

MODELADO CONSTITUTIVO MULTIESCALA PARA MATERIALES NANOFIBROSOS EN AUSENCIA DE MATRIZ SOPORTE

Daniel Caballero^{a,b}, Florencia Montini-Ballarín^{a,b} y Santiago Urquiza^a

^a*Grupo de Ingeniería Asistida por Computador, Departamento de Mecánica, Facultad de Ingeniería, UNMdP*

^b*Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Conicet*

Palabras clave: Modelo constitutivo, multiescala, nanofibras, electrospinning.

Resumen. El modelado del comportamiento mecánico de las matrices porosas surge como un instrumento importante en el desarrollo de injertos sintéticos con vistas al diseño de las características biomiméticas y a la predicción del comportamiento *in vivo*. Se pretende así, ahorrar ensayos experimentales en laboratorio y predecir cómo las distintas variables afectan al desempeño final de la matriz. En este sentido los modelos constitutivos estructurados y multiescala presentan una ventaja frente a los fenomenológicos, ya que permiten relacionar propiedades microscópicas del material con parámetros macroscópicos, y así obtener configuraciones óptimas para conseguir la respuesta mecánica buscada. En los últimos años, la técnica de electrospinning ha surgido como una alternativa viable para obtener matrices porosas compuestas por fibras nanométricas con características similares a la matriz extracelular. Siendo el desfase de propiedades mecánicas entre el tejido natural y el tejido sintético una de las principales causas de falla de estas matrices, este trabajo presenta el modelado constitutivo multiescala orientado a predecir y optimizar el comportamiento en servicio de materiales nanofibrosos para obtener una respuesta adecuadamente biomimética. Se proponen ecuaciones que reproducen la respuesta mecánica de matrices nanofibrosas con orientación al azar obtenidas por la técnica de electrospinning. El análisis presentado toma en cuenta parámetros tales como las características del material base, la orientación de las nanofibras, el reclutamiento de fibras, los posibles anclajes, factores determinantes en la respuesta no lineal observada experimentalmente. Las ecuaciones resultantes son validadas comparando los resultados de simulaciones con ensayos experimentales de tracción uniaxial mediante el empleo de técnicas de optimización computacional implementadas en el sistema GNU Octave. Mediante este trabajo se pretende contribuir al diseño de materiales biomiméticos mediante la integración de técnicas computacionales con ensayos experimentales.

1 INTRODUCCIÓN

La técnica de electrospinning permite la obtención de estructuras porosas compuestas por nanofibras con alta relación área-volumen. Estos materiales presentan una morfología biomimética con características similares a la matriz extracelular, convirtiéndolos en grandes candidatos para aplicaciones de ingeniería de tejidos (Agarwal et al, 2008). Dadas las solicitaciones mecánicas a las cuales están sometidos los tejidos biológicos a diario, resulta necesario estudiar el desempeño mecánico de los materiales nanofibrosos obtenidos por electrospinning (Kumar and Rawal, 2017). Varios grupos estudiaron la respuesta mecánica de los materiales nanofibrosos bajo diferentes solicitaciones y se observó un comportamiento característico. Las matrices presentan propiedades mecánicas inferiores a filmes obtenidos con el mismo material (Caracciolo et al, 2011), sin embargo las propiedades de una nanofibra son equivalentes o superiores, dependiendo del diámetro y la orientación de las mismas (Arinstein et al, 2007). La razón de este comportamiento yace en su microestructura, y el hecho que no todas las fibras están sometidas a tensión al mismo tiempo, en especial en materiales con fibras al azar. Lo que ocurre es un reclutamiento de las nanofibras a medida que la tensión aumenta, de hecho se han reportado estudios donde se observa cómo las fibras se orientan en la dirección de la solicitación aplicada (Johnson et al, 2007). Por otro lado, se ha observado una fuerte influencia de la morfología cristalina de las nanofibras en las propiedades mecánicas de una nanofibra (Lim et al, 2008; Wong et al, 2008) observándose un aumento abrupto de su módulo elástico en comparación con sistemas no-nanofibrosos para un diámetro de nanofibra determinado (Arinstein et al, 2007; Baji et al, 2010). El valor de diámetro en el cual se observa este salto en las propiedades depende de cada material.

