ARTICOLO ORIGINALE

Viscosupplementazione: criteri di valutazione preclinica e di classificazione dei dispositivi medici a base di acido ialuronico

Andrea Maria GIORI
R&D – IBSA Farmaceutici Italia, Lodi – Italia

Riassunto

La viscosupplementazione è un approccio terapeutico che prevede il trattamento di patologie articolari mediante il ripristino delle proprietà reologiche del liquido sinoviale. La peculiare reologia del liquido sinoviale è infatti direttamente correlata alla sua capacità di proteggere l'articolazione lubrificandola a riposo e assorbendo gli urti durante il movimento, ma viene alterata da condizioni quali l'invecchiamento, i traumi o l'osteoartrosi.

Per ripristinare la reologia fisiologica, è necessario iniettare in articolazione formulazioni a base di acido ialuronico che simulino il comportamento viscoelastico del liquido sinoviale sano. I numerosi formulati disponibili hanno caratteristiche chimiche, chimico-fisiche e fisiche spesso molto diverse, che permettono di raggrupparli in quattro principali categorie. La comprensione di queste caratteristiche permette al clinico di selezionare la categoria e il dispositivo per viscosupplementazione di volta in volta più adeguati, migliorando la probabilità di successo del trattamento.

Introduzione

Nella seconda metà del Novecento l'osservazione approfondita delle caratteristiche del liquido sinoviale ha portato autori, quali l'ungherese E.A. Balazs, ad ipotizzare il trattamento di alcune patologie cartilaginee attraverso l'introduzione intra articolare di soluzioni viscoelastiche. Questo approccio terapeutico, chiamato viscosupplementazione, si pone come obiettivo il ripristino delle proprietà reologiche fisiologicamente presenti in strutture articolari sane. Proprietà reologiche che, come dimostrato sperimentalmente, possono essere alterate significativamente in caso di traumi e patologie quali l'osteoartrosi.[1,10,13,22]

Il concetto di viscosupplementazione si basa quindi sulla precisa conoscenza del comportamento viscoelastico del liquido sinoviale, così da disporre di parametri sperimentali che consentano la progettazione di dispositivi medici in grado di mimare nel modo più efficace possibile la reologia del liquido sinoviale sano. Fermo restando che solo il dato clinico permette di dimostrare appieno il valore terapeutico di un dispositivo per viscosupplementazione, esistono delle misure fisiche, chimiche e chimico-fisiche che ne consentono una valutazione a livello preclinico. Attraverso l'analisi di questi dati, il ricercatore può orientare la progettazione dei dispositivi iniettabili e il clinico e lo sperimentatore possono distinguere tra le numerose formulazioni viscoelastiche disponibili oggi sul mercato, comprendendone meglio le caratteristiche e l'utilità terapeutica.

I primi preparati per viscosupplementazione a base di acido ialuronico sono stati autorizzati in Italia e in Giappone nel 1987, inizialmente come farmaci, e negli USA nel 1997. Oggi i prodotti commercializzati in Europa e USA sono più di 50, principalmente classificati come dispositivi medici di classe III e in gran parte contenenti acido ialuronico di origine biotecnologica.[13,19]

La grande varietà di dispositivi medici iniettabili per viscosupplementazione, con decine di formulazioni esistenti, è per certo una delle cause di analisi a volte contrastanti dei dati clinici disponibili.[12,20] Esiste infatti un consenso piuttosto diffuso sull'efficacia della viscosupplementazione, con diverse metanalisi a supporto di linee guida internazionali e delle raccomandazioni di società scientifiche, quali il consensus group EUROVISCO.[2,3,7,10] Ma vi sono anche revisioni, pur meno numerose, che periodicamente mettono in dubbio il valore di questa terapia. Uno degli obiettivi del presente lavoro è quello di dimostrare che i dispositivi iniettabili possono essere profondamente diversi tra loro e quindi un'analisi che non tenga conto di queste differenze può condurre a conclusioni improprie. Poiché i dispositivi per viscosupplementazione hanno caratteristiche diverse, diverso può essere il risultato terapeutico e differente l'indicazione di volta in volta più appropriata.

