

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

## EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA

Farmazia Fakultatea

Farmaziako Gradua

(Gradu bikoitza)

---

ZAURI KRONIKOEN TRATAMENDURAKO HANTURAZKO BITARTEKARIEN HIDROGEL  
BAHITZAILEAK

---

**Egilea**

Itsasne Zipitria Sinde

2024ko ekainaren 3a

Gasteiz



## **AURKIBIDEA**

1. SARRERA .....	1
2. HELBURUAK .....	2
3. METODOLOGIA.....	3
4. GARAPENA .....	3
4.1. Zaurien sendaketaren faseak.....	3
4.2. Hidrogelen oinarri teorikoa .....	5
4.3. Hidrogel bahitzaileen oinarri teorikoa.....	6
4.4. Hidrogelak formulatzeko materiala eta teknikak.....	6
4.5. Hidrogel bahitzaileen adibideak .....	7
4.5.1. ROS-ak bahitzeko azido galikoarekin formulatutako hidrogelak .....	7
4.5.2. Alginatoz osatutako hidrogelak .....	8
4.5.3. Gelatina metakrilatoz eratutako hidrogelak.....	11
4.5.4. Gazetan integraturiko hidrogelak .....	13
4.5.5. Kitosanoarekin formulatutako hidrogelak .....	14
4.5.6. Azido hialuronikoarekin formulatutako hidrogelak .....	16
4.5.7. Molekula septikoak bahitzeko hidrogelak.....	17
4.6. Entsegu klinikoak gizakietan .....	18
4.7. Hidrogelak formulatzearen kostua eta hauen erregulazioa .....	19
5. ONDORIOAK .....	20
6. BIBLIOGRAFIA .....	22



## **LABURDUREN ZERRENDA**

**A:** L-Arginina

**ABTS:** 2,2'-azinobis-3.etil-benzotiazolina-6-sulfonikoa

**ACP:** Alginato-zistamina-pluronic

**ADH:** Azido adipiko dihidrazida

**AFG:** *Achatina fulica* barraskiloaren mukitik eratorritako glikosaminoglikanoa

**Alg:** Alginatoa

**Algs:** Alginato sulfatatua

**AR:** Arginina-Resberatrola

**CAT:** Katalsa

**CeOx:** Zerio oxidoa

**Cur:** Kurkumina

**DAC:** Zelulosa dialdehidoa

**DPPH:** 2,2-difenil-1-pikrilhidraziloa

**ECM:** Matrize estrazelularra

**FDA:** *Food and Drug Administration*

**GA:** Azido Galikoa

**GAG:** Glikosaminoglikanoa

**GDF15:** Hazkunde diferentziazio faktorea 15

**GGA:** Azido galikoarekin konjugatutako gelatina

**GH:** Hidroxifenil propioniko gelatina

**GeIMA:** Gelatina metakrilatoa

**GO:** Grafeno oxidoa

**HA:** Azido hialuronikoa

**IL:** Interleukina

**MCP-1:** Monozitoen proteina kimioerakargarria 1

**MF:** Mangiferina

**MMP:** Matrix metaloproteinasak

**N-DSH:** N-desulfatatutako heparina

**NIR:** Infragorri hurbila

**NO:** Oxido nitrikoa

**MF NPs:** Mangiferina nanopartikulak

**NT:** Nanotrap

**OSA:** Oxidatutako sodio alginatoa

**PBA-QCS:** Azido fenilborikoarekin modifikatutako kitosanoa

**PEG:** Polietilenglikola

**PEGA:** Akrilamida polietilenglikola

**PDGF:** Plaketetarik eratorritako hazkuntza faktorea

**PB:** Prusiako urdina, burdin ferrozianuroa

**QEO:** Kiai olio esentziala

**ROS:** Oxigeno espezie erreaktiboak

**SCN:** N-azetilatatutako kitosanoa

**SOD:** Superoxido dismutasa

**TD:** Telodendrimeroa

**TGF- $\alpha$ :** Ehunen  $\alpha$  hazkuntza faktorea

**TGF- $\beta$ :** Ehunen  $\beta$  hazkuntza faktorea

**TNF:** Tumoreen nekrosi faktorea

**VAC:** Zauriak hutsean ixteko terapia

**VEGF:** Endotelioko hazkuntza faktorea

**WAR:** Murriztutako zauriaren azalera

## LABURPENA

Zauri kronikoen tratamendua erronka handia da egun. Zauriak sendatzeko hainbat elkarrekintza ematen dira zelulen, biomolekulen eta matrize estrazelularren artean, eta prozesuak lau fase ditu, baina zauri kronikoak hanturazko fasean geratzen dira, amaiezina den hantura ziklo bat ematen delarik. Hantura ziklo horretan hantura zitokina eta oxigeno espezie erreaktiboen (ROS-en) kantitatea oso handia da. Beraz, zauri kronikoen tratamenduaren helburu nagusia joera horrekin amaitzea izan behar da.

Orain arte zauri kronikoak sendatzeko erabilitako hidrogelek hanturaren aurkako konposatu bioaktiboak eduki zitzaizkiren, eta horien askapenaren bidez hantura murrizten zuten. Ordea, zauri kronikoak sendatzeko beste terapia bat garatzen ari da, ekintza inflamatorioa immunomodulatzen duena. Hanturazko bitartekariak eta ROS-ak bahitzen dituzten hidrogelak diseinatu dira, zelula immune gutxiago erakarriz, zaurien orbaintzea sustatzen dutenak. Matrize estrazelularrean ageri diren osagaiez osatuta daude, azalarekiko ahalik eta antza handiena edukitzeko, eta zauriaren morfologiara oso ondo egokitzen dira. Hidrogelen osagaien eta hantura bitartekarien artean elkarrekintzak emateagatik lortzen da bitartekariak bahitzea.

Animalietan egindako ikerketan ikusi zen, zauriak bi hiru asteetan sendatu daitezkeela terapia berri honekin, gizakietan aldiz, 8 aste edo gehiago beharko lirateke. Hala ere, sekulako aurrerapena da zauri kronikoen tratamendurako. Gainera, estrategia bahitzailea jarraitzeaz gain, beste ezaugarri batzuk ere izan ditzakete hidrogelek, antibakterianoak eta antioxidatzaileak izan daitezke esaterako, eraginkortasun handiagoa edukitzeko. Beraz, terapia tradizionalen mugak gainditzea ahalbidetzen dute eta zauri kronikoen erabateko sendaketarako aukerak eskaini.

## 1. SARRERA

Zauri bat azalaren, mukosaren mintzaren edo organismoko ehun baten edozein etendura da. Zauri sinpleak (soilik azala kaltetu) eta konplikatuak (lesioak muskuluan, nerbioetan eta odol hodietan) daude (1).

Zauriak akutuak zein kronikoak izan daitezke eta sendatzeko behar duten denboran bereizten dira. Hala ere, denbora muga hori ez dago zehazki definituta. Oro har, 4 astetik 3 hilabetera behar baditu sendatzeko, kroniko kontsideratzen da, baina denboraz gain, zauriaren fisiologiari ere erreparatu behar zaio. Zaurien sendaketan lau fase bereiz daitezke: hemostasia, hantura, proliferazioa eta ehunaren birmoldaketa eta birepitelizazioa. Baina zauri kronikoen kasuan, ez dira lau fase horiek ematen, ez da hantura fasea (bigarren fasea) gainditzen. Zauri horiei guztiei *non-healing wound* deritze (2). Hainbat zauri kroniko mota daude: ultzerak (diabetikoak, presioaren ondoriozkoak etab.), infekziosoak, iskemikoak, kirurgikoak eta erradiazioak eragindakoak (3). Hainbat arrisku faktore daude zauri kronikoak edukitzeko: bakterio infekzioak, zirkulazio urritasuna, nutrizio eskasia, diabetesa, gehiegizko hantura edo traumatismo errepikakorrak (4).

Zauri kronikoak sendatzeko gaur egun arte terapia desberdinak erabili dira, baina ikusi da, horien eraginkortasuna mugatua dela eta ondorioz, zauri kronikoek sekulako zama sozioekonomikoa suposatzen dute, bereziki, paziente askok ospitalizazioak behar izaten dituztelako (5). Mundu mailan 40 milioi pertsonak pairatzen dituzte zauri kronikoak (6). Populazioaren zahartzearekin batera, zifra hau geroz eta altuagoa da. Europan zauri kroniko bakoitza sendatzeak 6.000 eta 10.000 euroko kostua dauka urtero. Gainera, zauri kronikoen intzidentzia igotzen ari denez, aurreikusten da 2029an munduan 28.230 milioi dolar inbertitu beharko direla (7). Gaur egun arte eta oraindik, erabiltzen diren tratamenduen artean gatz disoluzioak (garbiketarako), desbridatzea (hildako ehuna edo hantura duena kentzeko), aposituak, konpresio mediak eta bendak (zirkulazioa hobetzeko), eta antibiotikoak daude. Aposituei dagokionez, zauriak garbitu ostean jartzen dira, askatutako gehiegizko likidoa xurgatzeko eta infekzioetatik babesteko. Mota desberdinetako aposituak daude, eta hidrogelak apositu mota bat dira. Azken hauek hezetasun maila kontrolatzen ere laguntzen dute, zauriaren sendatze prozesurako ezinbestekoa dena.

Terapia berriagoak ere badaude, adibidez, oxigeno terapia hiperbarikoa eta zauriak hutsean ixteko terapia (VAC). Oxigeno terapia hiperbarikoaren helburua odoleko oxigenoa areagotzea da, eta horretarako gaixoa oxigenotan aberatsa den kamera batean sartzen da. VAC terapian, aldiz, zauria bomba batera konektatutako apositu hermetiko batekin estaltzen da. Zarata egiten duen bomba bati konektatuta egon behar izateak, pertsonaren mugimendua mugatzen du, tratamenduarekiko atxikipena eta beraz, zauria sendatzeko aukerak murriztuz.



Gainera, terapia berri hauen eraginkortasuna zauri kronikoen aurrean ez dago frogatuta eta profesionalen laguntza zein tresna edo ekipamendu bereziak behar dira hauek aplikatzeko (8).

Ikusita aipatutako terapien eraginkortasun eskasa eta zauri kronikoak arazo larri bat direla, horiek dakartzaten kostua murrizteko asmoz, terapia berriak ikertzen ari dira, hala nola, ama zelulen zein larruazal artifizialen erabilera. Ama zelulak erabiltzeko, aposituak garatzen ari dira. Hauek zaurietan ipini ostean, zitokinak, kimiokinak eta hazkuntza faktoreak jariatzen ditzakete. Larruazal artifizialek, berriz, barrera fisikoa eskaintzen dutenez, mikroorganismoen infekzioengandik babesten dute zauria eta orbaintzea eman dadin ingurugiro egokia mantentzen dute. Horiek isolatutako keratinozitoz daude osatuta, gainean fibroblastoen geruza bat dutelarik. Ikerketan dauden terapien oztopo nagusia, kostu-eraginkortasun erlazioa eskasa da. Orain arte lortutako ebidentziak urriak direnez, ez da horien erabilera sustatzen eta hartaz, datu gutxi eskuratzen dira (9).

Hidrogel bahitzaileak zauri kronikoak sendatzeko tratamendu berritzaile gisa aurkezten dira. Hidrogel hauek zaurira egokitu eta hezetasuna kontrolatzeaz gain, ez dute printzipio aktiborik edo bestelako osagairik askatzen. Zaurian askatutako hantura bitartekariak bahitzen dituzte, zauri kronikoetako hanturaren atzeraelikapenarekin amaitzeko, hantura seinaleztapena inhibitu, eta ehunaren birsortzea areagotzen dute. Euren egitura eta matrize estrazelularrarena (ECM-rena) antzekoa da, zelulekin zein hantura bitartekariekin elkarrekintzak egoteko (10;12).