El modelado mecánico de estos materiales nanofibrosos resulta práctico a la hora de optimizar la respuesta biomimética del tejido que se desea reemplazar. Se pretende así, ahorrar ensayos experimentales en laboratorio y predecir cómo las distintas variables afectan al desempeño final de la matriz (Hu, 2015; Mohammadzadehmoghadam et al, 2016). Con este objetivo, se han tomado distintas estrategias para el modelado de materiales nanofibrosos, modelos constitutivos fenomenológicos o estructurados/multiescala. Los modelos fenomenológicos se basan en la forma de la respuesta obtenida, donde los parámetros para copiar este comportamiento no están necesariamente relacionados con la microestructura o el material fuente de las estructuras nanofibrosas (Delfino et al, 1997; Fung, 1993). Los modelos estructurados o multiescala permiten relacionar propiedades microscópicas del material con parámetros macroscópicos, y así obtener configuraciones óptimas para conseguir la respuesta mecánica buscada (Argento et al, 2012; Courtney et al, 2006; De Vita et al, 2006). Si bien los modelos fenomenológicos ajustan bien la respuesta de este tipo de materiales, es difícil relacionar los parámetros obtenidos con la microestructura de los mismos así como con las propiedades de una nanofibra. Esto último restringe la posibilidad de variar la microestructura (diámetro medio y orientación de las nanofibras) o el material utilizado para optimizar la respuesta mecánica hacia una más biomimética. Los modelos estructurados o multiescala comúnmente utilizados para materiales nanofibrosos, nacen para estudiar la respuesta de tejidos biológicos, donde no solo se modela un material fibroso sino que hay presencia de una matriz isotrópica base (Argento et al, 2012; Hu, 2015; Nerurkar et al, 2007). En efecto, la mayoría de los modelos constitutivos planteados para ajustar materiales nanofibrosos hacen uso de una matriz isotrópica que imita el efecto de tener células en contacto con las fibras y cuyas propiedades son despreciables frente a la rigidez de las fibras. El hecho de tener un material formado por fibras y aire presenta un desafío a la hora de encontrar un modelo constitutivo adecuado. Pocos trabajos han presentado modelos sin matriz (Courtney et al, 2006; De Vita et al, 2006), en los cuales o bien la microestructura simplificada de fibras

alineadas o el uso de un modelo exponencial para las fibras cuyos parámetros no son representativos de las propiedades del material han resultado en ajustes aceptables. Este trabajo, presenta el estudio de un modelo constitutivo multiescala que tiene en cuenta las propiedades y la microestructura de las fibras para lograr ajustar la respuesta de matrices nanofibras sometidas a tracción uniaxial.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Datos experimentales

Se utilizaron resultados de ensayos de tracción uniaxial de materiales nanofibras obtenidos previamente en una máquina de ensayos universales (Instron 5866, Norwood, USA) (Montini-Ballarín et al, 2016) para la determinación de parámetros y validación del modelo. El material ensayado fue un poliuretano segmentado bioreabsorbible (PHD, $M_n = 25.16 \text{ kg mol}^{-1}$), sintetizado según (Caracciolo et al, 2009), cuyo diámetro medio de fibra es $581 \pm 379 \text{ nm}$ con una distribución de ángulos según la figura 1.

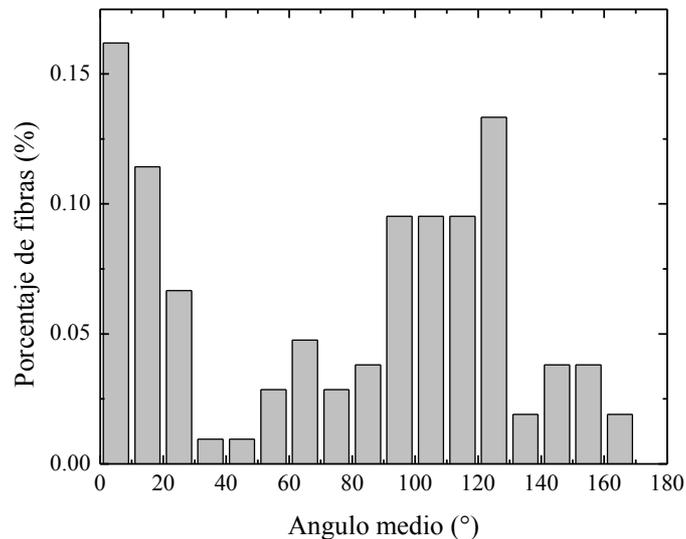


Figura 1: Distribución de ángulos del material nanofibroso modelado.

