

Superiority of EHO-85, a novel amorphous antioxidant hydrogel, containing an extract of *Olea europaea* leaves, over a standard hydrogel in accelerating early wound healing. A randomized controlled trial.

SUPPORTING INFORMATION

List of figures and tables

- Figure S1. Flow curves, showing the viscosity as a function of shear rate (two replicates), for the five hydrogel samples (EHO-85, Intrasite, Nu-gel, VariHesive and Purilon)
- Figure S2. Visual aspect of the different gel samples (EHO-85, Purilon, VariHesive, Intrasite and Nu-gel)
- Figure S3. Strain sweep of gel samples, showing the storage (elastic) modulus G' and the loss (viscous) modulus G'' as a function of the strain.
- Figure S4. Frequency sweep of gel samples, showing the storage (elastic) G' and the loss (viscous) modulus G'' as a function of frequency.
- Table S1. Baseline characteristics of patients.
- Table S2. Description of Ulcers and Prior Treatments.
- Table S3. List of collaborating nurses (sub-investigators) by centers

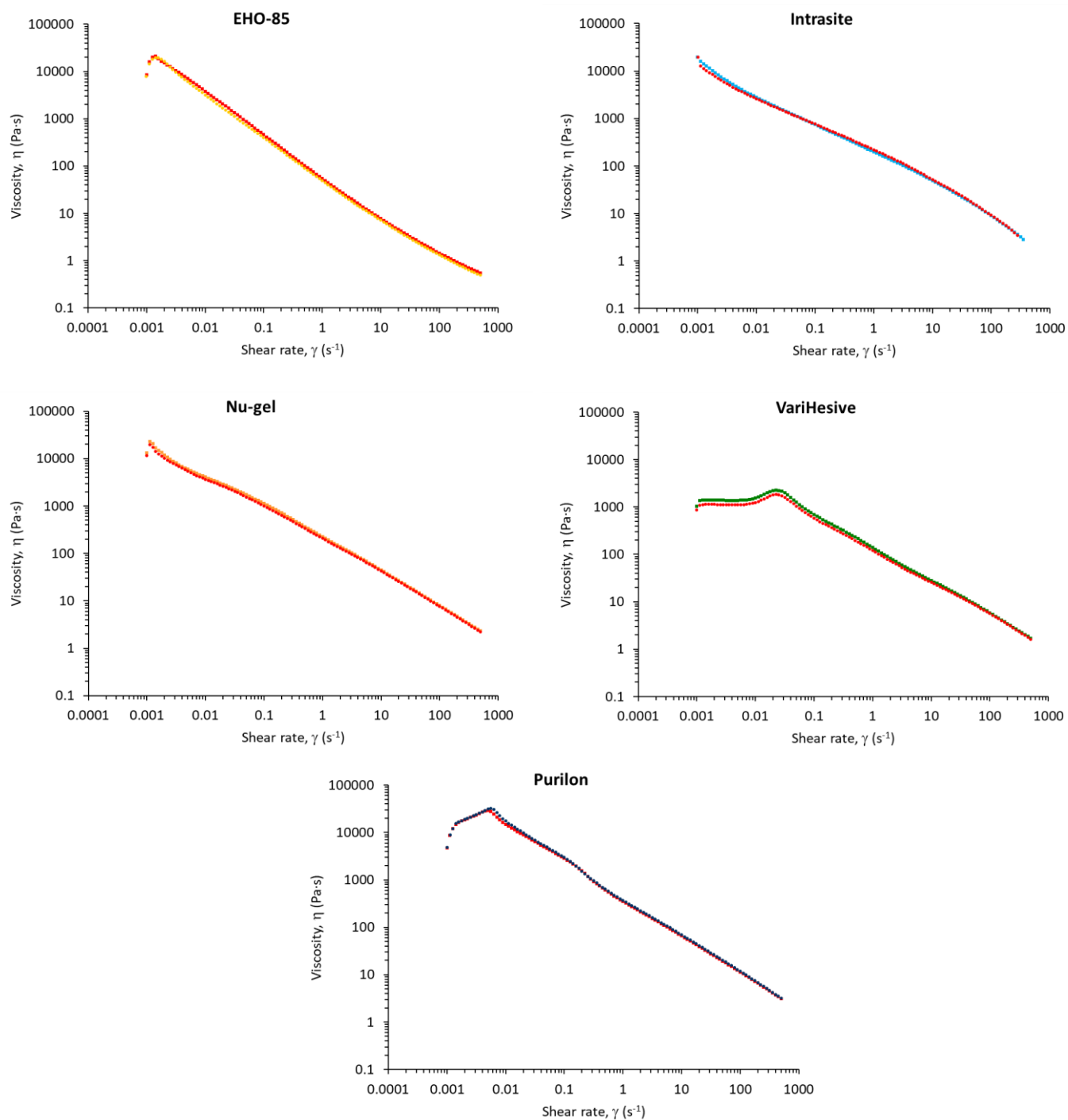


Figure S1. Flow curves, showing the viscosity as a function of shear rate (two replicates), for the five hydrogel samples (EHO-85, Intrasilite, Nu-gel, VariHesive and Purilon). The results of the two replicates are shown. The differences between replicates is small and the two curves overlap each other, confirming the reproducibility of these rheological determinations.



Figure. S2. Visual aspect of the different gel samples (EHO-85, Purilon, VariHesive, Intrasite and Nu-gel). The EHO-85 formulation was denoted as “UlkoX”. Samples were gently placed on a horizontal surface, allowed to rest for a few seconds and photographed from a vertical perspective. Then, the shear rate can be considered to be approximately zero. Intrasite and Nu-gel were quite stiff gels, while VariHesive appeared as the most fluid product. EHO-85 and Purilon seemed to have intermediate fluidity.