## **2. HELBURUAK**

Lanaren helburu nagusia zauri kronikoak tratatzeko hidrogel bahitzaileek daukaten ahalmena aztertzea da, izan ere, gaur egun, oraindik ez dago guztiz eraginkorra den tratamendurik zauri mota hauentzat. Helburu hori lortzeko, hidrogel bahitzaileen oinarri teorikoa aztertzea ezinbestekoa da, hau da, ezaugarriak, egitura, ekintza mekanismoa eta erabilerak. Horretaz gain, fabrikaziorako materialak eta teknikak aztertzea ere helburuetako bat da. Bestalde, hidrogel jakinak aztertu eta horiei buruzko informazioa ematen da.

Oraindik ikerketa aurre-klinikoetan daudenez hauen erabilera klinikorako eman beharreko urratsak zeintzuk diren ikertzen dira entseguetan oinarrituz. Hauen abantailak zein desabantailak ikertzen dira eta horiei buruzko xehetasunak eman. Erregulazioaz gain, hidrogelak formulatzearen kostua ere aztertzen da. Azkenik, hidrogel bahitzaileak zein kasutan erabili ahalko diren eta hauekin lortu daitezkeen balizko aurrerapausoak aztertzen dira.

### 3. METODOLOGIA

Lan hau bilaketa bibliografiko batean oinarritzen da. Horretarako, *PubMed*, *Elsevier* eta *Royal Society of Chemistry* datu baseak erabili dira. Bilaketa egiteko, gaiarekin erlazionatutako hitz gakoak erabili dira: "*scavenging hydrogel*", "*chronic wounds*", "*ROS scavenging*", "*inflammatory cytokine capture*" eta "*chemokine capture*".

Informazioa kudeatzeko, aurkitutako artikuluetako laburpenak (*abstract*) irakurri eta hainbat inklusio/esklusio irizpide erabiliz, gaiarekin lotura zeukatela eta lan honetan baliagarriak izango zirela frogatu ostean, artikulua zehaztasunez landu dira. Hurrengoak dira betebeharreko inklusio irizpideak: hantura bitartekariak bahitzea, horien eta hidrogelen arteko elkarrekintzak deskribatzea eta hidrogelen eraginkortasuna ebaluatzea. Gainera, ingeleraz edo gaztelaniaz idatzitako artikulua hautatu ziren soilik. Esklusiozkoak, aldiz, beste ekintza mekanismo bateko hidrogelak azaltzea, eta mekanismoa eta emaitzak modu argian ez azaltzea izan ziren. Hautatutako informazioa aztertu eta sintetizatu egin da, eta ondoren lanaren helburuei jarraiki ondorioak atera dira.

### 4. GARAPENA

#### 4.1. Zaurien sendaketaren faseak

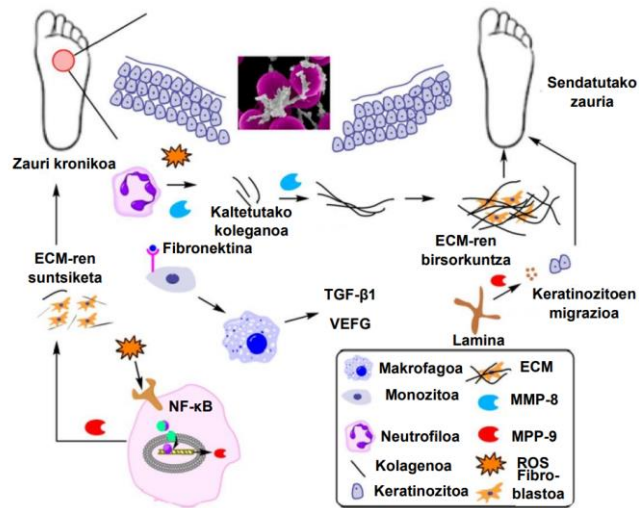
Zaurien sendaketa erabatekoa izan dadin, hurrengo lau faseak eman behar dira:

- 1. Hemostasia:** lesioa agertu bezain laster hasten da, eta orduak edo egunak irauten ditu. Baso-uzkurdura eta plaketen agregazioaren bitartez odol-jarioak kontrolatzen dira. Plaketen agregazioak hainbat faktore askatzen ditu: plaketetatik eratorritako hazkuntza faktorea (PDGF), ehunen  $\alpha$  hazkuntza faktorea (TGF- $\alpha$ ), endotelioko hazkuntza faktorea (VEGF), eta ehunen  $\beta$  hazkuntza faktorea (TGF- $\beta$ ). Horrela, zelulak zauriaren tokian pilatzen dira eta ehunaren birsorkuntza baimentzen da.
- 2. Hantura:** Lesioa gertatu eta 24 ordotara hasten da eta 2 aste iraun ditzake. Aurreko fasean askatutako PDGF eta TGF- $\beta$ -ren ondorioz, lehenengo 12 ordutan neutrofiloak eta mastozitoak hantura gunean biltzen dira. 2-3 egun pasa ondoren, neutrofiloak monozitoek ordezkatzen dituzte, eta azken horiek makrofago bilakatzen dira. Bi makrofago azpimota bereizten dira: M1 (fagozitosia egin eta oxigeno espezie erreaktiboak, zitokinak eta hantura kimiokinak askatu) eta M2 (hantura murriztu). M1 makrofagoak M2 makrofagoetan eraldatzen dira, eta alderantziz, polarizazio deritzon prozesu baten bidez. Hori dela eta, zauri kronikoetan M1 makrofagoen populazioa handia da.

- 3. Proliferazioa:** Hemostasia fasean sortutako behin-behineko fibrina matrizea ordezkaten da, pikortatze ehuna eratuz. Pikortatze ehuna fibroblastoz, kolageno zuntzez, glikosaminoglikanoz (GAG), proteoglikanoz eta fibronektinaz dago osatuta. Beraz, pikortatze ehuna eratzeko fibroblastoak dermisetik zauriaren lekura mugitu behar dira. Mugimendu hau hantura fasean M1 makrofagoek askatutako bitartekariei bidez lortzen da. Fibrinazko matrizea degradatzeko fibroblastoek matrix metaloproteinasak (MMP-ak) jariatzen dituzte.
- 4. Birepitelizazioa eta ehunaren birmoldaketa:** Behin fibronektinan aberatsa den matrizea eratutakoan, birepitelizazioa ematen da, zelula epitelialen eta keratinozitoen migrazioarengatik. Atxikipen zelularrerako egituren artean kontaktua galtzen da, eta kaltzioaren garraiorako kinasak aktibatzen dira. Horren ondorioz zitoskeletoaren berrantolakuntza sustatzen da. Ondoren, ehunaren birmoldaketa ematen da. Makrofagoen eta proteasen inhibitzaileen bidez erregulatutako proteasek pikortatze ehunaren heltzea eragiten dute. Ondorioz, aurretik eratutako GAG, proteoglikanoa, III. motako kolagenoa eta dentsitate zelularra murrizten dira. III. motako kolagenoa I. motakoarengatik ordezkaturia izaten da, erresistenteagoa dena, eta horrela, azalaren giro naturala imitatzen da, ehunaren birsorkuntza eman dadin (12).

Zauri kronikoak hantura fasera iristen dira, baina ez dira hurrengo fasera igarotzen, hanturaren atzeraelikapena gertatzen da. Fase horretan infiltratutako neutrofilo kopurua eta oxigeno espezie errektiboen (ROS) kantitatea handia da. ROS-ak ECM-an zuzeneko kaltea eragiten dute. Gainera, neutrofiloek proteasak jariatzen dituzte, hala nola, MMP eta elastasak. MMP-ek ECM-ko osagaiak degradatu eta desaktibatzen dituzte eta, elastasek, aldiz, hazkuntza faktore garrantzitsuak degradatzen dituzte, PDGF eta TGF- $\beta$ . Neutrofiloek eta aktibatutako M1 makrofagoek MMP-en produkzioa areagotzen dutenez, hantura bitartekari gehiago eta MMP-en inhibitzaile gutxiago ekoizten dituzte, hantura egoera eta ECM-ren degradazioa areagotuz. Horren ondorioz, ez da ehunaren birmoldaketa eta birepitelizazio fasea (azken fasea) ematen, eta hantura egoera mantentzen da etengabe, zauri kronikoen sendaketa oztopatuz (6).

Hipergluzemia eta gehiegizko gantz ehunaren eraginez, hantura markatzaileen igoera gertatzen da, eta M1 makrofagoen polarizazioa ere areagotzen da. Hori dela eta, diabetesa duten pertsonak zauriak sendatzeko zailtasun gehiago pairatzen dituzte (13). ROS-en ondorioz NK-k B aktibatzen da, eta honek MMP-9 erregulatzen du, baina oin diabetikoaren kasuan ROS sintesia gehiegizkoa denez, erregulazioa ez da modu egokian ematen eta MMP-9k ECM suntsitu eta zauriaren sendaketa oztopatzen du (13) (1. Irudia).



1. Irudia: Zauriaren sendaketa prozesua (13)

ECM: matrice estrazelularra, MMP: matrix metaloproteinasak, ROS: oxigeno espezie erreaktiboak

## 4.2. Hidrogelen oinarri teorikoa

Hidrogelak sare polimeriko hiru dimentsionalak dira, ur eduki handia xurgatu eta mantendu dezaketenak. Gaitasun hori hidrogelak osatzeko erabiltzen diren polimeroen talde funtzional hidrofilikoei (amina, karboxilo eta hidroxilo taldeei) zor zaie (14).

Zaurien tratamenduan rol garrantzitsua dute, hezetasun jakina mantendu, infekzioak saihestu eta exudatuak kentzen dituztelako. Gainera, mina arintzeko gaitasuna ere badaukate (15).

Hidrogelak injektagarriak edo ez injektagarriak izan daitezke. Injektagarriek hainbat abantaila dituzte, izan ere, injekzio txiki baten bidez ipini daitezke, eta gelifikatzea baimentzen dute, zaurien formara egokituz (11).

Hidrogelen ezaugarriak erraz aldatu daitezke, beraz, terapia tradizionalen erabilitako beste apositu batzuek baino ezaugarri hobek dituzte. Aplikazio klinikoaren arabera ezaugarri batzuk edo beste behar dira. Zurruntasun desberdineko hidrogelak daude, baina zaurientzat diseinatu direnak solido malguak dira. Zauri espezifikoentzat diseinatu daitezke, zauriaren tamainaren, larritasunaren eta lekuaren arabera.

Hidrogelak *in situ* erretikulatu daitezke, zauri osoa estaltzea lortuz, izan ere, zauriaren formara egokitzeko gaitasuna ematen du honek. Hau abantaila da zauriak bereziki sakonak edo irregularrak direnean. Hidrogel guztiak ez dira zaurietatik kendu behar, izan ere, batzuen osagaiak biodegradagarriak dira. Hala ere, zauritik kendu behar izanez gero, ez dira sortu berri diren keratinozitoak kaltetzen (10).

### 4.3. Hidrogel bahitzaileen oinarri teorikoa

Hidrogelek oinarrizko osagai bat dute, sare polimerikoa osatzen duena (polietilenglikola, PEG, edo gelatina esaterako). Egitura hori porotsua eta ECM-ren antzekoa da, horregatik dira apositu hauek beste batzuk baino egokiagoak, antza handiagoa dutelako gure azalarekiko. Horrez gain, zitokinekin eta bestelako hantura bitartekariekin lotzen den osagai bat daukate (hala nola, GAG, polimero naturala dena). Polimero horrek karga anionikoa izan ohi du, eta elkarrekintza elektrostatikoen bidez lotzen da hantura zitokinekin, hauen karga elektriko netoa positiboa delako. Hala ere, badaude talde positiboak dituzten hidrogelak ere, eta horiek gai dira karga negatiboa daukaten zitokinak bahitzeko. Hantura bitartekariak bahitzeko osagaiak edukitzeaz gain, baliteke beste ezaugarri batzuk edukitzea, estrategia antioxidatzailea konbinatzea esaterako (12; 16).

