



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Simulación computacional del comportamiento
mecánico de andamiajes poliméricos para
regeneración de tendón

Computational simulation of the mechanical
behaviour of polymeric scaffolds for tendon
regeneration

Autor

Javier Hernández Oliván

Director

Jorge Grasa Orús

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA
2021



(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D^a. JAVIER HERNÁNDEZ OLIVÁN,

con nº de DNI 73222825W en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
GRADO, (Título del Trabajo)

Simulación computacional del comportamiento mecánico
de andamiajes poliméricos para regeneración de tendón

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, 19 de enero de 2021

Fdo: JAVIER HERNÁNDEZ OLIVÁN

A mi familia que tanto me ha apoyado durante estos años, en especial a mi hermano, quien es un mentor y referente para mí en la vida y en la ingeniería, y al director de este trabajo, D. Jorge Grasa Orús por su apoyo y dedicación.

Javier Hernández Oliván

RESUMEN

Los andamiajes poliméricos son herramientas muy valiosas en la ingeniería de tejidos para la regeneración de tendones, músculos y huesos. La técnica del electrohilado permite obtener estos andamiajes, productos del bobinado de microfibras hechas de un material polimérico hiperelástico, policaprolactona (PCL). En este trabajo se ha analizado el comportamiento mecánico de andamiajes poliméricos impresos en diferentes configuraciones en cuanto a espesor, orientación de las fibras y diámetro interno. A través de modelos computacionales elaborados con COMSOL Multiphysics, y aplicando el método de los elementos finitos para el cálculo de las simulaciones, se han formulado una serie de leyes constitutivas para reproducir el comportamiento del andamio basadas en las teorías de hiperelasticidad de Mooney-Rivlin y de plasticidad de Voce-Kocks. Por último, utilizando estos modelos optimizados elaborados a partir de los resultados de ensayos a tracción de muestras experimentales de distintos scaffolds, se han obtenido los parámetros de impresión (espesor y orientación de fibras) de un scaffold que presenta las mismas propiedades mecánicas en su zona elástica que un tendón real obtenido de un modelo animal.

ABSTRACT

Polymeric scaffolds are very valuable tools in tissue engineering for the regeneration of tendons, muscles and bones. The electrospinning technique makes it possible to obtain these scaffolds, products of the winding of microfibrils made of a hyperelastic polymeric material, polycaprolactone (PCL). In this work, the mechanical behavior of polymeric scaffolds printed in different configurations in terms of thickness, fiber orientation and internal diameter has been analyzed. Through computational models developed with COMSOL Multiphysics, and applying the finite element method to calculate the simulations, a series of constitutive laws have been formulated to reproduce the behavior of the scaffold based on the Mooney-Rivlin's hyperelasticity theory and Voce-Kocks' plasticity theory. Finally, using these optimized models made from the results of tensile tests of experimental samples of different scaffolds, the printing parameters (thickness and fiber orientation) of a scaffold that has the same mechanical properties in its elastic range than a real tendon obtained from an animal model have been obtained.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Motivación	1
1.2. Objetivos	2
1.3. Contenidos	2
2. Andamianjes poliméricos	3
2.1. Tipos de andamiajes poliméricos	3
2.2. Electrohilado de mallas poliméricas	5
2.3. Estructura	9
2.4. Comportamiento mecánico	11
3. Simulación computacional	15
3.1. Modelado del comportamiento del material	15
3.1.1. Estrategia de modelado	15
3.1.2. Comportamiento hiperelástico	17
3.1.3. Comportamiento plástico	21
3.2. Modelado de elementos finitos	27
3.2.1. Descripción del modelo	27
3.2.2. Análisis de sensibilidad de malla	29
3.3. Optimización de parámetros y validación	31
3.3.1. Caso 1	32
3.3.2. Caso 2	33
3.3.3. Validación	34
3.4. Determinación de parámetros para regeneración del tendón	35
3.4.1. Comportamiento experimental del tendón	35
3.4.2. Obtención del diseño óptimo del andamiaje	37
4. Conclusiones y líneas futuras	39
4.1. Conclusiones	39
4.2. Líneas futuras	40

5. Bibliografía	41
Lista de Figuras	45
Lista de Tablas	49
Anexos	50
A. Desplazamientos y tensiones para los distintos tamaños de malla analizados	53
B. Desplazamientos y tensiones para los tres casos optimizados	63

Capítulo 1

Introducción

En este capítulo se realiza una introducción al trabajo exponiendo los objetivos fijados al comienzo del mismo, así como la presentación de los tipos de andamiajes poliméricos y su importancia en el presente y futuro de la ingeniería biomédica.

1.1. Motivación

La ingeniería de tejidos ha experimentado una intensa evolución orientada a hacer frente a la creciente demanda de restauración o reemplazo de tejidos que han sufrido daños estructurales o funcionales. Cada año se producen más de treinta millones de lesiones de tendón en el mundo y, aproximadamente, una de cada diez personas sufre una tendinopatía (dolor recurrente con posible daño o inflamación) antes de los 45 años. Estas cifras son cinco veces superiores en los deportistas (Díaz Gómez, 2016).

El tendón está constituido por fibras, cuyo componente principal es el colágeno, alineadas en estructuras capaces de hacer frente a las tensiones mecánicas que tiene que soportar este tejido. La reparación tisular es lenta y el tejido que se forma no tiene las mismas propiedades mecánicas que el original, por lo que es frecuente que se reproduzcan las lesiones. La técnica de electrohilado permite obtener estructuras fibrosas capaces de adaptarse al lugar de implantación, lo que las dota de un gran potencial como integrantes de scaffolds para la regeneración de tejidos como la piel, el músculo y el tendón (Díaz Gómez, 2016).

Este trabajo se centra en la simulación computacional de andamiajes poliméricos obtenidos por electrohilado. Como estudiante de ingeniería y deportista que ya ha sufrido varias lesiones, el reto de facilitar la capacidad de recuperación tras una lesión en un tendón, es una motivación extra para la realización de este trabajo.

1.2. Objetivos

El objetivo principal del trabajo consiste en abordar la simulación computacional de andamiajes poliméricos obtenidos por electrohilado y diseñados para facilitar la regeneración en tendones tras lesión. Para llevarlo a cabo se desarrollará un modelo de comportamiento que incorpore la orientación de los filamentos de polímero en un modelo continuo.

Dado que el campo de investigación es muy amplio y está en proceso de evolución, se han fijado los siguientes objetivos para llevar a cabo la simulación:

- Estudio de la formulación del problema a abordar y de modelos anteriores similares.
- Análisis de ensayos experimentales de tracción uniaxial de andamiajes.
- Aprendizaje del uso de algoritmos de optimización e implementación sobre modelos en la aplicación COMSOL Multiphysics.
- Puesta a punto de modelos de simulación por el método de los elementos finitos.
- Ajuste de los distintos parámetros del modelo en función de los datos experimentales.
- Análisis de los resultados.

1.3. Contenidos

La memoria de este trabajo está compuesta por cuatro capítulos.

En el capítulo dos se expone el tipo de andamiajes poliméricos que existen, en qué consiste la técnica del electrohilado de mallas poliméricas, su estructura y su comportamiento mecánico.

En el capítulo tres se desarrolla la simulación computacional, empezando por distinguir los distintos tipos de comportamientos del material. Después, se concreta cómo es el modelo en cuanto a malla y condiciones de contorno para, así más tarde, optimizar los parámetros a partir de dos casos con distintas dimensiones geométricas que serán validados en un tercer caso. Por último, se explica el comportamiento mecánico obtenido experimentalmente del tendón de un modelo animal para la obtención del diseño óptimo del andamiaje.

En el cuarto y último capítulo se recogen las conclusiones del trabajo, así como las líneas futuras en el diseño de los andamiajes poliméricos.

Capítulo 2

Andamianjes poliméricos

En este capítulo se introduce el concepto de andamiaje polimérico o scaffold, los distintos tipos de scaffolds que existen y cómo se fabrican, así como su estructura y su comportamiento mecánico a partir de los resultados de ensayos experimentales con distintas muestras.

2.1. Tipos de andamiajes poliméricos

Se pueden definir los scaffolds, o andamiajes poliméricos, como las estructuras poliméricas sólidas, porosas y tridimensionales que se utilizan como base en la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa. Estos desempeñan una función única, ya que permiten restaurar, mantener y mejorar la función del tejido u órgano dañado. Son muchos los materiales biocompatibles que tienen potencial para ser usados en la construcción de scaffolds.

Las principales funciones de los scaffolds son dirigir y facilitar el crecimiento y la migración de las células que se encuentran localizadas en el tejido alrededor del mismo, promoviendo de esta forma la formación del nuevo tejido (Patel et al., 2011). Además, los scaffolds deben:

- Promover la interacción entre las células insertadas y el material utilizado para su fabricación facilitando su adhesión celular.
- Permitir el transporte de nutrientes y factores que permitan la proliferación y diferenciación celular.
- Ser biodegradables, con una velocidad de resorción controlada.
- Provocar un grado mínimo de inflamación y toxicidad, tanto a la hora de realizar el implante, como en su degradación “*in vivo*”.

En el presente trabajo se ha estudiado otra función de los scaffolds: imitar las propiedades del tejido al que suplanta. En este caso, el andamiaje de Policaprolactona (PCL) fabricado con la técnica del electrohilado deberá aproximarse lo máximo posible a un tendón de Aquiles real. El estudio se ha realizado a partir del comportamiento mecánico del tendón y de scaffolds con una geometría similar al tendón.

La técnica de *electrospinning* (ver apartado 2.2) permite obtener fibras de distintas morfologías (Figura 2.1 Jacobs et al. (2010)), mediante la variación de los parámetros de proceso, modificando los elementos o la configuración de ellos.

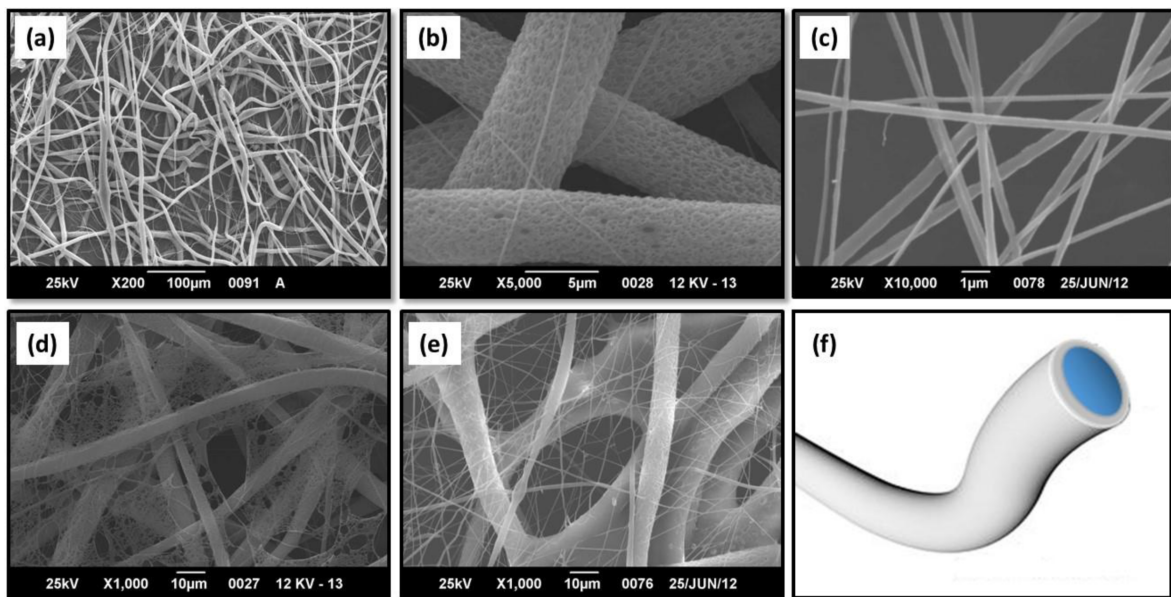


Figura 2.1: Tipos de fibras electrospun. (a) aplastadas o tipo cintas; (b) microfibras porosas; (c) nanofibras; (d) fibras y membrana tipo velo; (e) mezcla de micro y nano fibras, y fibras ramificadas; (f) diseño de lo que sería una fibra coaxial (Sabino et al., 2017).

2.2. Electrohilado de mallas poliméricas

La técnica del electrohilado fue patentada por Formhals and Richard (1934), quienes describieron y diseñaron el proceso de producción de fibras poliméricas empleando fuerza electrostática. Cuando se producen fibras con esta técnica, el proceso se denomina electrohilado, aunque es más conocido como *electrospinning*. Con otras palabras, el *electrospinning* es una técnica que permite la creación de micro y nanofibras a través de un chorro de solución polimérica eléctricamente cargada o de polímero en estado fundido. Las fibras obtenidas a través del *electrospinning* se denominan fibras *electrospun* (Jacobs et al., 2010; Hidalgo et al., 2013; Ahmed FE, 2015).

Los andamiajes producidos por *electrospinning* son componentes muy importantes en la ingeniería de tejidos, como ya se ha visto en el apartado 2.1, ya que actúan como buenos soportes para la adhesión y desarrollo celular gracias a que imitan las propiedades físicas de una matriz extracelular natural (Yang et al., 2004).

El equipo básico de *electrospinning*, consiste en una pipeta que contiene una solución polimérica, a través de la cual desciende el polímero, dos electrodos con una configuración punta-placa y una fuente de voltaje de corriente continua (DC) de alto voltaje. (Jacobs et al., 2010). Una gota de polímero forma cientos de fibras, cada fibra se carga eléctricamente y dichas cargas generan dobleces o curvas de manera que las fibras poliméricas serpentean hasta que son depositadas en el colector, todo esto generado por el alto voltaje aplicado. Durante la caída del polímero, el diámetro de cada fibra se reduce y el solvente es volatilizado al mismo tiempo, por lo que se garantiza su eliminación. Finalmente, estas fibras son colectadas al azar, quedando sinterizadas en la superficie metálica del colector, conectado a tierra (Lanza R, 2007; Jacobs et al., 2010; Hidalgo et al., 2013; Ahmed FE, 2015).

En general, el colector es una placa plana de aluminio, pero se han utilizado otros materiales para el colector como papel conductor, telaconductora o malla de alambre. En este trabajo se han estudiado andamiajes fabricados a partir del proceso de *electrospinning* que detalla McColl et al. (2018), que utilizan un colector cilíndrico de metal girando a gran velocidad (Figura 2.2).

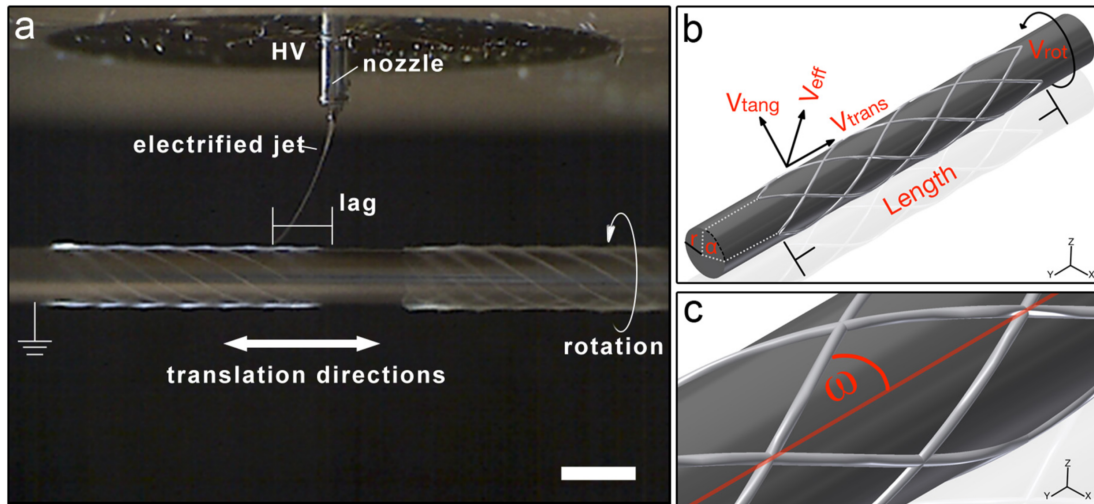


Figura 2.2: **(a)** Configuración MEW, que muestra la boquilla donde se aplica el alto voltaje y el captador giratorio conectado a tierra; **(b)** velocidades del colector, así como la longitud del tubo, el radio (r) y el ángulo de pivote (α) entre los puntos de pivote. En **(c)** se describe cómo se mide el ángulo de enrollamiento (ω) para una fibra colocada en el captador (McColl et al., 2018).

El resultado del proceso es una red tridimensional de fibras dispuestas al azar sobre la superficie del colector, porosas, e interconectadas entre sí. Para ello, durante el recorrido desde la punta del capilar hacia el colector debe ocurrir la evaporación del solvente empleado para generar la solución polimérica requerida (Jacobs et al., 2010). A continuación, aparece representado un esquema sencillo del montaje experimental del proceso de electrospinning, (Figura 2.3 Sabino et al. (2017)).

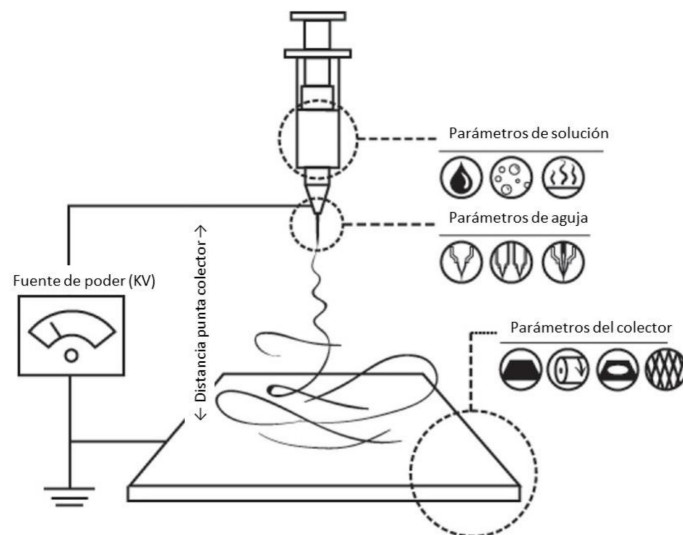


Figura 2.3: Diseño básico de un equipo de *electrospinning* (vertical) y variables de proceso (Sabino et al., 2017).

Los principales parámetros del proceso de *electrospinning* son (Ahmed FE, 2015):

- Solvente adecuado para disolver el polímero a emplear.
- La presión de vapor del solvente debe ser la adecuada para que su evaporación sea lo suficientemente rápida para que la fibra mantenga su integridad cuando alcance el colector, pero no tan rápida como para permitir que la fibra se endurezca antes de que alcance el rango nanométrico.
- La viscosidad y tensión superficial del solvente no debe ser muy alta para prevenir que el chorro formado no sea demasiado pequeño y permitir el drenaje libre de la solución polimérica desde el capilar.
- La fuente de alimentación (de poder en la Figura 2.3) debe proporcionar el voltaje adecuado para que se supere la viscosidad y la tensión superficial de la solución, para poder formar y sostener el chorro desde el capilar.
- La distancia entre el capilar y el colector puesto a tierra debe ser suficientemente amplia como para que el solvente se evapore a tiempo y las fibras se formen; además, de que no se creen chispas entre los electrodos.

La Figura 2.4 y la Tabla 2.1, presentan los distintos parámetros en consideración en el proceso de *electrospinning*, que tienen un efecto sobre la malla y el tipo de fibra fabricada (Figura 2.1). Además de la morfología, algunos de estos parámetros se relacionan con los defectos presentes en las fibras (gotas), e influyen directamente en el diámetro de las mismas (Cardozo et al., 2009).

Propiedades del polímero	Propiedades de la solución	Características del montaje
Peso molecular	Viscosidad	Propiedades del sustrato
Distribución del peso molecular	Viscoelasticidad	Caudal de alimentación
Temperatura de transición vítrea (Tg)	Concentración	Magnitud del voltaje aplicado
Solubilidad	Tensión superficial	Geometría y arreglo de los electrodos. Distancia punta-colector.
	Conductividad eléctrica	Presión de vapor del solvente
		Humedad relativa

Tabla 2.1: Variables del proceso de *electrospinning* (Jacobs et al., 2010; Hidalgo et al., 2013).

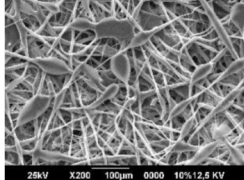
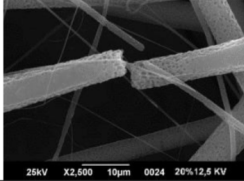
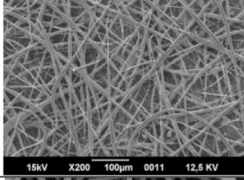
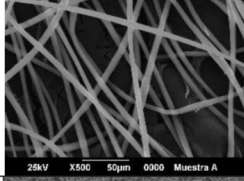
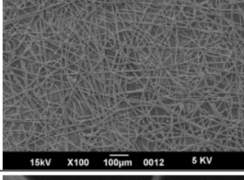
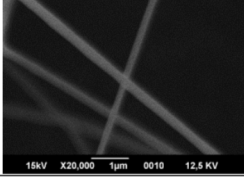
Parámetro	Variación	Efecto en la malla	Observaciones
Concentración de la Solución	Disminución		Fibras discontinuas interrumpidas en su extensión por la formación de gotas
	Aumento		Discontinuidad generalizada de las fibras con diámetros no consistentes en toda su extensión
Distancia punta-colector	Disminución		Fibras discontinuas y de diámetros inconsistentes en su extensión
	Aumento		Disminución de empaquetamiento de fibras o entramado originando poros más amplios
Voltaje	Disminución		Fibras discontinuas y diámetros inconsistentes en su extensión
	Aumento		Discontinuidad de las fibras, posible disminución del entramado, y fibras con diámetros menores

Figura 2.4: Efecto de los parámetros de operación en el tipo de fibras y mallas obtenidas (Sabino et al., 2017).