Il liquido sinoviale e l'acido ialuronico

I fluidi ideali, detti Newtoniani, si deformano in modo linearmente proporzionale all'intensità della forza applicata su di essi. L'acqua, liquido ideale per eccellenza, fluisce proporzionalmente alla forza applicata e la sua resistenza allo scorrimento (cioè l'attrito tra le molecole che compongono il fluido) è costante. La viscosità, che è appunto la misura fisica di que-

Per esclusivo uso interno

sta resistenza, è perciò indipendente dalla forza esercitata sull'acqua stessa.
Se una buona parte dei fluidi con i quali abbiamo normalmente a che fare si comporta come l'acqua, esistono però fluidi la cui viscosità varia al variare della forza applicata. Questi, detti fluidi non-Newtoniani, possono mostrare una riduzione di viscosità all'aumentare dello sforzo e della conseguente velocità di deformazione (fluidi pseudoplastici). Oppure, al contrario, possono aumentare la propria viscosità al crescere della forza esercitata (fluidi dilatanti). Una buona vernice è in genere un liquido pseudoplastico: riduce la propria viscosità, e quindi si applica facilmente e uniformemente, quando soggetta alla forza del pennello; mentre aumenta la propria viscosità, e dunque non cola, al cessare della pennellata.
Il liquido sinoviale è un fluido non-Newtoniano, e più precisamente è un fluido pseudoplastico: la sua viscosità decresce al crescere dello sforzo di taglio applicato (fig. 1). Questa caratteristica, così come altre proprietà reologiche, è da imputare alla sua composizione e in particolare al suo componente principale, l'acido ialuronico. L'acido ialuronico (AI) è un polisaccaride del gruppo dei glicosamminoglicani, una lunga catena polimerica formata dalla ripetizione delle due unità costituenti: l'acido D-glucuronico e la D-N-acetilglucosammina. È un componente essenziale della matrice extracellulare ed è presente nel liquido sinoviale in concentrazione relativamente elevata, fino a 4 mg/ml. Il suo peso molecolare in questo comparto può raggiungere i 6-10 milioni di Da, pur essendo sempre fisiologicamente presente come un polimero polidisperso, ovvero con una distribuzione piuttosto ampia di pesi generata dalla relativamente rapida depolimerizzazione ad opera di enzimi e radicali liberi.[1,11,17,19,22]
A pH fisiologico i gruppi acidi carbossilici dell'AI sono completamente ionizzati e il polimero risulta fortemente idrofilo, con la capacità di legare grandi quantità di acqua. Le catene eccezionalmente lunghe dell'AI (fino a 30 μm) possono presentarsi in soluzione in conformazione più o meno ripiegata a seconda della forza applicata. A riposo predomina una struttura a gomitolo, che offre maggiore resistenza allo scorrimento (viscosità elevata), mentre all'aumentare dello sforzo di taglio le catene possono allinearsi e scorrere più facilmente (viscosità ridotta). Questo meccanismo è il principale responsabile del comportamento pseudoplastico del liquido sinoviale, che è di conseguenza influenzato dal peso molecolare e dalla concentrazione dell'AI.[10,22,23]
La variazione di viscosità con la forza non è però l'unica caratteristica peculiare del liquido sinoviale. Altrettanto interessante, e funzionalmente importante, è il suo comportamento viscoelastico. L'analisi della sua risposta alle sollecitazioni, cioè lo studio reologico delle sue caratteristiche, mostra infatti un comportamento predominantemente viscoso a riposo o in corrispondenza di movimenti lenti: il liquido sinoviale dissipa in questo caso l'energia applicata principalmente deformandosi. Ma all'aumentare della frequenza di movimento il liquido sinoviale diventa prevalentemente elastico: la deformazione cessa al cessare della forza e l'energia applicata viene restituita riacquistando la forma originaria.[10,22]
La determinazione sperimentale di queste proprietà si basa sulla misura con reometri del modulo viscoso G" e del modulo elastico G'. Il primo è direttamente proporzionale al comportamento viscoso del liquido (la sua azione lubrificante), mentre il secondo è direttamente proporzionale al comportamento elastico (la capacità di assorbire gli urti). Il liquido sinoviale sano, dunque, a frequenze inferiori a 0,5 Hz (cioè in caso di assenza di movimento o movimento molto lento) mostra sempre un G" superiore a G'. All'aumentare della frequenza di movimento entrambi i moduli crescono in valore assoluto, ma il modulo elastico aumenta più rapidamente e diventa più alto di quello viscoso già a frequenze di circa 0,5 Hz (corrispondenti al movimento di camminata). A 2,5 Hz (corsa) il modulo elastico è nettamente più alto di quello viscoso. La frequenza a cui i due moduli si invertono è denominata frequenza di crossover (f_c o ϖ): a questa frequenza G' è uguale a G", mentre al di sotto prevale G" e al di sopra G'.
Questo comportamento, riassunto nelle **figure 1** e **2**, indica che a riposo il liquido sinoviale ha viscosità elevata e svolge un'azione protettiva dell'articolazione attraverso la sua lubrificazione. Al crescere della frequenza di movimento, viceversa, la sinovia si trasforma in un fluido elastico, in grado di ammortizzare gli urti e riparare efficacemente la superficie articolare dallo stress associato.[1,8,9,22]
Questo efficace meccanismo di protezione, che rende il liquido sinoviale