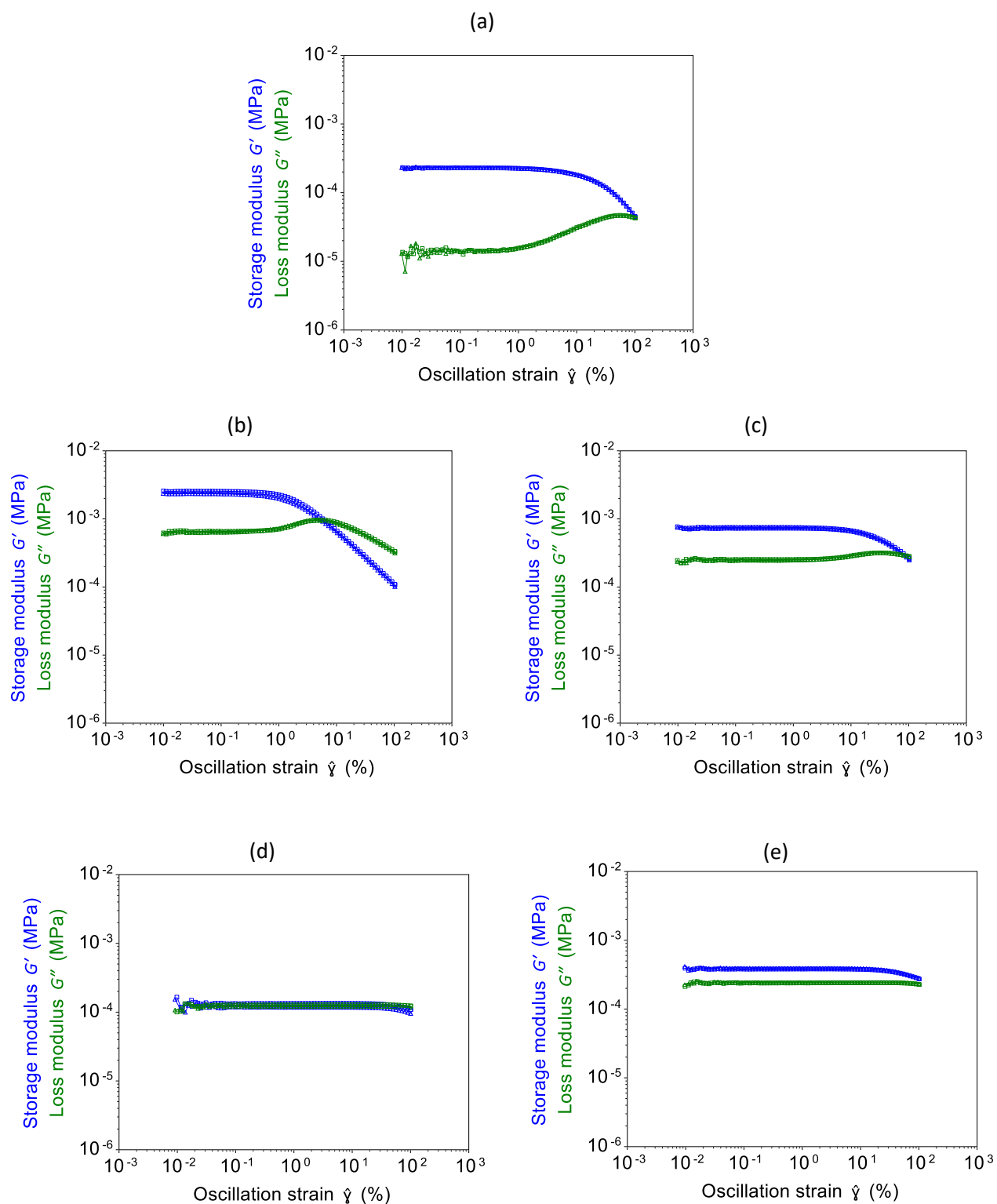


Figure S3. Strain sweep of gel samples. Plots show storage (elastic) modulus G' and loss (viscous) modulus G'' , as a function of strain. (a) EHO-85, (b) Intracite, (c) Nu-gel, (d) VariHesive and (e) Purilon.