2.3. Estructura

Así pues, un andamiaje polimérico fabricado a partir de la técnica de electrohilado está formado por una serie de hilos (fibras) que se van enrollando y entrecruzando hasta formar un tubo hueco de una determinada longitud. Existen una serie de parámetros de diseño, como son el diámetro de la fibra, el número de fibras y la elección del ángulo de enrollamiento. La modificación de estos parámetros de diseño permite controlar la estructura del andamiaje.

En el artículo “*Design and Fabrication of Tubular Scaffolds via Direct Writing in a Melt Electrospinning Mode*” de Brown et al. (2012), se estudia la relación entre los parámetros de diseño de un scaffold, así como la influencia de estos en su comportamiento mecánico.

La Figura 2.5.a muestra la variación en el tamaño y número de poros, geometría y orientación, así como puntos de cruce de fibras cuando el ángulo de enrollamiento es de 30°, 45° y 60° respectivamente para un diámetro de 6 mm y 10 mm de alto. La geometría de los poros varía (de izquierda a derecha) desde una forma de rombo con los ángulos más pequeños orientados axialmente, a un rombo orientado radialmente pasando por un cuadrado cuando el ángulo es de 45°. Además, el número de puntos de cruce de fibra aumenta con un ángulo de bobinado mayor.

Para una sola capa de fibras enrolladas con un diámetro de 25 μm , la Figura 2.5b muestra una relación entre el número de pares de fibras y el número de puntos de cruce. Como se puede observar, esta relación aumenta con un ángulo de enrollamiento mayor. Asociado con este aumento, hay una disminución en el tamaño de poro promedio que se vuelve más evidente al aumentar el ángulo de enrollamiento (Figura 2.5c).

Suponiendo un tiempo de fabricación fijo, se debe recolectar una cantidad constante de material. Sin embargo, a medida que aumenta el ángulo de enrollamiento, también lo hará la longitud de una sola fibra desde un extremo del tubo al otro. Por lo tanto, esto irá acompañado de una disminución asociada en el diámetro de la fibra para mantener un volumen constante de material. Además de mostrar la reducción de la porosidad a medida que aumenta el número de fibras, la Figura 2.5d muestra una disminución de la porosidad al aumentar el ángulo de enrollamiento. Esto puede explicarse por el volumen reducido ocupado por la fibra de menor diámetro asociado con un mayor ángulo de enrollado.

Las relaciones entre los parámetros descritos anteriormente permiten el diseño de tubos con control sobre características como tamaño de poro, forma y número, así como porosidad total, con base en los siguientes parámetros de entrada: altura y diámetro del tubo, diámetro de fibra, número de pares de fibras y ángulo de bobinado.

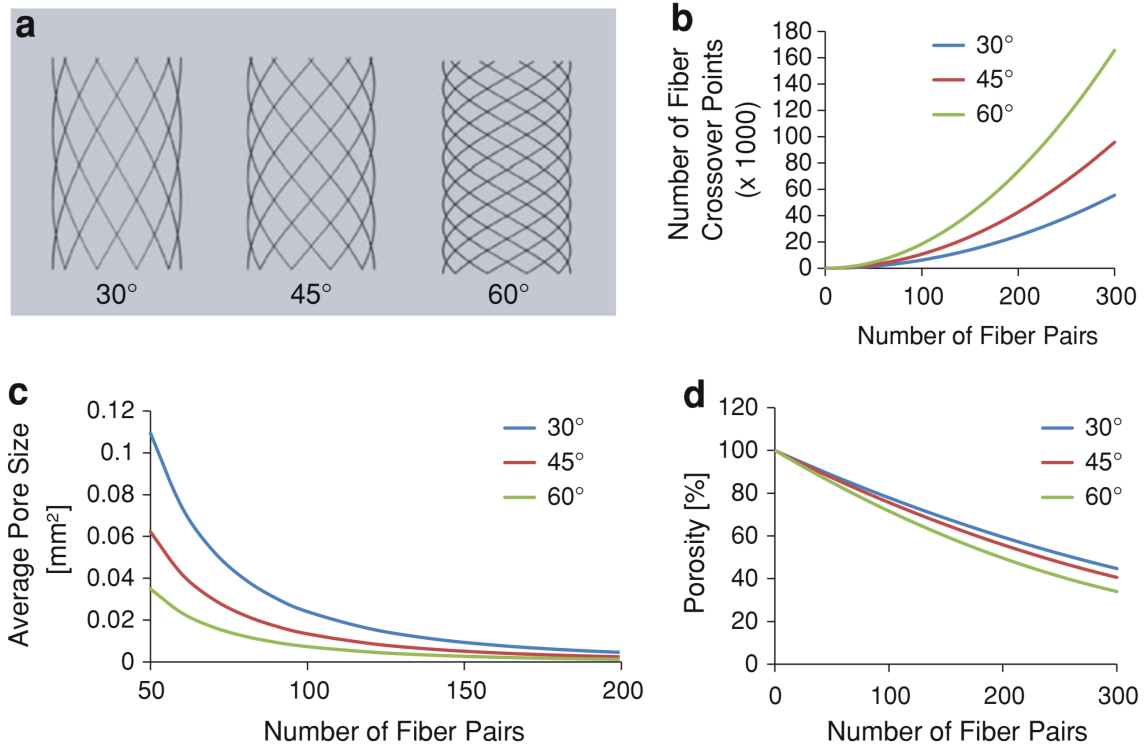


Figura 2.5: (a) Variación en la arquitectura y cantidad de poros con el ángulo de enrollamiento para diez pares de fibras. Aumento del número de puntos de cruce de fibras (b) y disminución correspondiente del tamaño de poro medio (c) con el aumento del número de fibras y el ángulo de enrollamiento. (d) Variación de la porosidad total con número de pares de fibras y ángulo de bobinado (Brown et al., 2012).

2.4. Comportamiento mecánico

El comportamiento mecánico de los scaffolds se ha podido determinar a partir de ensayos experimentales de tracción desarrollados en el laboratorio de caracterización tisular del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Los scaffolds proceden de un proyecto de investigación realizado conjuntamente por miembros del grupo de investigación *Applied Mechanics and Bioengineering* (AMB) de la Universidad de Zaragoza y de investigadores del *Center for Applied Medical Research* (CIMA) de la Universidad de Navarra.

En la Figura 2.6 se observa el dispositivo experimental utilizado donde uno de estos andamiajes se fija sobre una máquina universal de ensayos electromecánica Instron 5548. Se utilizó el programa MATLAB® versión R2020a para el tratamiento de los datos de los ensayos que proporcionaba la máquina a partir de ficheros en formato “.csv”.

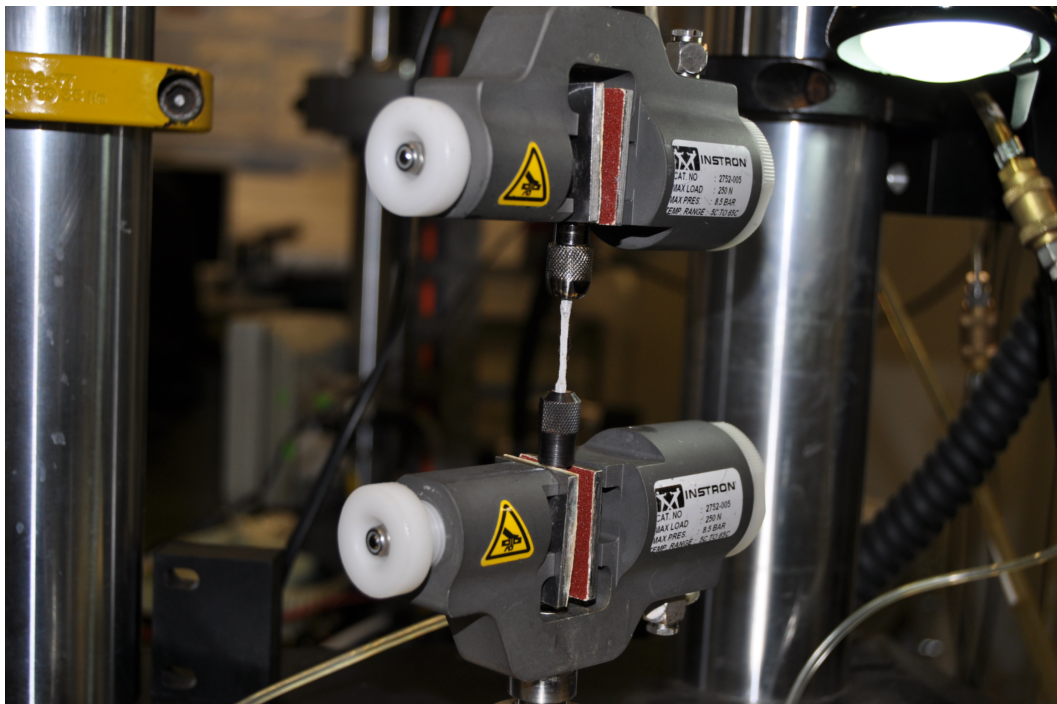


Figura 2.6: Configuración experimental basada en un dispositivo personalizado y la máquina de ensayos universal Instron 5548.

Primero se ensayaron un grupo de andamiajes cuyo diámetro interno era de 5 mm y las fibras estaban orientadas a 42° respecto del eje vertical. Se ensayaron inicialmente 14 muestras, de las cuales se descartaron cinco por apreciarse rotura cercana a las mordazas invalidando su resultado. En la Figura 2.7 se representa la fuerza de tracción de la máquina sobre cada muestra en función del desplazamiento (2.7a) y de la deformación (2.7b).

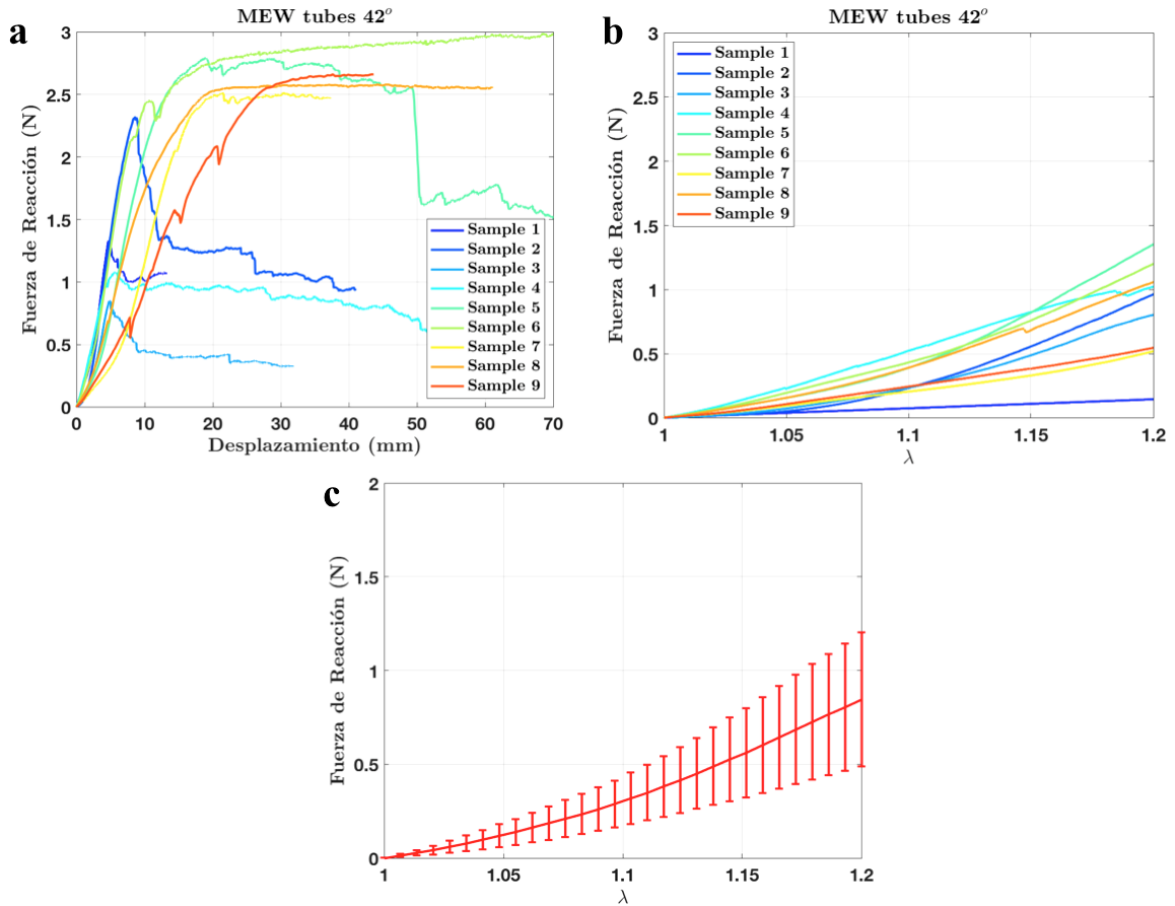


Figura 2.7: Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 42° y diámetro interno 5 mm tras rechazar algunas muestras: **(a)** Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. **(b)** Fuerza de Reacción vs Deformación. **(c)** Media y desviación estándar de la fuerza vs deformación.

Después se ensayaron tubos cuyo diámetro interno era de 5 mm y las fibras estaban orientadas a 25° respecto del eje vertical. Se ensayaron inicialmente 13 muestras, de las cuales se descartaron seis por apreciarse rotura cercana a las mordazas invalidando su resultado. En la Figura 2.8 se representa la fuerza de tracción de la máquina sobre cada muestra en función del desplazamiento (2.8a) y de la deformación (2.8b).

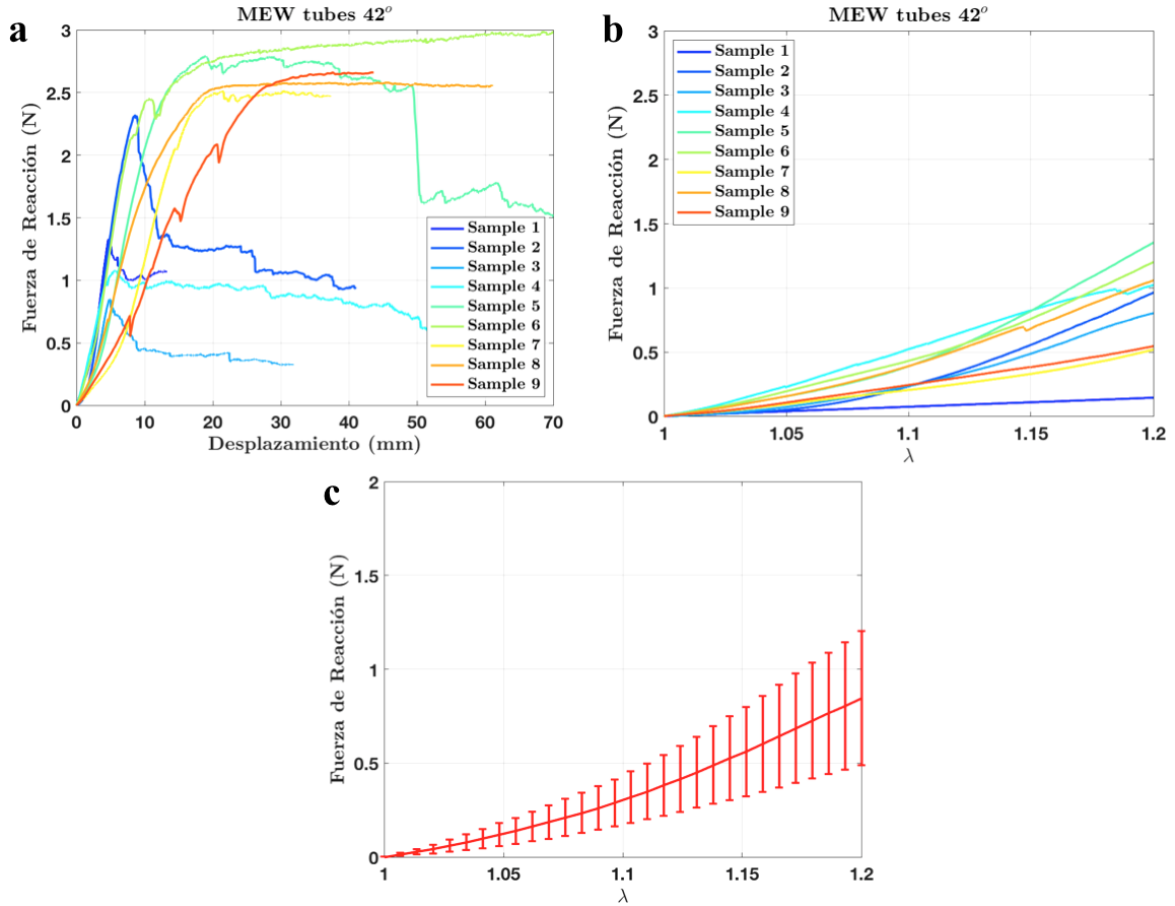


Figura 2.8: Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 25° y diámetro interno 5 mm tras rechazar algunas muestras: **(a)** Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. **(b)** Fuerza de Reacción vs Deformación. **(c)** Media y desviación estándar de Fuerza de Reacción vs Deformación.

Por último, se ensayaron probetas cilíndricas cuyo diámetro interno era de 1,2 mm y las fibras estaban orientadas a 24° respecto del eje vertical. Para esta geometría no se descartó ninguna muestra. En la Figura 2.9 se representa la fuerza de tracción de la máquina sobre cada muestra en función del desplazamiento (2.9a) y de la deformación (2.9b).

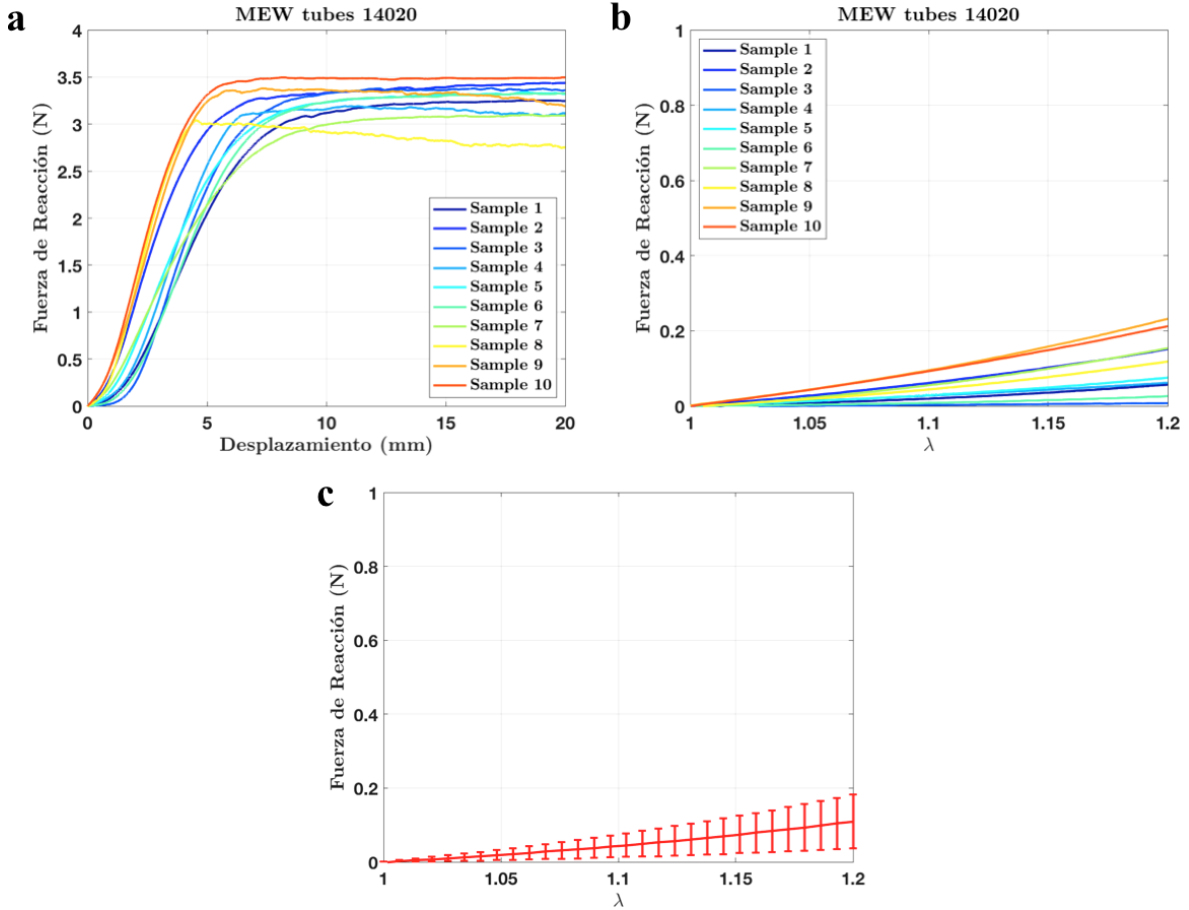


Figura 2.9: Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 24° y diámetro interno 1,2 mm: (a) Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. (b) Fuerza de Reacción vs Deformación. (c) Media y desviación estándar de Fuerza de Reacción vs Deformación.

