



Jacek Kaczmarczyk<sup>1</sup>, Piotr Sowiński<sup>2</sup>,  
Karol Kaczmarczyk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Ortopedii  
i Traumatologii UM im. Karola Marcini-  
kowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Lubuski Ośrodek Ortopedyczno-  
Rehabilitacyjny w Świebodzinie

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:

Dr hab. n.med. Jacek Kaczmarczyk  
Katedra i Klinika Ortopedii i Trauma-  
tologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań  
ul. 28 Czerwca 1956  
tel: 607072484  
e-mail: dr.kaczmarczyk@gmail.com

Received: 30.04.2014

Accepted: 03.06.2014

Published: 30.06.2014

#### STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1674/1274
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	3
References Piśmiennictwo	17

# Intra-articular (visco-supplementation) injections of the next generation hyaluronan acid for early treatment of degenerative changes in joints

Original article/Artykuł oryginalny

© J ORTHOP TRAUMA SURG REL RES 2 (36) 2014

## Summary

The visco-supplementation is an effective and practically the only way of treatment of inoperative, early degenerative changes in the joints. Here we present the preliminary results of treatment with the next generation hyaluronic acid HYAD4. Twenty-three patients with first to third degree of joint damage, according to scale Kellgren-Lawrence, were included in this study. Two doses of hyaluronic acid (Hymovis) intra-articular were injected to the affected joint. Six weeks later the results were assessed using WOMAC scale, looking at the improvement of the joint function and reduction of the pain.

**Key words:** visco-supplementation, hyaluronan acid, articular cartilage, knee joint, osteoarthritis

## Streszczenie

Wiskosuplementacja jest efektywnym i praktycznie jedynym sposobem nieoperacyjnego leczenia wczesnych zmian zwyrodnieniowych w stawie. Przedstawiono wstępne wyniki leczenia preparatem kwasu hialuronowego (HA) następnej generacji HYAD4. Badaniu podano 23 chorych z I-III stopniem uszkodzenia stawu wg. Kellgren-Lawrence, podając dwukrotnie preparat Hymovis dostawowo. Oceniono wg skali WOMAC poprawę funkcji stawu oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych po 6 tygodniach.

**Słowa kluczowe:** wiskosuplementacja, kwas hialuronowy, chrząstka stawowa, staw kolano-  
wy, osteoartroza

**INTRODUCTION**

In the last few years, the great development in orthopaedic science is especially visible in new biotechnologies, biomaterials and biosupplements applied in orthopaedic surgery [1]. New biomaterials are especially used for the treatment of degenerative changes and intraarticular damages of the cartilage. The articular cartilage is a tissue of an extremely complicated construction and specialised structure, which allows to move big burdens without loss of their properties and not incurring damage [2,3]. Small regenerative capacities are another characteristic of the cartilage, and so the care over an effective treatment of its damages and protection against destruction are especially important [4].

Osteoarthritis is considered to be a social disease. More than 20% adult population suffers from it. If we add to this group a significant number of patients with post-injury changes within the joint – then we have a big group of patients with an impaired function of the articulation, with pains – a group requiring intensive treatment.

In the process of articular degenerative changes, there is a decrease of hyaluronic acid concentration [5,6,7]. Such situation causes an increase in the friction, a quicker consumption of morphotic elements of the cartilage, the detection of nociceptive endings, inflammation, and consequently strong pains. In further perspective, it leads to the deterioration of the joint requiring operative treatment.

**WSTĘP**

W ostatnich latach ogromny postęp w ortopedii widoczny jest szczególnie w zakresie nowych biotechnologii, biomateriałów i biosuplementów stosowanych w chirurgii ortopedycznej [1] Nowe biomateriały wykorzystywane są szczególnie do leczenia zmian zwyrodnieniowych oraz uszkodzeń śródstawowych chrząstki. Chrząstka stawowa jest tkanką o wyjątkowo skomplikowanej budowie i wyspecjalizowanej strukturze, która umożliwia przeniesienie dużych obciążeń bez utraty jej właściwości i uszkodzeń [2,3]. Cechą chrząstki są również niewielkie zdolności regeneracyjne, a więc szczególnego znaczenia nabiera troska efektywne leczenie jej uszkodzeń i protekcję przed zniszczeniem [4].