Figura 1 Andamento della viscosità (η) in funzione della forza applicata: caso di un fluido pseudoplastico

Springer Healthcare Communications
Per esclusivo uso interno

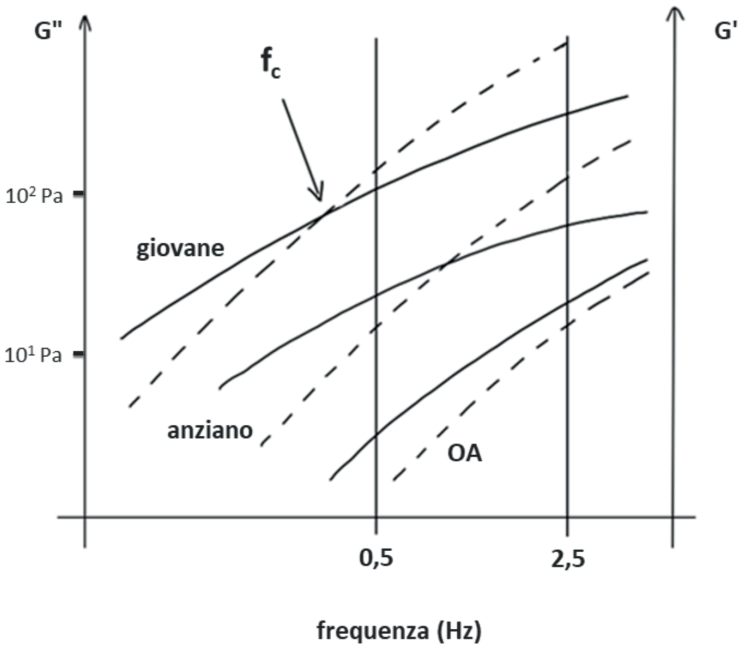

Figura 2 Liquido sinoviale: variazione dei moduli viscoso (G" – linea piena) ed elastico (G' – linea tratteggiata) all'aumentare della frequenza di movimento. Da sinistra a destra: liquido sinoviale di soggetto giovane e sano; liquido sinoviale di soggetto anziano; liquido sinoviale di paziente affetto da osteoartrosi. Frequenze evidenziate: 0,5 Hz, camminata lenta; 2,5 Hz, corsa. f_c = frequenza di crossover. Adattato da Balazs[1]

così importante per la salute dell'articolazione, può essere compromesso da diversi fattori. Fisiologicamente, con l'invecchiamento si ha infatti un progressivo aumento della frequenza di crossover, cioè una perdita della capacità di ammortizzare gli urti durante il movimento. Tale fenomeno si accompagna anche ad una riduzione in valore assoluto di entrambi i moduli G' e G", con un decadimento delle caratteristiche reologiche. In situazione patologica, come in caso di trauma o di osteoartrosi, la frequenza di crossover può superare i 2,5 Hz e quindi, nella pratica, non si ha mai predominanza del modulo elastico. Oltre ad avere una riduzione molto marcata, superiore ad un ordine di grandezza, dei valori di G' e G" a tutte le frequenze (**figura 2**).[1,4,23]

Questo deterioramento delle proprietà del liquido sinoviale è direttamente correlato all'impoverimento del contenuto di AI: nel liquido sinoviale di un paziente osteoartrosico o vittima di un trauma, la concentrazione di AI può dimezzarsi rispetto a quella di un soggetto sano e anche il peso molecolare medio può ridursi significativamente.[19,21,22]

È da queste osservazioni sperimentali che nasce, quindi, la necessità di disporre di soluzione per viscosupplementazione che aiutino a ripristinare un corretto comportamento reologico del liquido sinoviale, con valori di crossover, modulo elastico e modulo viscoso che si avvicinino il più possibile a quelli della sinovia di un soggetto sano e in buona forma.

