

Andrea Maria Giori

**STORIA ED EVOLUZIONE
DELL'ACIDO IALURONICO
E CARATTERISTICHE
INNOVATIVE DI SINOGEL®**

Con il contributo di Maria Ciliberti



Indice

1. Liquidi newtoniani, pseudoplastici e dilatanti	6
2. Reologia dei fluidi	10
3. Reologia del liquido sinoviale	13
4. L'acido ialuronico sinoviale	16
5. L'acido ialuronico IBSA e la tecnologia NAHYCO	18
6. La terza generazione di acido ialuronico IBSA: Sinogel®	23
Bibliografia	26

1. Liquidi newtoniani, pseudoplastici e dilatanti

Obiettivo del lavoro è ricostruire il percorso che ha portato IBSA ad avere il nutrito portafoglio di prodotti a base di acido ialuronico che ha attualmente, illustrando in particolare lo sviluppo delle tecnologie e delle formulazioni che, dalla prima generazione di dispositivi viscosuppletivi immessi sul mercato circa quindici anni fa con Sinovial[®], hanno permesso di giungere a Sinogel[®].

Il punto di partenza è il **liquido sinoviale**. È molto importante comprendere che tipo di liquido sia quello sinoviale, perché le sue caratteristiche sono significativamente diverse da quelle di un **liquido newtoniano** più familiare come può essere, ad esempio, l'acqua (**figura 1**), ovvero un liquido dal comportamento "ideale" a prescindere dalle condizioni in cui si trova che, a parità di temperatura, **presenta sempre la stessa viscosità, anche qualora su di esso venga applicata una forza**.

È facile constatare come esistano liquidi che hanno un comportamento diverso da quelli newtoniani, persino tra quelli di uso comune. Un esempio immediato può essere quello del ketchup: se si capovolge una bottiglia di ketchup, quest'ultimo non esce dalla bottiglia, ma rimane all'interno. Per far fuoriuscire il ketchup dalla bottiglia bisogna, infatti, applicare una forza che abbia una certa durata nel tempo, perché così facendo la sua

© **Figura 1.** Liquidi newtoniani



Legge di Newton: a una data temperatura, la viscosità di un liquido è sempre la stessa, sia che la forza di taglio sia grande sia che essa sia piccola.

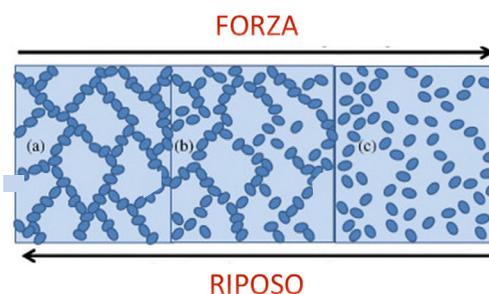
consistenza cambia e si fluidifica. Al contrario di quanto avviene con l'acqua, dunque, **nel caso del ketchup l'applicazione di una forza cambia la viscosità del liquido**, che passa da una struttura ordinata a riposo a una disposizione caotica sotto agitazione, in cui l'applicazione di una forza va a rompere quell'ordine; quando poi tale sollecitazione non è più applicata, il fluido stazionario ritorna nella disposizione "semisolida" iniziale (figura 2). I fluidi che **riducono la propria viscosità all'applicazione di una forza** e che, viceversa, **ritornano allo stato viscoso al cessare della sollecitazione** sono definiti **pseudoplastici**. Quando tale **variazione di viscosità dipende anche dalla durata dell'intervallo di tempo** durante il quale sono stati soggetti allo sforzo, **i fluidi pseudoplastici** che diminuiscono progressivamente la viscosità nel tempo per uno sforzo di taglio applicato costante e che recuperano gradualmente la viscosità quando lo stress viene rimosso sono classificati come **tissotropici** o **tixotropici**.

Esistono anche fluidi cosiddetti **ispessenti al taglio** o **dilatanti** che hanno un comportamento opposto a quello descritto nell'esempio precedente: **si irrigidiscono nel momento in cui subiscono delle forze manifestando**, al contrario del ketchup, **una viscosità crescente quando sottoposti ad agitazione**. Un esempio classico – che costituisce an-

© Figura 2. Esempio di fluido pseudoplastico e tissotropico: il ketchup



Le molecole dei fluidi pseudoplastici come il ketchup conferiscono in assenza di movimento una certa viscosità, mentre all'aumentare del movimento tendono a disarrangiarsi e ad allinearsi nella direzione del flusso, riducendo la resistenza interna allo scorrimento.



che un popolare "gioco da laboratorio" – è la miscela gelatinosa che si ottiene unendo acqua e amido di mais, conosciuta col nome commerciale di "maizena". Se toccata con delicatezza, questa soluzione si comporta come un liquido. Se sottoposta a maggiore pressione, tuttavia, si irrigidisce e diventa più consistente; se ad esempio venisse colpita con un martello, produrrebbe ancora più resistenza alla penetrazione (figura 3). Poiché la viscosità della soluzione di amido di mais cambia con la forza applicata, si tratta di un altro caso di fluido non newtoniano. Ritornando all'esempio della soluzione di acqua e amido di mais, se una persona corresse sopra una piscina riempita con un fluido non newtoniano di questo tipo riuscirebbe a restare a galla; sprofonderebbe solo qualora si fermasse, perché in quel caso non applicherebbe più la forza associata alla corsa. Anche la sabbia completamente bagnata con acqua si comporta come materiale dilatante. Questo è il motivo per cui