Hidrogel bahitzaileak erabiliz, bitartekariak bahitzen dira, baina estrategia hori jarraitzen duten hidrogelek ez daukate eragin farmakologikorik. Hala ere, zauri kronikoetan gertatzen den hantura ziklo amaiezina gelditzea lortzen da, izan ere, hantura bitartekariak bahituz, hantura fasea, bigarren fasea gainditzen da, eta hirugarren fasera, proliferaziora igaro, eta azkenik ehunaren birmoldaketa eta birepitelizazioa ematen da, laugarren fasea.

### 4.4. Hidrogelak formulatzeko materiala eta teknikak

Hidrogelak fabrikatzeko polimeroak muntatzen (*assembly*) dira, eta muntatze prozesuak hidrogelen funtzioetan eragiten duenez, zaurien orbaintze emaitzetan ere eragina dauka (17).

Hidrogelek osagai desberdinak izan ditzakete, batzuk naturalak eta besteak sintetikoak. Naturalak kolagenoa, gelatina, alginatoa, azido hialuronikoa (HA) eta kitosanoa dira. Hauek biobateragarritasun ona izaten dute, eta biodegradagarriak izan daitezke. Sintetikoak, aldiz, PEG eta metakrilatoa dira. Aurretik aipatu bezala, hidrogelek, beste aposituekin alderatuz gero, eskaintzen duten abantailetakoa bat ECM-rekiko duten antzekotasuna da. Izan ere, honen osagai ugarienekin formulatu daitezke, kolagenoarekin edo HA-rekin adibidez.

Garrantzitsua da, ordea, hidrogelak formulatzeko erabiltzen diren teknikak ezagutzea. Hainbat teknika daude, hala nola *in situ* gelifikazioa eta liofilizazioa. Bakoitzak hidrogelari ezaugarri desberdinak ematen dizkie, eta horrek hidrogelen eraginkortasuna baldintzatzen du.

Hidrogel bahitzaileak zauriak estaltzeko erabiltzen direnez, interesgarria da hidrogelaren bidez zauri osoa estaltzea. Zauriak irregularrak izan daitezkeenez, askotan, hau lortzea zaila da, baina *in situ* gelifikazioak hidrogela nahi den lekuan jartzea baimentzen du. Hidrogela likido egoeran dago eta zaurian jartzean, mekanismo desberdinen bidez, gorputz

temperatura, pH edo ioien presentziarengatik solido bihurtzen da. Gainera, biodegradazio entzimatiakoaren aurrean babesa eskaintzen du. *In situ* gelifikatzeko 3 estrategia desberdin aztertu dira: erretikulazio kimikoaren bidez molekula txikiak polimerizatzea (entzimen edo argi ultramorearen bidez adibidez), zuzeneko erretikulazioa *in vivo* estimuluen bidez (pH, temperatura edo bestelakoen bidez), eta *self-healing* metodoa (lotura kobalente zein ez-kobalenteak eratzean datza eta *in vivo* gelifikatzeko denbora murrizten du).

Bestalde, **lioofilizazioa** ere teknika garrantzitsua da eta aurretik eratuta dauden hidrogelen egitura aldatzeko erabiltzen da. Lioofilizazioan erabiltzen diren parametroek, hala nola, temperatura, eta izozte eta urtze denborek hidrogelaren propietate fisikoetan eragin handia dute. Adibidez, izozte denbora luzea bada, hidrogelaren poroen tamaina handiagoa izango da, eratzten diren izotz kristalen tamaina handiagoa delako. Geroz eta poro tamaina handiagoa izan, ur gehiago xurgatzen da, eta ondorioz, degradazio tasa eta molekula aktiboen difusio abiadura areagotzen dira. Hartaz, hidrogelak lioofilizazioaren bidez eratzean, izozte abiadurak motela izan behar du, ura xurgatzeko gaitasuna optimoa izan dadin. Liofilizatutako hidrogelen abantailarik garrantzitsuena biltegitratze erraza eta erabiltze bizitza luzea dutela da (11; 18).

#### **4.5. Hidrogel bahitzaileen adibideak**

Hidrogel bahitzaileak zauri kronikoen tratamendurako erabil daitezke, II. graduko erredurentzat eta oin diabetikoarentzat, besteak beste. II graduko erredurentzat egiten diren ebakuntzak mingarriak dira, eta kostu ekonomiko handia dute, hartaz, hidrogel horiek alternatiba egokia izan daitezke. Oin diabetikoen ultzeraren tratamendurako ere aukera egokia dirudite, azken urteetan diabetesaren intzidentziak gora egin duenez, zauri kronikoen kausa nagusienetako batean bilakatu delako. Hartaz, ezinbestekoa da honetarako tratamendu eraginkor bat aurkitzea.

Gaur egun arte, ROS-ak bahitzeko sistema desberdinak diseinatu dira, hala nola, liposomak eta nanopartikulak. Ikerketen arabera, hidrogelak oso eraginkorrak eta erabilgarriak dira horretarako. ROS-ak hidrogelen sarean bahituta gelditzen direnez, horiek ECM-an eragin dezaketen degradazioaren aurrean babesa eskaintzen dute. Hori gutxi balitz, administrazioa ez da inbaditzailea eta zauriaren orbaintzerako onuragarriak diren baldintzak bermatzen dituzte (hezetasuna, temperatura etab.) (6; 19).

##### 4.5.1. ROS-ak bahitzeko azido galikoarekin formulatutako hidrogelak

ROS bahitzaileak diren hidrogelak osagai desberdinekin formulatu daitezke, alginatoa eta azido galikoa (GA) adibidez. Dena den, GA-k beste osagaien aurrean abantaila farmakozinetiko batzuk eskaintzen ditu (13). GA antioxidatzailea izateaz gain,

antibakterianoa, antitumoral eta antiinflamatorioa da. Hori dela eta, GA-rekin formulatutako hidrogelak proposatu ziren oin diabetikoaren tratamendu gisa. Hidroxifenil propioniko gelatinaz (GH) osatutako hidrogelari azido galikoarekin konjugatutako gelatina (GGA) txertatu zitzaion, eta bi osagaiak zituen hidrogelaren (GH/GGA) eraginkortasuna ebaluatu zen, GH soilik zeukan hidrogelarekin alderatuz.

GGA prestatzerakoan errefau peroxidasa gehitu zitzaion, horrek katalizatutako erreakzio baten bidez ROS-ak bahitu ahal izateko. Hori dela eta, arratoietan egindako ikerketan ikusi zen GH/GGA eraginkorragoa zela GH baino. Izan ere, hidrogel horrek 2,2-difenil-pikrilhidrazilo (DPPH) erradikalen %50 baino gehiago bahitu zituen. Halaber, ile-folikuluak sortu, neobaskularizazioa eragin eta kolageno zuntzak sortu zituen. GH/GGA zaurian injekzio txiki baten bidez ipini eta 14 egun igarotakoan ia %100 itxi zen, baina 10. egunean jada %95 baino gehiago zegoen sendatuta (19).

#### 4.5.2. Alginatoz osatutako hidrogelak

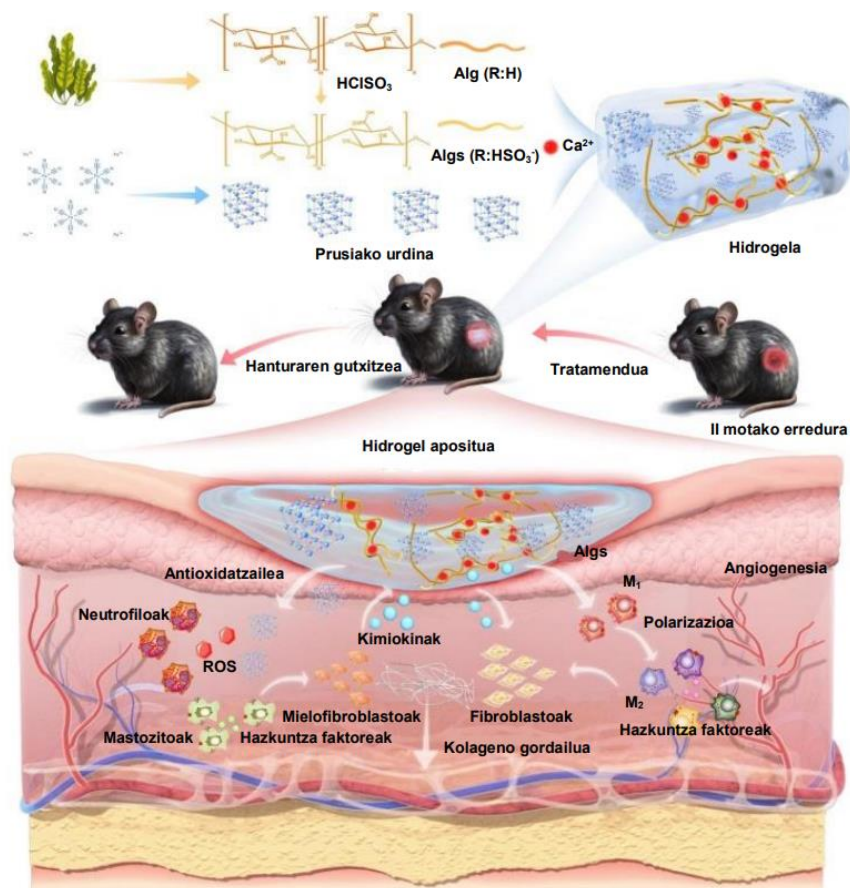
II. graduko erredurak sendatzeko eta oin diabetikoaren tratamendurako alginatoz osatutako hidrogelak proposatu ziren. Erredurentzako proposatutakoetan zitokinak bahitzeko gaitasuna ebaluatu zen, eta oin diabetikoaren tratamendurako proposatutakoekin, aldiz, superoxido anioiak bahitzekoa.

**II. graduko erredurentzako hidrogelak** sulfatatutako alginatoz (Algs) zeuden osatuta eta IL-8 (neutrofiloen kimiokina), monozitoen proteina kimikoerakargaria 1 (MCP-1) eta VEGF bahitzaileak ziren. VEGF-k eta IL-8-k angiogenesisian hartzen dute parte, hau da, sendaketaren hirugarren fasean (proliferazioan), eta MCP-1-ek aldiz, bigarren fasean, hanturan. Alginatoak ECM-ko glikosamino sulfatatuak imitatzen zituen (heparina, heparan sulfatoa eta kondroitina sulfatoa), eta hantura bitartekariak honekin lotu ziren (2. Irudia). Gainera, hidrogel bati prusiako urdina (PB, burdin ferrozianuroa, nanoentzima antioxidatzailea) gehitu zitzaion. Hidrogelek sulfazio maila desberdina zeukaten (%0, %1, %2 eta %2+PB) eta horren arabera, hantura bitartekari batzuk edo beste bahitu zituzten, baita kantitate desberdinetan ere.

Aurretik aipatutako hantura bitartekariak 24 orduz inkubatu ziren hidrogelekin eta kontrol taldearekin (gatz disoluzioarekin osatutakoa) (1. Taula). PB nanopartikuletan gehitzeak hantura bitartekariak bahitzeko gaitasuna modulatzeko ez zuela ikusi zen. Hala ere, saguetan zauriak orbaintzeko gaitasuna handitu zuen. Beraz, PB zeukan hidrogelak zitokinak bahitzeko gaitasun berdina erakusten zuen arren, zaurien orbaintzea areagotzeko gaitasun handiagoa zeukan, %2 Algs zeukan hidrogelarekin baino lehenago lortu zen zauria sendatzea. Eraitza hori PB nanopartikulak antioxidatzaileak direlako, eta estres oxidatibo

intrazelularra murriztu, eta entzima antioxidatzaile intrazelularren, peroxidasa, katalasa (CAT) eta superoxido dismutasaren (SOD) aktibitatea areagotzen dutelako lortu zen.