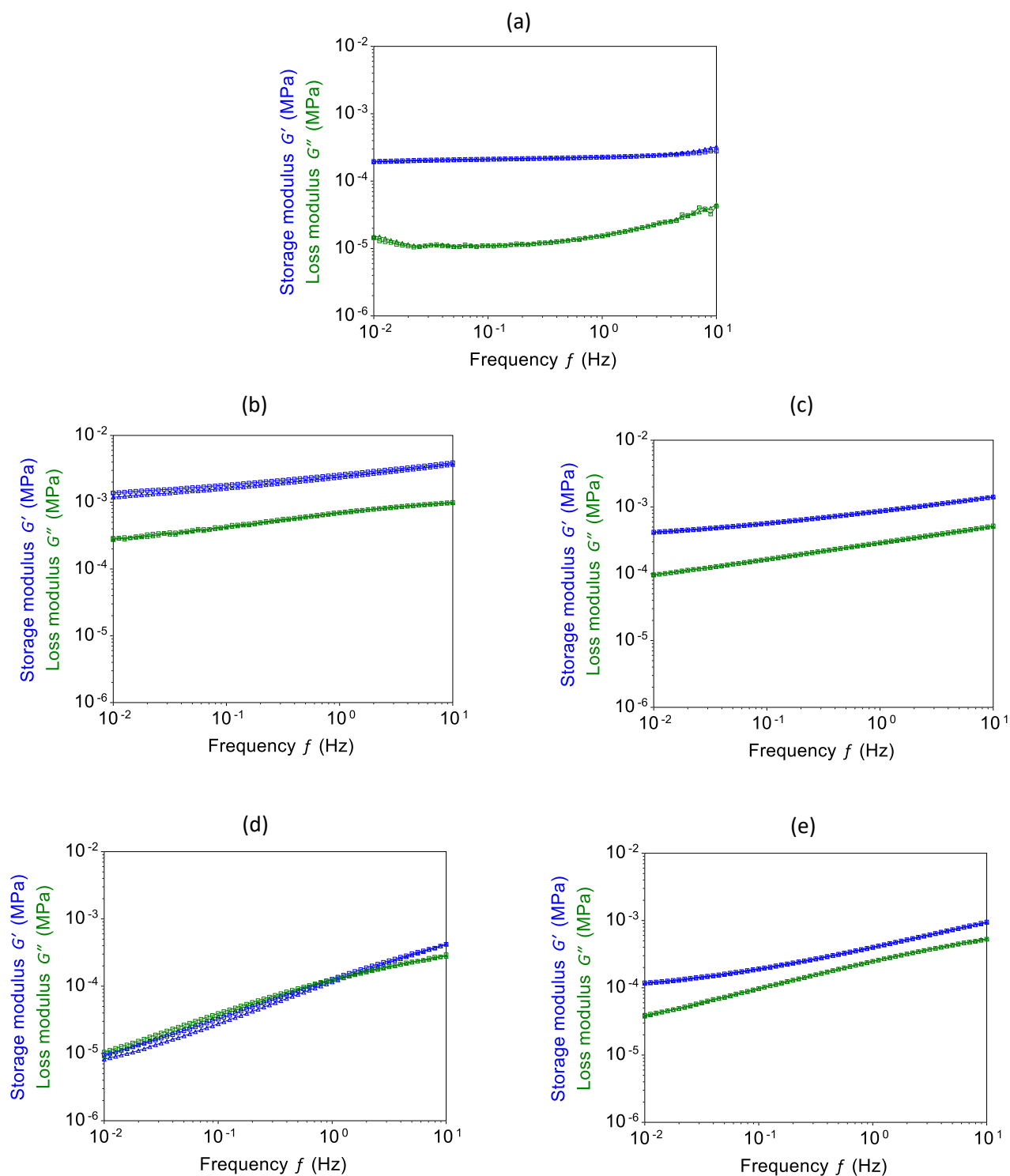


Figure S4. Frequency sweep of gel samples. Graphs show storage (elastic) G' and loss (viscous) modulus G'' , as a function of frequency. (a) EHO-85, (b) Intrasilite, (c) Nu-gel, (d) VariHesive and (e) Purilon

Table S1. Baseline characteristics of patients. According to the planning of clinical investigation, only one ulcer per patient was treated. Only patients able to complete the questionnaire are shown.

Characteristic	EHO-85 (<i>n</i> = 103) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	VariHesive (<i>n</i> = 92) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Sex, women	70 (68.0%)	59 (64.1%)	0.68
Age, years	78.0 \pm 13.1	79.5 \pm 14.8	0.18
BMI, kg/m ²	27.4 \pm 6.0	28.8 \pm 8.1	0.36
Ankle/brachial index (ABI), VLU only	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2	0.98
Diabetes mellitus	41 (39.8%)	30 (32.6%)	0.37
Current smoker	7 (6.8%)	5 (5.4%)	0.31
Alcohol intake	9 (8.7%)	7 (7.6%)	0.98
Place of patient care			0.74
Health center	22 (21.4%)	24 (26.1%)	
Own home	52 (50.5%)	44 (47.8%)	
Nursing center	29 (28.1%)	24 (26.1%)	
Autonomy level			0.18

Characteristic	EHO-85 (<i>n</i> = 103) Mean ±SD or <i>n</i> (%)	VariHesive (<i>n</i> = 92) Mean ±SD or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Can walk easily	22 (21.4%)	24 (26.1%)	
Some difficulty to walk	45 (43.7%)	47 (51.1%)	
Unable to walk, bedridden	36 (34.9%)	21 (22.8%)	
Blood test			
Serum albumin (3.40 to 5.0 g/dl)	3.7 ±0.5	3.5 ±0.5	0.13
Creatinine clearance (80 to 120 ml/min)	105.1 ±46.8	107.3 ±57.1	0.93

Table S2. Description of ulcers and prior treatments.