Los modelos simulados en el apartado 3.3 se han construido a partir de la geometría de las muestras de cada tanda, comentada anteriormente, y se ha tratado de imitar el comportamiento mecánico de la muestra 10 de la Figura 2.9, Caso 1, de la muestra 1 de la Figura 2.7, Caso 2, y de la muestra 3 de la Figura 2.8.

Capítulo 3

Simulación computacional

En este capítulo se describe la formulación matemática utilizada para la descripción del comportamiento mecánico del andamiaje polimérico y se mostrarán las distintas simulaciones llevadas a cabo para conseguir ajustar el comportamiento de varias de las muestras experimentales. Estos resultados permitirán obtener el diseño óptimo del andamiaje que se adapte al comportamiento de un tendón real extraído de un modelo animal.

3.1. Modelado del comportamiento del material

3.1.1. Estrategia de modelado

Para llevar a cabo la simulación computacional de los scaffolds se llevaron a cabo varias estrategias. Se empezó por comprender el comportamiento del material de los scaffolds, el PCL, un material hiperelástico. Para estudiar la hiperelasticidad y la plasticidad se desarrollaron dos modelos en COMSOL en los que se vio cómo influía en la curva “Tensión vs Deformación” los distintos parámetros del material (ver secciones 3.1.2 y 3.1.3). Además, se utilizó una formulación simplificada en el modelo hiperelástico, ya que el comportamiento era muy exponencial con la formulación teórica, a diferencia de lo observado experimentalmente.

Una vez comprendido el comportamiento del material, se trató de reproducir en COMSOL la geometría de los scaffolds. Esta geometría es compleja, como ya se ha visto en el apartado 2.1, consiste en un tubo formado por múltiples fibras enrolladas en su longitud. Brown et al. (2012) desarrollaron modelos de elementos finitos utilizando elementos tipo barra con interpolación cuadrática, ya que se adaptan a la geometría de las fibras y permiten cálculos de esfuerzo cortante utilizando la teoría de la viga de Timoshenko. Puesto que nuestros andamiajes necesitan de muchas capas para poder reproducir un tendón de animal, esta metodología era inviable, dando resultados no concluyentes a la hora de la simulación con COMSOL. Es por ello que se optó con

aproximar la geometría como un medio continuo y considerar la anisotropía asociada a la dirección de las fibras de PCL.

Para imitar el comportamiento de un tendón real se adoptaron dos estrategias: la primera consideró el scaffold formado por una matriz isótropa de muy baja rigidez reforzada por fibras siguiendo la teoría de hiperelasticidad de Mooney-Rivlin (Ecuación 3.1); la segunda estrategia trató de eliminar la matriz isótropa considerando únicamente las fibras de PCL, de manera similar a como han realizado otros autores para tejidos textiles (Peng et al., 2013; Gong et al., 2017).

En la Figura 3.1 se observan las dos direcciones de fibras que aparecen en el modelo debido al movimiento de ida y vuelta del inyector.

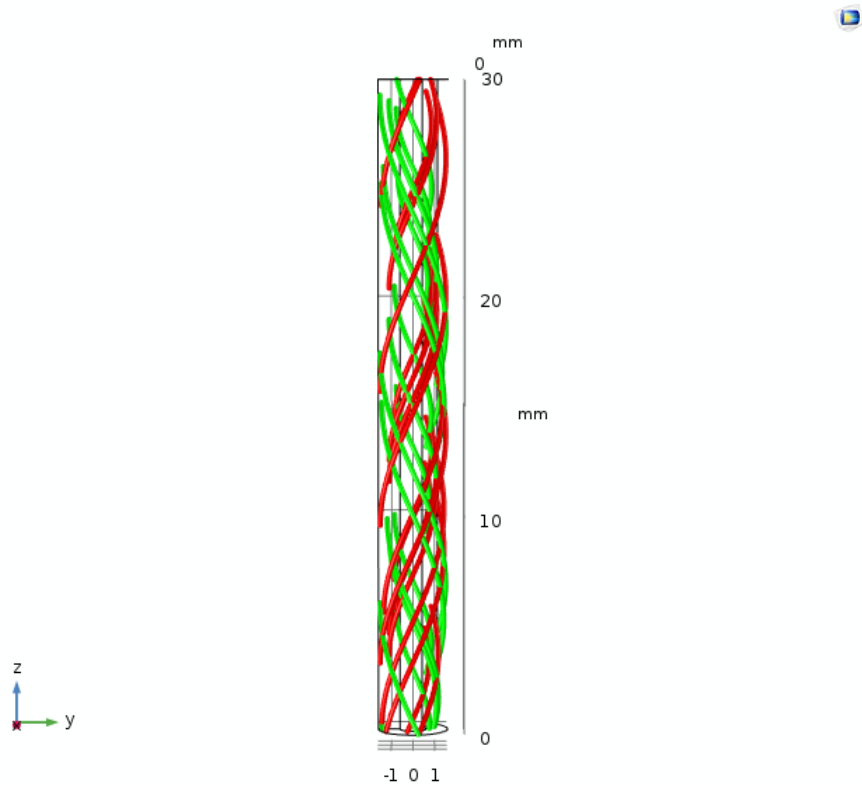


Figura 3.1: Representación de las direcciones de las fibras.

3.1.2. Comportamiento hiperelástico

Un material hiperelástico es aquel que permite grandes deformaciones sin llegar a plastificar y, cuando desaparece la fuerza que ha provocado tal deformación, vuelve a su estado original.

A la hora de caracterizar el andamiaje polimérico, una de las primeras aproximaciones que se adoptaron fue la de suponer una matriz isótropa utilizando el modelo de Mooney-Rivlin reforzada por las fibras del propio material. A esta matriz se le asignaría una rigidez pequeña en comparación a la de las fibras de PCL. La función densidad de energía de deformación del modelo de Mooney-Rivlin se expresa como:

$$W_1 = \sum_{i+j=1}^N C_{ij}(I_1 - 3)^i(I_2 - 3)^j \quad (3.1)$$

donde C_{ij} es un conjunto de parámetros que definen el comportamiento mecánico del material o rigidez. I_1 e I_2 son el primer y segundo invariante, respectivamente, del tensor de deformación de Cauchy-Green \mathbf{C} .

$$I_1 = \text{tr}\mathbf{C}, \quad I_2 = \frac{1}{2}((\text{tr}\mathbf{C})^2 - \text{tr}\mathbf{C}^2) \quad (3.2)$$

A partir de este modelo, particularizando para $i = 1$, $j = 0$ y $N = 1$ se obtiene el modelo Neo-Hookean cuya función densidad de energía de deformación se expresa como:

$$W_1 = \frac{C_1}{2}(I_1 - 3) \quad (3.3)$$

donde la rigidez de la matriz se determinaría ajustando el parámetro C_1 .

Para incorporar el efecto de la anisotropía de las fibras de PCL se ha utilizado en primer lugar una contribución exponencial similar a la propuesta por Holzapfel et al. (2000) utilizada para la descripción del comportamiento de tejidos biológicos como vasos sanguíneos.

$$W_4 = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(I_4-1)^2} - 1) \quad (3.4)$$

$$W_6 = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(I_6-1)^2} - 1) \quad (3.5)$$

siendo k_1 y k_2 parámetros que caracterizan el comportamiento mecánico de las fibras y los invariantes I_4 e I_6 :

$$I_4 = \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{C}\mathbf{n}_0 \quad I_6 = \mathbf{m}_0 \cdot \mathbf{C}\mathbf{m}_0 \quad (3.6)$$

con \mathbf{n}_0 y \mathbf{m}_0 las direcciones asociadas a la disposición de las fibras.

De esta manera, la energía de deformación total puede expresarse como:

$$W_s = W_1 + W_4 + W_6 \quad (3.7)$$

A la hora de simular en COMSOL un modelo sencillo con la formulación descrita, se vio que el comportamiento era muy exponencial en comparación con lo observado experimentalmente. Por ello, se desarrolló una formulación más sencilla en la que W_4 y W_6 solo dependían de k_1 , y se eliminaba la evolución exponencial de la zona elástica:

$$W_s = W'_4 + W'_6 \quad (3.8)$$

$$W'_4 = k'_1 (I_4 - 1)^2 \quad (3.9)$$

$$W'_6 = k'_1 (I_6 - 1)^2 \quad (3.10)$$

Con la formulación descrita en las Ecuaciones 3.3 y 3.8 a 3.10, se simuló un modelo que consistía en un hexaedro de base cuadrada, de lado 10 mm y altura 60 mm, representado en la Figura 3.2, para ver la influencia de c_1 y k'_1 sobre el comportamiento del material.

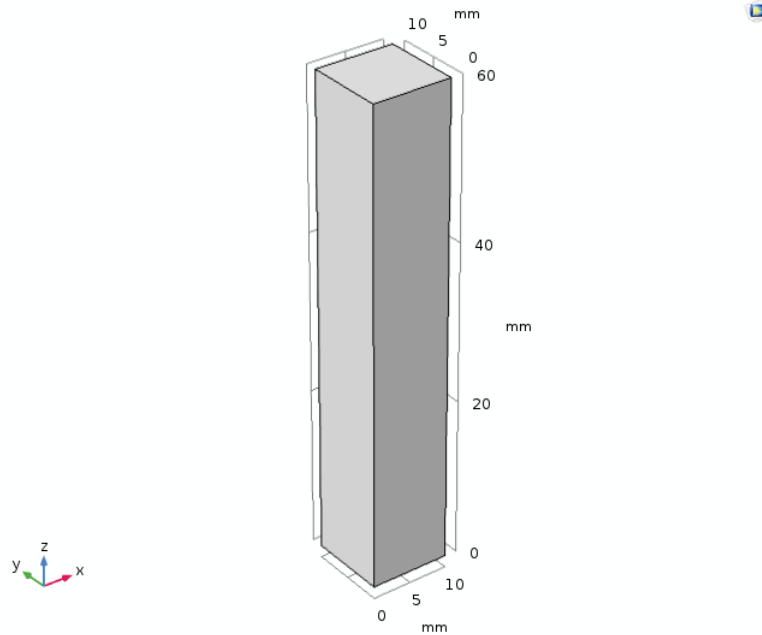


Figura 3.2: Modelo de COMSOL para estudiar el comportamiento hiperelástico del material.

Primero se estudió la dependencia de la función energía de deformación, W_s considerando una única familia de fibras $\mathbf{n}_0 = [0 \ 0 \ 1]^T$ e incorporando el comportamiento isótropo asociado a W_1 (Ecuación 3.3). Como se observa a través de las gráficas “Tensión vs Deformación” de la Figura 3.3, se han variado cada uno de los tres parámetros para analizar su efecto:

- En la Figura 3.3a se observa cómo el incremento de c_1 aumenta la rigidez del material (mayor pendiente de la zona elástica en la gráfica “Tensión vs Deformación”). El valor fijo de k'_1 era 1.000 Pa.
- La Figura 3.3b ilustra cómo, hasta un valor muy superior de k'_1 , no cambia a penas la rigidez del material. El valor fijo de c_1 era 500 Pa.

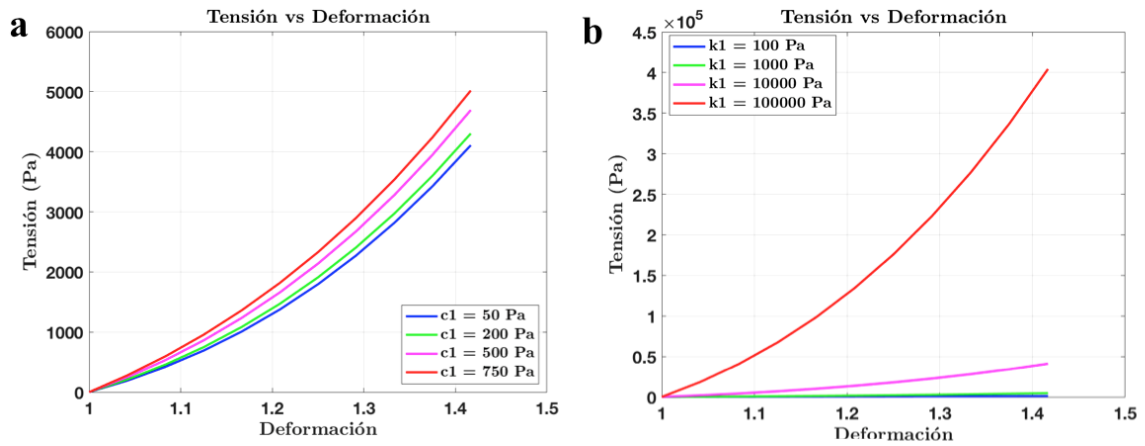


Figura 3.3: Tensión vs Deformación sin considerar W'_6 variando (a) c_1 y (b) k'_1 .

Después, se estudió la influencia de ambas direcciones de fibras $\mathbf{n}_0 = [0 \ 0 \ 1]^T$ y $\mathbf{m}_0 = [0 \ 0 \ 1]^T$ considerando que la función energía de deformación dependía de W_1 , W'_4 y W'_6 .

- En la Figura 3.4a se observa cómo el incremento de c_1 aumenta la rigidez del material. El valor fijo de k'_1 era 1.000 Pa.
- La Figuras 3.4b ilustra cómo, hasta un valor muy superior de k'_1 , no cambia a penas la rigidez del material. El valor fijo de c_1 era 500 Pa.

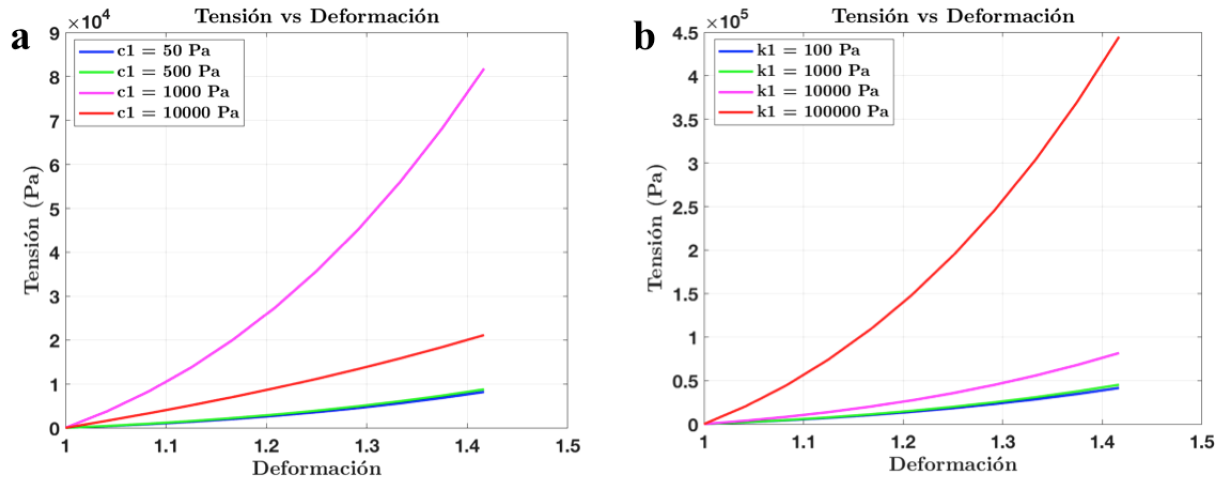


Figura 3.4: Tensión vs Deformación considerando W_1 , W'_4 y W'_6 variando (a) c_1 y (b) k'_1 .

En la Figura 3.4 también se observa un aumento de las tensiones con respecto a la Figura 3.3 al incluir W'_6 en la función energía de deformación.

Una vez analizada la influencia de los parámetros en la zona elástica del material, se introdujo plasticidad en el modelo para ver los valores de c_1 y k'_1 a los que plastificaba dicho modelo, siguiendo el mismo *modus operandi* comentado anteriormente (Figuras 3.9 y 3.10). El límite de plasticidad elegido fue 100 kPa.

3.1.3. Comportamiento plástico

Un material plastifica cuando, al deformarse, ya no puede recuperar su estado inicial. Para considerar la plastificación o pérdida de rigidez de las fibras de PCL se ha utilizado la ley de endurecimiento de Voce-Kocks (Brown et al., 2012). Esta ley describe la relación tensión-deformación plástica a través de la siguiente función:

$$\sigma = \sigma_{ys0} + \sigma_{sat}^{(1-e^{-\beta\epsilon_{pe}})} \quad (3.11)$$

donde σ es el valor de la tensión unidimensional en MPa, σ_{ys0} es el esfuerzo de fluencia inicial en MPa, σ_{sat} es la tensión de flujo saturado en MPa, β es el exponente de saturación y ϵ_{pe} es la deformación plástica.

Se simuló un modelo sencillo en COMSOL, con la formulación descrita para ver la influencia de los parámetros σ_{ys0} , σ_{sat} y β sobre el comportamiento del material. El modelo consistía en un hexaedro de base cuadrada, de lado 10 mm y altura 100 mm.

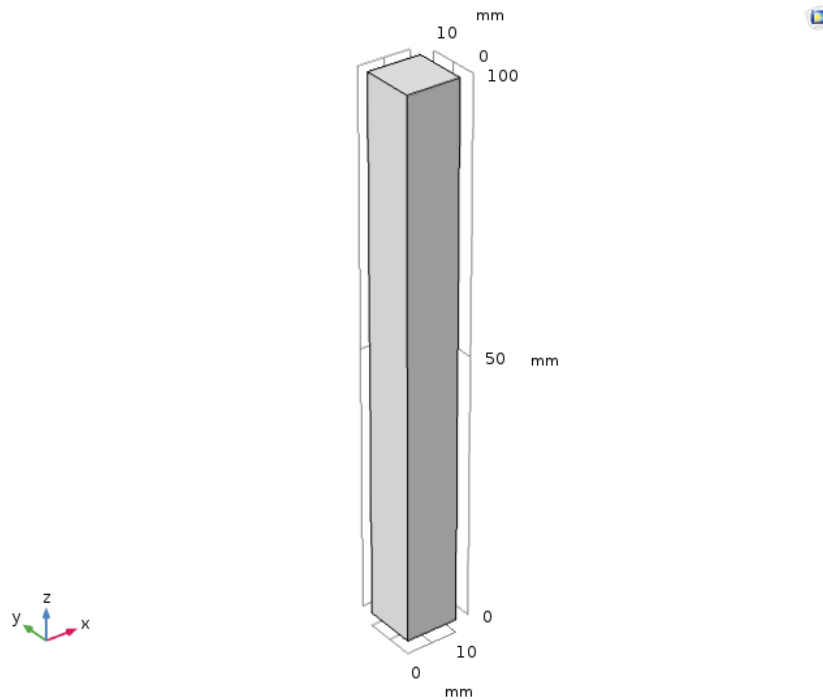


Figura 3.5: Modelo de COMSOL para estudiar el comportamiento plástico del material.

Fijando el exponente de saturación y la tensión de flujo saturado, se observa en la Figura 3.6 cómo varía la gráfica “Tensión vs Deformación” para distintos valores de σ_{ys0} . Así pues, aumentando o disminuyendo el esfuerzo de fluencia inicial, aumenta o disminuye, respectivamente, el punto de transición entre la zona elástica y la zona plástica.

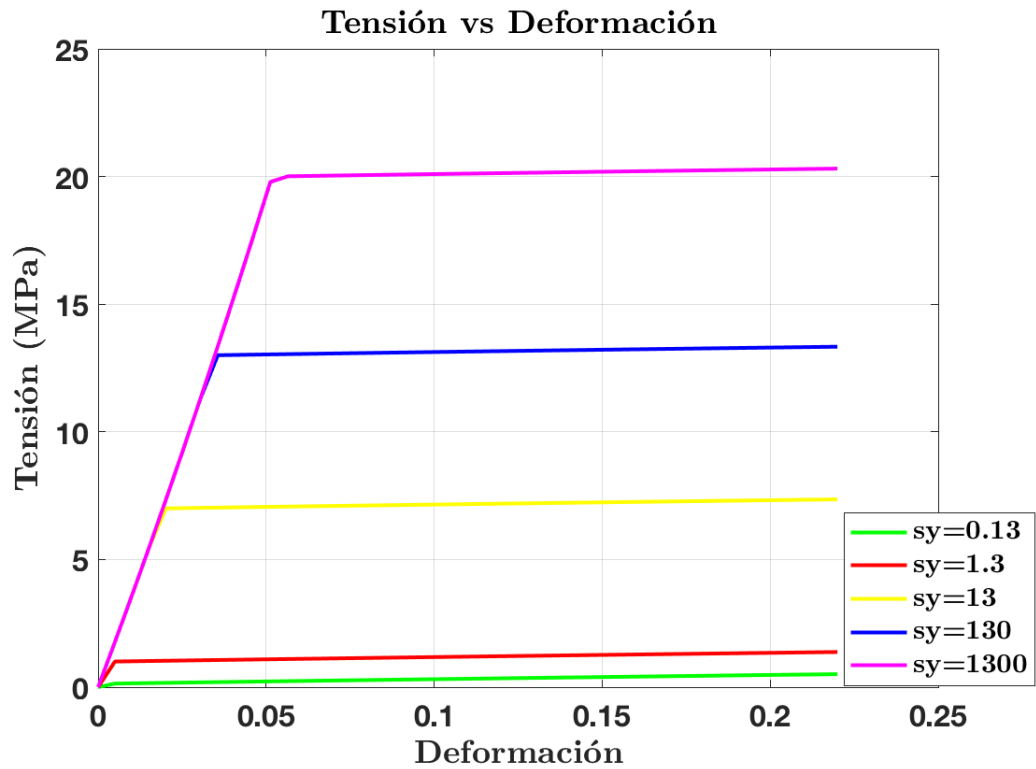


Figura 3.6: Tensión vs Deformación para distintos valores del esfuerzo de fluencia inicial, σ_{ys0} , nombrado en el modelo de COMSOL como s_y .