© Figura 3. Altri liquidi



Nei fluidi dilatanti aumenta il volume vuoto tra le molecole durante lo scorrimento. La viscosità del fluido aumenta per effetto dell'agitazione, rendendolo pastoso e opponendo così alta resistenza al flusso. In condizioni di riposo il fluido torna a essere meno viscoso e fluisce bene dal contenitore

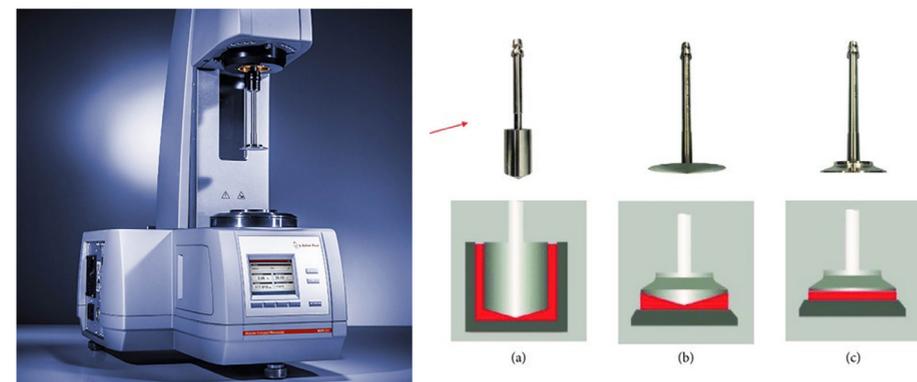
camminando sulla sabbia umida si ha una maggiore resistenza e si sprofonda di meno.

In sintesi, i fluidi non newtoniani rispondono in maniera variabile alle forze applicate: alcuni diventano più viscosi all'aumentare della forza come l'amido di mais o la sabbia bagnata, altri diventano meno viscosi all'aumentare della forza, come il ketchup.

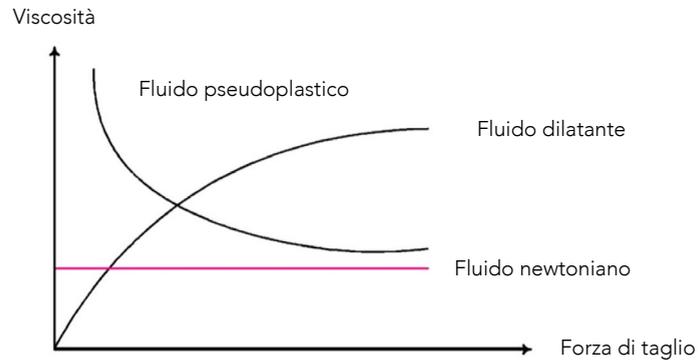
2. Reologia dei fluidi

La scienza che studia il comportamento della materia deformata per effetto di sollecitazioni, come negli esempi descritti in precedenza, è conosciuta come **reologia**. Grazie a strumenti come i reometri (**figura 4**), utilizzati in laboratorio per lo sviluppo di nuove formulazioni e per la loro caratterizzazione, otteniamo le informazioni sui **cambi di struttura di un fluido** attraverso il comportamento osservato alla deformazione quando viene posto, ad esempio, tra un piatto e un cono, oppure all'interno di un cilindro con una girante interna. Questi strumenti generano dati sperimentali che si “traducono” in diagrammi caratteristici detti **reogrammi**, come quello rappresentato in **figura 5**. Riportando sull'asse delle ordinate la **viscosità**, definita come la **misura della resistenza del fluido al suo scorrimento**, e su quella delle ascisse la forza applicata (definita “**forza di taglio**” o “**shear rate**”), il comportamento reologico di un fluido newtoniano o *ideale* come l'acqua, in cui la viscosità rimane costante all'aumentare della forza di taglio, sarà rappresentato dalla linea rosa orizzontale. Un fluido pseudoplastico (*shear thinning fluid*) come il ketchup mostrerà in grafico un andamento curviforme della viscosità che diminuisce all'aumentare della forza di taglio applicata; viceversa, un fluido dilatante o