Caratteristiche delle formulazioni esistenti per viscosupplementazione

La reologia specifica del liquido sinoviale dipende per quanto visto dal contenuto di AI. Più in particolare, dalla distribuzione del suo peso molecolare e dalla sua concentrazione. Questi dati determinano poi la viscosità, i valori di modulo viscoso ed elastico e la frequenza di crossover.

Una prima caratterizzazione di un prodotto per viscosupplementazione deve pertanto basarsi sulla misura di questi parametri, che nella pletora di formulazioni esistenti possono differire in maniera significativa. Altri dati utili sono la capacità di ridurre l'attrito superficiale (determinata con esperimenti di tribologia), così come la fonte e la natura chimica dell'AI impiegato. Queste due ultime informazioni sono correlabili non solo alla reologia di una formulazione, ma anche alla sua sicurezza. L'AI può essere ottenuto per estrazione da tessuti animali o, più frequentemente, da fermentazione batterica (biotecnologia). Nel primo caso, il peso molecolare è di diversi milioni di Da, pertanto più simile a quello fisiologicamente presente in un'articolazione. Ma il contenuto di impurezze, soprattutto di natura proteica, può essere più complesso e pertanto meno sicuro. Per contro, l'AI biotecnologico non supera in media i 3 milioni di Da ma ha un grado di purezza più elevato e dunque un migliore profilo di sicurezza.

Considerazioni analoghe si possono fare per la modifica chimica dell'AI, che si traduce principalmente nella reticolazione (cross-linking) cioè nell'introduzione di leganti chimici che uniscono catene diverse di AI. Questo processo da un lato porta un vantaggio in termini di efficacia, perché la reticolazione migliora la resistenza dell'AI alla degradazione enzimatica e aumenta di conseguenza il suo tempo di permanenza in vivo. Dall'altro però aumenta l'immunogenicità del polimero, che diventa più idrofobo e non è più identico a quello naturale, fisiologicamente presente nell'organismo.[11]

Nella **tabella I** sono riportate le caratteristiche delle principali formulazioni iniettabili per viscosupplementazione presenti sul mercato. Per ciascuna di esse sono stati ricavati dalla letteratura esistente i valori di viscosità dinamica a bassa velocità di taglio (η_0), il valore di frequenza di crossover (f_c), le grandezze dei moduli elastico e viscoso a frequenza di 0,5 Hz (camminata). Per alcune formulazioni (Sinovial®, Sinovial HL® e Sinogel®) questi dati sono stati generati sperimentalmente. I dati reologici sono poi integrati dalle informazioni sul peso molecolare, la concentrazione di AI e la sua struttura (lineare, cioè identico all'AI endogeno, oppure chimicamente modificato).

Come si può vedere, la variabilità dei parametri reologici è molto ampia. La viscosità oscilla ad esempio da un valore minimo di 0,27 Pa*s fino a raggiun-

Per esclusivo uso interno

Tabella I. Caratteristiche delle principali formulazioni iniettabili per viscosupplementazione presenti sul mercato: viscosità dinamica a bassa velocità di taglio (η_0), frequenza di crossover (f_c), moduli elastico (G') e viscoso (G") a frequenza di 0,5 Hz (camminata).