Characteristic	EHO-85 (<i>n</i> = 103) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	VariHesive (<i>n</i> = 92) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Etiology			0.81
Venous	36 (34.9%)	36 (39.1%)	
Pressure	62 (60.2%)	51 (55.4%)	
<i>EPUAP II</i>	42 (67.7%)	33 (64.7%)	
<i>EPUAP III</i>	20 (32.3%)	18 (35.3%)	
Diabetic foot	5 (4.9%)	5 (5.4%)	
<i>Wagner I</i>	2 (40.0%)	3 (60.0%)	
<i>Wagner II</i>	3 (60.0%)	2 (40.0%)	
Total number of ulcers per patient ^a			0.65
1	68 (66.0%)	55 (59.8%)	
2	19 (18.5%)	19 (20.6%)	
≥ 3	16 (15.5%)	18 (19.6%)	
Evolution time, months	7.1 \pm 8.5	8.2 \pm 9.4	0.56
Duration, >6 months	35 (34.0%)	34 (37.0%)	0.78
Wound area, cm²	5.4 \pm 9.0	3.4 \pm 4.2	0.45
Wound area, >10 cm²	28 (27.2%)	25 (27.2%)	1.00
Granulation tissue, over total ulcer (%)	71.0 \pm 40.4	79.9 (35.6)	0.14

Characteristic	EHO-85 (<i>n</i> = 103) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	VariHesive (<i>n</i> = 92) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Exudate			0.82
None	14 (13.6%)	9 (9.8%)	
Low	47 (45.6%)	45 (48.9%)	
Intermediate	36 (35.0%)	34 (37.0%)	
High	6 (5.8%)	4 (4.3%)	
Recurrent ulcer	35 (34.0%)	31 (33.7%)	1.00
Previous hospitalizations due to treated ulcer	9 (8.7%)	3 (3.3%)	0.20
Ulcer pain			0.77
No pain nor discomfort	16 (28.6%)	14 (28.6%)	
Slight pain or discomfort	17 (30.4%)	19 (38.8%)	
Moderate pain or discomfort	19 (33.9%)	15 (30.6%)	
Intense pain or discomfort	4 (7.1%)	1 (2.0%)	
Extreme pain or discomfort	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Cures during previous month			0.75
Cure in dry environment	16 (15.5%)	16 (17.4%)	
Cure in moist environment	82 (79.6%)	74 (80.4%)	
Both	2 (1.9%)	0 (0.0%)	