© **Figura 4.** Reometri



© Figura 5. Reogramma

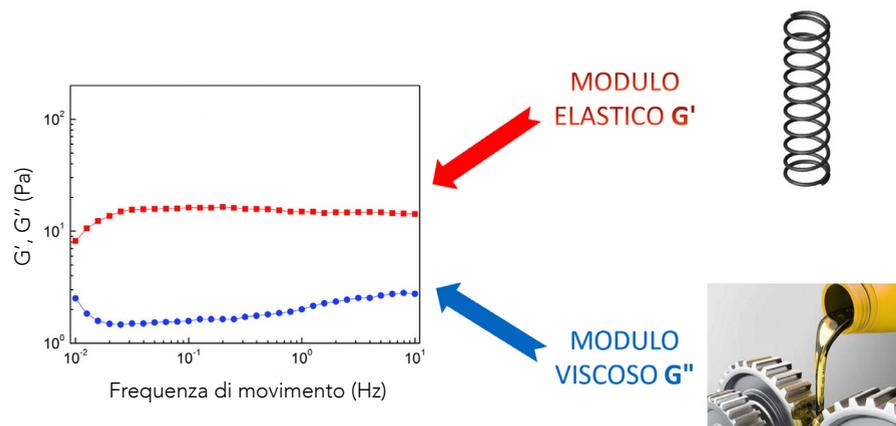


ispessente al taglio (*shear thickening fluid*) come la soluzione di amido di mais mostrerà nel grafico un andamento curviforme della viscosità che aumenta all'aumentare della forza di taglio, specularmente opposto al precedente.

In aggiunta alla viscosità, il comportamento reologico di un fluido sottoposto a movimento è descritto dall'**elasticità**, ossia la **capacità di resistere alla deformazione**. Si studiano pertanto grafici in funzione della frequenza del movimento, come quello mostrato in **figura 6**, in cui vengono raffigurati **il modulo elastico G'** (in rosso) e il **modulo viscoso G''**

(in blu) associati, rispettivamente, alla rigidità e allo smorzamento del fluido. Il modulo elastico G' misura, infatti, la capacità di un fluido di riprendere la sua forma originaria dopo l'applicazione di una forza. Il modulo viscoso G'' , al contrario, è correlato alla capacità di un fluido di distribuirsi uniformemente su una superficie sotto l'effetto di una forza, cessata la quale esso non ritorna alla sua forma originaria. **I fluidi in cui il modulo G' (curva rossa) è superiore rispetto al modulo G'' (curva blu) – fluidi in cui, dunque, il modulo elastico è preponderante rispetto a quello viscoso – sono fluidi rigidi, poco deformabili, e possiedono una buona capacità di assorbire gli urti e ridurre gli effetti, riacquistando la forma originaria al cessare della forza applicata, come gli ammortizzatori di un'automobile. I fluidi che, al contrario, esibiscono un modulo viscoso preponderante rispetto a quello elastico si comportano in maniera opposta: non sono in grado di assorbire gli urti ma, grazie alla capacità di mantenere le proprie caratteristiche di viscosità e fluidità a frequenze di movimento più alte, sono ottimi lubrificanti.**

© Figura 6. Elaborazione grafica di elasticità e viscosità di un fluido

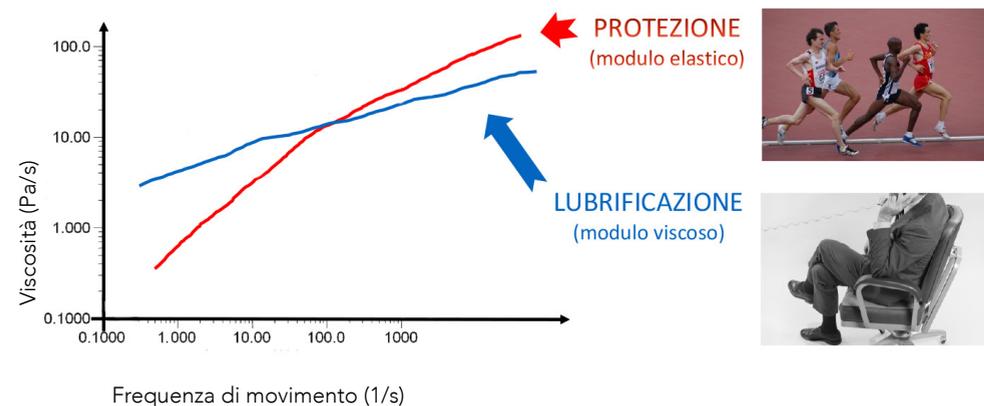


3. Reologia del liquido sinoviale

Al contrario degli esempi precedenti, **nel liquido sinoviale** entrambi i moduli G' e G'' mostrano un andamento diverso e **né quello elastico né quello viscoso rimane sempre preponderante**. Si possono, tuttavia, distinguere due fasi (**figura 7**):

- ◆ a **bassa frequenza di movimento**, in cui **prevale il modulo viscoso G''** : in condizioni di riposo, cioè, il liquido sinoviale all'interno delle articolazioni è soprattutto viscoso, ha un comportamento lubrificante piuttosto che elastico;
- ◆ a **frequenze di movimento più alte**, invece, **il modulo elastico G' aumenta fino a quando, superata una determinata soglia di frequenza di movimento, da minoritario diventa preponderante** sul modulo viscoso G'' . Se la persona a riposo dell'esempio precedente cominciasse a muoversi, le sue articolazioni avrebbero maggiormente bisogno non più di un liquido sinoviale dalle proprietà lubrificanti, ma di un **fluido più ammortizzante**, maggiormente capace di **assorbire lo shock**, come quello generato durante una camminata veloce o una corsa e, pertanto, dalle caratteristiche reologiche funzionali al movimento. Di