Aipatutako hidrogelak *in vivo* saguetan frogatu ziren, eta bi egunetik behin aldatu ziren. 1, 7, 14 eta 21. egunetan zauriei argazkia atera zitzairen eta zaurien tamaina kalkulatu zen ImageJ tresnaren bidez. %2+PB hidrogelari esker, 7,14 eta 21. egunetan hurrenez hurren zauriaren %65, %90 eta %98 orbaindu zen. Kontrol taldean aldiz, soilik %26, %55 eta %62. Beraz, esan daiteke zauriak sendatzeko 21 egun behar izan zirela. Gainera, Algs eta PB nanopartikulak biobateragarriak direnez, %2+PB aurrerakuntza bat da aplikazio klinikorako, izan ere, osagai antioxidatzaile horrek hidrogelak berez zuen gaitasun bahitzailea estrategia antioxidatzailearekin konbinatzea ahalbidetzen du (16).



2. Irudia: %2+PB hidrogelaren prestakuntza prozesuaren eta ekintza mekanismoaren eskema (16)  
Alg: Alginatoa, Algs: Alginato sulfatua

1. Taula: In vitro egindako ikerketan lortutako emaitzak

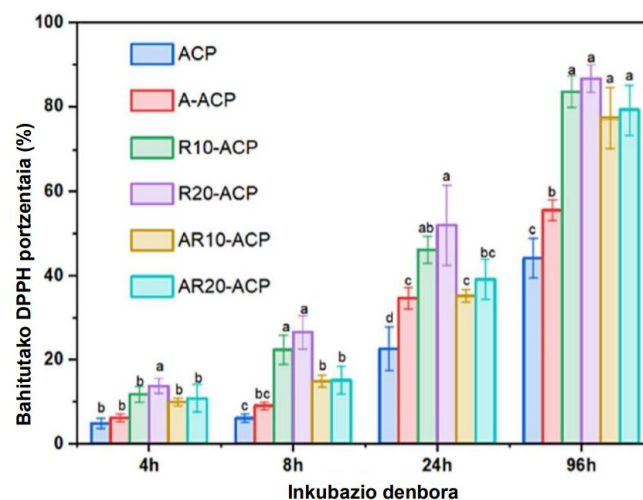
Hidrogela	Bahitutako zitokina kantitatea		
	IL-8	MCP-1	VEGF
%1	%40.8	%43.4	%32.8
%2	%71.3	%70.5	%73.9
%2+PB	%71.3	%70.5	%73.9



**Oin diabetikoaren tratamendurako** proposatutako hidrogelek oinarri gisa alginato-zistamina-pluronic (ACP) zeukaten, eta kitosano-pluronic F127 gehitu zitzairen, hidrogelek gelifikazio termikoaren bidez lortzeko. 20-30 °C-tan likidoak ziren, eta saguen azaleko temperaturarekin gelifikatu ziren; *in situ* injekzioa eta integrazioa baimendu zituen honek. Superoxido anioiak bahitu ahal izateko arginina (A) eta/edo resberatrola (R) gehitu zitzairen. Bi osagaiak (arginina zein resberatrola, AR) zituzten hidrogelek, R kantitate handiagoa zeukaten.

AR hidrogela diabetikoetan erabiltzeko egokia da, pertsona horien zaurietan ROS kantitatea oso handia delako, eta hidrogel horiek ROS-ak bahitu eta zaurien sendaketa prozesua erraztu zuelako. Izan ere, ACP kopolimeroaren egituraren sulfidriko taldeak zeuden, ROS bahitzaileak zirenak. Gainera, arginina eta resberatrolak gaitasun antioxidatzaile hori areagotu zuten. Gune estrazelularrean, L-arginina urritasunaren ondorioz, immunitate zelulen ugaltzea eta oxido nitrikoaren (NO, zaurien sendaketarako bitartekariaren) sintesia murrizten dira. Hartaz, hidrogeletan A gehituz, NO sintesia sustatzen da eta horregatik ebaluatu zen hidrogeletan A gehitzeak zeukan eraginkortasuna.

Konposizio desberdina zeukaten ACP hidrogelak DPPH erradikalekin inkubatu ziren, eta denbora jakinetan bahitutako kantitatea neurtu zen (3.irudia). Inkubazioa hasi eta 4 ordutara, hidrogel guztiek bahitutako DPPH kantitatea antzekoa izan zen ( $p < 0,05$ ). Bahitutako erradikal kantitatea 8 ordu inkubatuz izan zen esanguratsua, eta resberatrolarekin soilik enkapsulatutako hidrogelekin lortu ziren emaitza onenak. Geroz eta resberatrol gehiago izan, bahitutako erradikal kantitateak ere gora egin zuen. Ikerketaren ondorio nagusia A eta R konbinatzea antagonista dela da, bi osagaiak zituzten hidrogelekin ez baitziren R soilik edo A soilik zeukaten hidrogelekin baino emaitza hobekak lortu. Hala ere, inkubazio denborak aurrera egin ahala, AR sistemaren erradikalak bahitzeko gaitasuna handituz joan zen (20).



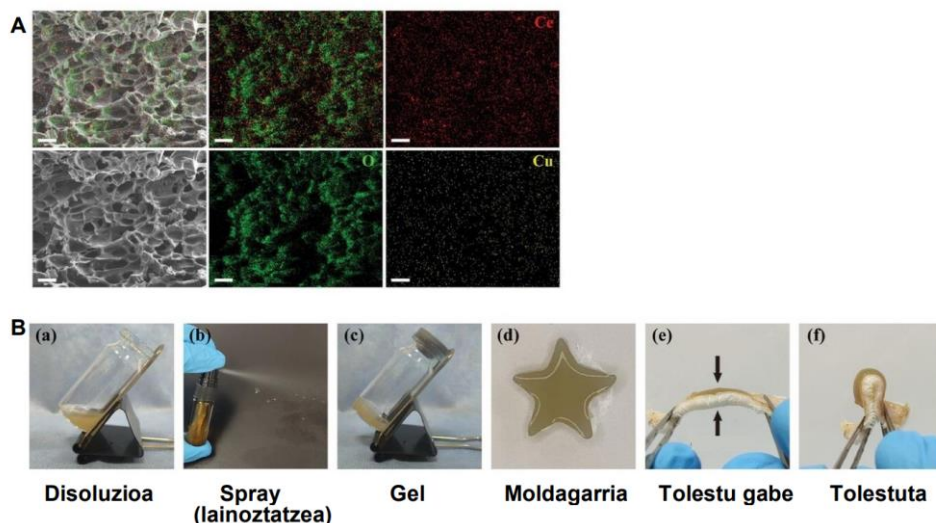
3.Irudia: *In vitro* bahitutako DPPH portzentaia, tratatu gabeko laginarekin alderatuta (hizki ezberdinak dituzten zutabeen artean estatistikoki esanguratsuak diren ezberdintasunak daude  $p < 0,05$ ) (20)

### 4.5.3. Gelatina metakrilatoz eratutako hidrogelak

Gelatina metakrilatoak (GelMA-k) oso biobateragarritasun ona dauka, eta hidrogelak erraz sortu daitezke *photocrosslinking* teknika erabiliz, hau da, polimerizatzeko argia erabiliz. GelMA-z eratutako hidrogelak gai dira hantura bitartekariak zein ROS-ak bahitzeko. Hori dela eta, hiru entsegu desberdinetan GelMa hidrogelen eraginkortasuna ebaluatu zen.

**Lehenengo entseguan** hidrogela aerosol moduan garatu zen, eta nanoentzima bat gehitu zitzaion  $\cdot\text{OH}$  (hidroxilo erradikalak) gutxitzeko. Nanoentzima zero oxidoa (CeOx) zen, eta SOD eta CAT aktibitateak mimitizatzeko gaitasuna zeukan. CeOx-en SOD eta CAT aktibitatea hidrogelean katioiak gehituz hobetu zitekeenez, kobrea ( $\text{Cu}^{2+}$ ) gehitu zitzaion. Kobreak gaitasun hori hobetu zuen oxidazio-erredukzio erreazio itzulgarriari esker ( $\text{Cu}^{2+} \leftrightarrow \text{Cu}^{1+}$ ). JSH-23 nanoentzima ere gehitu zitzaion, NF-kB bidearen inhibitzailea dena, estres oxidatibo eta hantura zikloa inhibitzeko, eta honek zaurien sendaketan zeukan eragina aztertu zen. Cu-CeOx JSH-23-ren garraiatzaile gisa erabili zen, hidrogelaren ekintza antioxidatzailea bikoitza izateko. Aerosol moduko hidrogel horrek zauri sakonak eta azalera handiak denbora gutxian estaltzea ahalbidetu zuen.

Lehenengo ikerketa horretan erabilitako hidrogel guztiak osatzeko oinarri gisa GelMA-z gain, oxidatutako sodio alginatoa (OSA) erabili zen, eta diabetesa zuten arratoietan frogatu ziren (4. Irudia). Zauriaren ixte tasa 0, 7, 14 eta 21. egunetan neurtu zen, eta JSH-23 zeukan hidrogelarekin behar izan zen denbora gutxien, ROS-ak bahitzeaz gain, JSH-13 zeukanez, horien sintesia murriztu zuelako. Halaber, JSH-23 zeukan hidrogelarekin emaitza onak lortu ziren eta ROS positibo zelulen kopurua beste hidrogeletan baino urriagoa zen (21).

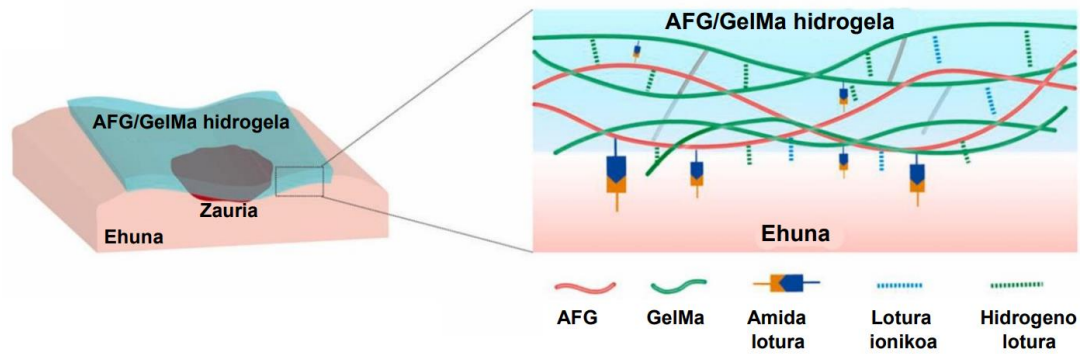


4. Irudia: JSH-23 zeukan hidrogelaren karakterizazioa, zitobateragarritasuna eta zelulen atxikipena. A: hidrogelaren SEM irudiak eta Ce, Cu eta O elementuen mapa elementala. B: Gelaren argazki errealak (21)

**Bigarren entseguan** ROS-ak bahitzeaz gain, hantura fasean jariatzen den IL-6 bahitu zitzaketen hainbat hidrogel ikertu ziren. Kasu horretan, GelMaz osatutako hidrogeletan kiai olio esentziala (antioxidatzaile eta antibakterianoa, QEO) grafeno oxidoarekin (GO) enkapsulatuta gehitzeak zeukan eragina aztertu zen. Horretarako, lau hidrogel desberdin ikertu ziren arratoi diabetikoetan: bat soilik GelMaz osatutakoa, beste bat GO zeukana eta beste bi QEO GO-rekin enkapsulatuta zeukatenak. Kontrol gisa fosfato tanpoia zeukan gatz disoluzioa erabili zen. QEO GO-rekin enkapsulatuta zeukan hidrogeletako bat zaurian ipintzeko argi infragorri hurbila (NIR) erabili zen, eta horrek zaurien orbaintzean zeukan eragina aztertu zen.