Fijando el esfuerzo de fluencia inicial y la tensión de flujo saturado, se observa en la Figura 3.7 cómo varía la gráfica “Tensión vs Deformación” para distintos valores de σ_{sat} . A medida que se aumenta la tensión de flujo saturado la pendiente de la recta correspondiente a la zona plástica es mayor, esto implica que el material es más rígido y será necesaria una mayor tensión para conseguir la misma deformación.

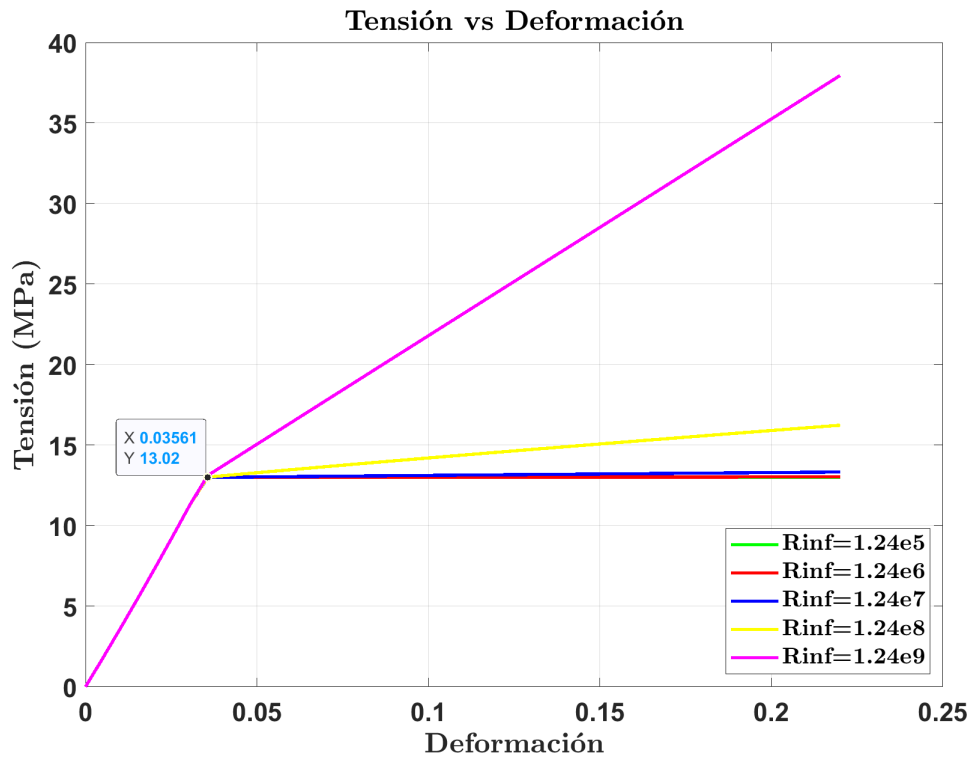


Figura 3.7: Tensión vs Deformación variando la tensión de flujo saturado, σ_{sat} , nombrado en el modelo de COMSOL como R_{inf} .

El exponente de saturación, β , cambia la transición entre la zona elástica y la zona plástica (Figura 3.8). A medida que se aumenta, esta transición se vuelve más curva, acercándose así a la curva característica en la gráfica “Tension vs Deformación” del modelo de Voce-Kocks.

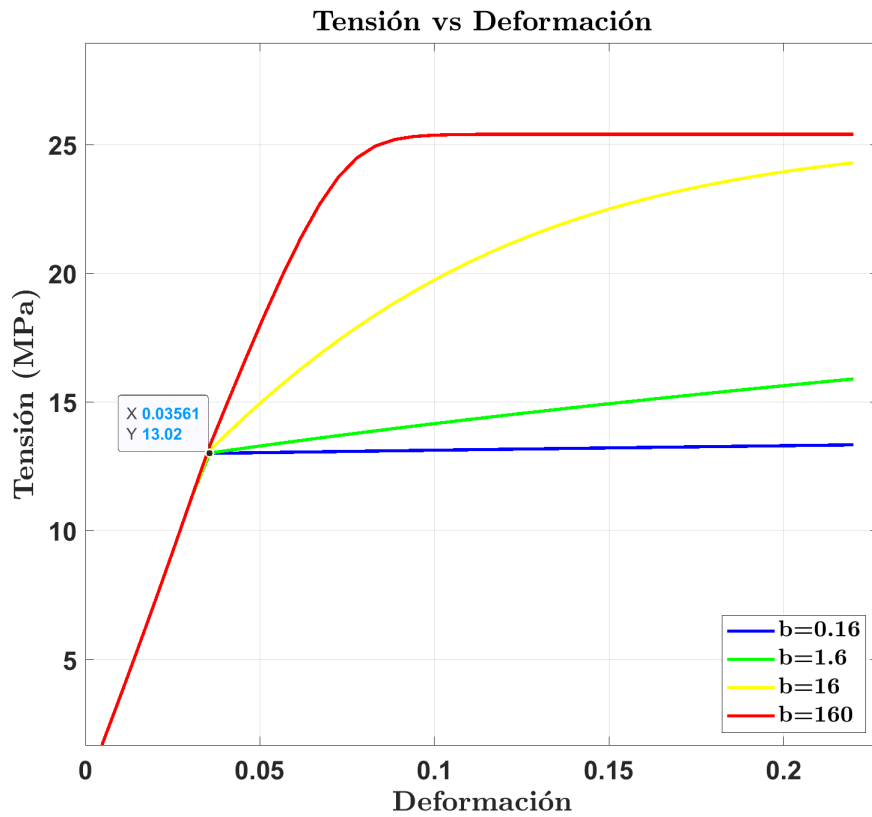


Figura 3.8: Tensión vs Deformación para distintos valores del exponente de saturación, β , nombrado en el modelo de COMSOL como b .

Una vez se había comprendido el comportamiento plástico del material, se introdujo plasticidad en el modelo hiperelástico (sección 3.1.2) para ver los valores de c_1 y k'_1 a los que plastificaba dicho modelo. El límite de plasticidad elegido fue 100 kPa.

Considerando que la función energía de deformación, W_s , dependiera del comportamiento isótropo asociado a W_1 (Ecuación 3.3), de y W_4' :

- En la Figura 3.9a se observa cómo hasta un valor de c_1 igual a 1.000 kPa el modelo no plastifica. El valor fijo de k_1' era 10 kPa.
- La Figura 3.9b ilustra cómo se tiene que aumentar el valor de k_1' hasta los 10.000 kPa para que plastifique. El valor fijo de c_1 era 500 Pa.

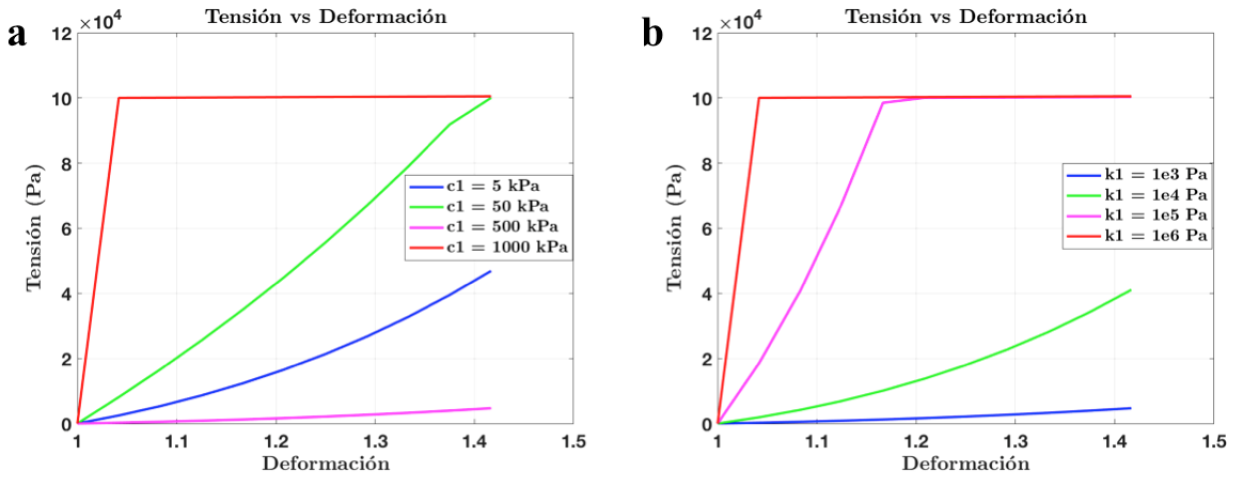


Figura 3.9: Tensión vs Deformación sin considerar W_6' , incluyendo plasticidad, variando (a) c_1 y (b) k_1' .

Considerando ahora que la función energía de deformación dependiera de W_1 , W_4' y W_6' , tal y como describen las Ecuaciones 3.3 y 3.8 a 3.10:

- En la Figura 3.10a se observa cómo hasta un valor de c_1 igual a 100.000 kPa el modelo no plastifica, valor 100 veces superior que sin considerar W_6' . El valor fijo de k_1' era 10 kPa.
- La Figura 3.10b ilustra cómo hasta los 100.000 kPa el modelo no plastifica. El valor fijo de c_1 era 500 Pa.

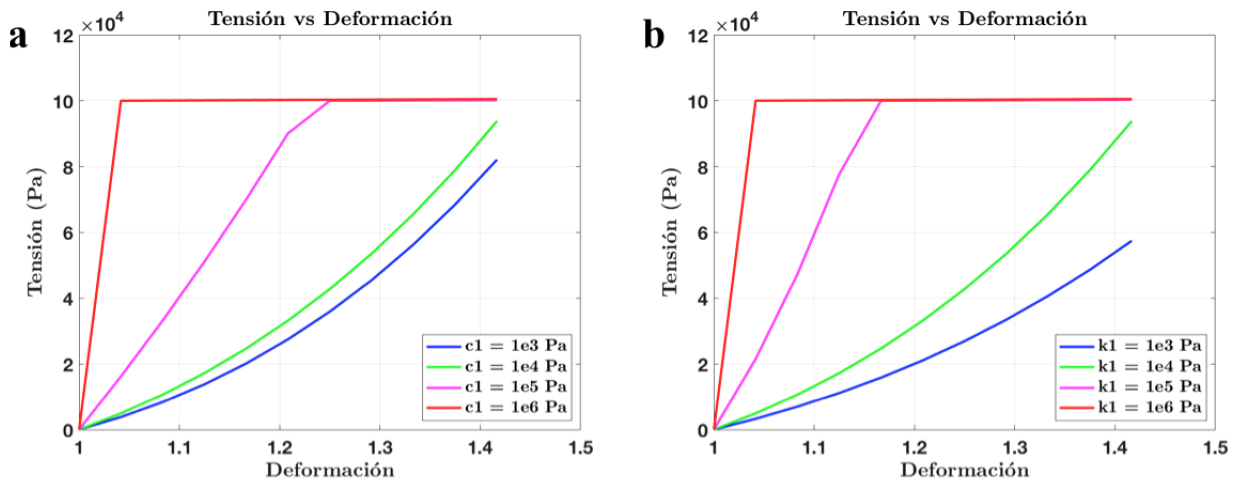


Figura 3.10: Tensión vs Deformación considerando W_1 , W_4' y W_6' , incluyendo plasticidad, variando (a) c_1 y (b) k_1' .

En la Figura 3.10 también se observa un aumento de las tensiones con respecto a la Figura 3.9 al incluir W_6' en la función energía de deformación.

3.2. Modelado de elementos finitos

El modelado de elementos finitos se ha desarrollado con COMSOL Multiphysics® versión 5.3, ya que permite utilizar procesos de optimización de variables.

3.2.1. Descripción del modelo

El modelo consiste en un tubo cilíndrico cuyo diámetro interno dependerá de la muestra experimental en la que se basa cada modelo simulado (apartado 3.3). Se ha utilizado una representación axisimétrica del tubo ante la imposibilidad de obtener resultados válidos con un modelo en 3D.

Para simular el proceso de bobinado, se crearon líneas helicoidales en pares que representan una traslación hacia adelante y hacia atrás del mandril giratorio en el que se recogieron las fibras electrohiladas. Cada par de fibras se originó en la misma ubicación, con una línea de hélice dirigida en sentido horario y la otra en sentido antihorario (Brown et al., 2012). Se crearon varias geometrías con diferente ángulo de orientación de las fibras, aunque en todos los tubos la altura total fue de 30 mm tal y como se puede ver en la Figura 3.11 (ver apartado 3.3).

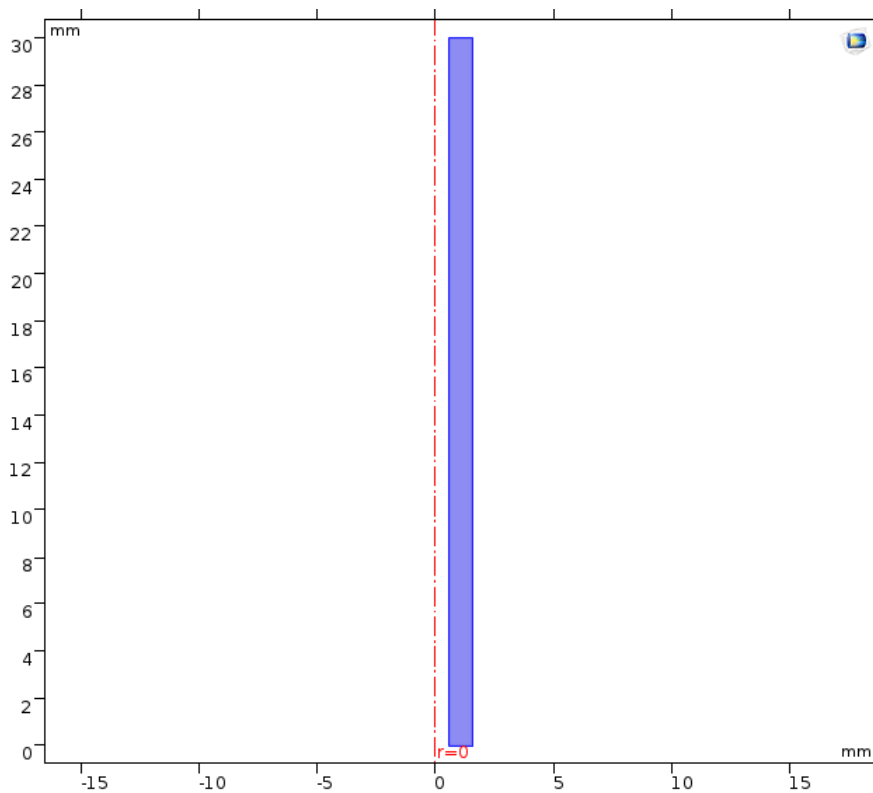


Figura 3.11: Geometría del modelo en COMSOL.

Para describir la física del material se utilizó una formulación basada en los modelos de elasticidad de Mooney-Rivlin y Neo-Hookean, con la energía de deformación isocórica descrita en las siguientes ecuaciones:

$$W_s = W'_4 + W'_6 \quad (3.12)$$

$$W_4 = k_1 (I_4 - 1)^2 \quad (3.13)$$

$$W_6 = k_1 (I_6 - 1)^2 \quad (3.14)$$

También se consideró el material cuasi incompresible y el modelo de plasticidad de Voce-Kocks (ver sección 3.1.3). Se utilizó la siguiente expresión para describir la parte volumétrica de la energía de deformación:

$$W_{vol} = \frac{1}{2} \kappa (\mathbf{J}_{el} - 1)^2 \quad (3.15)$$

siedo κ el módulo de compresibilidad del PCL, con un valor de 1000 MPa.

El tubo está sometido a una serie de condiciones de contorno y de simetría:

- El sólido está libre en sus caras laterales, con desplazamiento inicial nulo en “z”.
- Desplazamiento prescrito de 1 mm en dirección “z” en la cara superior del tubo.
- El sólido está fijo en su cara inferior ($u_z = 0$).
- Simetría axial con desplazamiento inicial en “r” nulo en todo el contorno.

En la Figura 3.12 se muestran estas condiciones.

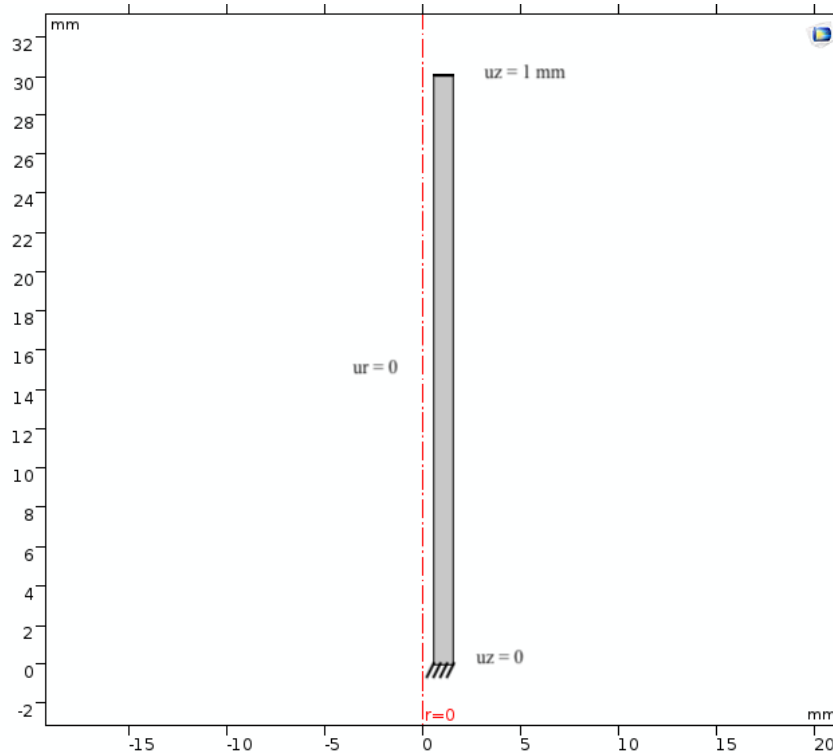


Figura 3.12: Condiciones de contorno del modelo en COMSOL.

Se utilizó un tamaño de malla extra fina, por defecto del programa, abarcando tres elementos a lo ancho del tubo y 30 elementos en dirección longitudinal. Los elementos, al tener el modelo una simetría axial, eran rectángulos y tenían aproximación cuadrática.

Para desarrollar un modelo de material que represente fibras PCL obtenidas mediante electrohilado se utilizaron los datos obtenidos de la prueba de tracción de la muestra 10, que aparece en la Figura 2.9. El módulo de Young se aproximó a 0,35 GPa, la relación de Poisson era 0,47 y la densidad $1,145 \text{ g/cm}^3$.

Durante la simulación del Caso 1 (sección 3.3.1) se sacaron los cuatro parámetros materiales que definen la ley de endurecimiento de Voce (sección 3.1.3), que son k , σ_{ys0} , σ_{sat} y β .

3.2.2. Análisis de sensibilidad de malla

Para realizar el análisis de sensibilidad de malla se ha tomado como referencia la geometría de la muestra experimental del Caso 1 (sección 3.3.1). En la Figura 3.13 se muestra cómo varía la curva “Fuerza de reacción vs Desplazamiento” en función del tamaño de malla. Se distinguen tres tamaños de malla diferentes: extra fina, con un total de 640 elementos; fina, con un total de 250 elementos; y gruesa, con un total de 90 elementos; siendo las tres mallas completamente regulares.

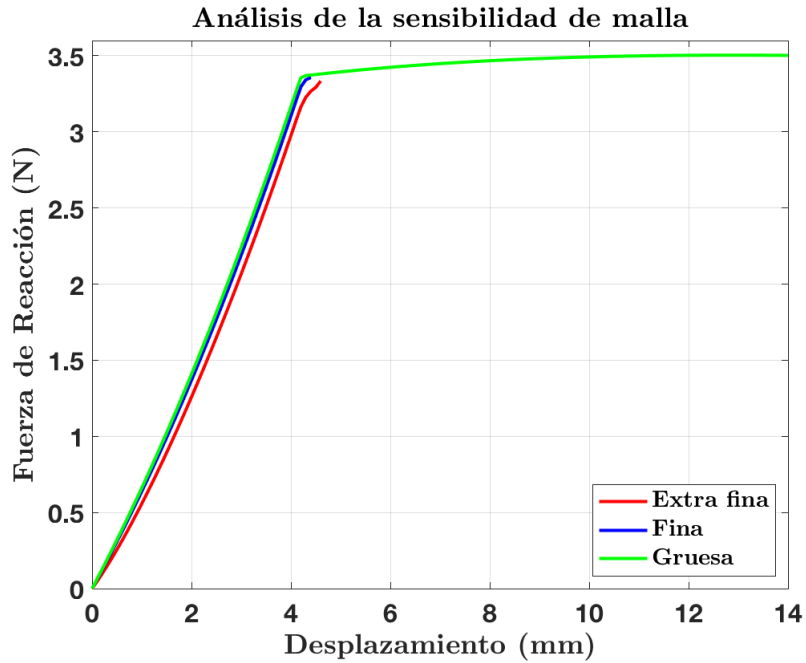


Figura 3.13: Fuerza de reacción vs Desplazamiento en función del tamaño de malla.