2.2 Formulación del modelo

Se elige un elemento de volumen representativo (RVE) hexaédrico cuya cara principal tiene la normal en dirección del espesor del material nanofibroso. Esta cara es de dimensión cuadrada, de $40 \mu\text{m}$ por lado. Se toma un número n de capas en el espesor, cuya cantidad y distribución de fibras coincide con lo observado en imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) (figura 2). En este RVE las fibras se encuentran orientadas en direcciones siempre perpendiculares al espesor (dirección z), debido a las características de la técnica de electrospinning. Por lo tanto, el modelo a resolver es bidimensional, dado que la ausencia de fibras en dirección z permite desprestigiar tensiones en esa dirección.

El mayor desafío al proponer un modelo para este tipo de materiales radica en el hecho que es un material similar a los textiles pero para el cual las fibras no están tejidas sino yuxtapuestas, lo que hace imposible sostener la hipótesis del continuo en el nivel de la microescala, especialmente debido a que gran parte de la fracción volumétrica se encuentra ocupada por aire (Cortez Tornello et al, 2014). Por otro lado la mayoría de los modelos para

materiales con fibras tienen en cuenta la presencia de una matriz base continua. En el caso que nos ocupa, la ausencia de matriz imposibilita la aplicación de este tipo de abordaje. En consecuencia, se hace necesario trabajar con modelos discretos que evalúen lo que sucede con cada fibra, para posteriormente homogeneizar con vistas a obtener el comportamiento constitutivo agregado.

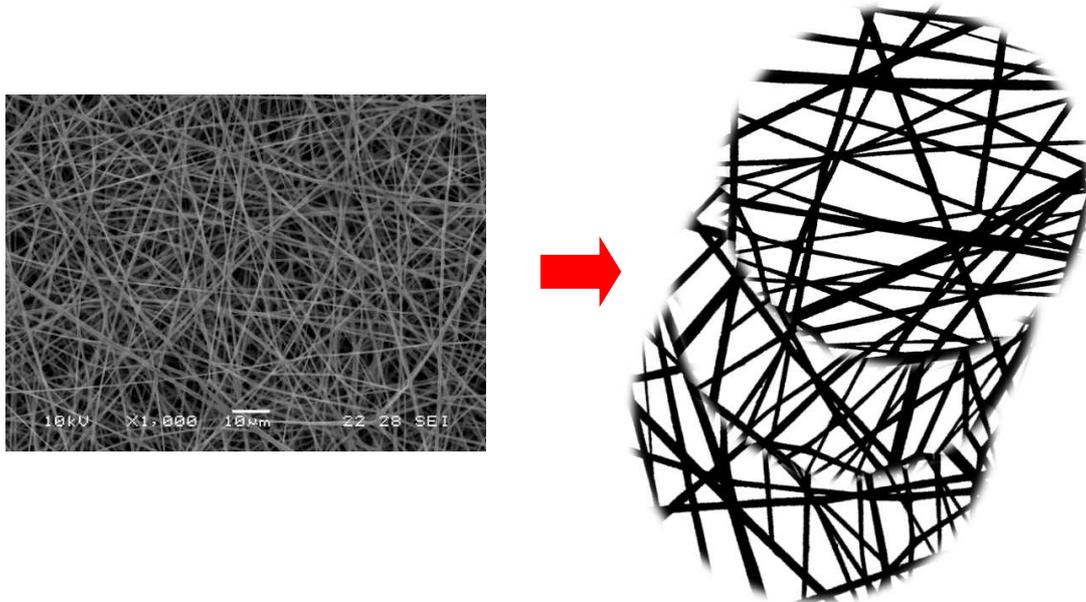


Figura 2: Micrografía SEM del material nanofibrosos y esquema de la estructura en capas utilizada en el modelo.

2.2.1 Cinemática

Tomando en consideración que el RVE es una ampliación microscópica de lo que sucede en un punto a nivel macroscópico, se desea establecer un modelo multiescala en donde la microescala recibe la deformación desde la macroescala para devolver la tensión desarrollada.