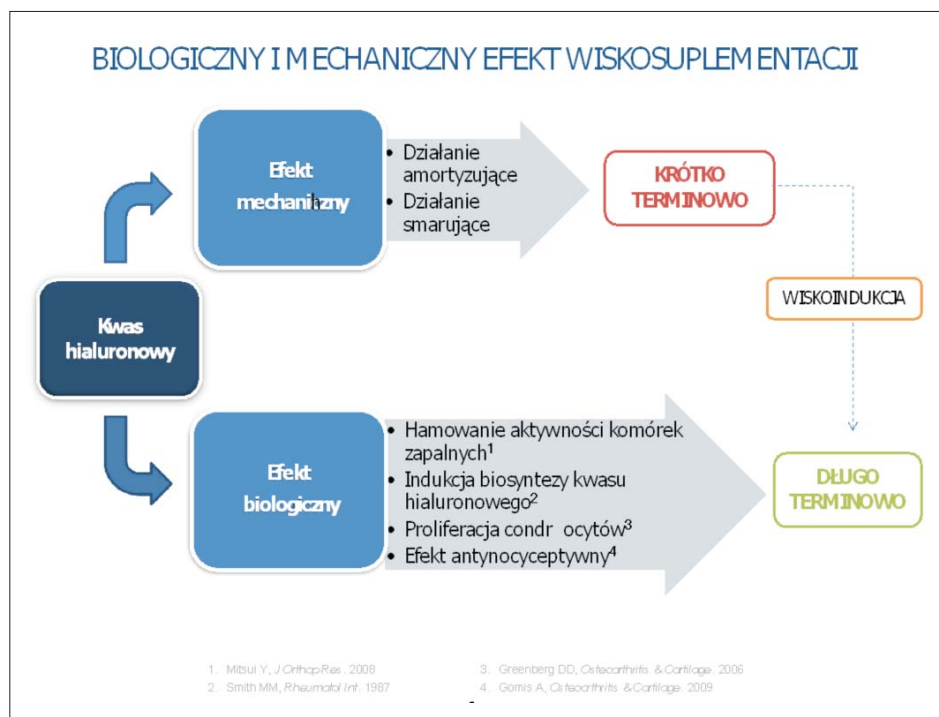
Choroba zwyrodnieniowa stawów jest uważana za schorzenie społeczne. Cierpi na nią ponad 20% dorosłej populacji. Jeśli do tej grupy dołączymy znaczącą liczbę chorych z zmianami pourazowymi w obrębie stawu – to mamy dużą grupę chorych z upośledzoną funkcją stawu, z dolegliwościami bólowymi – grupę wymagającą intensywnego leczenia.

W przebiegu zmian zwyrodnieniowych stawów zmniejszeniu ulega stężenie kwasu hialuronowego [5,6,7] Taka sytuacja powoduje zwiększenie tarcia, szybsze zużycie elementów morfotycznych chrząstki, odkrywanie zakończeń nocyceptywnych, zapalenie, w konsekwencji silne dolegliwości bólowe, a w dalszej perspektywie zniszczenie stawu wymagające leczenia operacyjnego.

Jedyną nieoperacyjną metoda leczenia takich uszkodzeń o udowodnionym efekcie terapeutycznym jest wiskosuplementacja.

**Fig. 1.** The biological and mechanical effect of viscosupplementation

**Ryc. 1.** Biologiczny i mechaniczny efekt wiskosuplementacji



Viscosupplementation is the only unoperative method of treatment of such damages with a not proved therapeutic effect.

This method consists in an additional supplementation of hyaluronic acid, what explicitly increases the viscosity and flexibility of the synovial fluid.

The aim of viscosupplementation is the reconstruction of correct properties of the synovial fluid. One of the characteristic traits of the degenerative disease, in its initial phase as well, is the loss of physiological properties of the synovial fluid, what consequently leads to disorders of the joint and the destruction of the cartilage.