Entsegu horretan, zauriaren azalera neurtu zen 0, 3, 7 eta 12. egunetan. NIR-ek ehunetara sartzeko gaitasuna dauka, eta ondorioz GO xurgapena eraginkorragoa izan zen. GO-k NIR argiaren energia beroan bihurtu zuenez, zauriko tenperatura igo zen, eta emaitza gisa, bakterioak hil ziren. QEO zeukaten hidrogelekin tratatutako zaurietan ikusi ziren onura nabarmenenak. Izan ere, GO-ren gainazal espezifiko handiagatik, bere talde funtzionalek (-COOH eta -OH) elkarrekintza biologikoak ematea baimendu zuten, hau da, farmako zein hazkuntza faktoreentzat lotura gehiago eskaini zituzten. *In vivo* burututako analisi kuantitatiboak baieztatu zuen NIR argiarekin ipinitako hidrogelak eragiten zuela zaurien sendatze azkarrena 12. egunean. Kontrolarekin tratatutako zauriak oraindik itxi gabe zeukan azalaren %40. NIR erabiliz ipinitako QEO hidrogelarekin tratatutako zauria, aldiz, ia guztiz sendatuta zegoen, eta IL-6 kopurua modu esanguratsuan murriztu zen, beste taldeekin alderatuz (22).

**Azken entseguan**, GelMA-z eta *Achatina fulica* barraskiloaren mukitik eratorritako glikosaminoglikanoz (AFG) eratutako AFG/GelMA hidrogela aztertu zen. Honek zitokinak soilik bahitu zitzakeen, ez zen gai ROS-ak bahitzeko. Positiboki kargatutako sare bikoitz batez eta polianionikoa zen glikosaminoglikanoz zegoen eratuta. Hidrogela azalean gogor atxikitu zen, hidrogeleko amina/azido karboxiliko taldeen eta ehuneko azido karboxiliko/amina taldeen artean, amida loturak eratu zirelako (5. Irudia). Hidrogel hori IL-6, tumoreen  $\alpha$  nekrosi faktorea (TNF- $\alpha$ ) eta IL-1 $\beta$  hantura zitokinak zein hanturaren aurkako IL-10 eta IL-4 zitokinak bahitzeko gai izan zen, ez zeukan espezifikotasunik hantura zitokinekiko. Zaurian bertan *in situ* gelifikatu zen, argi ikusgaia askatzen zuen tresna baten bidez. Arratoietan egindako ikerketan zauria ia guztiz sendatu zen hidrogela ipini eta 14 egunetara. Hidrogel hori degradagarria zen, 10. egunean ia guztiz desagertu zen, eta 18. egunean guztiz desagertu zen. Beraz, ez zen erazteko beharrik egon (23).



5. Irudia: AFG/GelMA hidrogela eta azalaren arteko atxikidura mekanismoa (23)

#### 4.5.4. Gazetan integraturiko hidrogelak

Teknologia berri bat konbinatu zen, izan ere, GAG-ekin ekoiztutako hidrogelak gazetan integratu ziren. Hidrogelak gazetan integratzeko bi oinarriko baldintza bete behar dira: delaminazioaren eta urraduraren aurrean egonkorrak izatea. Hidrogelak integraturik dituzten gazek euskarri mekaniko gisa jokatu eta zauriaren exudatuaren garraioa baimentzen dute, hidrogelak hantura modulatzeko duen aldi berean. Gainera, gazek kanpo kutsaduraren aurrean babes gehigarria eskaintzen dute.

StarPEG-GAG hidrogela (PEG eta GAG-rekin osatutakoa) gazetan txertatzeko, gazaren ehuna etileno klorotrifluoroetilenoz estalitako bi kristal laminen artean ipini zen, eta hidrogelarekin osatutako disoluzioa gehitu zitzaion. Kristalaren funtzioa disoluzioa eta gazaren arteko kontaktua mantentzea zen, bi hauen arteko lotura emateko (6. Irudia).

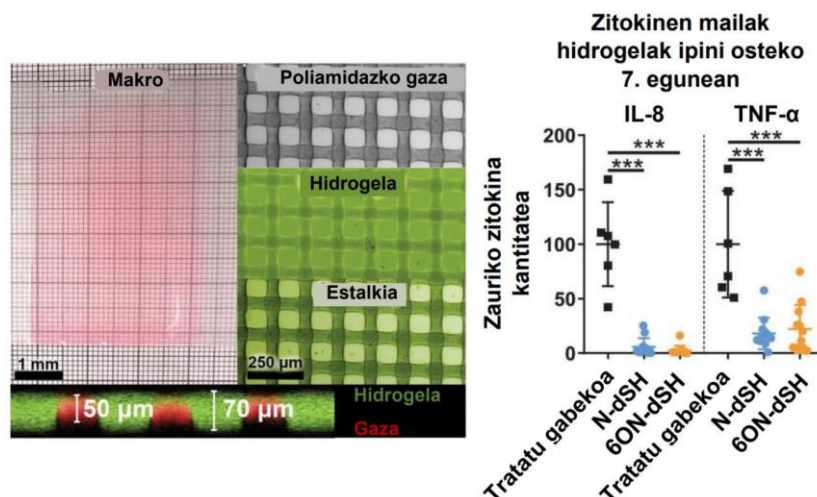
Alemanian garatutako apositu horrek pikortatze ehunaren birsorkuntza, angiogenesisia eta ehun konektiboa (kolageno zuntzak) birsortzea sustatu zuen. Dena den, garrantzitsuena, selektiboki hantura kimiokina batzuk bahitu zituela da, starPEG-GAG-en sulfatatutako molekula kopuruaren menpekoko karga lokal eta integralen ondorioz. Horrela, gehiegizko hantura egoera apaldu zen. Bi StarPEG-GAG hidrogel desberdinetan oinarritutako gazak ikertu ziren: N-DSH (N-desulfatatutako heparina) eta (6O, N-desulfatatutako heparina). Interleukina 8 (IL-8) eta TNF- $\alpha$  bahitzeko gaitasuna ebaluatu zen. Horiek lisina eta arginina taldeak zituztenez, karga positibo altua zuten, eta GAG sulfatatuaren (heparina eta heparina deribatuen) karga anionikoarekin elkarrekintzak eman zirelako xurgatu zituzten.

Txerriek gizakien fisiopatologiarekin duten antzekotasun handiagatik, aurretik aipatutako bi gaza horiek eta kontrola (*adaptic WLC*, ez *itsaskorra*) txerrien zaurietan ipini ziren, horien eraginkortasuna ebaluatzeko. Kontrola exudatu gutxiko zauriak tratatzeko baliogarria zen, birepitelizazioa sustatzen zuelako. Aplikaziotik 14 egun igarotakoan, ikusi zen zaurien azalera murriztu zela N-DSH-rekin, kontrolarekin alderatuz. Gainera, N-DSH eta 6ON-DSH gazak ipini, eta 28 egun igarotakoan zauriak ia guztiz ixtea lortu zen, hurrenez hurren  $8,3 \pm$

4 eta %19,3 ± 10 zen sendatzeko geratzen zen zauriaren azalera. Kontrolarekin tratatutakoan, aldiz, 21 zein 28. egunetan oraindik %40 ± 1,7 geratzen zen sendatu gabe. N-DSH-k zitokinak bahitzeko ahalmen handiagoa zeukan, soilik N taldeak zituen desulfatatuta, heparinak karga total negatibo handiagoa zeukalako, eta hartaz, karga positibodun zitokinekin elkarrekintza indartsuagoak eduki zitzakeen (6. Irudia). Gazak zaurian ipini, eta 7 egunetara, zaurian zegoen IL-8 eta TNF-α zitokina kopurua nabarmen murriztu zen kontrolarekin alderatuz.

Pikortatze ehunaren sorkuntza zauri guztietan eman zen, baina horren loditasuna desberdina zen. StarPEG-GAG hidrogellean oinarritutako gazekin tratatutako zaurietan, ehunaren loditasuna bikoiztu zen, eta emaitza oso antzekoak lortu ziren N-DSH eta 6ON-DSH gazekin. Hori kimiokinak bahitzeari zor zitzaion, hau da, kimiokinak bahitzean pikortatze ehunaren eta ECM-ren sorkuntza estimulatu zen, eta ehunaren degradazioa murriztu. Kontrolak, ez zituen kimiokinak modu eraginkorren bahu, kontrolarekin tratatutako zaurian ez zen hori ikusi.

Kimiokinak bahitzean MMP-en aktibitatea erregulatu zen bi modutan. Alde batetik, MMP-ren adierazpena indultzen zuten kimiokinak bahituz, MMP-en espresioa gutxitu zen. Bestetik, kimiokinak jariatzen zituzten hantura zelula kopurua murriztu zenez, MMP sintetizatze mikroingurunearen sorrera zaildu zen (24).



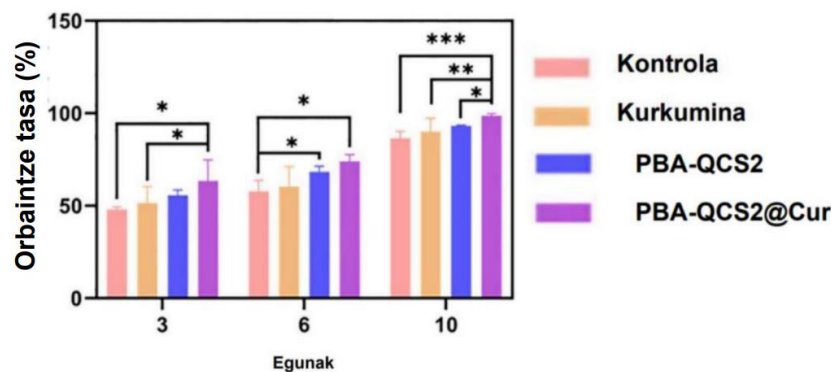
6. Irudia: A Hidrogela txertatuta duen gazaren konposaketa; B Zauriko zitokina kantitatea hidrogelak ipini osteko 7. egunean (eskala 250 μm) (24)

#### 4.5.5. Kitosanoarekin formulatutako hidrogelak

Kitosanoak dauzkan hanturaren aurkako ezaugarriak amino taldeekin daude erlazionatuta. Ezaugarri antiinflamatoriorik onenak desazetilazio maila altuarekin eta pisu molekular baxuarekin lortzen dira (25).

Kitosanoarekin sintetizatutako hidrogel batzuk gai izan ziren ROS-ak bahitzeko, honek amino talde bat eta bi hidroxilo talde dituelako. Hidroxilo taldeei esker superoxido anioiak bahitu ditzake, eta amino taldeak erradikal askeekin erreakzionatu dezake, eta egonkorragoak diren makroerradikalak sortu. ROS-ak bahitzeko gaitasun hori bi ikerketa desberdinetan ebaluatu zen.