A nivel macroscópico se caracteriza la cinemática de grandes deformaciones introduciendo el clásico mapeo continuo lagrangeano φ_t : dada la posición de una partícula \mathbf{X} en la configuración de referencia o material, φ_t devuelve la posición \mathbf{x} de la misma partícula en la configuración deformada o espacial en el tiempo t . Su gradiente respecto de las coordenadas materiales define al tensor gradiente de deformaciones \mathbf{F} .

$$\mathbf{x} = \varphi_t(\mathbf{X}) \quad (1)$$

$$\mathbf{F} = \nabla_{\mathbf{X}} \varphi_t \quad (2)$$

Para simplicidad de análisis de los modelos planteados se puede expresar al tensor \mathbf{F} en ejes principales de deformación como sigue:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 1 + \varepsilon_x & 0 \\ 0 & 1 + \varepsilon_y \end{bmatrix} \quad (3)$$

donde ε_x es la deformación en el eje x y ε_y es la deformación en el eje y .

Reglas de homogeneización

Con inspiración en la micrografía de la figura 2, a nivel microscópico se considera que el RVE posee, para cada ángulo de orientación, un determinado número de fibras por unidad de

volumen. Cada fibra se encuentra vinculada al RVE mediante anclajes en sus bordes, por lo que se pueden identificar dos tipos de fibras: axiales (aquellas cuyos anclajes se ubican sobre bordes opuestos) y oblicuas (con un anclaje en una cara vertical y otro en una cara horizontal). Por simplicidad se puede identificar a una fibra mediante dos coordenadas, tal como lo indica la figura 3 b. Para las fibras axiales basta con indicar la distancia de cada uno de sus anclajes a un lado del RVE (Y_1, Y_2). En tanto que para las fibras oblicuas alcanza con indicar la distancia de cada anclaje al vértice encerrado por la fibra (X, Y). Bajo deformación, una fibra axial pasa a adoptar las coordenadas (y_1, y_2), mientras que una fibra oblicua se ubica según (x, y).

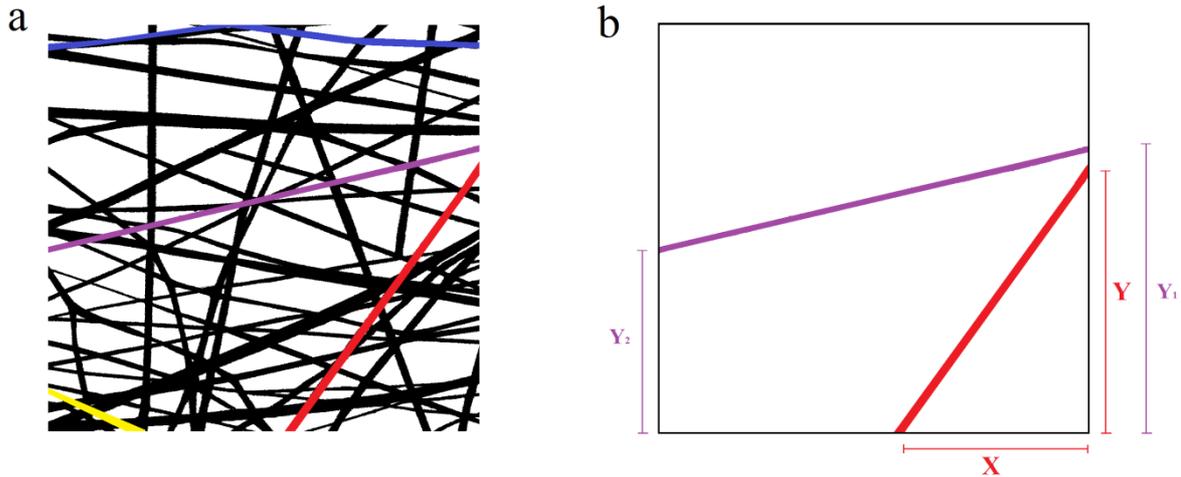


Figura 3: Tipos de fibras presentes en el RVE (a), coordenadas de una fibra axial (violeta) y oblicua (roja) (b).

Este modelo asume que la deformación de la macroescala se traduce a la microescala en el desplazamiento de los bordes del RVE. Es decir, una elongación en el eje x implica que los lados con normal paralela al mismo se alejen entre sí, a la vez que arrastran consigo los anclajes.

En la configuración deformada del RVE, cada fibra está sometida a una tracción dada por la ecuación 4 (figura 4). El tensor de tensiones microscópico asociado a la tracción en el eje direccional de la fibra es uniaxial (4), y por medio de una rotación se lo puede expresar en los ejes coordenados propios del RVE (5).