dispositivo	struttura chimica	peso molec. AI (kDa)	conc. AI (mg/ml)	η_0 (Pa*s)	f_c (Hz)	G' 0,5 Hz (Pa)	G" 0,5 Hz (Pa)	riferimenti
Hyalgan®	lineare	500-730	10	0,27	>10-28	0,03	0,69	4,11,20
Donegal®	lineare	800-1.200	20	-	7,3	-	-	11
Supartz®	lineare	620-1.170	10	2-3,07	3,98-24	2,2	6,5	19,20,4,19
Sinovial® 32	lineare	800-1.200	16	10,7	4,9	10	23	dati interni*
Euflexxa®	lineare	2.400-3.600	10	70-100	0,10-0,16	57,4	32,1	4,12,19,20
Hyalubrix®	lineare	1.500-2.000	15	15	0,8	10	20	22,18,14
Synvisc®	reticolato	6.000	10	191,7	<0,01	79,9	20,3	11,20,4,11
Synvisc One®	reticolato	6.000	10	184,4	<0,01	94,6	22,3	20,4
Durolane®	reticolato	1.000	20	-	<0,01	500	70	5
Hymovis®	derivato ammidico	700	8	190	<0,01	70	15	5,12
Sinovial HL®	complesso	100 + 800-1.200	16 + 16	20,5	3,3	18	35	dati interni*
Sinogel®	complesso	800-1.200	24	83,2	1,2	83	113	dati interni*
Liq. sinoviale		6.000-10.000	1-4	1-445	0,13-0,41	50-100	30-90	1,4,8,22

**Dati interni, ottenuti con un reometro MCR 702e (Anton Paar), equipaggiato con un sistema piatto-cono CP50*

gere 191,7 Pa*s. Ma appare ancora più interessante l'andamento dei moduli viscoso ed elastico e la relativa frequenza di crossover. Abbiamo infatti formulazioni, quali quelle reticolate, dove si ha sostanzialmente un comportamento elastico a tutte le frequenze. Il crossover avviene a frequenze bassissime, spesso non misurabili, e dunque il corrispondente gel è sempre un fluido rigido, con una buona capacità di assorbire gli urti ma una ridotta capacità di lubrificazione a riposo. Per contro, alcune formulazioni di AI naturale a bassa concentrazione e/o basso peso molecolare mostrano il crossover a frequenze molto alte, fisiologicamente non raggiungibili. Pertanto, questi prodotti hanno sempre un comportamento predominantemente viscoso, sono soluzioni con buona capacità di lubrificazione ma scarsa possibilità di ammortizzare il movimento.
Il dato della frequenza di crossover va poi integrato con i valori dei moduli elastico e viscoso, per completare la valutazione qualitativa: una soluzione di acido ialuronico naturale a bassa concentrazione e basso peso molecolare avrà certamente un comportamento viscoso, ma la sua capacità di lubrificazione sarà comunque inferiore a quella del liquido sinoviale sano, dato che il valore di modulo viscoso rimarrà piuttosto basso (si veda ad esempio Hyalgan, con f_c >10 Hz ma G" e G' < 1 Pa, contro valori fisiologici del liquido sinoviale sano più alti di alcune decine di volte).
In linea generale, è possibile dedurre dai dati reologici e dal confronto con le caratteristiche del liquido sinoviale alcune regole teoriche per l'ottimizzazione dei diversi parametri:

Peso molecolare: nel caso di AI naturale, non modificato, l'aumento di peso molecolare aiuta a mimare meglio la frequenza fisiologica di crossover.[14,17] Si veda ad esempio il confronto tra Hyalgan®, con peso molecolare di 500-730 kDa, ed Euflexxa®, con peso di 2.400-3.600 kDa. A parità di concentrazione (10 mg/ml) il secondo ha f_c di 0,1-0,16, molto più in linea con il liquido sinoviale, così come la corrispondente viscosità, decisamente più alta (0,27 vs. 70-100 Pa*s).

Struttura chimica: come già accennato, tutte le formulazioni modificate chimicamente sono gel predominantemente rigidi. Il modulo elastico è sempre più alto di quello viscoso, sia a riposo sia in movimento. Solo l'utilizzo di AI naturale, non chimicamente modificato permette di avere un'inversione di G' e G" analoga a quella del liquido sinoviale sano, cioè a frequenze che non superino di molto 1 Hz. Si vedano ad esempio Euflexxa®, Hyalubrix® e Sinogel®.[15,20]
Da notare che questa conclusione appare indipendente dalla natura della modifica chimica. Si applica infatti sia a prodotti reticolati classici, come Synvisc® e Durolane®, sia ad Hymovis®. In Hymovis® l'AI è presente come un derivato amidico, non reticolato, ma reso più idrofobico dall'introduzione di catene laterali alifatiche apolari (esadecilammide di sodio ialuronato – Hyadd4).[5] Anche in questo caso, però, f_c è < 0,01 Hz.