The supplementation of the exogenic hyaluronic acid directly to the joint significantly improves its function. The action of the supplement is mainly of a mechanical character, a chondroprotective one by way of decreasing the intraarticular friction (improvement of the lubrication), an increased shock absorption [8]. One should underline, however, that different preparations may possess biostimulative properties important from the clinical point of view, and so also traits of a biological, chondroinduction influence on the state of the treated articulation.

All hyaluronic acids (HA) found so far on the market may be divided into three main groups :

- Natural HA with an average molecular mass ( 500-730 kDa)
- Natural HA with a high molecular mass (above 1 MDa)
- Highly crosslinked HA

The high molecular mass causes the reinforcement of the lubricative action and a positive mechanical effect. A lower molecular mass facilitates the penetration through the synovium, but its mechanical properties are decidedly smaller.

The increase of the molecular mass in fact improves the mechanical properties of the HA, but it decidedly deteriorates their biological interactivity. On the other side, the crosslinked acids improve their endurance, their viscoelasticity character, but they influence negatively on the endogenically created synovial fluid [9,10]. Moreover, the clinical examinations showed that 8-20% patients treated with crosslinked forms had pain and oedema after injection to the articulation [11].

An ideal preparation would be such hyaluronic acid in which there are great molecules, ensuring a good mechanical effect, with simultaneous preservation of biologic properties.

MO.RE technology (Mobile REticulum) has made possible the creation of a new type of preparation. Such preparation is characterized by an increase in viscoelasticity, it preserves the mechanical perseverance for a long time, and first of all it has a very distinct biological action, not causing at the same time irritation of the synovium maintaining a safe profile of production of endogenic acid polymers [12,13].

HYMOVIS is a sterile, non-pyrogenic hydro-gel produced with the use of Hyadd4 – highly cleansed hexadecylamid, natural hyaluronian of sodium obtained in bacterial fermentation.

Metoda ta polega na dostawowej suplementacji kwasu hialuronowego, co wydatnie zwiększa lepkość i elastyczność płynu stawowego.

Celem wiskosuplementacji jest odbudowanie prawidłowych właściwości płynu stawowego. Jedną z charakterystycznych cech choroby zwyrodnieniowej, również w jej początkowej fazie, jest utrata fizjologicznych właściwości płynu stawowego, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń funkcji stawu i destrukcji chrząstki.

Suplementacja egzogennego kwasu hialuronowego bezpośrednio do stawu w znacznym stopniu poprawia jego funkcję. Działanie suplementu ma charakter głównie mechaniczny, chondroprotekcynny przez zmniejszenie tarcia wewnątrzstawowego (poprawa lubrykacji), zwiększoną absorpcję mechaniczną (shock absorption) [8]. Należy jednak podkreślić, że różne preparaty mogą posiadać również ważne z punktu widzenia klinicznego właściwości biostymulacyjne, a więc również cechy biologicznego, chondroindukcyjnego wpływu na stan leczonego stawu.

Wszystkie spotykane dotąd na rynku medycznym kwasy hialuronowe (HA) można podzielić na 3 główne grupy

- Naturalne HA z średnią masą cząsteczkową ( 500-730 kDa)
- Naturalne HA z wysoką masą cząsteczkową ( powyżej 1 MDa)
- Wysoko usieciowane ( cross-linked) HA

Wysoka masa cząsteczkowa powoduje wzmocnienie działania lubrykującego i pozytywny efekt mechaniczny. Niższa masa cząsteczkowa ułatwia przenikanie przez błonę maziową, ale jej właściwości mechaniczne są zdecydowanie mniejsze.

Zwiększanie masy cząsteczkowej wprowadzie poprawia mechaniczne właściwości HA, ale zdecydowanie pogarsza ich biologiczną interaktywność. Z drugiej strony kwasy usieciowane poprawiają ich wytrzymałość, charakterystykę wiskoelelastyczności, ale niekorzystnie wpływają na endogennie tworzony płyn stawowy [9,10]. Ponadto badania kliniczne wykazały, że 8-20% chorych leczonych formami usieciowanymi miało ból i obrzęki po iniekcji dostawowej [11].