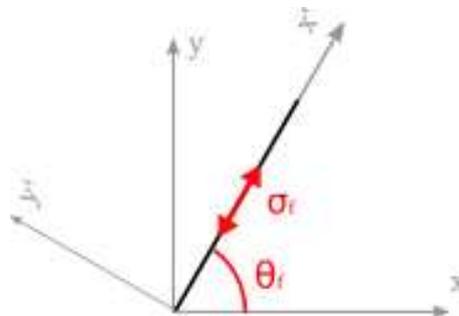


Figura 4: tensión desarrollada por una fibra.

$$\sigma'_f = \begin{pmatrix} \sigma_f & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \tag{4}$$

$$\sigma_f = \begin{pmatrix} \sigma_f \cdot \cos^2 \theta_f & \sigma_f \cdot \cos \theta_f \cdot \sen \theta_f \\ \sigma_f \cdot \cos \theta_f \cdot \sen \theta_f & \sigma_f \cdot \sen^2 \theta_f \end{pmatrix} \tag{5}$$

Asumiendo una distribución espacial uniforme de las fibras, en cada punto del RVE la tensión microscópica queda expresada según la ecuación 6, donde α es la fracción de volumen ocupado por fibras y $R(\theta)$ es la distribución de fibras según el ángulo de orientación θ . Luego, el acoplamiento macro-micro se realiza tomando como tensión macroscópica al promedio volumétrico de la tensión microscópica (7) (Kouznetsova et al, 2011).

$$\sigma_{\mu} = \int_0^{180^{\circ}} \sigma_f \cdot \alpha \cdot R(\theta) d\theta \quad (6)$$

$$\sigma = \frac{1}{V_{\mu}} \int_{V_{\mu}} \sigma_{\mu} dV_{\mu} \quad (7)$$

Modelo constitutivo para las fibras

Es sabido que una fibra ejerce tensión sólo al estirarse pero en compresión se enrula y la tensión soportada es despreciable. Por lo tanto, es necesario suponer que las fibras formadas por el proceso de electrospinning no ejercerán tensión hasta tanto el estiramiento no alcance el umbral para el cual la fibra se desenrula completamente. Teniendo en cuenta que el material se modela como n capas de fibras con una distribución de ángulos dada, es correcto considerar que por cada orientación determinada hay un haz de fibras con diferentes grados de enrulamiento inicial. De esta forma puede utilizarse un modelo constitutivo para haces de fibras que tiene en cuenta una distribución aleatoria de tipo gaussiana del enrulamiento inicial de las fibras y que las mismas no ejercen tensión hasta encontrarse reclutadas (8) (Urquiza, 2009).

$$\sigma_{fibra} = E_{fibra} \cdot \varepsilon_r \cdot \ln \left(e^{\frac{\varepsilon_f - \varepsilon_0}{\varepsilon_r}} + 1 \right) \quad (8)$$

Donde σ_{fibra} es la tensión del haz de fibras, E_{fibra} el módulo elástico, ε_0 la deformación a la cual el 50% de las fibras del haz han sido reclutadas, ε_r caracteriza, en valores de deformación, la dispersión estadística del enrulamiento inicial y ε_f es la elongación de la fibra relativa a su longitud inicial.

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La figura 5 presenta la curva de tensión experimental y el ajuste obtenido con el modelo multiescala desarrollado ($E_{fibra} = 4,39$ MPa, $\varepsilon_r = 1,62 \cdot 10^{-2}$, $\varepsilon_0 = 6,43 \cdot 10^{-2}$). La construcción de la curva se llevó a cabo simulando una deformación incompresible del RVE, imponiendo como valor conocido la deformación ε_x .