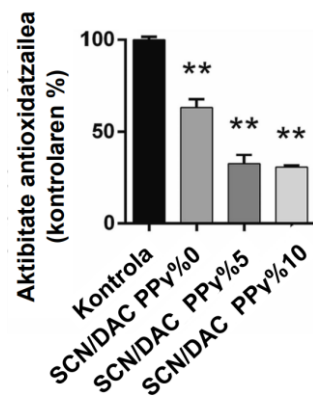
**Lehenengo ikerketan**, *Staphylococcus aureus*-engatik infektatutako zauriak tratatu ziren. Ikerketaren helburua, kurkuminak (Cur) zaurien sendaketan zeukan papera aztertzea zen, kitosanoaren eta horren arteko eragin sinergikoa zehazteko. Horretarako, hiru hidrogel aztertu ziren: soilik kurkuminaz osatutako hidrogela, azido fenilborikoarekin modifikatutako kitosanozko hidrogela (PBA-QCS2) eta PBA-QCS zein kurkumina zituen (PBA-QCS2@Cur). *Food and Drug Administration*-ek (FDA) kurkuminaren propietate antioxidatzaile, antibakteriano, antiinflamatorio eta antitumorigenikoak onartu ditu dagoeneko. Kurkumina eraginkorra izan zen ROS-ak bahitzen eta entzima antioxidatzaileen (adibidez, SOD eta CAT-ren) aktibitatea areagotzen. Arratoietan in vivo emaitza onenak PBA-QCS2@Cur hidrogela erabiliz lortu ziren, DPPH erradikalen %76,2 bahitu zituen eta zauria sendatzeko denbora gutxiago behar izan zuen (7. Irudia), izan ere, 10 egunetan zauriaren %86,6 sendatzea lortu zuen. Hidrogelak zauriaren lekuan hantura erregulatzeaz gain, angiogenesisia eta kolageno sintesia bultzatu zituen (26).



7. Irudia: In vivo zauriaren orbaintze tasak (26)

**Bigarren entseguan** aldiz, kitosanoaren eta polipirrolaren arteko sinergia aztertu zen. Horretarako, zelulosa dialdehidoa (DAC) eta N-azetilatatutako kitosanoa (SCN) erabili ziren, kitosano polipirrol nanopartikulen (PPy) karga ezberdinekin (%0, %5 eta %10). PPy elektroietan aberatsa den polimeroa da, eta erredox aktibitatea dauka. Elektroietan eta protoietan emaitza gisa jokatu dezake. Hori horrela izanik, ROS bahitzaile oso potentea da (8.Irudia). Kontrolarekin (hidrogel gabeko laginarekin) alderatuz, PPy-rik ez zeukan hidrogelak %63an murriztu zituen seinale oxidatzaileak, eta %5 eta %10 PPy kontzentrazio zeukaten hidrogelak, %32 eta %30ean hurrenez hurren. Zauri kronikoen tratamendurako interesgarriena izango litzatekeen hidrogela ROS-ak bahitzeko ikuspuntutik PPy-rik ez

zeukana zen, baina zauriaren ixte tasari erreparatuz aldiz, PPy %5-ko kontzentrazioan zeukana. Hartaz, zauri kronikoak sendatzeko eraginkorragoa izango litzateke azken hori. Hidrogelak ipini eta 10 ordutara itxi gabe gelditzen zen zauriaren azalera neurtu zen eta hurrengoak izan ziren lortutako emaitzak: kontrolarekin %85; %0 PPy-rekin %65; %5 PPy-rekin %35 eta %10 PPy-rekin %60. Emaitzetan islatu zen zauriaren ixte tasa hobetzeko onuragarria zela hidrogelean PPy kontzentrazio baxuetan gehitzea, SCN-ren gaitasuna areagotzen zuelako, baina ez kontzentrazio altuetan. Hala ere, *in vivo* ikerketak egin beharko lirateke, izan ere, aipatutako datuak *ex-vivo* behatutakoak dira (25).



8. Irudia: Kontrolarekin alderatuz, hidrogelek murrizten dituzten seinale oxidatzaileen portzentaia (%) (25)

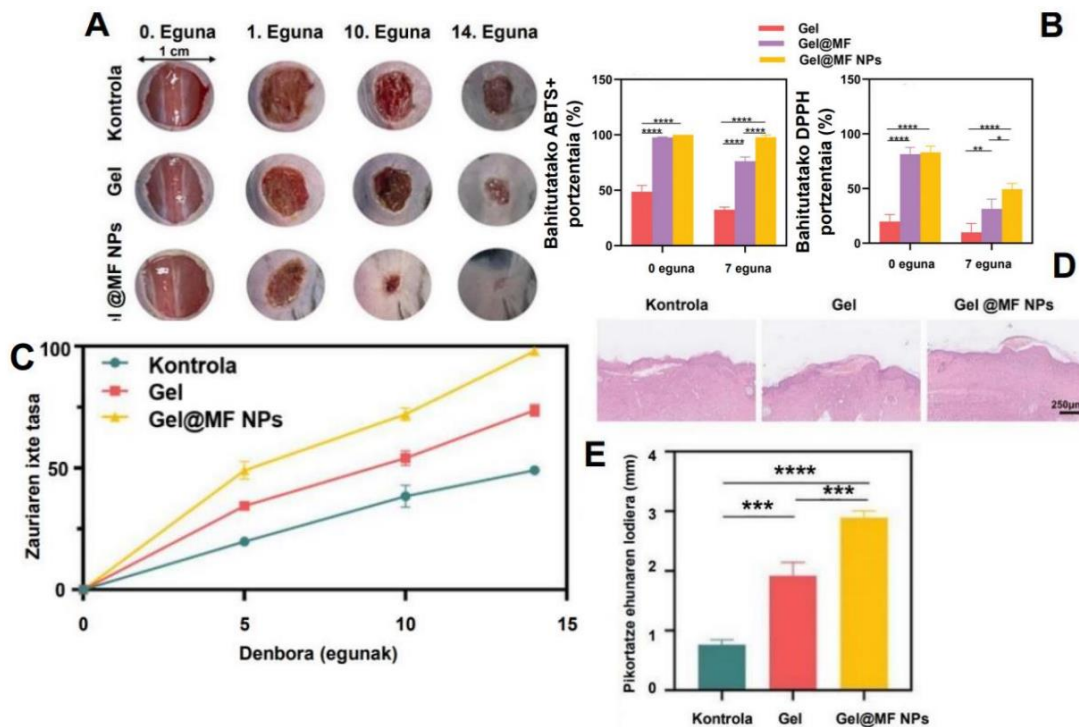
#### 4.5.6. Azido hialuronikoarekin formulatutako hidrogelak

Esan bezala, HA ECM-ko osagairik ugarienetakoa da, hartaz, bertako akatsak konpontzeko aukera ona da osagai hori daukaten hidrogelak sintetizatzea. Kasu honetan, tiourearekin eraldatutako HA (HA-NCSN) eta zilarra ( $\text{Ag}^+$  antibakterianoa) nahastuz osatu ziren, eta erretikulaziorako *self-healing* metodoa erabili zen. *Self-healing* metodoz eratutako hidrogelak lotura kimiko dinamikoak (adibidez Schiff baseak) eratzearen ondorioz sortzen dira, eta horien abantaila kalteen aurrean morfologia eta ezaugarri mekanikoak berreskuratzeko gaitasuna daukatela da. Katioiek HA-NCSN-ri egonkortasuna ematen ziotelako gehitu zen zilarra. Gainera, osagai antibakterianoa da. Horretaz gain, hainbat hidrogeletan mangiferina (MF) gehitu zen, glukosido flabonoidea. MF mangoan dago, eta efektu antioxidatzaile, antiapoptotiko eta angiogenesi efektuak ditu. Hori gutxi balitz, ROS bahitzailea da.

Huazhong unibertsitatean (Txina) egindako ikerketan oin diabetikoaren tratamendurako hurrengo hidrogelak aztertu ziren (9. Irudia): kontrola (HA eta azido adipiko dihidrazida zeukana, HA-ADH), Gel (HA-NCSN/ $\text{Ag}^+$ ), Gel@MF (HA-NCSN/ $\text{Ag}^+$  eta MF zeukana) eta Gel@MF NPs (aurrekoaren konposaketa berdina zeukana, baina MF nanopartikuletan). MF-k tiourearekin eraldatutako HA hidrogelen efektu antibakterianoak hobetu zituen. Are gehiago, saguetan *in vivo* egindako entseguetan (9. Irudia) ikusi zen MF nanopartikuletan

txertatuz, 5. egunerako zauriaren %50 jada birsortuta zegoela, eta 14. egunean guztiz birsortu zela ehuna.

Hidrogel horiek azido 2,2'-azinobis-3.etil-benzotiazolina-6-sulfonikoa (ABTS+) eta DPPH bahitzeko zeukaten gaitasuna ere ebaluatu zen (9. Irudia). Gaitasun hori denborak aurrera egin ahala murriztu zen. Gainera, ikusi zen eraginkorragoa zela MF nanopartikuletan txertatzea, nanopartikuletan egonda, honen askapena atzeratzen zenez, erradikalak bahitzeko gaitasuna denbora luzeagoan mantentzen zuelako. Hori dela eta, MF nanopartikuletan zeukan hidrogelarekin emaitza hobekak lortu ziren (27).



9. Irudia: Gel eta Gel@MF NPs-ren efektu terapeutikoa saguetan. A: Metodo desberdinekin tratatutako saguen zaurien argazkiak. B: Erradikalak bahitzeko gaitasuna. C: Metodo desberdinen tratamenduaren osteko zauriaren ixte-tasak. D: 14. egunean hartutako ehunaren loditasunaren analisi kuantitatiboa (27)

#### 4.5.7. Molekula septikoak bahitzeko hidrogelak

Telodendrimeroa (TD) eta NT (nanotrappa) konjugatuta zeukaten akrilamida polielietilenglikolez (PEGA) osatutako hidrogelak gai dira, molekula septikoak bahitzeko, hala nola, zitokinak eta hazkuntza faktoreak. Hori dela eta, New Yorken egindako ikerketa batean, hidrogel horiek zitokinak bahitzeko zeukaten ahalmena aztertu zen. Hidrogelean COOH talde negatiboak eta arginina talde positiboak zeudenez, gai izan zen saguen zaurietako karga positiboa (TNF- $\alpha$  eta IL-6) zein negatiboa (hanturaren aurkakoa den TGF- $\beta$  eta hazkunde diferentziazio faktorea 15, GDF15) zeukaten bitartekariak bahitzeko. Hori aurrerakuntza bat izango litzateke, estrategia bahitzailea jarraitzen duten hidrogel gehienek soilik karga positiboa daukaten zitokinak bahitzeko gaitasuna dutelako. Nahiz eta TGF- $\beta$  hanturaren



aurkakoa izan kontzentrazioa gehiegizkoa bada, patologikoak diren orbainak agertu daitezke, TGF- $\beta$ -ak ECM-ko osagaien sintesia estimulatzen duelako. Horregatik da interesgarria kasu batzuetan hori bahitzea (28).

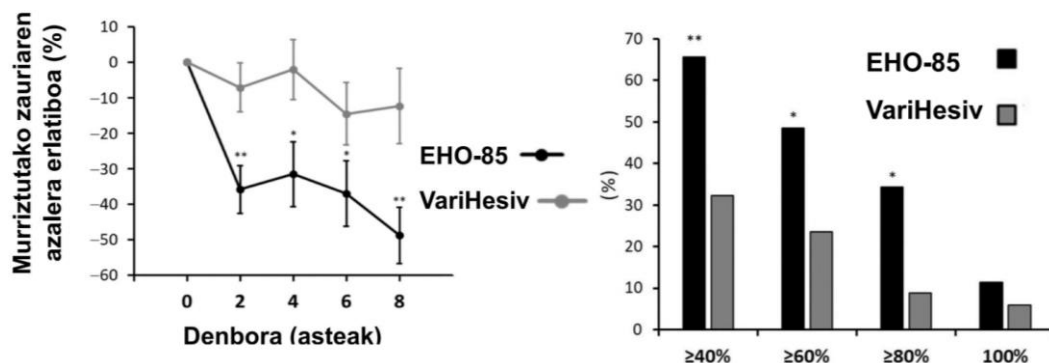
#### 4.6. Entsegu klinikoak gizakietan

Orain arte azaldutako hidrogelak animalietan ikertu ziren, baina 2019an Espainian, EHO-85 hidrogela probatu zen gizakietan, ROS bahitzailea eta pH modulatzailea zena. Entsegu kliniko pibotala, kontrolatua eta ausazkoa izan zen (n=195), eta EHO-85 (n=103) eta VariHesive (kontrola, hidrogel estandarra, n=92) hidrogelak alderatu ziren 8 astez. EHO-85 hidrogela *Olea europaea*-tik lortutako erauzkinaz eta ECM-ren parte ez ziren beste osagai batzuez zegoen osatuta.