Idealnym preparatem byłby taki kwas hialuronowy w którym istnieją duże cząsteczki, zapewniające dobry efekt mechaniczny, z jednoczesnym zachowaniem właściwości biologicznych.

Technologia MO.RE ( Mobile REticulum) umożliwiła stworzenie nowego rodzaju preparatu. Preparat taki charakteryzuje się wzrostem wiskoelelastyczności , zachowuje długo wytrzymałość mechaniczną, a przede wszystkim ma bardzo wyraźne działanie biologiczne, nie powodując jednocześnie drażnienia błony maziowej utrzymując bezpieczny profil produkcji endogennych polimerów kwasu [12,13].

HYMOVIS jest sterylnym, niepirogennym hydrożelem produkowanym z użyciem Hyadd4 - heksadecylamidu wysokooczyszczonego, naturalnego hialuronianu sodu uzyskiwanego w drodze fermentacji bakteryjnej.

In this work, we carried out research on the influence of viscosupplementation on the improvement of function and the decrease of pains within the knee joint.

## MATERIAL

We chose a group of patients from 3 centres, with a moderately advanced osteoarthritis applying identical evaluation criteria and a treatment technique. In the treatment, we applied a viscosupplementation to the joint with the use of hyaluronic acid of a new generation – Hymovis (HYAD4) in MO.RE technology (Mobile REticulum) of the Fidia company.

23 patients (27 knees) with pains in the knee joints, which came to the orthopaedic outpatient clinic in June 2014. 4 patients complained that they had pains on both sides. The age of the patients from 40 to 59, in average 51 years old and 3 months. In the examined group, there were 14 men and 9 women. The observation period after the second injection lasted between 9 and 10 weeks.

The examination included patients who corresponded to the criteria of inclusion and exclusion and at the same time expressed their wish to undergo treatment with the use of a volume of 3 ml of Hymovis to the articulation (24 mg/3ml).

The criteria of inclusion to the examination:

- Patients in outpatient clinic aged up to 60 years of age.
- Pains on the side of knee articulation (articulations) from at least 6 months.
- Osteoarthritis recorded on a radiological basis (Kellgren-Lawrence level I-III)

Criteria of exclusion:

- Age above 60
- Advanced degenerative changes (more than IV)
- Clinically examined instability of the articulation
- Undergone orthopaedic surgeries on the knee joint
- The coexisting electrotherapeutic treatment

W pracy badano wpływ wiskosuplementacji na poprawę funkcji i zmniejszenie dolegliwości bólowych w obrębie stawu kolanowego.

## MATERIAŁ

Wybrano grupę chorych z 3 ośrodków, z umiarkowanie zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową stawu stosując identyczne kryteria oceny i technikę leczniczą. W leczeniu stosowano dostawową wiskosuplementację z użyciem kwasu hialuronowego nowej generacji – Hymovis (HYAD4) w technologii MO.RE ( Mobile REticulum) firmy Fidia.

23 chorych ( 27 kolan ) z dolegliwościami bólowymi stawu kolanowego, którzy zgłosili się do poradni ortopedycznej w czerwcu 2014 roku. 4 chorych skarżyło się na dolegliwości bólowe obustronne. Wiek chorych od 40-59 lat, średnio 51 lat i 3 m-ce. W badanej grupie było 14 mężczyzn i 9 kobiet. Okres obserwacji po drugiej iniekcji wynosił od 9 do 10 tygodni.

Badaniem objęci byli chorzy, którzy odpowiadali kryteriom włączenia i wyłączenia z badania i jednocześnie wyrazili chęć leczenia z użyciem Hymovis w 3 ml objętości (24 mg/3ml) dostawowego.

Kryteria włączenia do badania.