Characteristic	EHO-85 (<i>n</i> = 103) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	VariHesive (<i>n</i> = 92) Mean \pm SD or <i>n</i> (%)	<i>p</i>
Unknown	3 (2.9%)	2 (2.2%)	
Debridement in last month	45 (43.7%)	39 (42.4%)	0.97
Sharp/surgical debridement, 24 to 72 h before visit 1	9 (8.7%)	16 (17.4%)	0.11

Table S3. List of collaborating nurses (sub-investigators) by centers

Clinical Trial Centers and Principal Investigator	Nurse researchers	Health-center and nursing-centers
Centro Salud Aeropuerto Concepción Mansilla Pedregosa (PI)	Alberto Garrido Arroyo	Centro Salud Aeropuerto
	Mercedes Garrido Aranda	Centro Salud Aeropuerto
	María José Ibáñez Fernández	Centro Salud Aeropuerto
	María José Millán Ayala	Centro Salud Aeropuerto
	Pilar Lucena Díaz	Centro Salud Aeropuerto
	Dolores Lozano Mesas	Centro Salud Aeropuerto
	Rosa M ^a Coronado Molina	Centro Salud Aeropuerto
	Rosa M ^a Martínez Guillén	Centro Salud Aeropuerto
	Aileen M ^a Serrano Ramón	Centro Salud Aeropuerto
	Gema M ^a Delis Carrión	Centro Salud Aeropuerto
	Aurora Alameda López	Centro Salud Aeropuerto
Centro Salud Castilla del Pino Raquel M ^a López López (PI)	Amelia Sanjuan Espiñeira	Centro Salud Castilla del Pino
	Eulalia Navarro Juan	Centro Salud Castilla del Pino
	Fernanda Casado Salinas	Centro Salud Castilla del Pino
	María Angeles Reinoso Araque	Centro Salud Castilla del Pino
	Alejandro Contreras Beato	Centro Salud Castilla del Pino
	Francisco Viana Miranda	Centro Salud Castilla del Pino
	Exiquio Murillo Sánchez	Centro Salud Castilla del Pino
	Isabel María Luque Huertas	Centro Salud Castilla del Pino
	Mónica Merlo Viso	Centro Salud Castilla del Pino
	Pedro Andrés Galey Chica	Consultorio La Marina - Figueroa
	Francisco José Vidal Maestre	Residencia Vitalia - San Rafael
	Natalia Acosta Ceballos	Residencia Vitalia - San Rafael
	Marta Izquierdo Prados	Residencia Vitalia - San Rafael
	María Reyes Bravo	Residencia Vitalia - San Rafael
	Carmen Burg Gómez de Mercado	Residencia FEPAMIC
	María Inmaculada González Muñoz	Residencia FEPAMIC
	Ana María Pérez de la Lastra Zamorano	Residencia FEPAMIC
	Tamara Albañil Frías	Residencia FEPAMIC
	Ana María Crespo Clavellina	Residencia FEPAMIC
	Dr. Jose María Jiménez Páez	Residencia Figueroa
	María Dolores Salamanca Bautista	Residencia Figueroa
Centro Salud Centro de Córdoba Juan Antonio Rodríguez Salamanca (PI)	Lourdes García Vázquez	Centro Salud Centro de Córdoba
	Gema Ordóñez Romero	Centro Salud Centro de Córdoba
	Juana Valle Campos	Centro Salud Centro de Córdoba
	Gloria Martínez Galera	Centro Salud Centro de Córdoba
	Inmaculada Ruiz Prieto	Centro Salud Centro de Córdoba
	Cristina Gil Muñoz	Centro Salud Centro de Córdoba
	Inmaculada García Gómez	Centro Salud Centro de Córdoba
	Estefanía Montiel García	Centro Salud Centro de Córdoba
	Inmaculada López Barranco	Centro Salud Centro de Córdoba
	Cristina Varo Cadenas	Residencia Virgen de los Dolores
Centro Salud Fuensanta Antonia Dominguez Ramírez (PI)	Amalia Pastrana Sánchez Crespo	Centro Salud Fuensanta
	María Jose Muñoz Urbano	Centro Salud Fuensanta
	Inmaculada Algar Algar	Centro Salud Fuensanta
	María Elena Fernández Díaz	Centro Salud Fuensanta
	Nieves Díaz Sedano	Centro Salud Fuensanta
	Jose Fernando Cejas Delgado	Centro Salud Fuensanta
	Elena Ponferrada León	Centro Salud Fuensanta
	María Jesus Jiménez Canales	Centro Salud Fuensanta
	Carmen Sánchez Pérez	Consultorio Los Angeles (Alcolea)
	Jesús Vicente Murcia Martínez	Residencia El Yate (Alcolea)
Centro Salud Guadalquivir Feliciano Santos Blanco (PI)	María del Carmen Heredia Lozano	Centro Salud Guadalquivir
	Carmen Miras García	Centro Salud Guadalquivir
	Yolanda Sánchez Palomo	Centro Salud Guadalquivir
	Gloria Navarro Luque	Centro Salud Guadalquivir
	Carmen Márquez Córdoba	Centro Salud Guadalquivir
	Rosa María Troyano Pérez	Centro Salud Guadalquivir