Parte hartzaileek presiozko ultzerak, benosoak edo oin diabetikoa zuten, %52 errekkurentek zirenak. Entsegua hasi baino lehen bestelako terapiak probatu zituzten, hidrogel hezeak eta desbridazioa, baina ez zuten arrakastarik lortu. Ultzerak batez beste 16,7 hilabete eta  $\leq 10$  cm<sup>2</sup> zituzten. Tratamendutako zaurietatik 69 *hard-to-heal* ziren (6 hilabete baino gehiago eta pronostiko txarra zutenak; EHO-85 n=35 eta VariHesive n=34) eta horietatik 10-ek entsegua hasi baino lehen, momenturen batean ospitalizazioa behar izan zuten.

Bi tratamenduen arteko eraginkortasuna ikusteko murriztutako zauriaren azalera (WAR) kalkulatu zen 2 astetik behin eta EHO-85-ekin lortu ziren emaitza hobek hasieratik amaieraraino (10. Irudia). EHO-85-ekin pertsonen %33-ak %80ko ixte tasa lortu zuten, kontrolarekin, aldiz, pertsonen %9,1-ak soilik (10. Irudia).

Entsegu klinikoaren muga nagusia iraupena izan zen, 8 aste gutxiago izan ziren ultzeren erabateko sendaketa ikusteko. Hala ere, nahikoa izan zen EHO-85 hidrogelaren potentzialitatea baieztatzeko. Gainera, ez zen korrelaziorik aurkitu eragin desiragaitzen eta tratamenduaren artean (29; 30).



10. Irudia: Ezkerrean ultzeraren azalaren murrizketaren eboluzioa eta eskubian *hard-to-heal* zauriak dituzten eta horiek sendatzea ( $\geq 40\%$ ,  $\geq 60\%$ ,  $\geq 80\%$  eta  $\geq 100\%$ ) lortzen duten pazienteen portzentaia (29)

#### 4.7. Hidrogelak formulatzearen kostua eta hauen erregulazioa

Hidrogelak sintetizatzeke kostua behar den makinariaren, pertsonalaren eta materialen menpekota da. Terapia berri honen ikerkuntzan geroz eta baliabide gehiago inbertitu, automatizatutako sistemak garatuko dira. Horrek, etorkizunean orain inbertitutako dirua berreskuratzen lagunduko du, pertsonal kopurua eta denbora gutxiago beharko direlako. Gainera, hidrogel bahitzaileak sintetizatzea merkea da, ikerketan dauden beste terapia batzuekin alderatuz gero. Esate baterako, larruazal artifizialen sintesia garestia da, 3D inprimagailuak eta polimero konplexuak behar direlako. Bestalde, ama zelulen sintesiak ere kostu altua du, baldintza egokietan mantentzeko makinaria dela eta. Hori gutxi balitz, ama zelulen administraziorako baliabide konplexuak behar dira, eta horrek terapiaren kostua areagotzen du.

Kostu ekonomikoa aintzat hartzeaz gain, hidrogelak osasun produktuak direla azpimarratu behar da. 591/2009 Errege Dekretuaren arabera hurrengoa da osasun produktuen definizioa: edozein tresna, gailu, ekipo, programa informatiko, material edo beste artikulua bat, banaka edo konbinatuta erabiltzen dena, diagnostiko edo/eta terapiara bideratutako programa informatikoak barne. Zehaztuta dauden helburuekin erabili behar dira, hala nola, lesio edo defizit baten diagnostiko, kontrol, tratamendu edo arintze edo konpentsaziorako (31).

Zauriak sendatzeko erabiltzen diren hidrogelak ez dira injektagarri aktiboak, ez baitira giza gorputzaren barnean sartzen. Ilb motakoak dira, osasun produktuen erabilerak daukaten arriskuaren araberrako sailkapenean oinarrituz gero (32).

Osasun produktuak zein medikamentuen erabilera klinikoa onartzeko, entseguak egin behar dira legedia jarraituz eta ondoren, erabilera klinikoaren onarpenerako legeek ezarritako prozedurak jarraitu. Osasun produktuen erregulaziorako legedia eta medikamentuena desberdina da. Osasun produktuen onarpenerako urratsak ez dira hain zorrotzak. Hala ere, Europar Batasunean 2017an indarrean sartu zen 2017/745 legediak betebeharrak modu finagoan zehazten ditu eta estatu guztietan erregulazioa modu berdinean egitea bermatzen du. Ondoren, lege horren artikulua batzuk aldatzeko, gaur egun indarrean dauden beste hainbat lege sartu dira indarrean, 2020/561 (33). Osasun produktuak merkaturatzeko 2020/561 legedian bildutako segurtasun eta funtzionamendu irizpideak bete behar dituzte. Gainera, komertzializatu ostean, fabrikatzaileek horien jarraipena egin behar dute (34). Hau horrela izanik, errazagoa da hidrogelen komertzializazioa medikamentuena baino, eta honek alde onak ditu zauri kronikoen tratamendu berriak garatzen. Estrategia bahitzailea jarraitzen duten hidrogelen abantailarik nagusia, besteekin alderatuz, printzipio aktiborik eduki gabe, efektu terapeutikoa lortzen dela da, hau da, hantura murriztea.

## 5. ONDORIOAK

Egungo tratamenduekin alderatuz, hidrogel bahitzaileen berezitasuna hantura mikroingurunea tratatzen dela da, ROS-ak zein hantura zitokinak bahituz. Horretarako erabiltzen diren elementuak, gainera, ez dira osagai aktiboak. Emaiza hobeak lortzera begira, beste estrategia batzuekin konbinatu daiteke, antibakterianoarekin esaterako, eta horrela zauriak sendatzeko gaitasuna areagotzen da. Hala ere, gaur egun oraindik ez da hidrogel bahitzaileen erabilera klinikorik onartu. Hidrogelak formulatzeko erabiltzen diren osagaien propietateak, ordea, ikertu eta onartu dira dagoeneko. Estrategia bahitzailea ekintza mekanismo berri bat da, eta ikuspegi desberdin bat eskaintzen du. Izan ere, tradizionalki osagai aktiboak erabili dira zaurien hantura eta infekzioak kontrolatzeko eta sendaketa prozesua bultzatzeko.

Hidrogel bahitzaileak multifuntzionalak dira, eta apositu tradizionalekin alderatuz gero, bizitza erabilgarri luzeagoa daukate, hau da, denbora gehiagoz erabil daitezke. Horrenbestez, ez dira maiz aldatu behar eta pazienteentzat erosotasuna eskaintzen dute. Nahiko diskretuak izateak, eta horrek tratamenduarekiko atxikipena handitzen du, jendeari horiek eramateak ez baitio ondoez emozionalik sortzen. Hori gutxi balitz bezala, biodegradagarriak izan daitezkeenez, ez dira zaurietatik kendu behar, eta ez dira sortu berri diren keratinozitoak kaltetzen. Hartaz, erraztasuna eskaintzen die zauri kronikoak dituzten pazienteei, horien aplikazioa etxean erraza da, eta ez dute osasun profesionalen laguntzarik behar.

Bestalde, hidrogel bahitzaileak osagai desberdinekin formulatu daitezke, eta horrek erabilera kliniko zabala baimentzen du. Forma desberdinetara egokitzeko gaitasuna dute. Hartaz, oin diabetikoak zein erredurak tratatzetik haratago, erabilera gehiago dituzte; zauri kirurgikoak eta bestelako zaurien tratamendurako egokiak dira. Hori horrela izanik, baliteke etorkizunean beste gaixotasun batzuk tratatzeko erabiltzea, esate baterako psoriasian. Psoriasian hantura indutzen duten zitokinen ekoizpena handiagoa da, eta horien artean TNF, IL-22, IL-23 eta IL-17 daude. Hidrogel bahitzaileetan ikerkuntza gehiago eginez, zitokina desberdinak bahitzeko gaitasuna lortuko dute. Ondorioz, etorkizunean, aipatutako zitokinak bahituko dituzten hidrogelak diseina daitezke, eta hidrogel bahitzaileei erabilera gehiago eman (35).

Hidrogel bahitzaileen abantailarik nabarmenena zauriak sendatzeko behar duten denbora laburra da. Horretarako arrazoi desberdinak daude, baina horietako bat *in situ* gelifikazioaren bidez zauria hidrogelarekin guztiz estaltzeko aukera eskaintzen dutela da. Modu horretan, zauri osoan zehar banatuta dauden hantura bitartekariekin kontaktua maximizatzen da. Nahiz eta *in situ* gelifikazioa ez den hidrogel bahitzaileen bereizgarria, zauria ez balitz guztiz estaliko, hidrogel bahitzaileek bere funtzioa erdizka beteko lukete. Zauri kronikoek normalean 4 aste baino gehiago behar dituzte orbaintzeko, eta askotan, ez dira inoiz

sendatzen ematen diren konplikazioak direla medio, infekzioak esaterako. Animalietan egindako ikerketetan, ikusi da hidrogel bahitzaileak gai direla zauri kronikoak orbaintzeko soilik bi astetan. Hartaz, terapia oso eraginkorra dela baieztatu da (13). Hala ere, EHO-85 hidrogela gai zen saguen zauriak 2 astetan sendatzeko, baina gizakien zauriak sendatzeko denbora gehiago behar zen, 8 aste gutxienez. Beraz, entsegu kliniko gehiago egin beharko dira gizakiekin, tratamenduaren iraupena determinatzeko. Dena den, zauri kronikoak sendatzeko eraginkorrak dira, gaur egungo beste terapiekin sendatzea lortu ez diren zauriak sendatzen dituztelako. Horregatik, badirudi zauri kronikoek gizarteari eragiten dioten arazoarekin amaitzeko balioko dutela.

Hidrogel bahitzaileak erabiliz, zauri kronikoengatik ematen diren ospitalizazio kopurua murriztuko litzateke, horrek dakarren kostua ere gutxituz. Hori horrela izanik, ospitalizazioak dakartzan ondorioak ekiditen lagunduko lukete, hala nola, nutrizio eskasia, galera funtzionala eta abar. Aipatutako guztiak abantailak besterik ez dira, eta pazientearen bizi kalitatea era nabarmenean hobetuko lukete (36).

Tratamenduaren eraginkortasuna ezagutzeko eta hobetzeko asmoz, garrantzitsua da denbora errealean zauriaren orbaintze prozesua monitorizatzea. Zaurien mikroinguruneak aldaketak pairatzen ditu orbaintzean zehar, hala nola, pH, mikroorganismoen presentzia, ROS eta glukosa mailak, presioa eta tenperatura. Parametro horiek guztiek eragina daukate sendaketa prozesuan, eta zauriaren egoerari buruzko informazioa eskaintzen dute. Adibidez, pH 7-9 bitartekoa bada, infekzio arriskua altua izango da. Hidrogel bahitzaileetan, besteetan egin ohi den bezala, sentsore malguak gehitu daitezke. Sentsoreen bidez, parametroak detektatu eta zauriaren sendaketa optimizatzeko baldintzak ezarri daitezke, bioteknologian aurrerapen garrantzitsu bat suposatuz (37).

Argi dago, estrategia honen erabilera onartzeko, oraindik ikerketa gehiago egin behar direla. Edonola ere, entsegu berriek estrategian hobekuntzak ekarriko lituzkete, hidrogel bahitzaileek hantura bitartekariak bahitzeko espezifikotasuna, besteak beste. Horrela, ez lituzkete bitartekari erregeneratiboak bahituko, eta hidrogel bahitzaileak klinikan erabiltzeko potentzialitatea handituko litzateke. Modu horretan, denbora askoan zehar bilatu den zauri kronikoen tratamendu eraginkor bat egongo litzateke.