Tal y como se puede observar en la figura 3.13, con una malla gruesa (elementos de malla más grandes) se obtienen datos menos precisos ya que el problema se resuelve en menos puntos del dominio (ver apuntes de Método de Elementos Finitos Begoña Calvo). El tiempo que tarda la simulación en calcular es menor, pero la solución converge para todos los tiempos de iteración especificados. En este caso, el tiempo de iteración máximo era de 14 segundos. En el Anexo A se muestran las mallas del modelo en COMSOL, así como los resultados en tensiones y desplazamientos en 2D y 3D.

3.3. Optimización de parámetros y validación

En este apartado se han simulado tres modelos de scaffold con diferentes diámetros internos. Al ser el material el mismo en todas las muestras, los parámetros que cambian en las diferentes simulaciones son el ángulo de orientación de las fibras y el espesor del scaffold, ya que estos dos parámetros dependen de la fabricación del scaffold mediante la técnica de electrohilado (ver sección 2.2).

En el Caso 1 (sección 3.3.1) se han sacado los parámetros de Voce-Kocks (Brown et al., 2012) a mano para hacer coincidir la muestra experimental con la simulación (Figura 3.14). Con los parámetros sacados, se ha variado el ángulo de las fibras para que coincida con otra muestra experimental y el espesor del scaffold hasta que coincida la simulación (sección 3.3.2). Por último, se ha verificado el espesor obtenido en el Caso 2 con un tercer modelo (sección 3.3.3), con diferente ángulo de las fibras. Se podrá decir que se han verificado los parámetros del material y los del scaffold si en el tercer caso coincide la muestra experimental con la simulación.

Con los valores de los parámetros ajustados, se ha introducido el algoritmo de optimización Nelder-Mead en COMSOL para afinar el resultado de los parámetros. Este algoritmo, que no utiliza derivadas, es un método numérico para minimizar una función objetivo en un espacio multidimensional. El método utiliza el concepto de un simplex, que es un polígono o poliedro de $N+1$ vértices en N dimensiones: un segmento de línea en una línea, un triángulo en un plano, un tetraedro en un espacio tridimensional y así sucesivamente. Tal y como se describe en el manual de optimización de COMSOL (com, b), el método busca de modo aproximado una solución óptima local a un problema con N variables cuando la función a minimizar varía suavemente.

3.3.1. Caso 1

Para el caso 1 se ha tomado de referencia la geometría de la Figura 2.9 y se ha tratado de imitar el comportamiento mecánico de la muestra 10. Se trata de un cilindro cuyo diámetro interno es igual a 1,2 mm, el espesor es 1 mm y tiene 30 mm de altura. Las fibras están orientadas a 24° respecto del eje vertical.

Se han ido ajustando los parámetros del material (teoría de plasticidad de Voce-Kocks sección 3.1.3) hasta que la gráfica “Fuerza de reacción vs Desplazamiento” (Figura 3.14) fuese igual en la muestra experimental que en la simulación. Los valores de los parámetros obtenidos son:

$$k1 = 300 \text{ kPa}; \sigma_{ys0} = 0,56 \text{ MPa}; \sigma_{sat} = 1,85 \text{ MPa}; \beta = 0,48$$

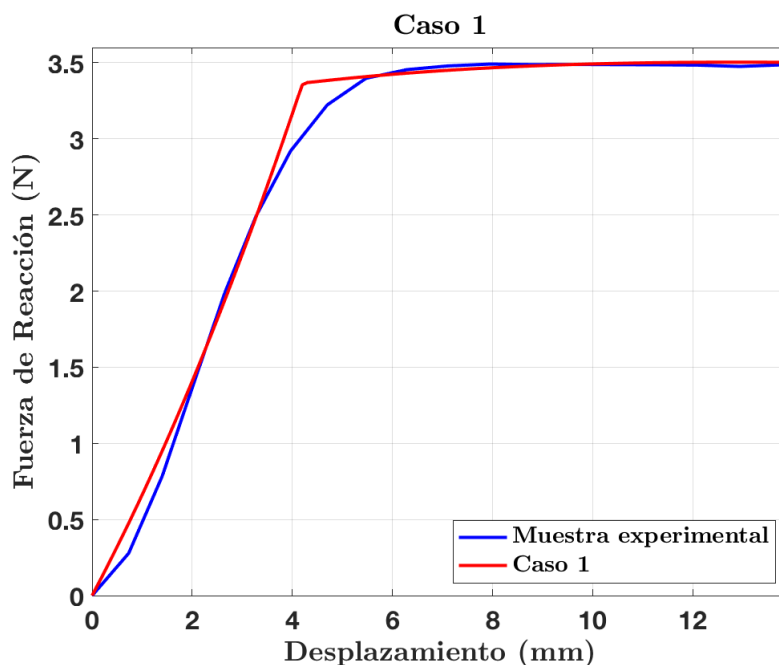


Figura 3.14: Fuerza de reacción vs Desplazamiento para el Caso 1.

Tal y como se puede observar, la simulación interpreta como rectas las zonas elástica y plástica del material y no recoge la curva característica de la transición entre estas dos zonas, parámetro que tiene relación con el exponente de saturación, β (Figura 3.8).

3.3.2. Caso 2

Para el caso 2 se ha tomado de referencia la geometría de la Figura 2.7 y se ha tratado de imitar el comportamiento mecánico de la muestra 1. Se trata de un cilindro cuyo diámetro interno es igual a 5 mm y la altura son 30 mm. Las fibras están orientadas a 42° respecto del eje vertical. Se han fijado los parámetros del material obtenidos en el caso 1 (sección 3.3.1).

Se ha ido reduciendo el espesor del scaffold hasta los 0,28 mm para conseguir un comportamiento parecido entre la muestra y el scaffold. Esta comparativa se puede ver en la figura 3.15.

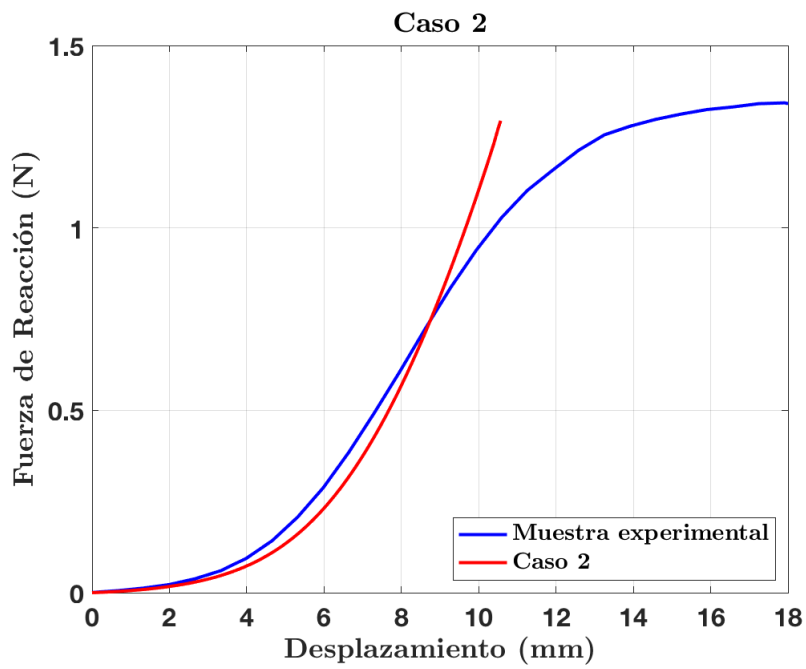


Figura 3.15: Fuerza de reacción vs Desplazamiento para el Caso 2.

3.3.3. Validación

Para la validación se ha tomado de referencia la geometría de la Figura 2.8 y se ha tratado de imitar el comportamiento mecánico de la muestra 3. Se trata de un cilindro cuyo diámetro interno es igual a 5 mm y tiene 30 mm de altura. Las fibras están orientadas a 25° respecto del eje vertical. Se han fijado los parámetros del material obtenidos en el Caso 1 (sección 3.3.1) y el espesor resultante en el Caso 2 (sección 3.3.2). Durante las simulaciones en este modelo se vio que no convergía la solución más allá de los 5 mm, tiempo suficiente para ver en la Figura 3.16 un comportamiento similar entre muestra y scaffold.

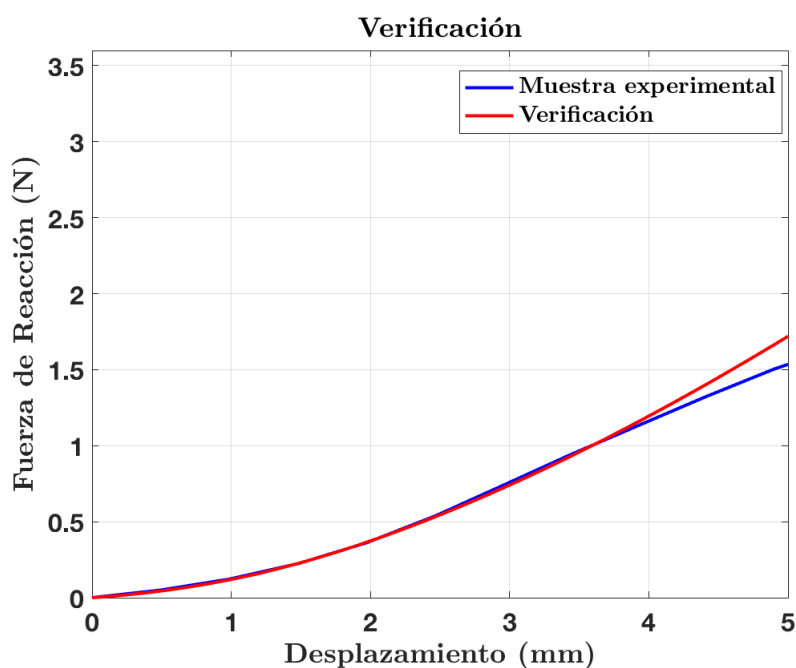


Figura 3.16: Verificación de los parámetros con Fuerza de reacción vs Desplazamiento.

En la siguiente tabla resumen se recogen los datos geométricos de cada uno de los modelos optimizados:

Modelo	Caso 1	Caso 2	Verificación
Diámetro interno (mm)	1.2	5	5
Altura (mm)	30	30	30
Ángulo de fibras	24°	42°	25°
Espesor (mm)	1	0,28	0,24

Tabla 3.1: Propiedades geométricas de los scaffolds.

En el Anexo B se muestran los modelos de COMSOL utilizados con las orientaciones de las fibras y la geometría en cada caso, así como los resultados en tensiones y desplazamientos en 2D y 3D.

3.4. Determinación de parámetros para regeneración del tendón

3.4.1. Comportamiento experimental del tendón

El comportamiento experimental del tendón real se estudió a través de ensayos uniaxiales de tracción “*in vitro*” en el tendón de Aquiles de ratón. Primero se diseccionaron dos patas de ratón para extraer el tendón (Figura 3.17). Después se sometieron dos tendones a tensiones uniaxiales. Para ello se utilizó la máquina de ensayos que se describió previamente en la sección 2.4, Figura 3.18

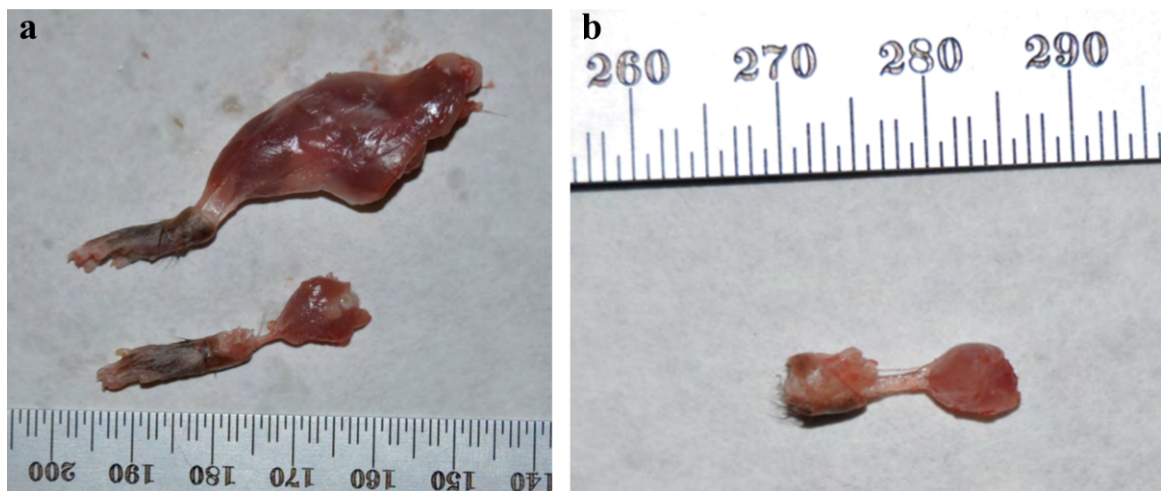


Figura 3.17: (a) Diseción de dos patas de ratón y (b) tendón de Aquiles de ratón después de la diseción.

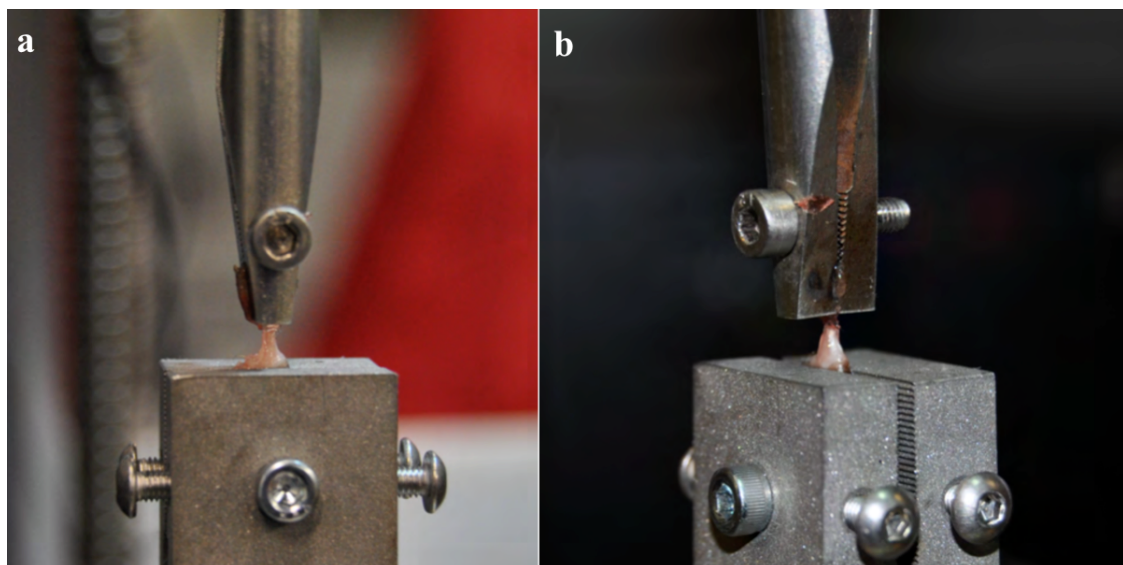


Figura 3.18: (a) Fijación de la muestra a la máquina de ensayo uniaxial. (b) Detalle de la rotura del tendón en el agarre superior de la fijación. Esta región corresponde a la parte próxima del tendón de Aquiles.

Se utilizó el programa MATLAB® versión R2020a para el tratamiento de los datos de los ensayos que proporcionaba la máquina a partir de ficheros “.csv”.

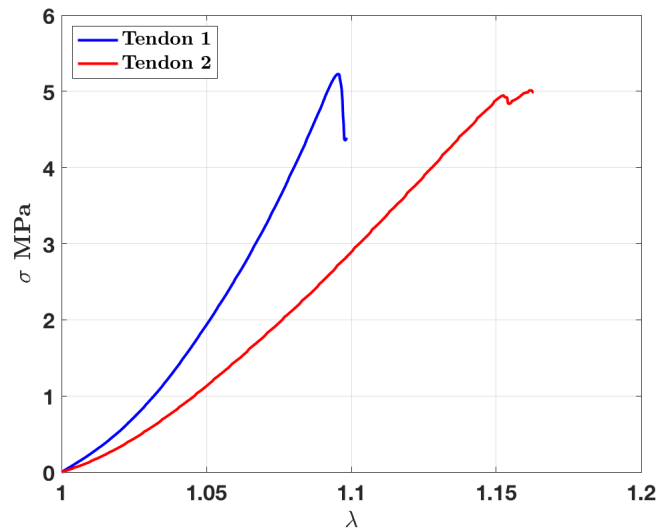


Figura 3.19: Tensión vs Deformación para dos tendones de Aquiles.

Tal y como se puede ver en la Figura 3.19 el Tendón 1 rompe cuando se aproxima a una deformación igual a 1,1, antes que el Tendón 2, que lo hace a partir de una deformación igual a 1,14. Al ser también el Tendón 2 menos rígido que el Tendón 1, se seleccionó el Tendón 2 como modelo a imitar en la simulación (ver sección 3.4.2) con una deformación hasta 1,1, en la que el material permanece en la zona elástica y coincide con el rango fisiológico de trabajo de este tejido (Figura 3.20).

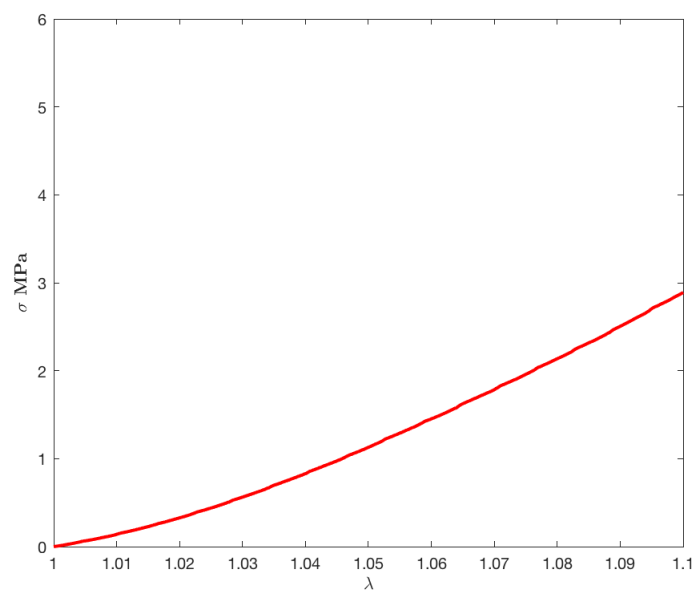


Figura 3.20: Tensión vs Deformación para una muestra de tendón de Aquiles.

3.4.2. Obtención del diseño óptimo del andamiaje

Una vez optimizados los parámetros del material del scaffold (PLC), se procedió a simular un modelo con la misma geometría que un tendón de Aquiles real. Esto es un cilindro hueco de diámetro interno 1,2 mm y altura 4,6 mm.

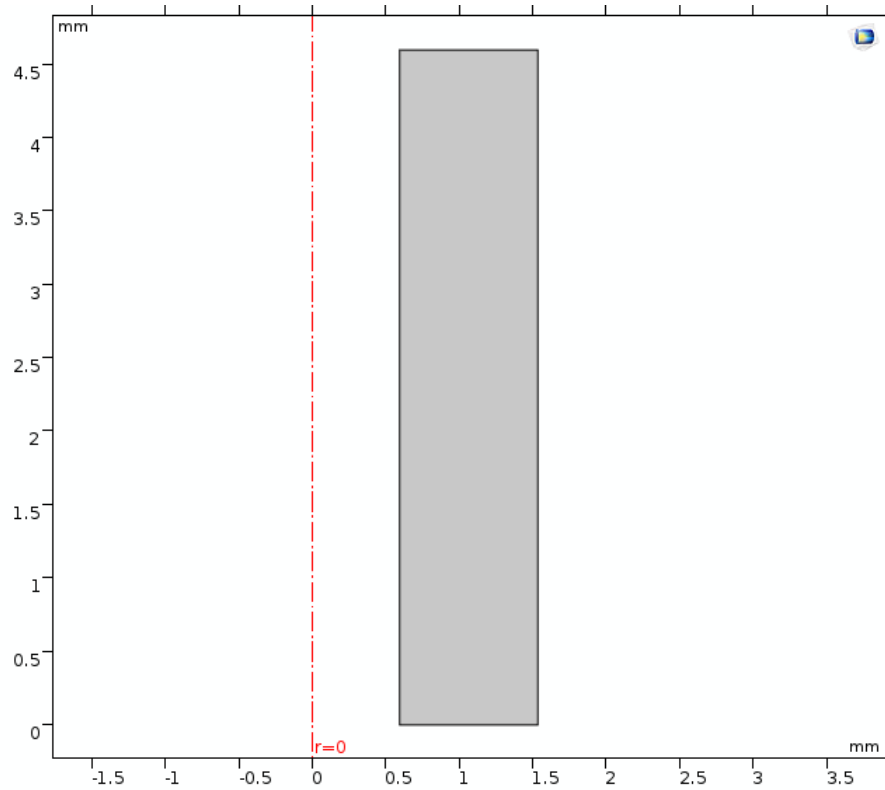


Figura 3.21: Modelo en COMSOL de un tendón de Aquiles real.