© **Figura 7.** Comportamento viscoelastico del liquido sinoviale

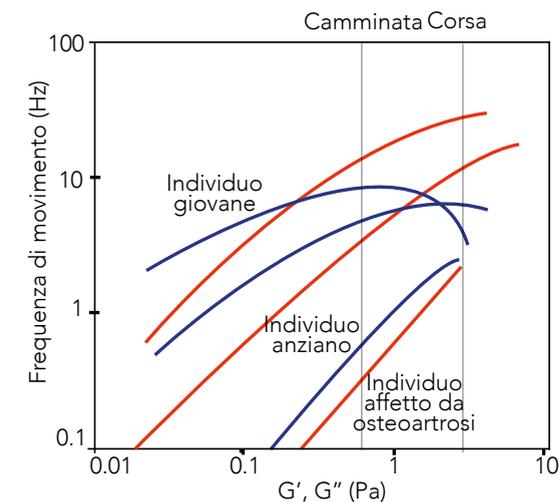


conseguenza, in questa fase il liquido sinoviale cambia il suo comportamento reologico e diventa un buon ammortizzatore.

Riassumendo, il comportamento reologico distintivo del fluido sinoviale rende ragione di **articolazioni funzionanti**: a riposo, non si consumano per la forza di attrito grazie alla **proprietà lubrificante del liquido sinoviale**; in movimento, non si frantumano sotto il peso degli urti perché protette dalla **capacità ammortizzante del liquido sinoviale, in grado di assorbire lo shock**. Le premesse della funzionalità del liquido sinoviale sono, ovviamente, riconducibili a una condizione fisiologica in cui le proprietà viscoelastiche sono preservate nel fluido sinoviale sano, a differenza di quello che avviene con l'invecchiamento, un trauma o una patologia. Nella **figura 8** sono illustrate le 3 condizioni rappresentative delle proprietà viscoelastiche del fluido sinoviale osservate in giovane età, in età avanzata e nel corso di patologia osteoartrosica.

In linea con quanto descritto finora, nei primi due casi – che descrivono il comportamento del liquido sinoviale in un individuo giovane e in un anziano – c'è una preponderanza del modulo viscoso G'' a bassa frequenza di movimento e di quello elastico G' ad alta frequenza. L'inversione

© **Figura 8.** Modifiche del comportamento viscoelastico del liquido sinoviale con l'invecchiamento e l'osteoartrosi



tra i due moduli avviene prima che si raggiunga una frequenza pari a quella della camminata veloce, ma il liquido sinoviale di un anziano, anche quando non affetto da patologie, è meno performante di quello di un giovane per via della **fisiologica perdita di proprietà lubrificanti e ammortizzanti causata dall'invecchiamento**: non solo i moduli elastico e viscoso sono più bassi in termini di valore assoluto rispetto al soggetto giovane, ma la loro inversione si realizza a frequenze di movimento più alte.

Nel quadro patologico dell'osteoartrosi la situazione è completamente compromessa: i moduli elastico e viscoso sono entrambi molto bassi come valore assoluto e si osserva, in aggiunta, **la perdita del fenomeno di inversione, con il modulo elastico che rimane persistentemente più basso di quello viscoso anche a frequenze massime**. In altri termini, nel paziente affetto da osteoartrosi si perde la capacità di proteggere le articolazioni alle frequenze di movimento perché il liquido sinoviale patologico non è in grado di svolgere in maniera adeguata la funzione fisiologica di protezione dagli urti e dagli shock.

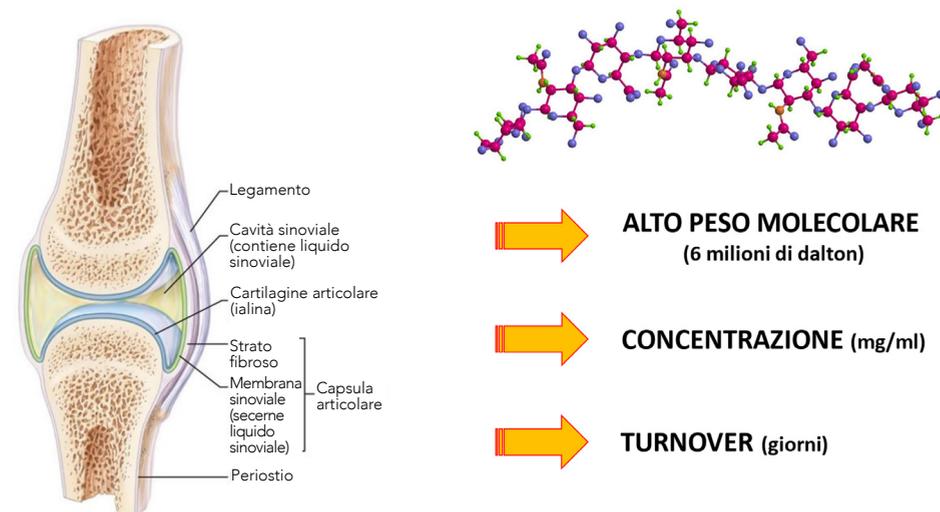
4. L'acido ialuronico sinoviale

La capacità del liquido sinoviale di svolgere le proprie funzioni fisiologiche per il corretto funzionamento delle articolazioni è principalmente legata alla presenza di uno dei componenti più importanti, l'**acido ialuronico** (figura 9), la cui struttura polimerica influenza le caratteristiche reologiche del fluido sinoviale:

- ◆ attraverso una determinata **concentrazione** che, in genere, all'interno di un liquido sinoviale sano, è nell'ordine dei milligrammi/millilitro;
- ◆ grazie a un **peso molecolare elevato**, di sei milioni di dalton;
- ◆ attraverso una **produzione continua**: anche se esiste un turnover veloce, dell'ordine di giorni, che giustifica l'emivita dell'acido ialuronico all'interno della sinovia, è altrettanto vero che un metabolismo sano garantisce tale turnover, dunque una continua produzione di acido ialuronico ad alto peso molecolare.

Sia la patologia sia l'invecchiamento alterano queste caratteristiche. In un individuo sano la concentrazione di acido ialuronico nel liquido sinoviale

© **Figura 9.** Caratteristiche dell'acido ialuronico del liquido sinoviale



le è di 3-4 mg/ml, mentre in uno affetto da osteoartrosi tale concentrazione si riduce a meno della metà. Mediamente, inoltre, anche il peso molecolare dell'acido ialuronico nel fluido sinoviale di un individuo affetto da patologia è più basso rispetto a quello di un individuo sano. Di conseguenza, **all'abbassarsi del peso molecolare dell'acido ialuronico si impoveriscono le caratteristiche reologiche del liquido sinoviale** che lo contiene.

Come accade con l'invecchiamento e la patologia, anche nel caso di un trauma c'è una riduzione del peso molecolare e della concentrazione dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale. Nel caso del trauma si configura, dunque, una situazione che mima, anche se in acuto, quella della patologia cronica.

5. L'acido ialuronico IBSA e la tecnologia NAHYCO

La constatazione sperimentale che il liquido sinoviale risulta impoverito durante la patologia ha portato a sviluppare negli anni il concetto di **viscosupplementazione**, la cui definizione originaria, a opera di EA Balazs e JL Denlinger, risale al 1993 (**figura 10**). Tale approccio terapeutico, che prevede di ripristinare attraverso la viscosupplementazione un comportamento reologico normale, che consenta di preservare l'articolazione sia a riposo sia in movimento, è alla base di tutte le infiltrazioni con liquidi viscosi, in particolare di quelle con acido ialuronico.

Un buon dispositivo per viscosupplementazione deve possedere le seguenti caratteristiche:

- ◆ una **reologia adeguata**, che mima quella del liquido sinoviale sano;
- ◆ una **biocompatibilità adeguata**, che ne garantisca la sicurezza;
- ◆ una **durata accettabile**, in maniera tale che la terapia infiltrativa abbia una frequenza compatibile con il trattamento ambulatoriale.

La **prima generazione di acido ialuronico lineare IBSA per terapia infil-**

© **Figura 10.** Definizione di viscosupplementazione



“La **viscosupplementazione** è un nuovo concetto medico che ha come obiettivo terapeutico quello di riportare all'interno di un'articolazione affetta da patologia come l'osteoartrite la corretta reologia fisiologica che si associa invece a un'articolazione sana. [...] Attraverso la viscosupplementazione si ripristina perciò il **normale comportamento reologico**”

Balazs EA, Denlinger JL. *Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis.* J Rheumatol Suppl. 1993 Aug;39:3-9

trativa intrarticolare, Sinovial® (figura 11), parte da questi concetti, attraverso una linea di dispositivi medici di acido ialuronico a peso molecolare relativamente elevato (tra 1-1,5 milioni di Da) e a concentrazioni che raggiungevano al massimo il 2%, cioè 20 mg/ml. La posologia massima a cui la prima generazione di Sinovial® arriva è quella di 50 mg di acido ialuronico per singola somministrazione (50 mg nella siringa da 2,5 ml di volume, corrispondenti a 20 mg/ml).

Se da un lato l'aumento della concentrazione di acido ialuronico ha portato a una maggiore permanenza intra-articolare dei dispositivi di viscosupplementazione, tuttavia, il loro limite tecnologico è stato quello di non superare il 2% per via dell'incremento eccessivo della viscosità: **i formulati ottenuti con una concentrazione superiore al 2% risultavano, infatti, troppo viscosi, difficili da somministrare** perché richiedevano un ago molto grande oppure un'eccessiva forza d'estrusione.

Tale limite tecnologico è legato alle proprietà intrinseche dell'acido ialuronico: se il numero di catene di acido ialuronico è incrementato, queste interagiscono tra loro attraverso legami deboli (a idrogeno) e, creando un **network tridimensionale** di legami, viscosizzano la soluzione, rendendola un gel.