Hidrogel bahitzaileak garatzea eta erabilera klinikoa onartzea aurrerapauso garrantzitsua da zauri kronikoen tratamendurako. Bide horretan, ikerkuntzan sakontzea eta aurrerakuntza teknologikoak baliatzea da egin beharrekoa. Izan ere, proposatutako terapia berritzaileak etorkizun hurbil batean zauri kronikoak pairatzen dituzten pertsonen osasuna eta bizi kalitatea hobetzea lortu dezakete, zauriek ekartzen dizkieten ondoezak eta ezintasunak alde batera utziz.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Kujath, P. eta Michelsen, A. (2008). Wounds—from physiology to wound dressing. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105 (13), 239. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0239>
2. de Moya, M. A., Phan, H. H., Montero, P., Stefanidis, D. eta Cahalane, M. J. *Non-healing wounds*. American College of Surgeons Division of Education. [https://www.facs.org/media/buthal55/nonhealing\\_wounds.pdf](https://www.facs.org/media/buthal55/nonhealing_wounds.pdf)
3. Byram healthcare, (2020ko abenduaren 1a). *Chronic Wound Breakdown: Most Common Types of Chronic Wounds*. Hemen eskuragai 2024ko otsailaren 23an: <https://www.byramhealthcare.com/blogs/the-most-common-types-of-chronic-wounds-and-risk-factors>
4. Lesa Lariccia, (2020ko uztailaren 17a). *6 reasons why your wound won't heal*. summa health. Hemen eskuragai 2024ko otsailaren 23an: <https://www.summahealth.org/flourish/entries/2020/07/6-reasons-why-your-wound-wont-heal>
5. Eriksson, E., Liu, P. Y., Schultz, G. S., Martins-Green, M. M., Tanaka, R., Weir, D., Gould, L. J., Armstrong, D. G., Gibbons, G. W. eta Wolcott, R. (2022). Chronic wounds: Treatment consensus. *Wound Repair and Regeneration*, 30 (2), 156-171. <https://doi.org/10.1111/wrr.12994>
6. Zhao, R., Liang, H., Clarke, E., Jackson, C. eta Xue, M. (2016). Inflammation in chronic wounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 17 (12), 2085. <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
7. *SolasCure raises €12M in Series B finance*. Eit Health. Hemen eskuragai 2024ko apirilaren 26an: <https://eithealth.eu/news-article/solascure-raises-12m-series-b-finance/>
8. Institute for Quality and Efficiency in Health Care, (2023ko abuztuaren 14ean). *Chronic wounds*. InformedHealth.org. Hemen eskuragai 2024ko otsailaren 17an: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65083/>
9. Hoang, T. P. N., Ghori, M. U., Ousey, K. eta Conway, B. (2022). Current and advanced therapies for chronic wound infection: An overview of chronic wounds, including their physiology, causes and management options. *Pharmaceutical Journal*, 309 (7963). <https://doi.org/10.1211/PJ.2022.1.148212>
10. Firlar, I., Altunbek, M., McCarthy, C., Ramalingam, M. eta Camci-Unal, G. (2022). Functional hydrogels for treatment of chronic wounds. *Gels*, 8 (2), 127. <https://doi.org/10.3390/gels8020127>
11. Cao, H., Duan, L., Zhang, Y., Cao, J. eta Zhang, K. (2021). Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6 (1), 426. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00830-x>

12. Monaghan, M. G., Borah, R., Thomsen, C. eta Browne, S. (2023). Thou shall not heal: Overcoming the non-healing behaviour of diabetic foot ulcers by engineering the inflammatory microenvironment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 115120. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115120>
13. Ghosal, K., Chakraborty, D., Roychowdhury, V., Ghosh, S. eta Dutta, S. (2022). Recent advancement of functional hydrogels toward diabetic wound management. *ACS Omega*, 7 (48), 43364-43380. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05538>
14. Vo, T. S., Vo, T. T. B. C., Tran, T. T. eta Pham, N. D. (2022). Enhancement of water absorption capacity and compressibility of hydrogel sponges prepared from gelatin/chitosan matrix with different polyols. *Progress in Natural Science: Materials International*, 32 (1), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2021.10.001>
15. Mohapatra, S., Mirza, M. A., Hilles, A. R., Zakir, F., Gomes, A. C., Ansari, M. J., Iqbal, Z. eta Mahmood, S. (2021). Biomedical application, patent repository, clinical trial and regulatory updates on hydrogel: An extensive review. *Gels*, 7 (4), 207. <https://doi.org/10.3390/gels7040207>
16. Huang, C., Dong, L., Zhao, B., Huang, S., Lu, Y., Zhang, X., Hu, X., Huang, Y., He, W. eta Xu, Y. (2023). Tunable Sulfated Alginate-based Hydrogel Platform with enhanced anti-inflammatory and antioxidant capacity for promoting burn wound repair. *Journal of Nanobiotechnology*, 21 (1), 387. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02144-2>
17. Fan, F., Saha, S. eta Hanjaya-Putra, D. (2021). Biomimetic hydrogels to promote wound healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9, 718377. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.718377>
18. Wang, W., Narain, R. eta Zeng, H. (2020). Hydrogels. *Polymer science and nanotechnology* (203-244. or.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816806-6.00010-8>
19. Laurano, R., Torchio, A., Ciardelli, G. eta Boffito, M. (2023). In Situ Forming Bioartificial Hydrogels with ROS Scavenging Capability Induced by Gallic Acid Release with Potential in Chronic Skin Wound Treatment. *Gels*, 9 (9), 731. <https://doi.org/10.3390/gels9090731>
20. Do, T. H. T., Pham, T. K. T., Ha, P. T., Nguyen, T. P., Dao, T. P. eta Tran, N. Q. (2023). Injectable thermogel incorporating reactive oxygen species scavenger and nitric oxide donor to accelerate the healing process of diabetic wounds. *International Journal of Pharmaceutics*, 648, 123576. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123576>
21. Zhu, Z., Ding, J., Qin, M., Wang, L., Jiang, D., Zhao, J., Wang, D. eta Jia, W. (2024). Enhanced·OH-Scavenging Activity of Cu-CeOx Nanozyme via Resurrecting Macrophage Nrf2 Transcriptional Activity Facilitates Diabetic Wound Healing. *Advanced Healthcare Materials*, 2303229. <https://doi.org/10.1002/adhm.202303229>

22. Meng, N., Zhou, C., Sun, Z., Chen, X., Xiong, S., Tao, M., Qin, Y., Hu, K., Ma, L. et al. Tian, D. (2024). Tailored gelatin methacryloyl-based hydrogel with near-infrared responsive delivery of Qia essential oils boosting reactive oxygen species scavenging, antimicrobial, and anti-inflammatory activities for diabetic wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 130386. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130386>
23. Zhou, Z., Deng, T., Tao, M., Lin, L., Sun, L., Song, X., Gao, D., Li, J., Wang, Z. et al. Wang, X. (2023). Snail-inspired AFG/GelMA hydrogel accelerates diabetic wound healing via inflammatory cytokines suppression and macrophage polarization. *Biomaterials*, 299, 122141. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122141>
24. Schirmer, L., Atallah, P., Freudenberg, U. et al. Werner, C. (2021). Chemokine-capturing wound contact layer rescues dermal healing. *Advanced Science*, 8 (18), 2100293. <https://doi.org/10.1002/advs.202100293>
25. Káčerová, S., Muchová, M., Doudová, H., Münster, L., Hanulíková, B., Valášková, K., Kašpárková, V., Kuřitka, I., Humpolíček, P. et al. Víchová, Z. (2024). Chitosan/dialdehyde cellulose hydrogels with covalently anchored polypyrrole: Novel conductive, antibacterial, antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory materials. *Carbohydrate Polymers*, 327, 121640. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121640>
26. Bai, Q., Hu, F., Gou, S., Gao, Q., Wang, S., Zhang, W., Zhang, Y. et al. Lu, T. (2024). Curcumin-loaded chitosan-based hydrogels accelerating *S. aureus*-infected wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 259, 129111. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.129111>
27. Meng, W., Lin, Z., Cheng, X., Gou, S., Wang, R., Bu, P., Li, Y., Mi, B., Yu, Y. et al. Feng, Q. (2024). Thiourea-Cation Chelation Based Hydrogel and its Application as Antibacterial Dressing for the Repair of Diabetic Wound. *Advanced Functional Materials*, 2314202. <https://doi.org/10.1002/adfm.202314202>
28. Yang, X., Guo, D., Ji, X., Shi, C. et al. Luo, J. (2023). Engineering Nanotrap Hydrogel for Immune Modulation in Wound Healing. *Macromolecular Rapid Communications*, 44 (23), 2300322. <https://doi.org/10.1002/marc.202300322>
29. Verdú-Soriano, J., Casado-Díaz, A., de Cristino-Espinar, M., Luna-Morales, S., Dios-Guerra, C., Moreno-Moreno, P., Dorado, G., Quesada-Gómez, J. M., Rodríguez-Mañas, L. et al. Lázaro-Martínez, J. L. (2023). Hard-to-Heal Wound Healing: Superiority of Hydrogel EHO-85 (Containing *Olea europaea* Leaf Extract) vs. a Standard Hydrogel. A Randomized Controlled Trial. *Gels*, 9 (12), 962. <https://doi.org/10.3390/gels9120962>
30. Verdú-Soriano, J., de Cristino-Espinar, M., Luna-Morales, S., Dios-Guerra, C., Casado-Díaz, A., Quesada-Gómez, J. M., Dorado, G., Berenguer-Pérez, M., Vílchez, S. et al. Esquena, J. (2023). EHO-85, Novel Amorphous Antioxidant Hydrogel, Containing *Olea europaea* Leaf Extract—Rheological Properties, and Superiority over a Standard Hydrogel in

- Accelerating Early Wound Healing: A Randomized Controlled Trial. *Pharmaceutics*, 15 (7), 1925. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071925>
31. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios (BOE núm 268, de 06/11/2009, p. 92708 a 92778).
32. Gaspar, M. eta Márquez, J. F. *Productos sanitarios: Concepto, características y clasificación*. SEFH. <https://formasefh.sefh.es/tecnifarmh/curso-productos-sanitarios/curso-productos-sanitarios.pdf>
33. González Marín, S. eta Ruano Delgado, D. (2022). *Un nuevo horizonte para la regulación jurídica de los productos sanitarios: Implementando el Reglamento (UE) 2017/745*. Universidad de Zaragoza. <https://zaguan.unizar.es/record/117771/files/TAZ-TFG-2022-2310.pdf>
34. CIMA, *Instrucciones de la AEMPS para la realización de investigaciones clínicas con productos sanitarios en España | AEMPS*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Hemen eskuragai 2024ko apirilaren 4an: <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/investigacionclinica-productossanitarios/instrucciones-de-la-aemps-para-la-realizacion-de-investigaciones-clinicas-con-productos-sanitarios-en-espana/>
35. Brito, L. E. P. eta García, R. (2017). Inmunopatogenia de la psoriasis. Nuevos avances. *Revista Digital De Postgrado*, 6 (2).
36. Torres, A. M. (2020). *Comparación del coste-efectividad del ingreso por complicaciones de heridas en la hospitalización convencional vs la hospitalización a domicilio* Universidad de Cantabria. <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/20405/TORRES%20CO RTS%2C%20ANA%20MARIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
37. Xiang, T., Guo, Q., Jia, L., Yin, T., Huang, W., Zhang, X. eta Zhou, S. (2024). Multifunctional hydrogels for the healing of diabetic wounds. *Advanced Healthcare Materials*, 13 (1), 2301885. <https://doi.org/10.1002/adhm.202301885>