Para la obtención del diseño óptimo del scaffold se partió de la gráfica “Fuerza de reacción vs Desplazamiento” del tendón y se varió el espesor del scaffold y el ángulo de las fibras hasta que la simulación coincidiera con la muestra experimental, resultando la Figura 3.22.

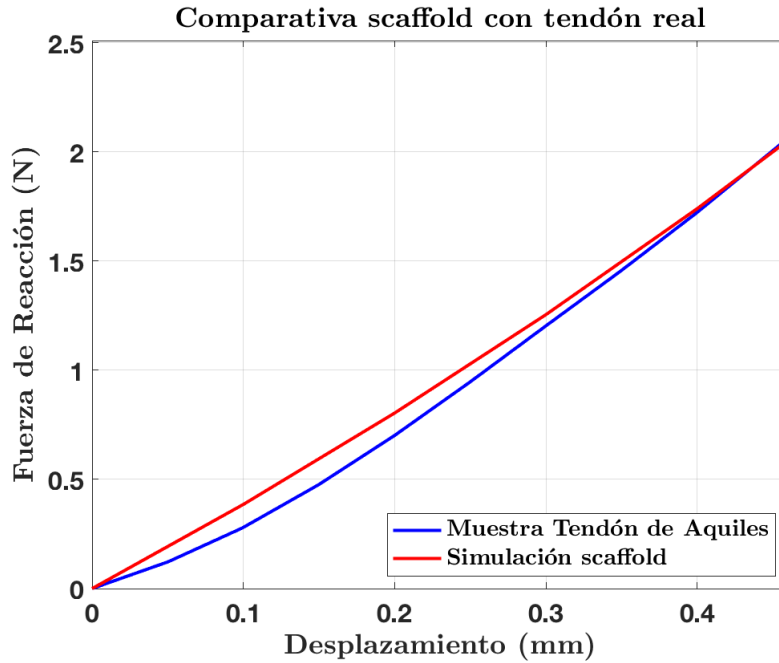


Figura 3.22: Fuerza de reacción vs Desplazamiento para un tendón real y su correspondiente simulación.

Estos resultados se obtuvieron con un espesor igual a 0,94 mm y un ángulo de orientación de las fibras respecto al eje horizontal de 24°. Comparando estos resultados con el Caso 1 (sección 3.3.1) se puede concluir que el scaffold ensayado tiene un comportamiento muy similar al tendón real, por lo que, con estos valores del espesor y de la orientación de las fibras se podrán determinar los parámetros del proceso de impresión mediante electrohilado.

Capítulo 4

Conclusiones y líneas futuras

En este capítulo se exponen las conclusiones obtenidas tras el análisis de los resultados del trabajo, así como las líneas futuras que deparan a la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa.

4.1. Conclusiones

La convergencia de los modelos computacionales ha supuesto una gran dificultad a superar a lo largo de este trabajo al incorporar grandes no-linealidades en su comportamiento presentes en la geometría y en el material.

A la hora de caracterizar el andamiaje polimérico, se formuló inicialmente el problema suponiendo una matriz isótropa, basada en el modelo de Mooney-Rivlin, y reforzada por las fibras del propio material (Ecuaciones 3.1 a 3.7). Cuando se simuló en COMSOL el modelo, con esta formulación inicial, se vio que el comportamiento era muy exponencial en comparación con lo observado experimentalmente. Por ello, se desarrolló una formulación más sencilla en la que la función densidad de energía de deformación solo dependía de un parámetro para representar la rigidez del material y de las direcciones de las fibras, y se eliminaba la evolución exponencial de la zona elástica.

En la optimización del Caso 1 (sección 3.3.1) se ajustaron los parámetros de Voce-Kocks del PCL a mano, para hacer coincidir la muestra experimental con la simulación (Figura 3.14), distando de los resultados obtenidos por otros autores como Brown et al. (2012). Esto puede deberse a que se ha considerado el comportamiento global del scaffold y no de fibras del material aisladas. A la hora de optimizar los parámetros del proceso de *electrospinning* a través de las muestras experimentales de los scaffolds, se vio que era necesario ajustar el espesor en el modelo computacional en el Caso 2 (sección 3.3.2) pues no coincidía exactamente con el de la muestra experimental.

Y en la Validación (sección 3.3.3) se vio que no convergía la solución más allá de los 5 mm.

A la hora de imitar el comportamiento mecánico de un tendón de Aquiles real con un modelo computacional, se trató de reproducir la gráfica “Fuerza de reacción vs Desplazamiento” del tendón hasta un alargamiento igual a 1,1 del rango fisiológico del tendón que se corresponde con la zona elástica del material.

Por tanto, tras haber simulado distintos modelos computacionales, primero basados en modelos de scaffolds obtenidos por la técnica del electrohilado (apartado 3.3), y más tarde a partir de muestras de tendón reales (sección 3.4.2), se puede concluir que, con un ángulo de bobinado de 24° y un espesor de 0,94 mm, la simulación imita el comportamiento mecánico del tendón real en su zona elástica para un alargamiento máximo igual a 1,1 (Figura 3.22).

4.2. Líneas futuras

El modelo computacional al que se quiere llegar es un modelo que se formule con la teoría de hiperelasticidad de Mooney-Rivlin y Neo-Hookean y la teoría de plasticidad de Voce-Kocks. Además, se tendría que llegar a una solución estable con un modelo en 3D, utilizando la geometría real del tendón reforzado con el scaffold suturado en los extremos del mismo en una situación de rotura.

El siguiente paso en la investigación sería fabricar andamiajes poliméricos a partir de los parámetros del proceso de electrohilado optimizados y con la geometría de un tendón real. Habría que fabricar varias muestras ya que, tal y como se ha visto en este trabajo en el apartado 2.4, el comportamiento mecánico de cada muestra experimental puede llegar a ser muy diferente.

Por último, una vez se tuviera el scaffold diseñado y fabricado, se podría diseñar un modelo experimental con el que ensayar un tendón dañado reforzado con el scaffold, viendo, de esta manera, si el comportamiento del andamiaje encargado de absorber toda la carga es el adecuado.

Capítulo 5

Bibliografía

Arterial wall mechanics user's guide. COMSOL Multiphysics, a.

Optimization module user's guide. COMSOL Multiphysics, b.

Hashaikheh R. Ahmed FE, Lalia BS. A review on electrospinning for membrane fabrication: Challenges and applications. *Desalination*, 356:15–30, 2015.

Estefanía Peña Begoña Calvo, Miguel Ángel Martínez. *Apuntes de Elementos Finitos para Sólidos Deformables*. Universidad de Zaragoza.

Toby D Brown, Anna Slotosch, Laure Thibaudeau, Anna Taubenberger, Daniela Loessner, Cedryck Vaquette, Paul D Dalton, and Dietmar W Hutmacher. Design and fabrication of tubular scaffolds via direct writing in a melt electrospinning mode. *Biointerphases*, 7(1-4):13, December 2012. ISSN 1934-8630.

Carmen Cardozo, Marcos Sabino, Juan Rodriguez, Jorge Ramírez, and Miguel Martinez-Lozano. Dispositivo para la obtención de nanofibras poliméricas por acción de fuerzas electrostáticas. 2009.

Luis Antonio Díaz Gómez. Andamiajes poliméricos obtenidos por electrohilado y espumado supercrítico para regeneración de tendón y hueso. Tesis doctoral, Universidade de Santiago de Compostela, 2016.

A Formhals and S G Richard. Process and apparatus for preparing artificial threads. us 1975504 a. 1934.

Youkun Gong, Dongxiu Yan, Yuan Yao, Ran Wei, Hongling Hu, Peng Xu, and Xiongqi Peng. An anisotropic hyperelastic constitutive model with tension–shear coupling for woven composite reinforcements. *International Journal of Applied Mechanics*, 09(06):1750083, 2017. doi: 10.1142/S1758825117500831. URL <https://doi.org/10.1142/S1758825117500831>.

- Raide González-Carbonell, E. García, and Jorge Moya Rodríguez. Modelos de materiales hiperelásticos para el análisis de los elastómeros usando el mef. *Ingeniería Mecánica*, 09 2009.
- Idalba Hidalgo, Felipe Sojo, Arvelo Francisco, and Marcos Sabino. Functional electrospun poly (lactic acid) scaffolds for biomedical applications: Experimental conditions, degradation and biocompatibility study. *Molecular & cellular biomechanics: MCB*, 10:85–105, 2013.
- Gerhard A. Holzapfel. *Nonlinear Solid Mechanics: A Continuum Approach for Engineering Science*. John Wiley & Sons, 2002.
- Gerhard A. Holzapfel, Thomas C. Gasser, and Ray W. Ogden. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61(1):1–48, 2000.
- Valencia Jacobs, Rajesh D. Anandjiwala, and Malik Maaza. The influence of electrospinning parameters on the structural morphology and diameter of electrospun nanofibers. *Journal of Applied Polymer Science*, 115(5):3130–3136, 2010.
- Vacanti JP, Lanza R, Langer R. *Principles of tissue engineering*. NY, 3rd edition, 2007.
- Erin McColl, Jürgen Groll, Tomasz Jungst, and Paul D. Dalton. Design and fabrication of melt electrowritten tubes using intuitive software. *Materials & Design*, 155:46 – 58, 2018. ISSN 0264-1275.
- Hetal Patel, Minal Bonde, and Ganga Srinivasan. Biodegradable polymer scaffold for tissue engineering. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 25, 2011.
- Xiongqi Peng, Zaoyang Guo, Tongliang Du, and Woong-Ryeol Yu. A simple anisotropic hyperelastic constitutive model for textile fabrics with application to forming simulation. *Composites Part B: Engineering*, 52:275 – 281, 2013. ISSN 1359-8368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2013.04.014>. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359836813001625>.
- Nolan D. R., Gower A. L., Destrade M., Ogden R. W., and McGarry J. P. A robust anisotropic hyperelastic formulation for the modelling of soft tissue. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, page 48–60, 2014.
- Kim Ragaert, Ives De Baere, Joris Degrieck, and L. Cardon. Bulk mechanical properties of thermoplastic pcl. 09 2014.

Marcos A. Sabino, Janaína Dernowsek Marielys Loaiza, and Jorge V. L. Da Silva Rodrigo Rezende. Técnicas para la fabricación de andamios poliméricos con aplicaciones en ingeniería de tejidos. *Rev. LatinAm. Metal. Mat.*, 37:120–146, 2017.

Xuebin Yang, Rajendra Bhatnagar, Song Li, and Richard Oreffo. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. *Tissue engineering*, 10: 1148–59, 2004.

Lista de Figuras

2.1.	Tipos de fibras electrospun. (a) aplastadas o tipo cintas; (b) microfibras porosas; (c) nanofibras; (d) fibras y membrana tipo velo; (e) mezcla de micro y nano fibras, y fibras ramificadas; (f) diseño de lo que sería una fibra coaxial (Sabino et al., 2017).	4
2.2.	(a) Configuración MEW, que muestra la boquilla donde se aplica el alto voltaje y el captador giratorio conectado a tierra; (b) velocidades del colector, así como la longitud del tubo, el radio (r) y el ángulo de pivote (α) entre los puntos de pivote. En (c) se describe cómo se mide el ángulo de enrollamiento (ω) para una fibra colocada en el captador (McColl et al., 2018).	6
2.3.	Diseño básico de un equipo de <i>electrospinning</i> (vertical) y variables de proceso (Sabino et al., 2017).	6
2.4.	Efecto de los parámetros de operación en el tipo de fibras y mallas obtenidas (Sabino et al., 2017).	8
2.5.	(a) Variación en la arquitectura y cantidad de poros con el ángulo de enrollamiento para diez pares de fibras. Aumento del número de puntos de cruce de fibras (b) y disminución correspondiente del tamaño de poro medio (c) con el aumento del número de fibras y el ángulo de enrollamiento. (d) Variación de la porosidad total con número de pares de fibras y ángulo de bobinado (Brown et al., 2012).	10
2.6.	Configuración experimental basada en un dispositivo personalizado y la máquina de ensayos universal Instron 5548.	11
2.7.	Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 42° y diámetro interno 5 mm tras rechazar algunas muestras: (a) Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. (b) Fuerza de Reacción vs Deformación. (c) Media y desviación estándar de la fuerza vs deformación.	12

2.8.	Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 25° y diámetro interno 5 mm tras rechazar algunas muestras: (a) Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. (b) Fuerza de Reacción vs Deformación. (c) Media y desviación estándar de Fuerza de Reacción vs Deformación.	13
2.9.	Comportamiento mecánico para probetas con un ángulo de bobinado de 24° y diámetro interno 1,2 mm: (a) Fuerza de Reacción vs Desplazamiento. (b) Fuerza de Reacción vs Deformación. (c) Media y desviación estándar de Fuerza de Reacción vs Deformación.	14
3.1.	Representación de las direcciones de las fibras.	16
3.2.	Modelo de COMSOL para estudiar el comportamiento hiperelástico del material.	18
3.3.	Tensión vs Deformación sin considerar W'_6 variando (a) c_1 y (b) k'_1 . . .	19
3.4.	Tensión vs Deformación considerando W_1 , W'_4 y W'_6 variando (a) c_1 y (b) k'_1	20
3.5.	Modelo de COMSOL para estudiar el comportamiento plástico del material.	21
3.6.	Tensión vs Deformación para distintos valores del esfuerzo de fluencia inicial, σ_{ys0} , nombrado en el modelo de COMSOL como s_y	22
3.7.	Tensión vs Deformación variando la tensión de flujo saturado, σ_{sat} , nombrado en el modelo de COMSOL como R_{inf}	23
3.8.	Tensión vs Deformación para distintos valores del exponente de saturación, β , nombrado en el modelo de COMSOL como b.	24
3.9.	Tensión vs Deformación sin considerar W'_6 , incluyendo plasticidad, variando (a) c_1 y (b) k'_1	25
3.10.	Tensión vs Deformación considerando W_1 , W'_4 y W'_6 , incluyendo plasticidad, variando (a) c_1 y (b) k'_1	26
3.11.	Geometría del modelo en COMSOL.	27
3.12.	Condiciones de contorno del modelo en COMSOL.	29
3.13.	Fuerza de reacción vs Desplazamiento en función del tamaño de malla.	30
3.14.	Fuerza de reacción vs Desplazamiento para el Caso 1.	32
3.15.	Fuerza de reacción vs Desplazamiento para el Caso 2.	33
3.16.	Verificación de los parámetros con Fuerza de reacción vs Desplazamiento.	34
3.17.	(a) Disección de dos patas de ratón y (b) tendón de Aquiles de ratón después de la disección.	35

3.18. (a) Fijación de la muestra a la máquina de ensayo uniaxial. (b) Detalle de la rotura del tendón en el agarre superior de la fijación. Esta región corresponde a la parte próxima del tendón de Aquiles.	35
3.19. Tensión vs Deformación para dos tendones de Aquiles.	36
3.20. Tensión vs Deformación para una muestra de tendón de Aquiles.	36
3.21. Modelo en COMSOL de un tendón de Aquiles real.	37
3.22. Fuerza de reacción vs Desplazamiento para un tendón real y su correspondiente simulación.	38
A.1. Representación de la malla extra fina.	53
A.2. Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla extra fina.	54
A.3. Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla extra fina.	54
A.4. Tensión en 2D con malla extra fina.	55
A.5. Tensiones en 3D con malla extra fina.	55
A.6. Representación de la malla fina.	56
A.7. Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla fina.	57
A.8. Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla fina.	57
A.9. Tensión en 2D con malla fina.	58
A.10. Tensiones en 3D con malla fina.	58
A.11. Representación de la malla gruesa.	59
A.12. Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla gruesa.	60
A.13. Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla gruesa.	60
A.14. Tensión en 2D con malla gruesa.	61
A.15. Tensiones en 3D con malla gruesa.	61
B.1. Modelo en COMSOL para el Caso 1.	63
B.2. Orientación de las fibras para el Caso 1.	64
B.3. Desplazamiento en dirección “z” en 2D para el Caso 1 en la configuración deformada.	64
B.4. Desplazamiento en dirección “z” en 3D para el Caso 1.	65
B.5. Tensión en 2D para el Caso 1.	65
B.6. Tensiones en 3D para el Caso 1.	66
B.7. Modelo en COMSOL para el Caso 2.	67
B.8. Orientación de las fibras para el Caso 2 en la configuración deformada.	67
B.9. Desplazamiento en dirección “z” en 2D para el Caso 2.	68
B.10. Desplazamiento en dirección “z” en 3D para el Caso 2.	68
B.11. Tensión en 2D para el Caso 2.	69
B.12. Tensiones en 3D para el Caso 2.	69

B.13. Modelo en COMSOL en la validación.	70
B.14. Orientación de las fibras en la validación.	70
B.15. Desplazamiento en dirección “z” en 2D en la validación.	71
B.16. Desplazamiento en dirección “z” en 3D en la validación.	71
B.17. Tensión en 2D en la validación.	72
B.18. Tensiones en 3D en la validación.	72

Lista de Tablas

2.1. Variables del proceso de <i>electrospinning</i> (Jacobs et al., 2010; Hidalgo et al., 2013).	7
3.1. Propiedades geométricas de los scaffolds.	34

Anexos

Anexos A

Desplazamientos y tensiones para los distintos tamaños de malla analizados

En este anexo se detallan las mallas y el resultado de las tensiones y los desplazamientos para los distintos tamaños de malla estudiados en la sección 3.2.2. La geometría que se utilizó en el modelo fue la descrita para el Caso 1 optimizado (sección 3.3.1), que consistía en un tubo de diámetro interno 1,2 mm, una altura de 30 mm y las fibras estaban orientadas a 24° respecto del eje vertical.

La malla extra fina tenía 8 elementos a lo ancho y 80 elementos a lo largo del tubo. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

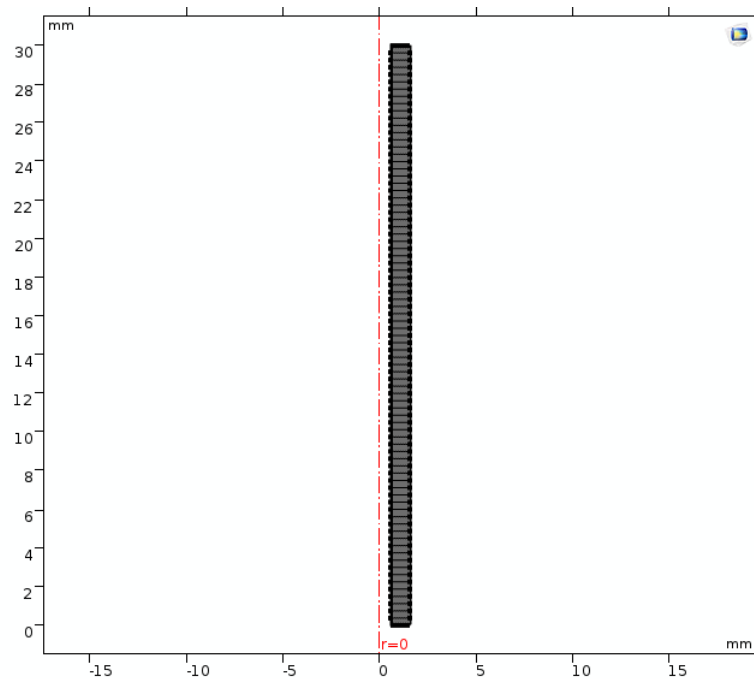


Figura A.1: Representación de la malla extra fina.

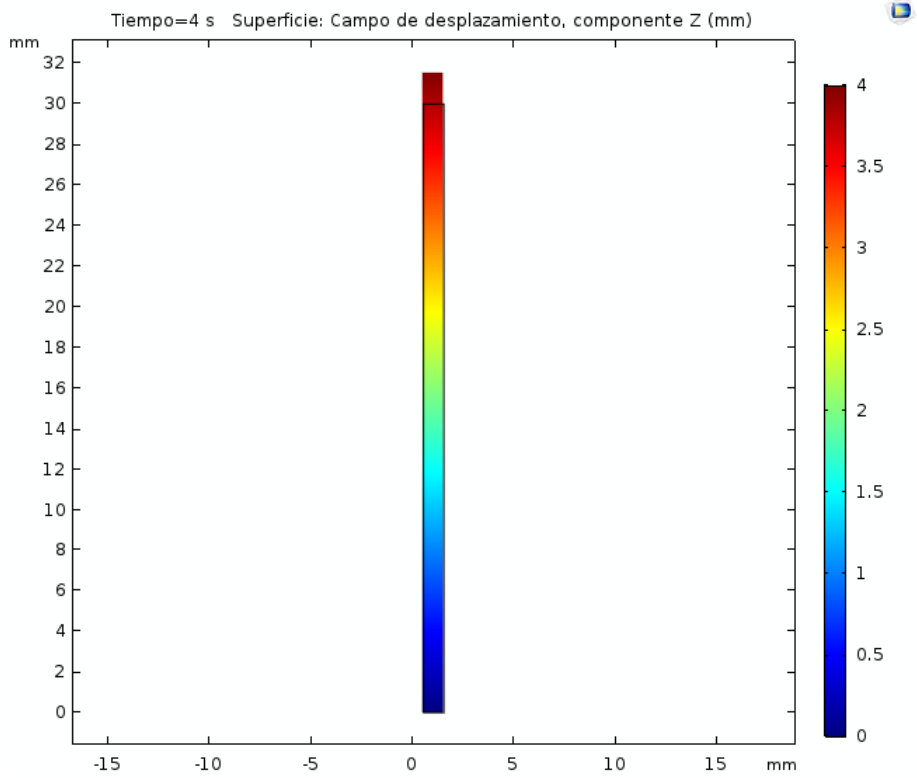


Figura A.2: Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla extra fina.