Clinical Trial Centers and Principal Investigator	Nurse researchers	Health-center and nursing-centers
Centro Salud Huerta de la Reina	Jose Juan Garés Laguna	Centro Salud Huerta de la Reina
Francisca Cuevas Pareja (PI)	Adoración Muñoz Alonso	Centro Salud Huerta de la Reina
	Fernanda Moreno Vargas	Centro Salud Huerta de la Reina
	Ana Belén Castellano Cano	Centro Salud Huerta de la Reina
	María Antonia Salcines Muñoz	Centro Salud Huerta de la Reina
	Francisco Escribano Villanueva	Centro Salud Huerta de la Reina
	Francisca Tocado Narganes	Centro Salud Huerta de la Reina
Centro Salud Levante Sur	<i>Juana Pérez Valero</i>	Centro Salud Levante Sur
<i>María Muro Guerrero (PI)</i>	<i>Teresa Rubio Berlanga</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Margarita Madrid Querol</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Eva Maria Luque Marin</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Francisco Manuel Jurado Rojo</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Rafaela Simoni Pedrera</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Matilde Membrillo Fuentes</i>	Centro Salud Levante Sur
	<i>Antonio García Ocaña</i>	Centro Salud Levante Sur
	Francisco López Torres	Centro Salud Levante Sur
	<i>Montserrat Encuentra Lerma</i>	Centro Salud Levante Sur
	Lidia Gutiérrez Sánchez	Centro Salud Levante Sur
	Aurora Servanda Martínez Pérez	Centro Salud Levante Sur
	Brígida Jurado Galván	Centro Salud Levante Sur
Centro Salud Levante Norte	Carmen Canales Salguero	Centro Salud Levante-Norte
Antonia Carmona Priego (PI)	Manuel Toledano Estepa	Centro Salud Levante-Norte
	Carmen María Fuentes Madrid	Centro Salud Levante-Norte
	Antonio Emilio Martínez Más	Centro Salud Levante-Norte
	Pilar Ortiz Morales	Centro Salud Levante-Norte
	María Dolores Rubio González	Centro Salud Levante-Norte
	Sacramento Rosel Castro	Centro Salud Levante-Norte
	Carmen María Rodríguez Garriguet	Centro Salud Levante-Norte
	Carmen Albalá	Centro Salud Levante-Norte
	Belén Jiménez Holgado	Centro Salud Levante-Norte
Centro Salud Lucano	M ^a Angeles Rodríguez Castillo	Centro Salud Lucano
Antonio González Delgado (PI)	Antonia Becerra Fernandez	Centro Salud Lucano
	Jose Manuel Fernández Granados	Centro Salud Lucano
	Manuela Hidalgo Morillo	Centro Salud Lucano
	Antonio Jesús Cecilla Moral	Residencia Santísima Trinidad
	Matilde Cano Merlo	Residencia Santísima Trinidad
Centro Salud Occidente	Manuela Urbano Priego	Centro Salud Occidente
Caridad Dios Guerra (C)	María Dolores López Espejo	Centro Salud Occidente
	Rosalía Serrano Berni	Centro Salud Occidente
	María Azahara García Bono	Centro Salud Occidente
	Carmen Fernández Gutierrez	Consultorio El Higerón
	María Salud Nieto González	Consultorio El Higerón
	Rosario Dios Guerra	Consultorio Villarrubia
Centro Salud Poniente	Magdalena García Carrasco	Centro Salud Poniente
M ^a Dolores Marín Alfaro (PI)	Manuel Moreno Rodríguez	Centro Salud Poniente
	Inmaculada Guzmán Castilla	Centro Salud Poniente
	Araceli Alcaide Guirao	Centro Salud Poniente
	Teresa Martinez de la Torre	Centro Salud Poniente
	Luis Heredia Borrego	Centro Salud Poniente
	Rosell de la Oliva Ramírez	Centro Salud Poniente
	Sergio Garrido Bollo	Centro Salud Poniente
	Jorge Rafael Padilla Maestre	Centro Salud Poniente
	Palmira I. Gallego Huertas	Centro Salud Poniente
Centro Salud Santa Rosa	Angela María González García	Centro Salud Santa Rosa
Santiago Cruz Velarde (PI)	Federico Urbano Ramirez	Centro Salud Santa Rosa
	Milagrosa Aguilar Villalba	Centro Salud Santa Rosa
	M ^a Carmen Luna Poyato	Centro Salud Santa Rosa
	Sonia Calero Juárez	Centro Salud Santa Rosa
	Cristina López Olivares	Residencia ORPEA Centro
	Ana Pozo Olivares	Residencia ORPEA Centro
	Juan Jose García Zamudio	Residencia ORPEA Centro
	Teresa Ruiz López	Residencia ORPEA Sierra
	M ^a Encarnación Pulido Sanchez	Consultorio Bda. El Naranjo
	Pilar Conde Moya	Consultorio Bda. El Naranjo