Una soluzione per superare questo limite tecnologico consiste nell'aggiunta di acido ialuronico a peso molecolare più basso, per cui è possibile intercalare le catene più piccole di acido ialuronico all'interno del network di quelle più grandi, fluidificando di conseguenza la soluzione. In questo modo si ottiene una soluzione maneggevole, che coniuga una concentrazione elevata con una viscosità accettabile.

Figura 11. La prima generazione di acido ialuronico lineare IBSA (Sinovial® 16/2 ml, Sinovial® 32/2 ml e Sinovial® 50/2,5 ml)

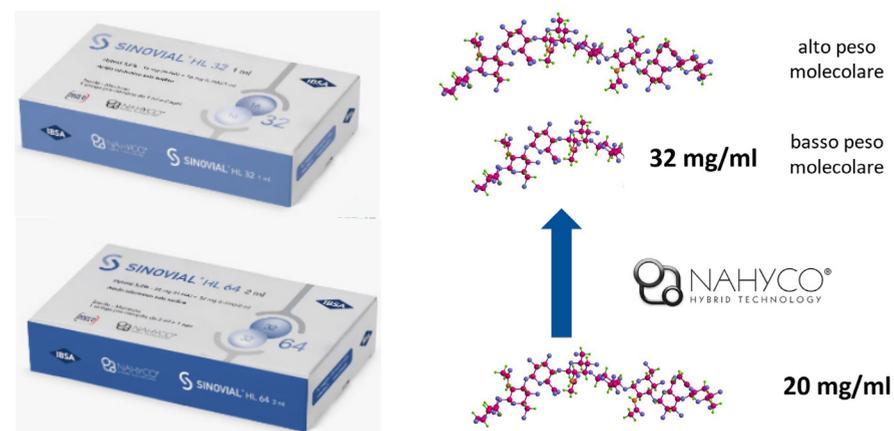


Per raggiungere questo risultato, IBSA ha sviluppato – in collaborazione con l'allora Seconda Università di Napoli, oggi Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” – la **tecnologia NAHYCO** (*Sodio (Na) Hyaluronate Hybrid Complex Technology*), ovvero la tecnologia che **crea complessi cooperativi ibridi del sodio ialuronato**, il sale dell'acido ialuronico. Si tratta di un modo innovativo – che, in quanto tale, è stato brevettato – per aumentare la concentrazione miscelando pesi molecolari diversi di acido ialuronico, che vengono sottoposti a un processo termico di riscaldamento e successivo raffreddamento che comporta la formazione di complessi ibridi cooperativi stabili.

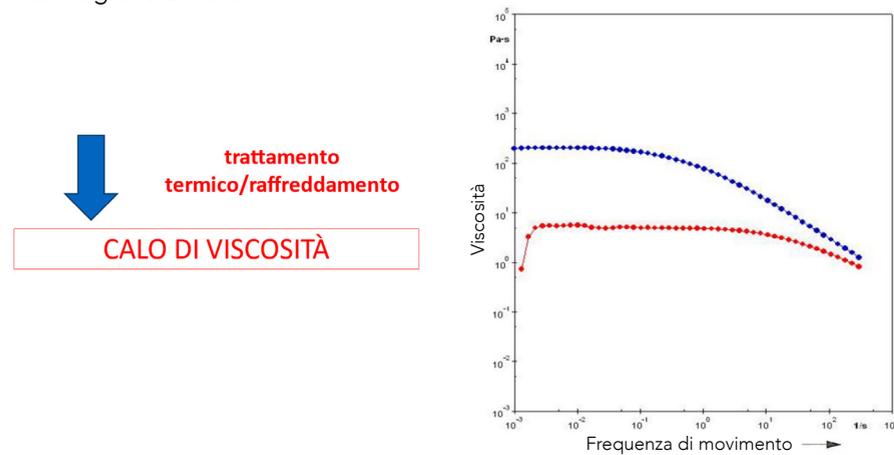
Nella **seconda generazione di acido ialuronico IBSA (figura 12)**, grazie alla tecnologia NAHYCO, partendo dal limite dei 20 mg/ml della prima generazione di acido ialuronico lineare, IBSA è riuscita a raggiungere una concentrazione di **32 mg/ml** sviluppando **Sinovial® HL**, disponibile in due formati: uno da 64 mg nella fiala-siringa da 2 ml, l'altro da 32 mg nella fiala-siringa da 1 ml.