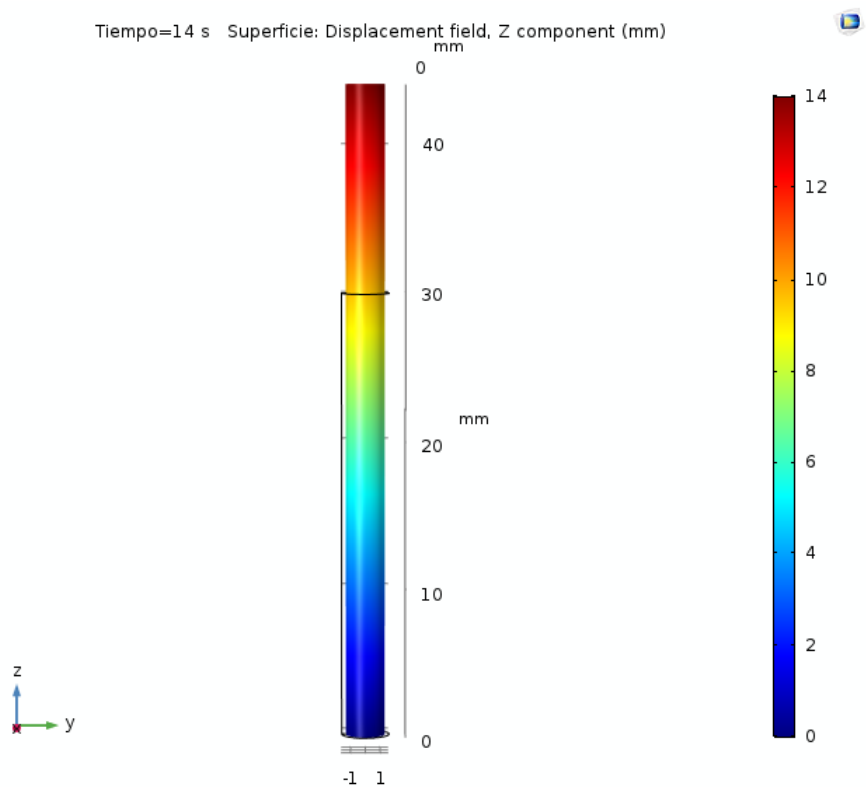


Figura A.3: Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla extra fina.

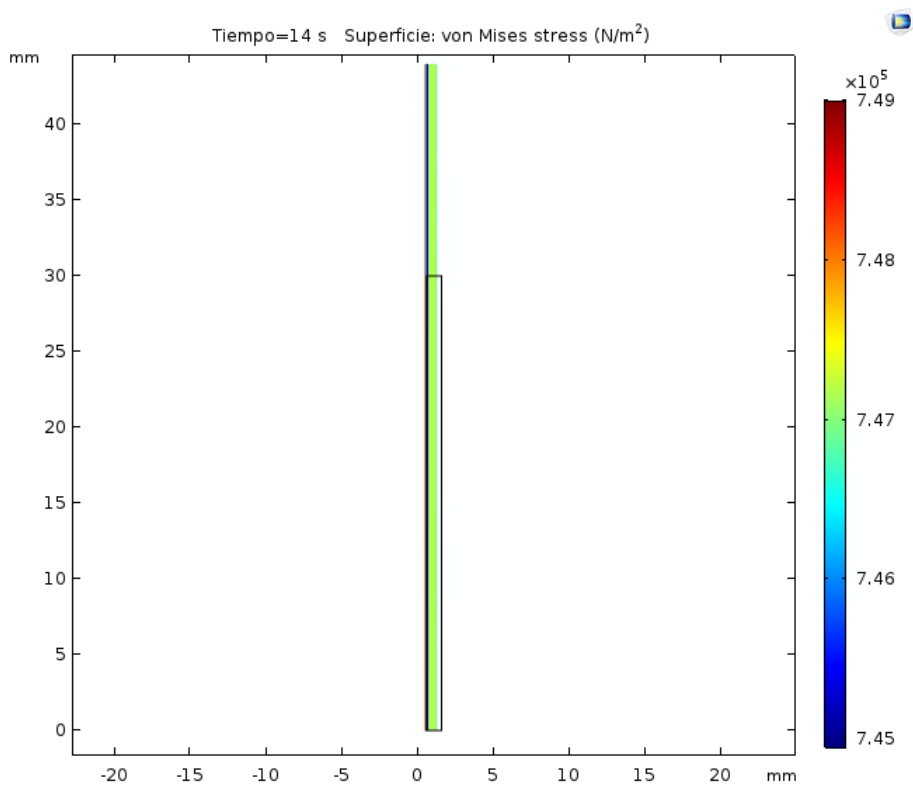


Figura A.4: Tensión en 2D con malla extra fina.

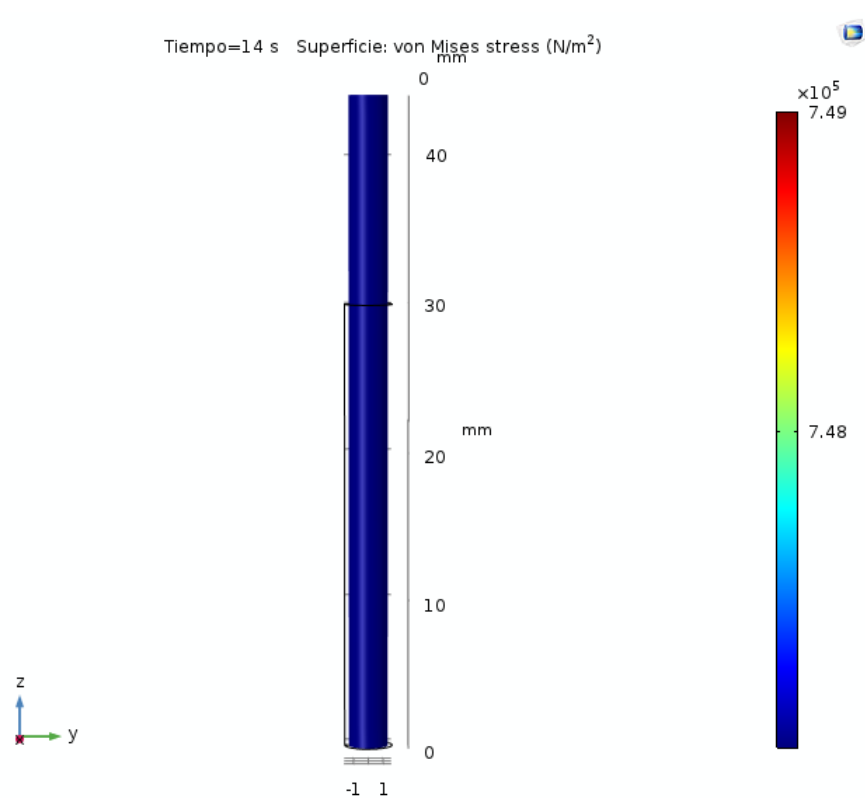


Figura A.5: Tensiones en 3D con malla extra fina.

La malla fina tenía 5 elementos a lo ancho y 50 elementos a lo largo del tubo. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

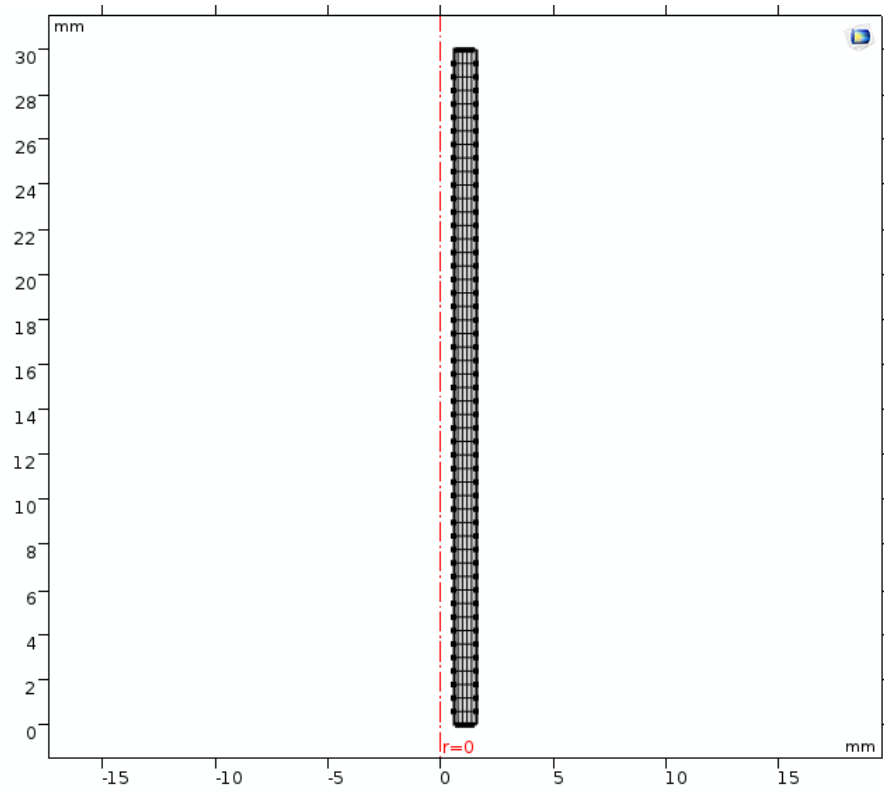


Figura A.6: Representación de la malla fina.

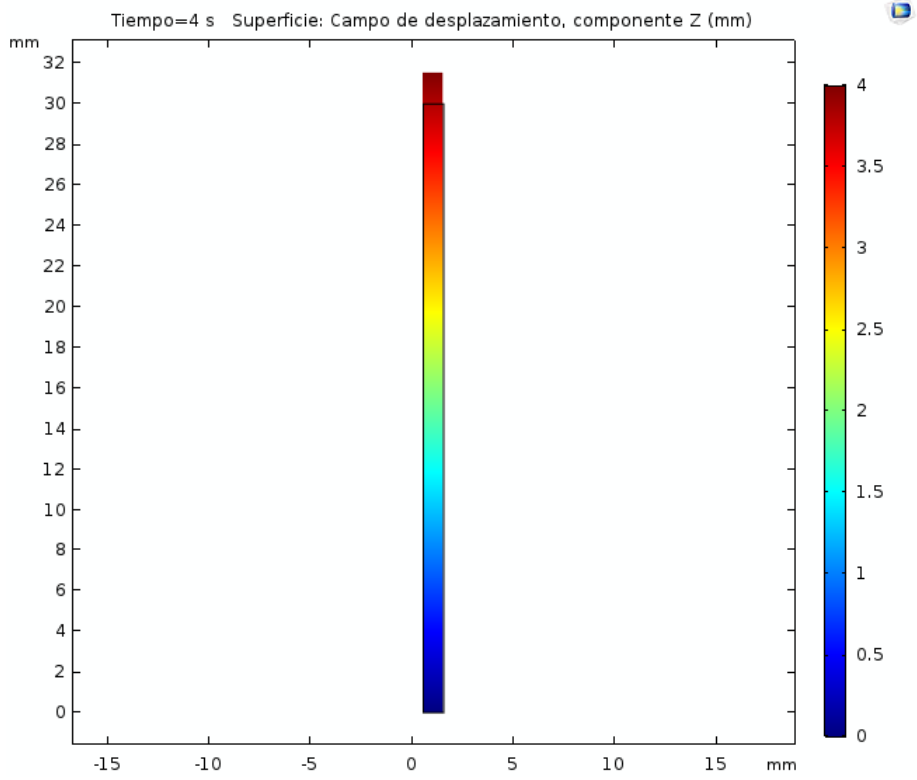


Figura A.7: Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla fina.

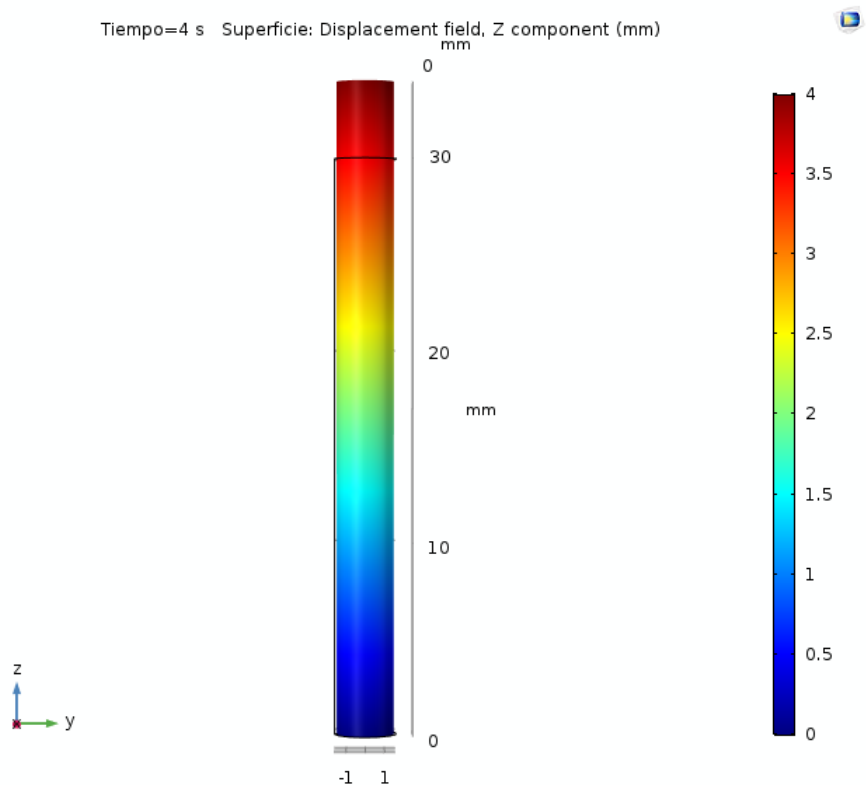


Figura A.8: Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla fina.

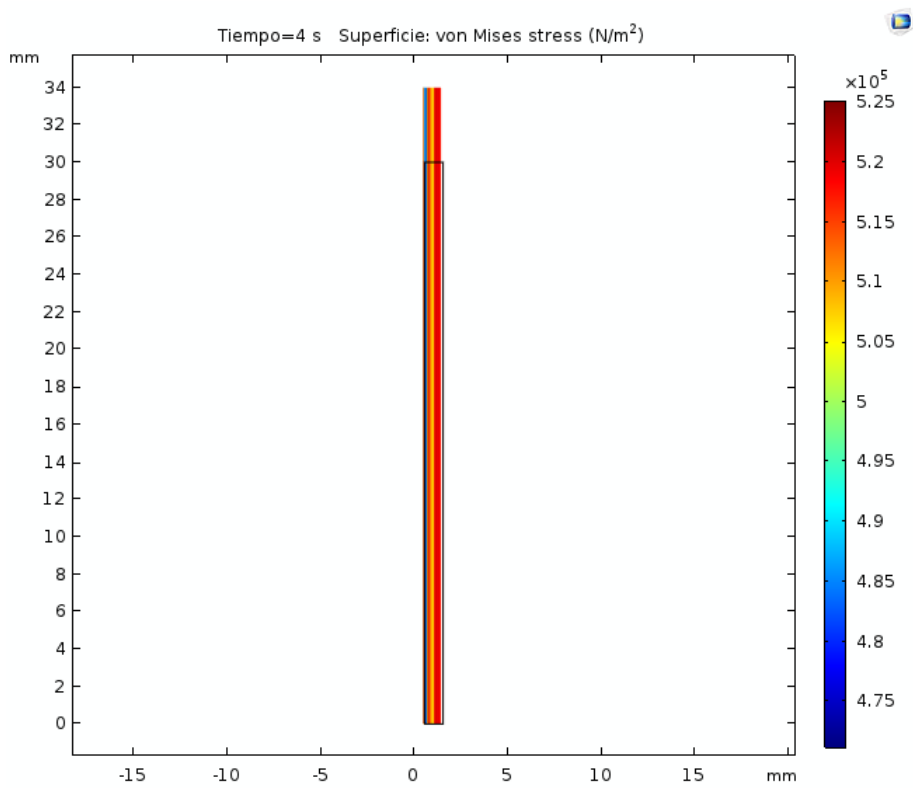


Figura A.9: Tensión en 2D con malla fina.

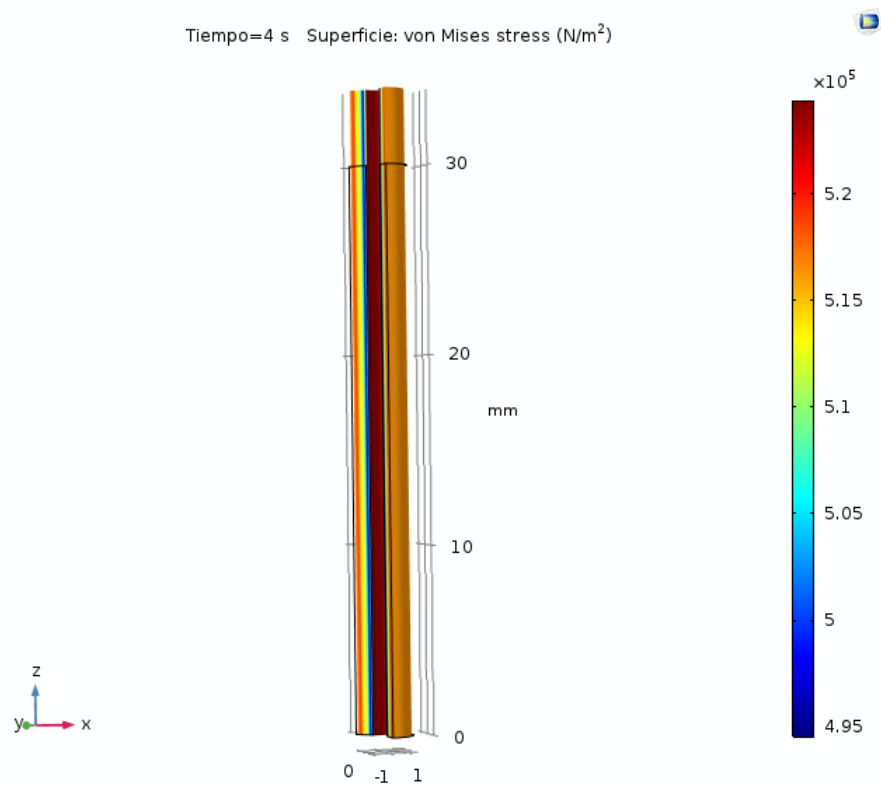


Figura A.10: Tensiones en 3D con malla fina.

La malla gruesa tenía 3 elementos a lo ancho y 30 elementos a lo largo del tubo. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

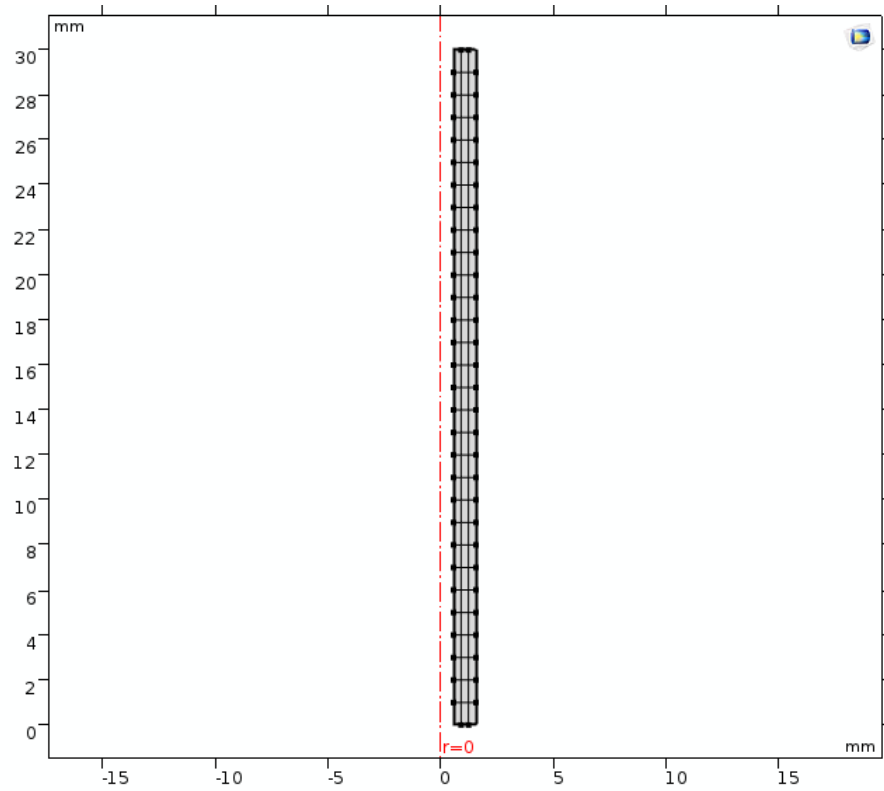


Figura A.11: Representación de la malla gruesa.