Concentrazione: l'aumento di concentrazione di AI si accompagna, a parità di peso molecolare, ad un miglioramento delle proprietà reologiche e dell'efficacia terapeutica.[16,18] Contemporaneamente provoca però un innalzamento della viscosità e, di conseguenza, anche della forza necessaria per estrudere il prodotto dalla siringa. Per questo motivo generalmente la concentrazione di AI non supera i 20 mg/ml, valore oltre il quale si ha difficoltà ad iniettare il preparato nell'articolazione.[23]
Questo limite tecnologico è superato dai dispositivi basati su di una tecnologia brevettata di complessazione di catene polimeriche a diverso peso molecolare, che consente di aumentare la concentrazione di AI modulando la reologia, senza superare un valore di forza di estrusione di 20 N.[15,18] Si basano su questa tecnologia le formulazioni di Sinovial HL® (complesso cooperativo ibrido forma-

Springer Healthcare Communications
Per esclusivo uso interno

to da due pesi molecolari di AI) e di Sinogel® (complesso tra AI ad alto peso e condroitina biotecnologica).[6] A parità di peso molecolare dell'AI, passare da una concentrazione di 16 mg/ml (Sinovial 32®) a quella di 24 mg/ml (Sinogel®) consente di ridurre la frequenza di crossover da 4,9 a 1,2 Hz, aumentando proporzionalmente i valori di G' e G" al crossover (da 74 a 161 Pa) e mimando più efficacemente le caratteristiche del liquido sinoviale.

Conclusioni

La teoria della viscosupplementazione si fonda sulla possibilità di imitare efficacemente il comportamento reologico del liquido sinoviale sano con formulazioni di AI esogeno. La caratterizzazione preclinica delle formulazioni disponibili per viscosupplementazione permette di riconoscerne le differenze, a volte molto marcate, e di classificare i corrispondenti dispositivi in gruppi omogenei per tipologia di AI utilizzato:

1. AI naturale a bassa concentrazione e/o basso peso molecolare: i preparati di questo tipo sono caratterizzati da un comportamento viscoso anche durante il movimento, associato ad una bassa viscosità e valori ridotti dei moduli elastico e viscoso. Sono le formulazioni più semplici, con una capacità protettiva piuttosto limitata.
2. AI naturale ad elevato peso molecolare: pesi molecolari superiori a 1-1,5 milioni di Da si associano a frequenze di crossover, viscosità e moduli elastico e viscoso più vicini a quelli del liquido sinoviale. Le formulazioni di questo tipo mostrano un profilo reologico più in linea con la teoria della viscosupplementazione.
3. AI naturale ad elevata concentrazione: l'aumento di concentrazione sopra il limite tecnologico dei 20 mg/ml, a parità di peso molecolare, migliora significativamente la qualità dei parametri reologici. Se associato ad una tecnologia di complessazione come quella dei complessi cooperativi ibridi permette di mantenere viscosità e forza di estrusione entro limiti accettabili.
4. AI modificato chimicamente: i derivati semisintetici dell'AI, sia reticolati classici sia ammidi come Hyadd4, portano a gel rigidi, con comportamento elastico anche a riposo. Sono formulazioni con una buona capacità di assorbimento dell'urto durante il movimento, ma mostrano un comportamento analogo a quello del liquido sinoviale solo a frequenze relativamente elevate e non a riposo.

I pazienti hanno profili e bisogni a volte molto diversi tra loro ed è importante tenere presente che i preparati iniettabili per viscosupplementazione non sono tutti uguali. Una buona comprensione da parte del clinico delle proprietà chimiche, chimico-fisiche e fisiche dei diversi formulati aiuta ad orientare di volta in volta la scelta del prodotto più adeguato al singolo paziente, migliorando la probabilità di successo di una terapia sicura e consolidata come la viscosupplementazione.

Ringraziamenti: grazie al dott. Gabriele Vecchi per le utili discussioni e ai dottori Daniele Pacchioni e Marika Riva per la revisione delle bozze e i dati sperimentali di Sinovial® 32, Sinovial HL® e Sinogel®.