Attraverso uno specifico trattamento termico brevettato è stato possibile ottenere un acido ialuronico “ibrido” dalle caratteristiche reologiche uniche, riducendo la viscosità del dispositivo. Diversamente dalla viscosità di una semplice miscela ottenuta aggiungendo acido ialuronico di due diversi pesi molecolari, rappresentata dalla curva blu della **figura 13** (di

Figura 12. Seconda generazione di acido ialuronico ibrido IBSA: Sinovial® HL

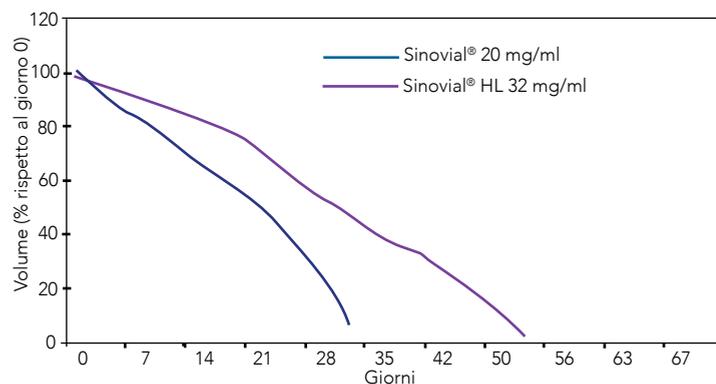


© **Figura 13.** Viscosità della miscela prima (curva blu) e dopo (curva rossa) il trattamento con tecnologia NAHYCO

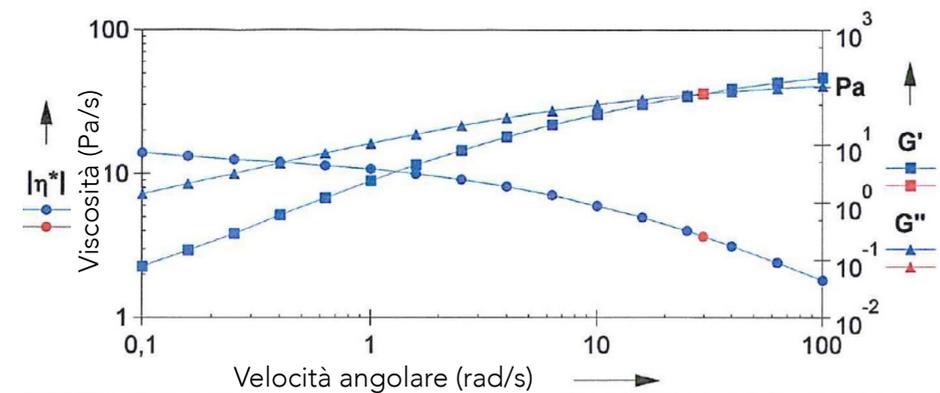


valore elevato, difficile da maneggiare), la viscosità ottenuta sottoponendo la miscela delle due tipologie di acido ialuronico al processo termico brevettato NAHYCO (rappresentata dalla curva rossa) è stata **abbattuta**, ottenendo un **complesso ibrido di acido ialuronico caratterizzato da una migliore estrudibilità**, gestibile anche con aghi da 29G, più fini di quelli che vengono normalmente usati per l'infiltrazione intraarticolare. La soluzione di acido ialuronico ibrido è caratterizzata anche da una **maggiore durata**: a causa della maggiore resistenza alla degradazione enzimatica della ialuronidasi, dimostrata *in vitro*, nei modelli animali *in vivo*

© **Figura 14.** Confronto durata tra Sinovial® di prima e seconda generazione



© **Figura 15.** Reologia dei Sinovial® HL



permane significativamente più a lungo di quanto non faccia, ad esempio, il Sinovial® 20 mg/ml; nel grafico della **figura 14**, la linea blu rappresenta la durata in giorni di quest'ultimo, mentre quella viola descrive la durata in giorni di un Sinovial® HL.

La **figura 15** illustra, infine, il comportamento reologico dell'acido ialuronico IBSA di seconda generazione (Sinovial® HL): all'aumentare della frequenza di movimento, il modulo viscoso progressivamente si abbassa mentre quello elastico si alza fino a raggiungere l'inversione. Pertanto, Sinovial® HL **mima il comportamento dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale**.

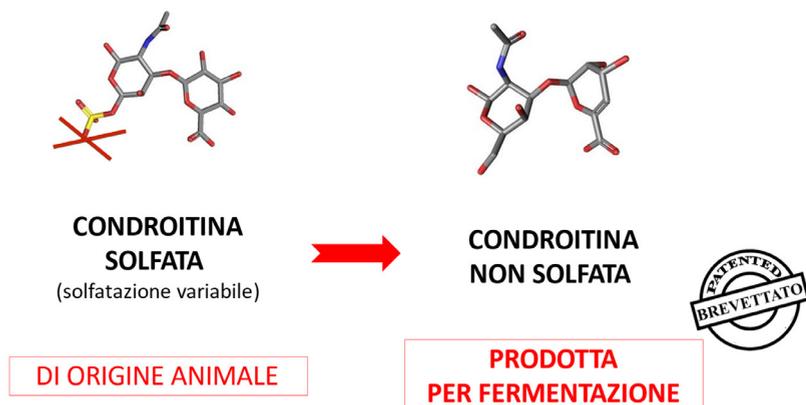
6. La terza generazione di acido ialuronico IBSA: Sinogel®

La **terza generazione di acido ialuronico IBSA** (Sinogel®) fa un ulteriore passo avanti e nasce, sostanzialmente, dall'unione di due diverse tecnologie. Innanzitutto, quella che ha permesso a IBSA di passare dalla condroitina solfata (Condrosulf®) alla **condroitina non solfata** (figura 16).