Clinical Trial Centers and Principal Investigator	Nurse researchers	Health-center and nursing-centers
Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria) José Tomás Linares García (PI)	Rosalía Espino Navarro	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
	Ezequiel Jiménez Priego	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
	Jose Antonio Santaella Alcaide	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
	Inés Calvo Cabrera	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
	Raquel López Valero	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
	Ana Morgado Ramírez	Centro Salud Sector Sur (Santa Victoria)
Centro Salud Bujalance Esteban Luis García Lara (PI)	Antonia Mohedo Caballero	Centro Salud Bujalance
	Catalina Gómez Diaz	Centro Salud Bujalance
	José Ramón Serrano González	Centro Salud Bujalance
	Antonio Luna Mantas	Consultorio Cañete de las Torres
	Juan Antonio Quiros Blázquez	Consultorio El Carpio
	Carmen López Jimenez	Consultorio Villafranca de Córdoba
Centro Salud Montoro Beatriz Alcalá Aguilera (PI)	Inmaculada Vega-Leal Bellido	Centro Salud Montoro
	María José Luna Romero	Centro Salud Montoro
	Araceli Carretero Gómez	Centro Salud Montoro
	Amelia Camacho Buenosvinos	Centro Salud Montoro
	Virgina González Pérez	Centro Salud Montoro
	María del Mar Maya Cabrera	Residencia Jesús Nazareno
	María Dolores Baeza Cerro	Residencia Jesús Nazareno
	Isabel Sánchez Gálvez	Residencia Jesús Nazareno
	Pilar Mayorga Hortelano	Residencia Jesús Nazareno
	Joaquín Ruz Ramírez	Consultorio Adamuz
	María del Pilar Jurado Rueda	Consultorio Pedro Abad
	Mª Ángeles Delgado Uceda	Consultorio Villa del Río
	Cristina Gracia Rivera	Consultorio Villa del Río
	Dolores Ramirez Carmona	Consultorio Villa del Río
Centro Salud Fuente Palmera Marcial Caballero Arroyo (PI)	Jesús Poyato Velasco	Centro Salud Fuente Palmera
	Maria del Valle Pavón Santacruz	Centro Salud Fuente Palmera
Centro Salud La Carlota Aranzazu Sempere Gracia (PI)	Antonia Cuesta Plata	Centro Salud La Carlota
	Enrique de la Cueva Montesinos	Centro Salud La Carlota
	Rafael Campos López	Centro Salud La Carlota
	Asunción Parias Salas	Consultorio La Victoria
Centro Salud Palma del Río Dolores Lopera Marín (PI)	Margarita Aguilar Berastegui	Centro Salud Palma del Río
	MªAngeles Jimenez Sanchez	Centro Salud Palma del Río
	Rafael Molero De la Mata	Centro Salud Palma del Río
	Carlos Enrique Cabello Jaime	Centro Salud Palma del Río
	Eulalia Prieto Vilela	Centro Salud Palma del Río
	Alonso Guerra Milla	Centro Salud Palma del Río
Centro Salud Posadas Antonia Quero Vilchez (PI)	Ana María Molina Moreno	Centro Salud Posadas
	Begoña González Vallin	Centro Salud Posadas
	Eva Dorado Espinosa	Centro Salud Posadas
	Victoria Migallón Sanchez	Centro Salud Posadas
	Francisco Sánchez Guerrero	Centro Salud Posadas
	Elena Gómez Moreno	Centro Salud Posadas
	Raquel Bravo Martínez	Consultorio Hornachuelos
	Isabel Luque Cantarero	Residencia San Bernardo
Centro Salud Montilla María Dolores de la Cruz Hidalgo (PI)	Mónica López Muriel	Consultorio Los Mochos
	Eva María Romero Bonilla	Centro Salud Montilla
	Juan Manuel Vilas Casado	Centro Salud Montilla
	María Dolores Vilchez Gallegos	Centro Salud Montilla
	María Luisa Clavero Berral	Centro Salud Montilla
	Antonio Rodríguez Estepa	Centro Salud Montilla
	Gonzalo Garramioza Robles	Centro Salud Montilla
	Josefa Márquez Martínez	Centro Salud Montilla
	Rosa María Salido Bellido	Centro Salud Montilla
	Teresa Luque Llamas	Centro Salud Montilla
	Isabel Mengual García	Centro Salud Montilla
	Manuel Luque-Romero Sánchez	Centro Salud Montilla
	Encarnación Luque Reyes	Centro Salud Montilla
	María Felisa Luque Martínez	Centro Salud Montilla
	Ana Isabel Calero García	Centro Salud Montilla