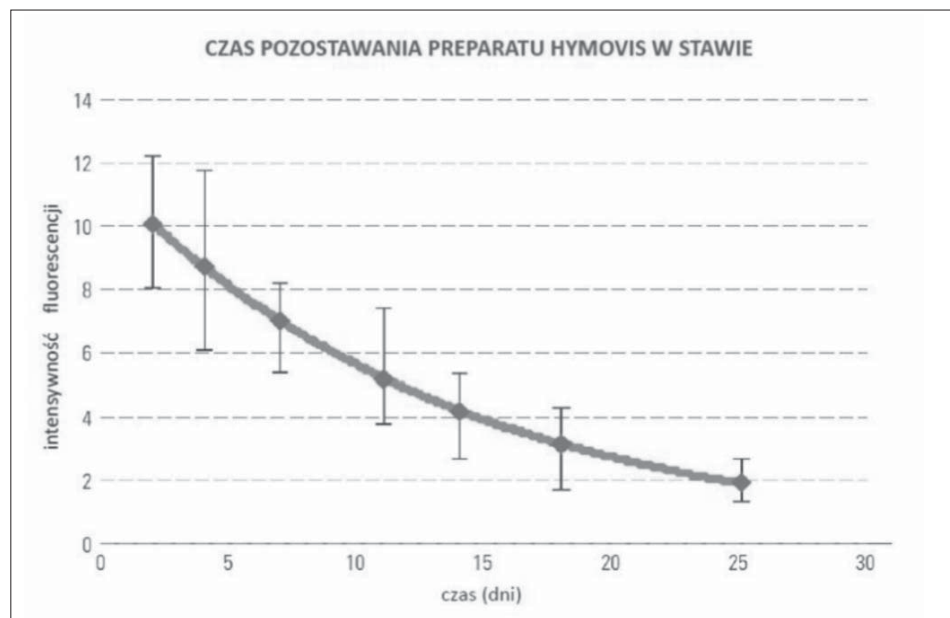
- Chorzy ambulatoryjni w wieku do 60 r.ż.
- Dolegliwości bólowe ze strony stawu ( stawów) kolanowych od co najmniej 6 m-cy.
- Osteoartroza udokumentowana radiologicznie ( Kellgren-Lawrence stopień I-III)

Kryteria wyłączenia.

- Wiek powyżej 60 lat
- Zaawansowane zmiany zwyrodnieniowe ( powyżej IV)
- Klinicznie badalna niestabilność stawu
- Przebyte operacje ortopedyczne na stawie kolanowym
- Współistniejące w tym samym czasie leczenie elektroterapeutyczne

**Fig. 2.** Time of hymovis preparation presence in the joint

**Ryc. 2.** Czas pozostawiania preparatu HYMOVIS w stawie



- The coexisting pharmacological treatment during the viscosupplementary therapy.
- The coexisting therapy with sterides to the articulation during the last 3 months.

## METHOD

The patients were given twice hyaluronic acid Hymovis 2 preparation. The second administration was taking place after 7 to 10 days. The injection made with a syringe was carried out by the center of the patella ligament towards the articulation hole. The administration took some time, it lasted about 1 minute.

The preparation was administered to the patients as they were sitted with a pending limb, bent in the knee joint up to 90 degrees.

The subjective evaluation of the pain, the limitations of the movement, the function of the articulation were based on Western Ontario scale and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) [13].

The patients underwent three examinations. On the first day before the injection, after 7-10 days, before the second injection, and by the last control minimum 4 weeks from the second viscosupplementation to the articulation.

In the evaluation of the advancement of degenerative changes, we used a basic x-ray image, using the Kellgren-Lawrence scale (K-L). The 4-level scale K-L is a simple way of classifying degenerative changes from the x-ray image. In this scale, the I level corresponds to slight changes with a minimal, almost invisible narrowing of the articulation slit and a possible occurrence of osteophytes. The II level corresponds to explicit osteophytes with a small narrowing of the slit. The III level corresponds to the image of a moderate number of osteophytes with a simultaneous distinct narrowing of the slit and a possible presence of undercartilage of the bone tissue sclerosis. In the IV level we have an advanced arthrosis, big and numerous osteophytes and a distinct bone sclerosis.