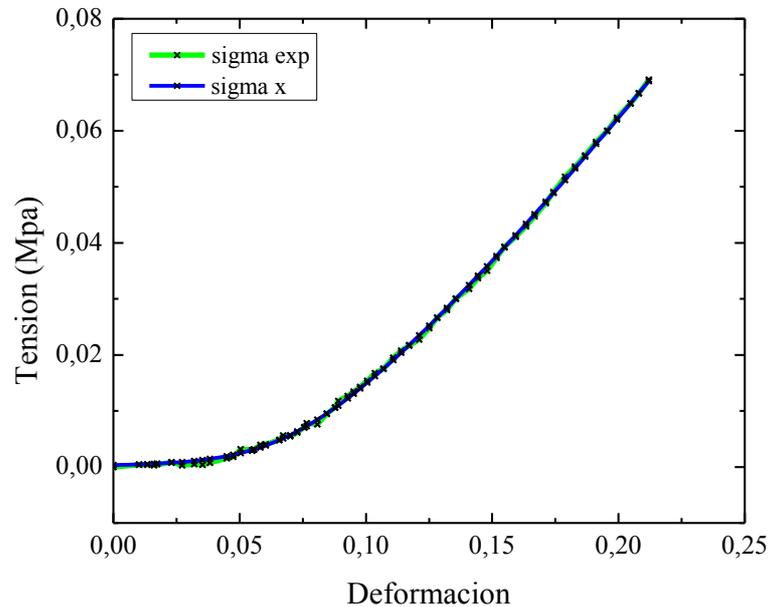


Figura 5: Curva tensión deformación experimental (verde) y obtenida por el modelo (azul) para una muestra nanofibrosa de PHD.

Como puede observarse el modelo ajusta bien la forma de la curva experimental en la dirección x , dando parámetros dentro del orden de las propiedades esperadas para nanofibras de PHD. No obstante al calcular la tensión en la dirección y se observan valores distintos de cero (figura 6).

Estos resultados muestran la necesidad de introducir al modelo una modificación extra que tenga en cuenta el deslizamiento de los anclajes de las fibras, fenómeno que se ha observado experimentalmente para materiales nanofibrosos en tracción uniaxial (Johnson et al, 2007). Johnson *et al.* (2007) muestran como las fibras se van orientando en la dirección de la tensión aplicada a medida que aumenta la deformación, esto indica que parte de las fibras oblicuas cambian su configuración durante la tracción y por lo tanto considerar anclajes fijos a los bordes del RVE resulta en tensiones no nulas en la dirección y . La necesidad de incorporar el deslizamiento de los anclajes o la interacción entre las fibras ha sido expresada en otros modelos constitutivos para materiales nanofibrosos (Argento et al, 2012; Hu, 2015).

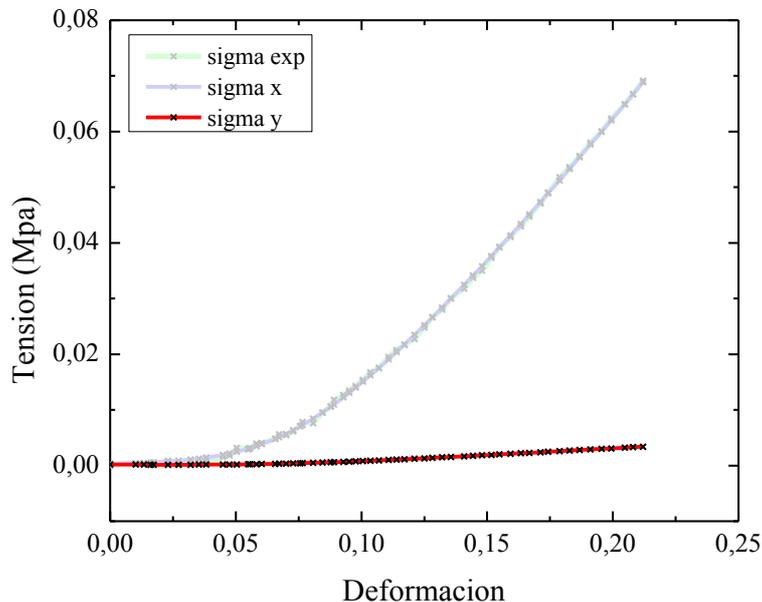


Figura 6: Curva tensión deformación experimental (verde) y obtenida por el modelo (azul y roja) para una muestra nanofibrosa de PHD.

4 CONCLUSIÓN

Mediante el desarrollo de un modelo discreto multiescala con orientación de fibras al azar y teniendo en cuenta su reclutamiento en función de los diferentes grados de enrulamiento inicial, se logró ajustar la curva experimental de ensayo de tensión uniaxial de un material nanofibroso sin matriz soporte. No obstante, la ausencia de matriz soporte en el material y su naturaleza discreta, genera la necesidad de introducir mayores correcciones al desarrollo realizado y evitar la generación de tensión no nulas en la dirección y . Se considera que tener en cuenta el deslizamiento de los anclajes podría corregir la respuesta obtenida y se propone como futura corrección al modelo.