Clinical Trial Centers and Principal Investigator	Nurse researchers	Health-center and nursing-centers
Centro Salud Montilla (cont.)	María José Pérez Pérez	Centro Salud Montilla
María Dolores de la Cruz Hidalgo (PI)	Marcos Bellido Sánchez	Residencia San Juan de Dios
	Verónica Galán Marín	Residencia San Juan de Dios
	Carmen María Comino Montilla	Residencia San Juan de Dios
Centro Salud Lucena I y II	Nicolasa García Gallardo	Centro Salud Lucena
Antonio José Rivas Ogalla (PI)	María Isabel Luna Corredera	Centro Salud Lucena
	Inmaculada Cañete Muñoz	Centro Salud Lucena
	María Luisa González Delgado	Centro Salud Lucena
	Inmaculada Jiménez Corredera	Centro Salud Lucena
	Juan B. Guerrero Muñoz	Centro Salud Lucena
	Antonio Martos Cárdenas	Centro Salud Lucena
Centro Salud Cabra Matilde Romero López (PI)	Purificación María Servian Rodríguez	Centro Salud Cabra
	Leonardo Llado Salas	Centro Salud Cabra
	Gertrudis Roldán Molina	Centro Salud Cabra
	María Pilar Esteo Domínguez	Centro Salud Cabra
	María del Rosario Altés Comino	Centro Salud Cabra
	María Teresa Aguilar del Río	Centro Salud Cabra
	José Manuel Chacón Jiménez	Centro Salud Cabra
	María Ruz Ruiz	Centro Salud Cabra
	María del Mar Moreno Ruiz	Centro Salud Cabra
	Juan Rabadán López	Centro Salud Cabra
	Ana Ortiz Roldán	Residencia PROMI
	Mª Sierra Pérez Gallego	Residencia PROMI
	María José Cubero Muñoz	Consultorio Doña Mencía
	Angeles Lopera Parraga	Consultorio Nueva Carteya
	Alba María Pérez-Vico Contreras	Consultorio Nueva Carteya
Centro Salud Fernan Nuñez	Miguel García Jiménez	Centro Salud Fernan Nuñez
Isabel Alcaide Aguilar (PI)	Ana Arjona Martín	Centro Salud Fernan Nuñez
	María Angeles Carmona López	Centro Salud Fernan Nuñez
	María Jesús Pérez Cobos	Centro Salud Fernan Nuñez

XXXXXXXXXXXXXXXXXX