## RESULTS

In all 23 patients, we observed a good tolerance of the administered preparation. In none of these cases we hadn't recorded an articular or peri-articular reaction to the drug.

The administration itself did not cause pain. Already after several days from its administration, we observed an explicit decrease of pains. The parameters of evaluation according to WOMAC scale underwent significant improvement. The improvement concerned all indicators, both those related to pain and the functionality (Diagram 1). The most spectacular analgesic effect had already been observed after 7-10 days from the first injection to the articulation. It concerned all patients under observation. In the next 4 weeks, the analgesic effect as well as the improvement of function were small, but it was observed in 21 patients. In 2 patients, the parameters of pain between the 1 and 6 week after administering the drug has not changed.

- Współistniejące leczenie farmakologiczne w czasie trwania terapii wiskosuplementacyjnej
- Współistniejąca terapia sterydowa dostawowa w okresie ostatnich 3 m-cy.

## METODA

Chorym podawano preparat kwasu hialuronowego Hymovis 2 krotnie. Drugie podanie następowało po 7 do 10 dniach. Wklucie iniekcyjne wykonywano przysrodkowo od więzadła rzepki w kierunku jamy stawowej. Podanie było wolne, trwało ok. 1 minuty.

Preparat podawany był chorym na siedząco z kończyną zwisającą i zgiętą w stawie kolanowym do 90 stopni.

Ocenę subiektywną bólu, ograniczenia ruchu, funkcji stawu oparto na skali Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index ( WOMAC)[13].

Chorych poddano 3 krotnemu badaniu. W 1 dzień przed podaniem iniekcji, po 7-10 dniach, przed 2 iniekcją, oraz przy ostatniej kontroli minimum 4 tygodnie od 2 wiskosuplementacji dostawowej.

W ocenie zaawansowania zmian zwyrodnieniowych wykorzystano podstawowe zdjęcia radiologiczne, używając skali Kellgren-Lawrence ( K-L). 4-stopniowa skala K-L jest prostym sposobem na klasyfikację zmian zwyrodnieniowych zmian zwyrodnieniowych z obrazu radiologicznego. W skali tej stopień I odpowiada niewielkim zmianom z minimalnym ledwo widocznym zwężeniem szczeliny stawowej i ewentualnym wystąpieniem wyrostków osteofitycznych. Stopień II to wyraźne osteofity z lekkim zwężeniem szczeliny, III odpowiada obrazowi umiarkowanej liczby osteofitów z jednoczesnym wyraźnym zwężeniem szczeliny i ewentualna obecnością podchrzęstnej sklerotyzacji tkanki kostnej. W stopniu IV mamy do czynienia z zaawansowaną artrozą, dużymi i licznymi osteofitami i wyraźną sklerotyzacją kostną.

## WYNIKI

U wszystkich 23 chorych zaobserwowano dobrą tolerancję na podany preparat. W żadnym z przypadków nie zanotowano odczynu stawowego lub okołostawowego na lek.

Podanie samo nie było bolesne. Już po kilku dniach od podania zaobserwowano wyraźny spadek dolegliwości bólowych. Parametry oceny wg skali WOMAC uległy wyraźnej poprawie. Poprawa dotyczyła wszystkich wskaźników, zarówno bólowych jak i funkcjonalnych (Wykres 1). Najbardziej spektakularny efekt przeciwbólowy zaobserwowano już po 7-10 dniach od pierwszej iniekcji dostawowej. Dotyczył on wszystkich chorych poddanych obserwacji. W dalszym okresie 4 tygodni zarówno efekt przeciwbólowy jak i poprawa funkcji była niewielka, ale obserwowana u 21 chorych. U 2 chorych parametry bólowe między 1 a 6 tygodniem od podania leku nie zmieniły się.

## DISCUSSION

In many researches, viscosupplementation with the use of viscoelastic hydrogel that is Hymovis preparation was the basis for the evaluation of this preparation therapeutic properties. The problem that we met during the evaluation of therapeutic properties was the short observation period of patients after the administration of the preparation.