La condroitina solfata è caratterizzata dal fatto di avere dei gruppi funzionali solfato; la solfatazione dipende dall'origine, che è sempre estrattiva e, dunque, dalla fonte animale da cui la condroitina viene estratta (di solito animali terrestri, come maiali e mucche, o pesci ossei). Attraverso un processo brevettato, anche in questo caso sviluppato in collaborazione con i ricercatori dell'università Vanvitelli, è stato possibile **passare dall'origine animale a una produzione per fermentazione**.

Si tratta della stessa evoluzione tecnologica raggiunta con la biofermentazione – quindi produzione da colture cellulari – dell'acido ialuronico, inizialmente di origine estrattiva (veniva estratto dalle creste di gallo), che ha portato a un miglioramento della tollerabilità e della qualità della produzione. Attualmente tutti gli acidi ialuronici di IBSA derivano da fermentazione; allo stesso modo, la condroitina non solfata presente in Sinogel® è

© Figura 16. Passaggio dalla condroitina solfata alla condroitina non solfata



prodotta negli stabilimenti IBSA e, essendo di origine biotecnologica, possiede **qualità e tollerabilità superiori a quella delle fonti animali**.

IBSA ha sviluppato un processo brevettato per la produzione di una condroitina senza gruppi solfato, la quale ha un comportamento significativamente diverso dalla condroitina solfata tradizionale.

La condroitina non solfata ha una struttura chimicamente molto simile a quella dell'acido ialuronico, pur avendo un peso molecolare più basso. È ancora una condroitina, quindi un ingrediente endogeno, fisiologicamente presente nel corpo umano, ma con proprietà e caratteristiche che ne consentono l'uso, brevettato, con la tecnologia NAHYCO, dove sostituisce l'acido ialuronico a basso peso molecolare.

Applicando la tecnologia NAHYCO, le catene di acido ialuronico ad alto peso molecolare si combinano con quelle della condroitina non solfata. Il complesso, quindi, è un **acido ialuronico ibrido combinato**, formato non più da ialuronati di diverso peso molecolare (Sinovial® HL), ma da ialuronato ad alto peso e condroitina a basso peso uniti da legami idrogeno. In questa maniera è possibile raggiungere un quantitativo di **72 mg di acido ialuronico ad alto peso** (figura 17), che è in assoluto il **dosaggio più alto disponibile** in commercio.

Sinogel® si presenta in fiala-siringa pre-riempita da 3 ml, con 72 mg di acido ialuronico ad alto peso molecolare, corrispondente a una concentrazione del 2,4%, associati all'1,6% di condroitina non solfata (quindi 16 mg/ml, per un totale di 48 mg nella fiala-siringa da 3 ml). Visti il volume

© Figura 17. Terza generazione di acido ialuronico IBSA: Sinogel®



© **Figura 18.** Caratteristiche di Sinogel®



- ➔ la più **alta concentrazione** e posologia di HA ad alto peso (con bassa forza d'estrusione)
- ➔ **comportamento reologico** che mima quello del liquido sinoviale sano (G'' e G')
- ➔ buona **durata**
- ➔ elevata **sicurezza**
- ➔ ingrediente unico e **proprietario**

e il dosaggio, Sinogel® è **ideale per le grandi articolazioni** come l'anca o il ginocchio.

È importante sottolineare i punti per cui con Sinogel® si parla di terza generazione (**figura 18**), rilevando innanzitutto come i suoi 72 mg, che possono sembrare di poco superiori ai 64 mg di Sinovial® HL, siano *solo* riferiti all'acido ialuronico ad alto peso molecolare, **un contributo prezioso per le proprietà reologiche conferite al liquido sinoviale**. A una così alta concentrazione di acido ialuronico si associano, inoltre, un comportamento reologico che mima il liquido sinoviale sano, in termini tanto di modulo viscoso quanto di modulo elastico, una **buona durata** e un'**elevata sicurezza**.

Ultimo punto da considerare, anch'esso molto importante, è che parliamo di una formulazione che ha al suo interno un **ingrediente unico e proprietario**, prodotto da IBSA e protetto da brevetto, che differenzia completamente il prodotto dal panorama degli altri presenti sul mercato.

Bibliografia

Balazs EA, Denlinger JL. *Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis*. J Rheumatol Suppl. 1993 Aug;39:3-9.

Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. *Rheological properties of synovial fluids*. Biorheology. 2007;44(2):59-74.

Giori AM, Previtiera AM, Sconza C. *Viscosupplementazione con acido ialuronico: tecniche infiltrative, evoluzione e innovazione delle formulazioni ibride*. Conference Insight, 2022 Feb;XX:3.

Stellavato A, Corsuto L, D'Agostino A *et al.* *Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation*. PLoS One. 2016 Oct 10;11(10):e0163510.

Stellavato A, Tirino V, de Novellis F *et al.* *Biotechnological Chondroitin a Novel Glycosaminoglycan With Remarkable Biological Function on Human Primary Chondrocytes*. J Cell Biochem. 2016 Sep;117(9):2158-69.