5 REFERENCIAS

- Agarwal, S., Wendorff, J. H. and Greiner, A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*, 49: 5603-5621, 2008.
- Argento, G., Simonet, M., Oomens, C. W. J. and Baaijens, F. P. T. Multi-scale mechanical characterization of scaffolds for heart valve tissue engineering. *Journal of Biomechanics*, 45: 2893-2898, 2012.
- Arinstein, A., Burman, M., Gendelman, O. and Zussman, E. Effect of supramolecular structure on polymer nanofibre elasticity. *Nat Nano*, 2: 59-62, 2007.
- Baji, A., Mai, Y.-W., Wong, S.-C., Abtahi, M. and Chen, P. Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties. *Composites Science and Technology*, 70: 703-718, 2010.
- Caracciolo, P. C., Buffa, F. and Abraham, G. A. Effect of the hard segment chemistry and structure on the thermal and mechanical properties of novel biomedical segmented poly(esterurethanes). *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 20: 145-155, 2009.
- Caracciolo, P. C., Buffa, F., Thomas, V., Vohra, Y. K. and Abraham, G. A. Biodegradable

- polyurethanes: Comparative study of electrospun scaffolds and films. *Journal of Applied Polymer Science*, 121: 3292-3299, 2011.
- Cortez Tornello, P. R., Caracciolo, P. C., Cuadrado, T. R. and Abraham, G. A. Structural characterization of electrospun micro/nanofibrous scaffolds by liquid extrusion porosimetry: A comparison with other techniques. *Materials Science and Engineering: C*, 41: 335-342, 2014.
- Courtney, T., Sacks, M. S., Stankus, J., Guan, J. and Wagner, W. R. Design and analysis of tissue engineering scaffolds that mimic soft tissue mechanical anisotropy. *Biomaterials*, 27: 3631-3638, 2006.
- De Vita, R., Leo, D. J., Woo, K. D. and Nah, C. A constitutive law for poly(butylene terephthalate) nanofibers mats. *Journal of Applied Polymer Science*, 102: 5280-5283, 2006.
- Delfino, A., Stergiopoulos, N., Moore, J. E., Jr. and Meister, J. J. Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, 30: 777-786, 1997.
- Fung, Y.-C. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, 2 edition. New York: Springer-Verlag 1993
- Hu, J.-J. Constitutive modeling of an electrospun tubular scaffold used for vascular tissue engineering. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 14: 897-913, 2015.
- Johnson, J., Ghosh, A. and Lannutti, J. Microstructure-property relationships in a tissue-engineering scaffold. *Journal of Applied Polymer Science*, 104: 2919-2927, 2007.
- Kouznetsova, V. G., Geers, M. G. D. and Brekelmans, W. A. M. COMPUTATIONAL HOMOGENISATION FOR NON-LINEAR HETEROGENEOUS SOLIDS, *Multiscale Modeling in Solid Mechanics*. IMPERIAL COLLEGE PRESS, 1-42, 2011.
- Kumar, V. and Rawal, A. Elastic moduli of electrospun mats: Importance of fiber curvature and specimen dimensions. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 72: 6-13, 2017.
- Lim, C. T., Tan, E. P. S. and Ng, S. Y. Effects of crystalline morphology on the tensile properties of electrospun polymer nanofibers. *Applied Physics Letters*, 92: 141908, 2008.
- Mohammadzadehmoghadam, S., Dong, Y. and Davies, I. J. Modeling electrospun nanofibers: An overview from theoretical, empirical, and numerical approaches. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 65: 901-915, 2016.
- Montini-Ballarín, F., Calvo, D., Caracciolo, P. C., Rojo, F., Frontini, P. M., Abraham, G. A. and V. Guinea, G. Mechanical behavior of bilayered small-diameter nanofibrous structures as biomimetic vascular grafts. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 60: 220-233, 2016.
- Nerurkar, N. L., Elliott, D. M. and Mauck, R. L. Mechanics of oriented electrospun nanofibrous scaffolds for annulus fibrosus tissue engineering. *Journal of Orthopaedic Research*, 25: 1018-1028, 2007.
- Urquiza, S. A. *Hemodinámica Computacional del Sistema Arterial Humano*. Doctor en Ciencias de la Ingeniería Universidad Nacional de Cuyo, Febrero, 2009.
- Wong, S.-C., Baji, A. and Leng, S. Effect of fiber diameter on tensile properties of electrospun poly(ϵ -caprolactone). *Polymer*, 49: 4713-4722, 2008.