The properties of the crosslinked acids (HA) are not identical with the Hymovis properties. Many authors pay attention to the special position of Hymovis towards typical HA due to its stronger capacities absorbing the micro-injuries and what the more effective chondroprotection related to that – a [1,2,3]. While comparing the action of different HA, many researches pay attention to the exceptional, better lubrication capacities and the lowering of the intra-articular friction when using Hymovis [13,14]. This difference is especially significant in comparison to typical crosslinked HA [2]. While comparing the action of Hymovis to the natural hyaluronic acid, it shows a significantly bigger coefficient of stimulation of articular synovium to biosynthesis. So it is a biostimulating factor in relation to the synovium cells [10,12]. In *in vivo* conditions, Hymovis constitutes a greater stimulator in the reduction of the synovium hyperplasia [10].

In the described researches carried out on a small, but significant group of patients, we did not compare the action of the preparation of a further generation that is Hymovis with typical HA. However the clinical evaluation of patients after a short time from administering the drug has shown a very good therapeutical effect. Taking into consideration the criteria of inclusion and exclusion from the research, one should state that the research carried out on 23 patients gives very encouraging results and is in conformity with scientific reports in this field.

## DYSKUSJA

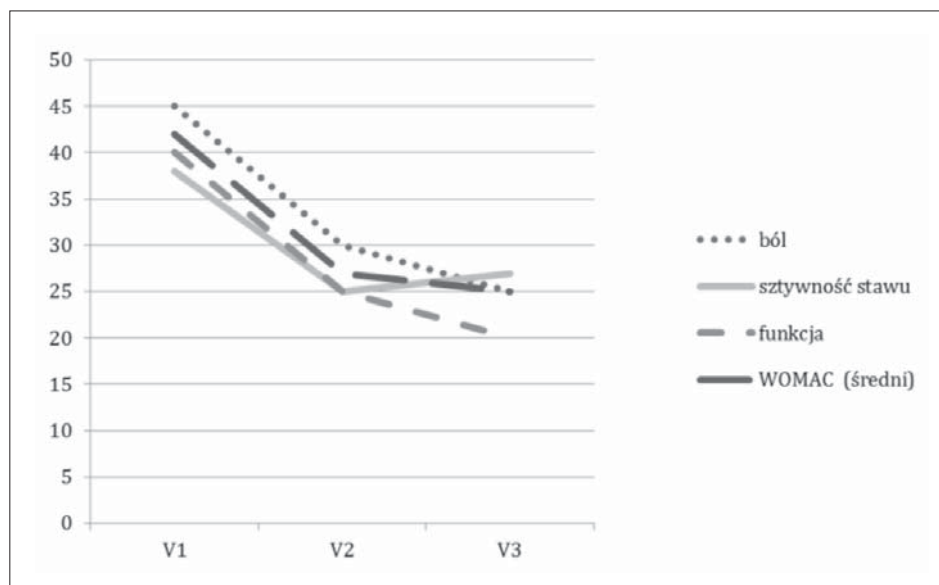
Wiskosuplementacja z użyciem wiskoelastycznego hydrożelu jakim jest preparat Hymovis była podstawą do oceny właściwości terapeutycznych tego preparatu w wielu badaniach. Problemem który napotkaliśmy w trakcie oceny właściwości leczniczych był krótki okres obserwacji chorych po podaniu preparatu.

Właściwości usieciowanych kwasów hialuronowych (HA), nie są tożsame z właściwościami Hymovis. Liczni autorzy zwracają uwagę na szczególną pozycję Hymovis wobec typowych HA ze względu na jego silniejsze zdolności absorbujące mikrourazy i co z tym związane wydajniejszą chondroprotekcję [1,2,3]. Porównując działanie różnych HA, wielu badaczy zwraca uwagę na wyjątkowe, lepsze zdolności lubrykacyjne i zmniejszenie przez to tarcia wewnątrzstawowego przy stosowaniu Hymovis [13,14]. Ta różnica jest szczególnie znamienna w porównaniu z typowymi usieciowanymi HA [2]. Porównując działanie Hymovis do naturalnego kwasu hialuronowego, wykazuje on znacząco większy współczynnik stymulacji maziówki stawowej do biosyntezy. Tak więc jest czynnikiem biostymulującym w stosunku do komórek maziówki [10,12]. W warunkach *in vivo*, Hymovis stanowi większy stymulator w redukcji hiperplazji błony maziowej [10].

