сравнительное исследование в рамках перспективных парентеральных систем. *Бутлеровские сообщения С.* **2026**. Т.12. №1. Id.15. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115/ROI-jbc-RC/26-12-1-15

English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-C/26-12-1-15

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-2-115/ROI-jbc-C/26-12-1-15

**Rheology of sodium hyaluronate gels cross-modified
with different epoxy crosslinkers: a comparative
study for advanced parenteral systems**

**Andrey A. Panov,¹⁺ Stepan V. Polunin,² Alexey V. Panov,³ Daria A. Konstantinova,²
Veronika V. Smagina,^{1*} Pavel E. Vandyshev¹**

¹ Department of Technology of Chemical-Pharmaceutical and Cosmetic Products; ² Department of Plastics Processing Technology; ³ Department of Organic Chemistry. D.I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia. Miusskaya Sq., 9. Moscow, 125047. Moscow. Russia.

E-mail: ¹⁾ vandyshev.p.e@muctr.ru ; ²⁾ gorbunova.i.u@muctr.ru ; ³⁾ shchekotikhin.a.e@muctr.ru

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: sodium hyaluronate hydrogels, epoxy crosslinkers, rheology, injectable formulations, viscoelastic moduli.

Abstract

Sodium hyaluronate-based hydrogels are widely demanded in medicine for the development of injectable systems. In this work, a comparative study was conducted to evaluate the effect of the nature of various epoxy agents on the rheological properties of hydrogels under physiological conditions (37 °C).

1,4-Butanediol diglycidyl ether (BDDE), poly(ethylene glycol) diglycidyl ether (PEGDE), and ethylene glycol diglycidyl ether (EGDE) were used. The synthesized samples had an identical polymer concentration of 2.4 wt.% and a crosslinker mass fraction of 15 wt.%.

It was established that the storage modulus in the linear viscoelastic region (LVR) consistently decreases in the order of BDDE > EGDE > PEGDE. Analysis of the amplitude sweeps demonstrated that the EGDE hydrogel possesses the lowest mechanical stability margin: the deviation from the LVR is observed at a strain of 1.18%. The systems crosslinked with BDDE and PEGDE maintain structural integrity up to 5.96% and 5.74%, respectively. A dynamic transition to a liquid-like state (modulus crossover point) was recorded for the BDDE and EGDE samples, whereas the PEGDE gel maintains a dominant elastic response. In the steady shear regime, all hydrogels exhibited pseudoplastic flow behavior. The maximum degree of shear thinning, characterized by a three-order-of-magnitude decrease in effective viscosity, was observed for BDDE, which provides optimal rheological prerequisites for injection.

Thus, varying the spacer parameters allows for the modulation of viscoelastic parameters and mechanical strength, which can potentially influence the conditions of metabolite diffusion and the biodegradation kinetics of advanced parenteral biomaterials.