Bibliografia

1. Balazs, Endre A. "The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid." Disorder of the Knee (1982): 61-74
2. Conrozier, Thierry, et al. "EUROVISCO recommendations for optimizing the clinical results of viscosupplementation in osteoarthritis." Cartilage 11.1 (2020): 47-59
3. Conrozier, Thierry, et al. "Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. The contribution of EUROVISCO group." Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease 13 (2021): 1759720X211018605
4. Nicholls, Mat, et al. "A comparison between rheological properties of intra-articular hyaluronic acid preparations and reported human synovial fluid." Advances in therapy 35.4 (2018): 523-530
5. Finelli, Ivana, et al. "A new viscosupplement based on partially hydrophobic hyaluronic acid: a comparative study." Biorheology 48.5-6 (2011): 263-275
6. Domżalski, Marcin, and Alberto Migliore. "A Review of the Clinical Effectiveness and Safety of Hybrid Cooperative Complexes in Intra-articular Viscosupplementation." Rheumatology and Therapy (2022): 1-18
7. Trojian, Thomas H., et al. "AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes." British journal of sports medicine 50.2 (2016): 84-92
8. Bingöl, A. Ö., et al. "Characterization and comparison of shear and extensional flow of sodium hyaluronate and human synovial fluid." Biorheology 47.3-4 (2010): 205-224
9. Pavelka, Karel, et al. "Clinical effectiveness and safety of intra-articular injection of HYALGO in the management of knee osteoarthritis symptoms: A multicenter prospective study." Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma 19 (2021): 75-80
10. Henrotin, Yves, et al. "Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 45. No. 2. WB Saunders, 2015
11. Veronica, Mantovani, et al. "Differences among Three Branded Formulations of Hyaluronic Acid: Data from Environmental Scanning Electron Microscope Profile, Rheology Behavior and Biological Activity." Biomedical Journal of Scientific & Technical Research 17.1 (2019): 12468-12478
12. Bonnevie, Edward D., et al. "Frictional characterization of injectable hyaluronic acids is more predictive of clinical outcomes than traditional rheological or viscoelastic characterization." PloS One 14.5 (2019): e0216702
13. Levy, David M., et al. "Injections for knee osteoarthritis: corticosteroids, viscosupplementation, platelet-rich plasma, and autologous stem cells." Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery 34.5 (2018): 1730-1743
14. Migliore, Alberto, et al. "High molecular weight hyaluronic acid (Hyalubrix/HyalOne) for treating symptomatic hip osteoarthritis." Journal of Rare Diseases Research & Treatment 4.2 (2019)
15. La Gatta, Annalisa, et al. "Hyaluronan and Derivatives: An In Vitro Multilevel Assessment of Their Potential in Viscosupplementation." Polymers 13.19 (2021): 3208
16. Boissier, Pomme, Pierre Mainil-Varlet, and Giuseppe R. Mautone. "Increasing Concentration of Sinovial: Effect on Cartilage Protection in a Rabbit ACLT Model." Cartilage 13.2_suppl (2021): 185S-195S
17. Rebenda, David, et al. "On the dependence of rheology of hyaluronic acid solutions and frictional behavior of articular cartilage." Materials 13.11 (2020): 2659
18. Russo, Fabrizio, et al. "Platelet rich plasma and hyaluronic acid blend for the treatment of osteoarthritis: rheological and biological evaluation." PloS one 11.6 (2016): e0157048
19. Braithwaite, Gavin JC, Michael J. Daley, and David Toledo-Velasquez. "Rheolo-

Per esclusivo uso interno

gical and molecular weight comparisons of approved hyaluronic acid products–preliminary standards for establishing class III medical device equivalence." Journal of Biomaterials science, Polymer edition 27.3 (2016): 235-246
20. Nicholls, Mathew, et al. "Rheological properties of commercially available hyaluronic acid products in the United States for the treatment of osteoarthritis knee pain." Clinical Medicine Insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders 11 (2018)
21. Legre-Boyer, Viscosupplementation. Viscosupplementation : techniques, indications, results. » Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 101.1 (2015): S101-S108
22. Guidolin, D., and F. Franceschi. "Viscosupplementation with high molecular weight native hyaluronan. Focus on a 1500-2000 Kda fraction (Hyalubrix®)." Eur Rev Med Pharmacol Sci 18.21 (2014): 3326-3338
23. Cicognani, Marta, et al. "DoE-assisted development of a novel glycosaminoglycan-based injectable formulation for viscosupplementation." Pharmaceutics 12.7 (2020): 681

Springer Healthcare Communications
Per esclusivo uso interno