W opisanych badaniach przeprowadzonych na niedużej, ale znamiennej grupie chorych, nie porównywaliśmy działania preparatu następnej generacji jakim jest Hymovis z typowymi HA. Jednak ocena kliniczna chorych po krótkim czasie od podania leku wykazała bardzo dobry efekt terapeutyczny. Biorąc pod uwagę kryteria włączenia i wyłączenia z badania, należy stwierdzić, że badanie przeprowadzone na 23 chorych daje bardzo zachęcające wyniki i jest zgodne z doniesieniami naukowymi w tym zakresie.

**Fig. 3.** WOMAC index during the treatment

**Ryc. 3.** WOMAC index w trakcie leczenia



Hymovis is a new generation drug – it has to undergo a longer clinic observation within the extension of the same work. Its administration is safe, does not give complications and is extremely effective in patients in the initial phase of osteoarthritis [16,17].

Very promising results, very good clinical effect in all patients may be the beginning of a wider, long-term clinical analysis on a greater material.

Hymovis to lek nowej generacji – poddany być musi dłuższej obserwacji klinicznej w ramach rozszerzenia tej samej pracy. Jego stosowanie jest bezpieczne, nie daje powikłań i jest wyjątkowo efektywne u chorych w początkowej fazie choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego [16,17].

Bardzo zachęcające wyniki, bardzo dobry efekt kliniczny u wszystkich chorych, może być początkiem szerszej, długofalowej analizy klinicznej na większym materiale.

#### References/Piśmiennictwo:

1. Brun P. *Biomd Mater Res B Appl.Biomater*, 2012;100(8):2073-81
2. Marczyński W., Bialecki J. : *Analiza biologicznych możliwości ochrony chrząstki stawowej. Ortop.Traum.i Rehab.* 2013;5(6), vol 15
3. Monsur J.M., *Biomechanics of Cartilage. Chapter 5. Biomechanical Principles*, 2001
4. Julkunen P., Wilson W., Jurvelin J.S., Korhonen R.K. *Composition of the pericellular matrix modulates the deformation behaviour of chondrocytes in articular cartilage under static loading. Med. Biol.Eng.Comput.* 2009; 47:1281-1290
5. Hrycaj P.Z., Łącki J.K. *Od zwyrodnienia do zapalenia – współczesne poglądy na patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów. Nowa Medycyna* 2002;115(2)
6. Gomis A. *Arthritis and Rheumatism* 2004;5099(1):314-326
7. Juni P. *Atrhritis and Rheumatism*, 2007;56(11)3610-3619
8. Benazzo F., Lovato M. *Evolution of I.A.H.A. therapy in clinical practice. Gonarthrosis. Osteo.Arthrosi EU.* 2013(3)
9. Finnelli I. *Biorheology*, 2011;48:263-275
10. Galesso D. *An innovative chemistry for intra-articular hyaluronic acid: the MO.RE Technology. OsteoArthrosi EU* 2013(3)
11. Goomer R.S.: *Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan. Clin Orthop Relat Res.* 2005 May; (434):239-45)
12. Hyc A.,Iwan A., Moskalewski S. *Budowa i czynność prawidłowej błony maziowej. Reumatol.* 2012;50, 6:501-506
13. Finelli I. *Macromol Biosci*, 2009;9: 646-653
14. Smith M.M. *Rheumatol Int.*,1987;7:113-122
15. WOMAC Osteoarthritis Index. (<http://www.womac.org/index.htm>). Retrived 6 june 2012
16. Pavan M. *Carbohydr Polym*, 2013;12;97920:321-326
17. Hamburger M.I. et al. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*, 2003; 32(5): 296-309