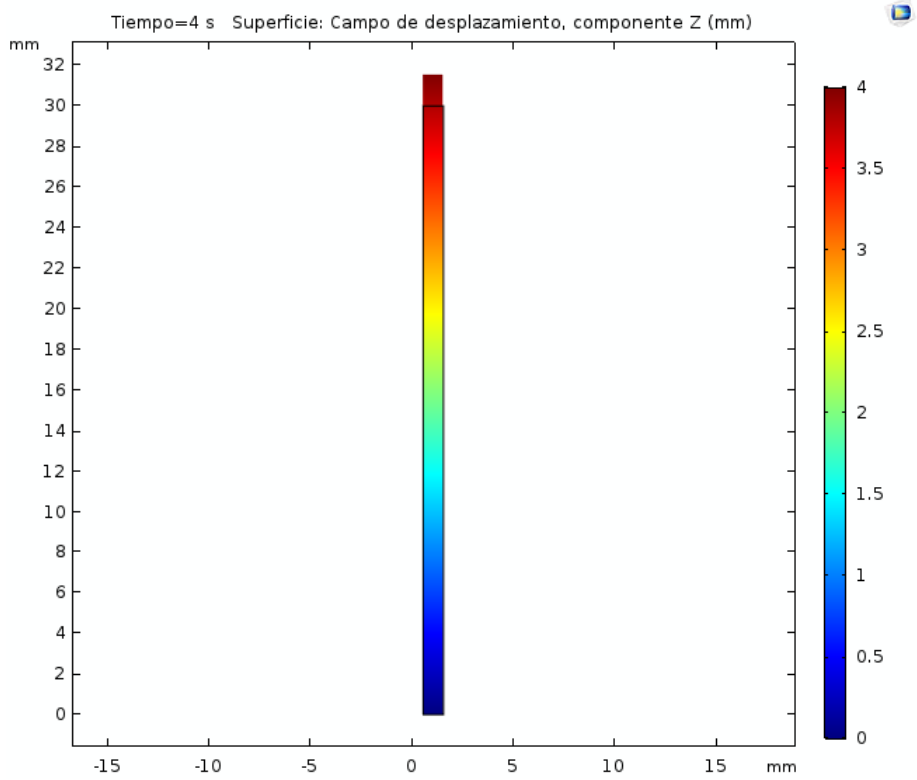


Figura A.12: Desplazamiento en dirección “z” en 2D con malla gruesa.

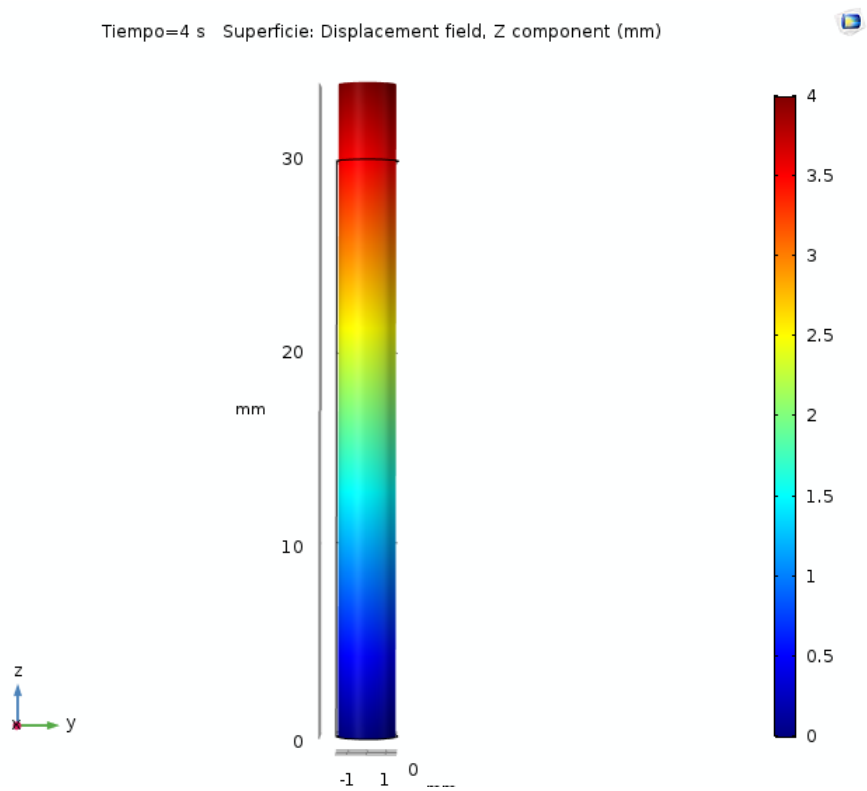


Figura A.13: Desplazamiento en dirección “z” en 3D con malla gruesa.

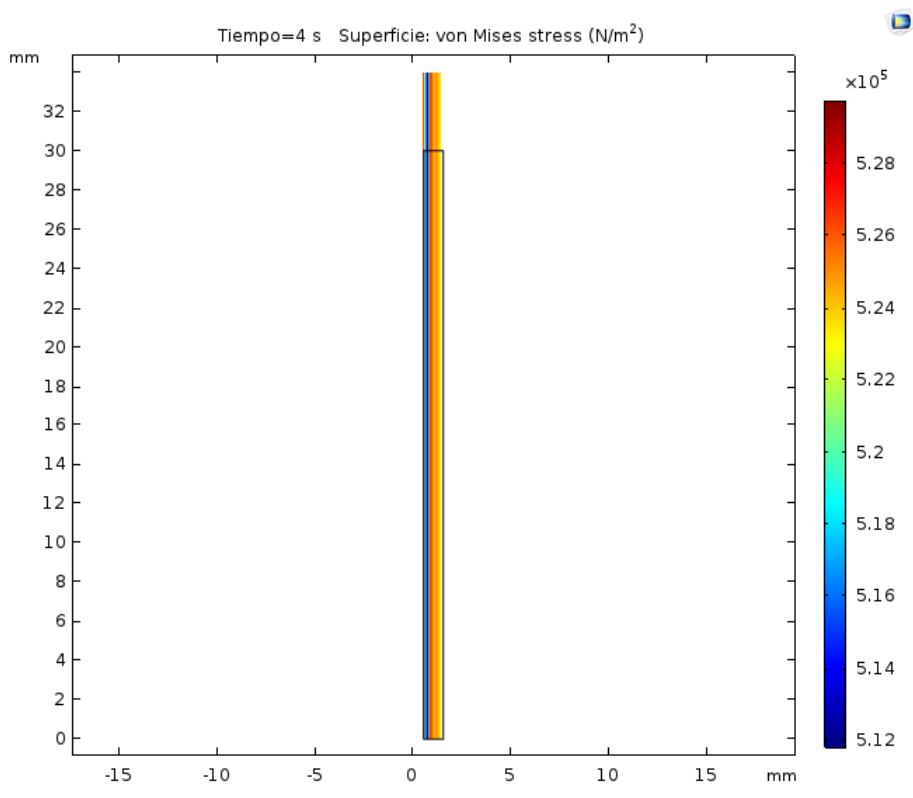


Figura A.14: Tensión en 2D con malla gruesa.

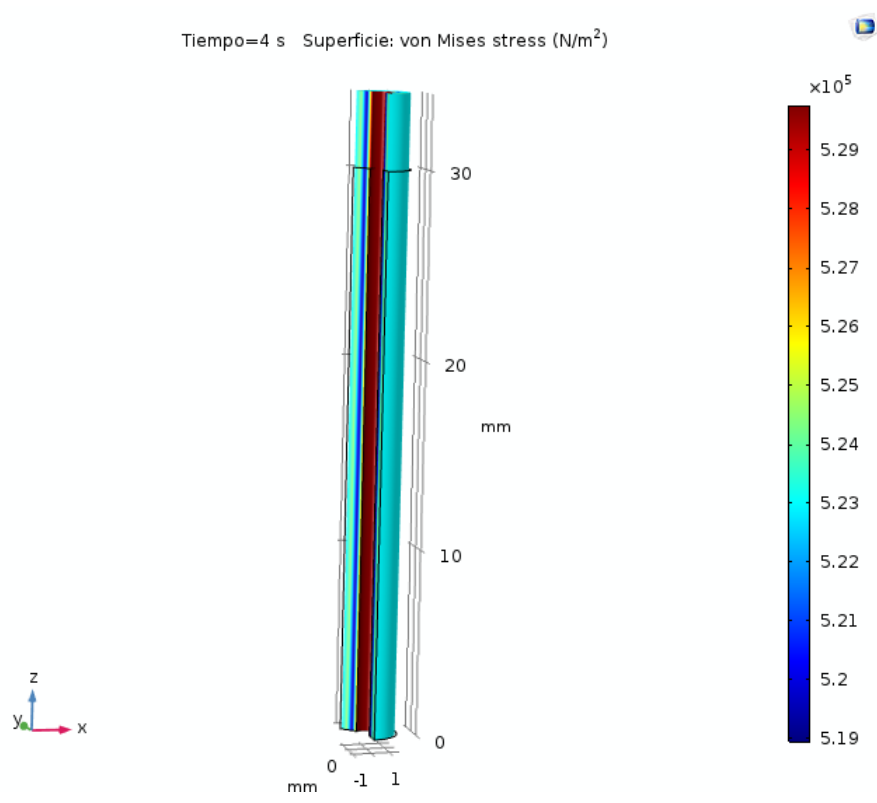


Figura A.15: Tensiones en 3D con malla gruesa.

Anexos B

Desplazamientos y tensiones para los tres casos optimizados

En este anexo se detallan las tensiones, los desplazamientos y el resultado de la orientación de las fibras para los tres casos optimizados en el apartado 3.3.

Para el Caso 1 (sección 3.3.1) el diámetro interno era de 1,2 mm, la orientación de las fibras era de 24° respecto al eje vertical y el espesor era de 1 mm. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

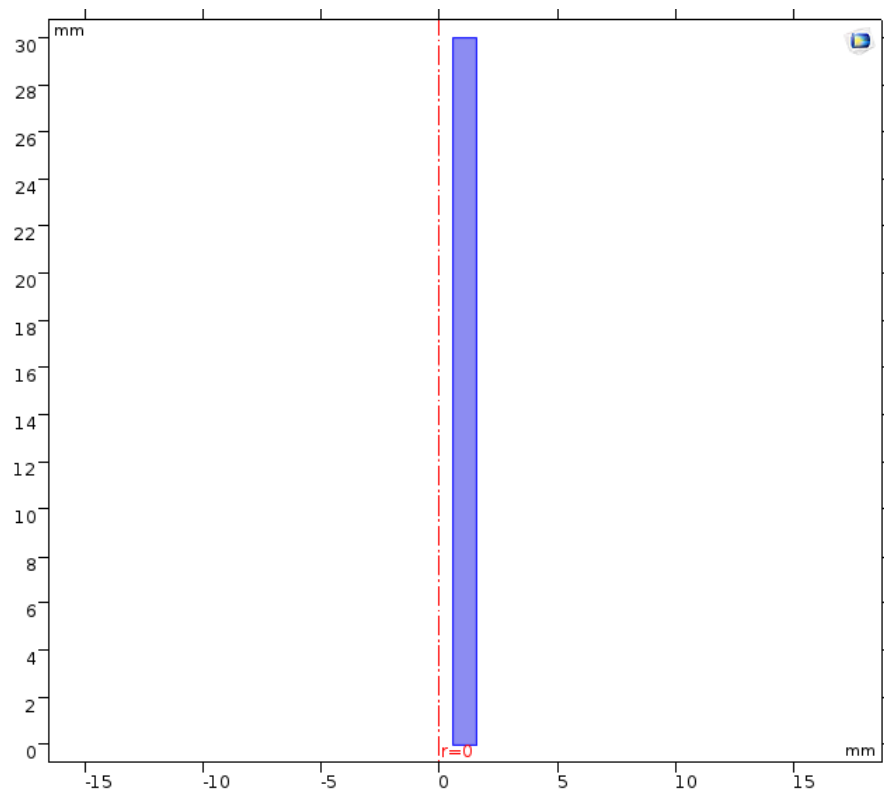


Figura B.1: Modelo en COMSOL para el Caso 1.

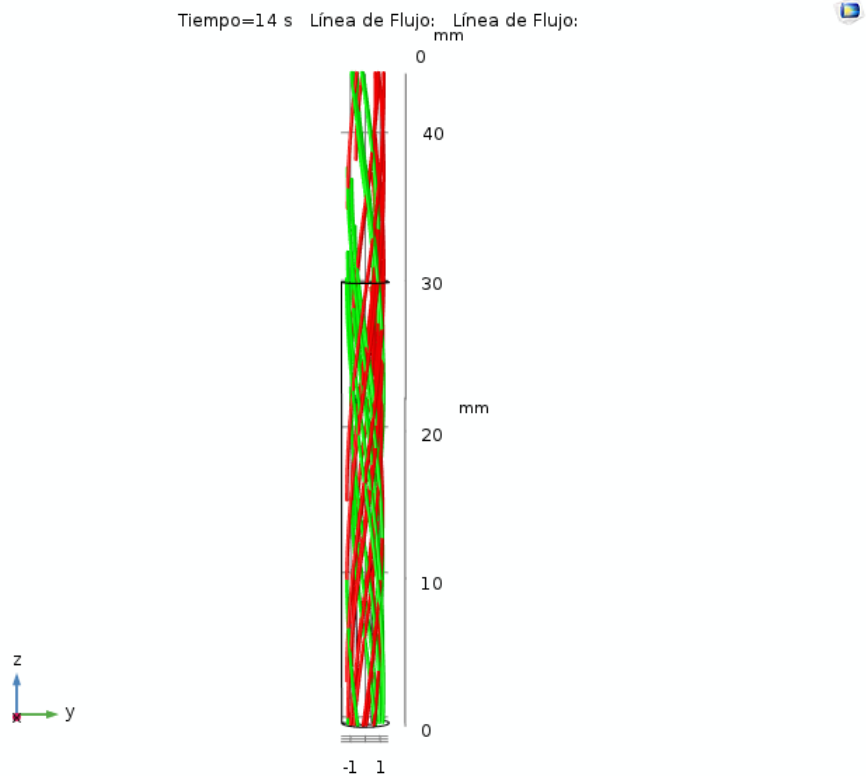


Figura B.2: Orientación de las fibras para el Caso 1.

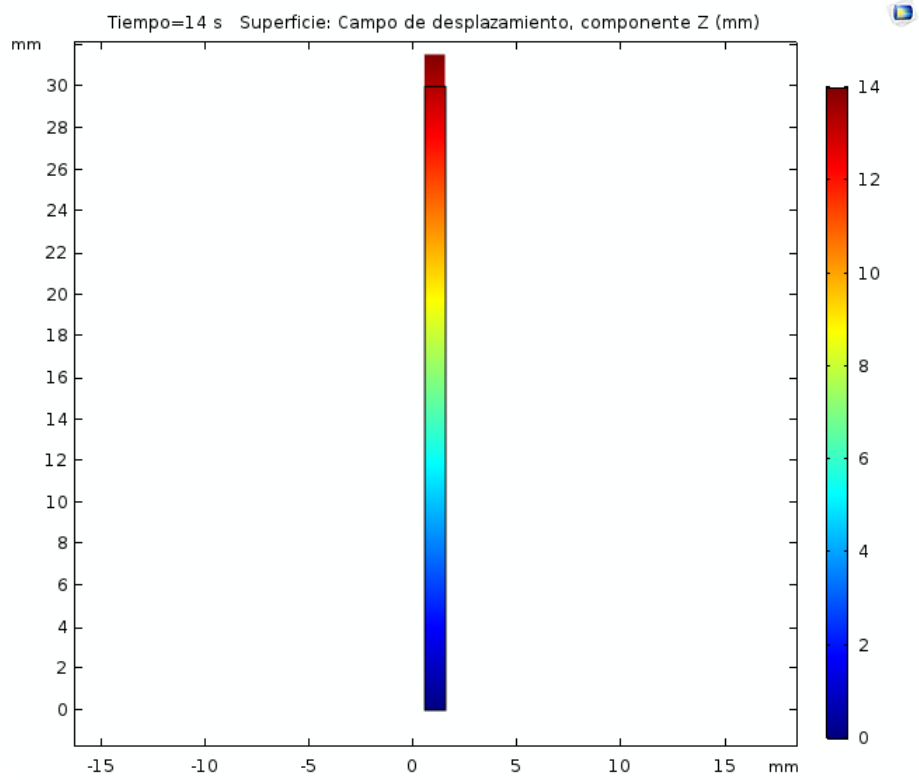


Figura B.3: Desplazamiento en dirección “z” en 2D para el Caso 1 en la configuración deformada.

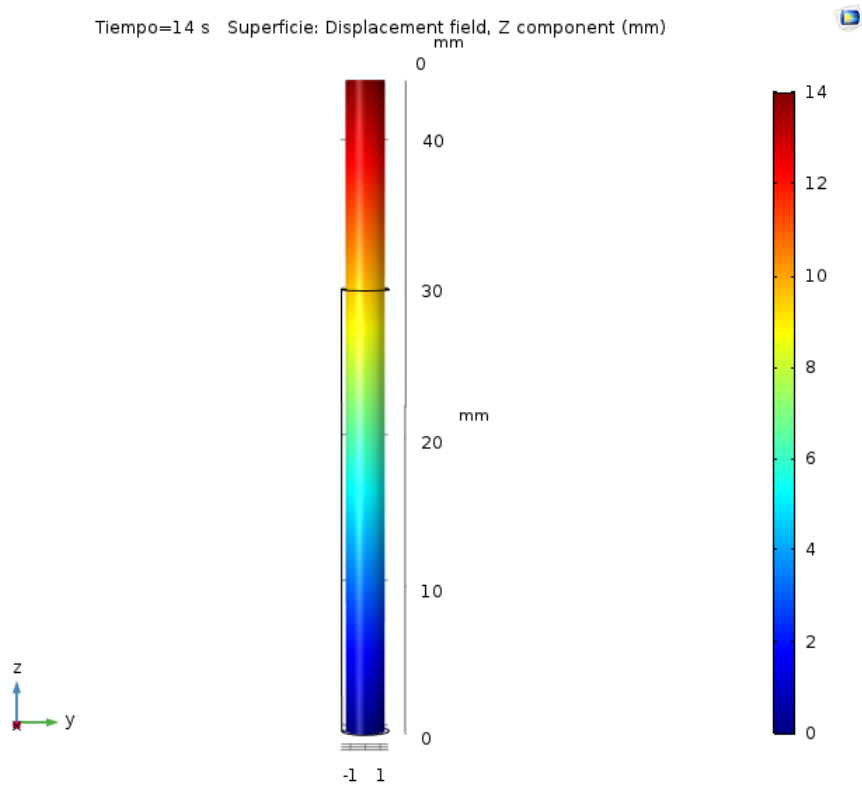


Figura B.4: Desplazamiento en dirección “z” en 3D para el Caso 1.

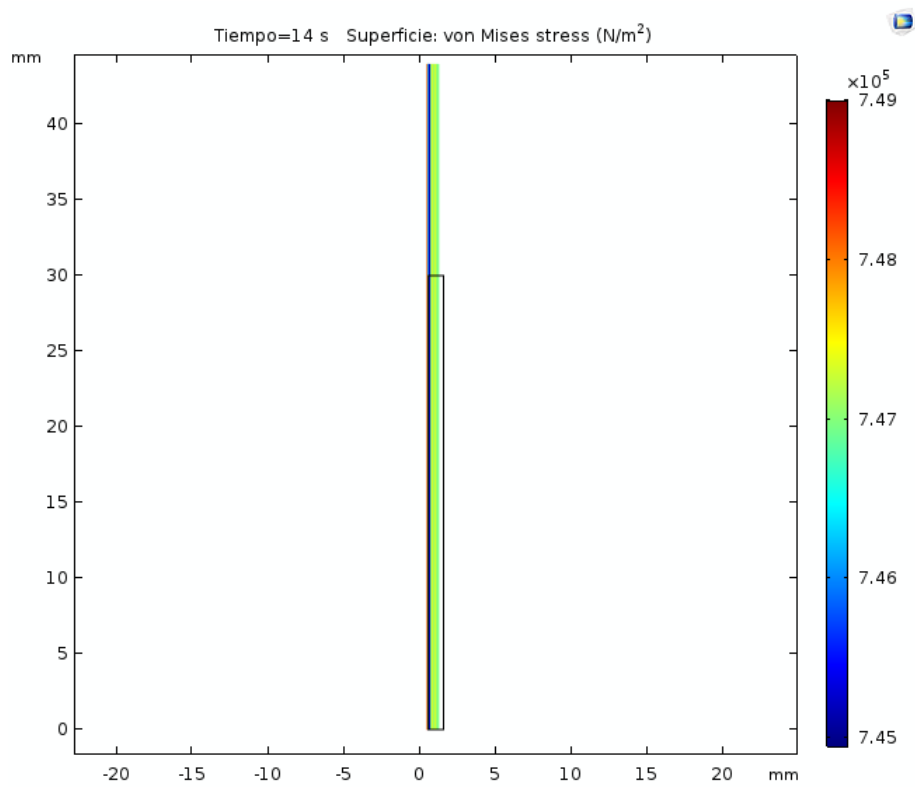


Figura B.5: Tensión en 2D para el Caso 1.

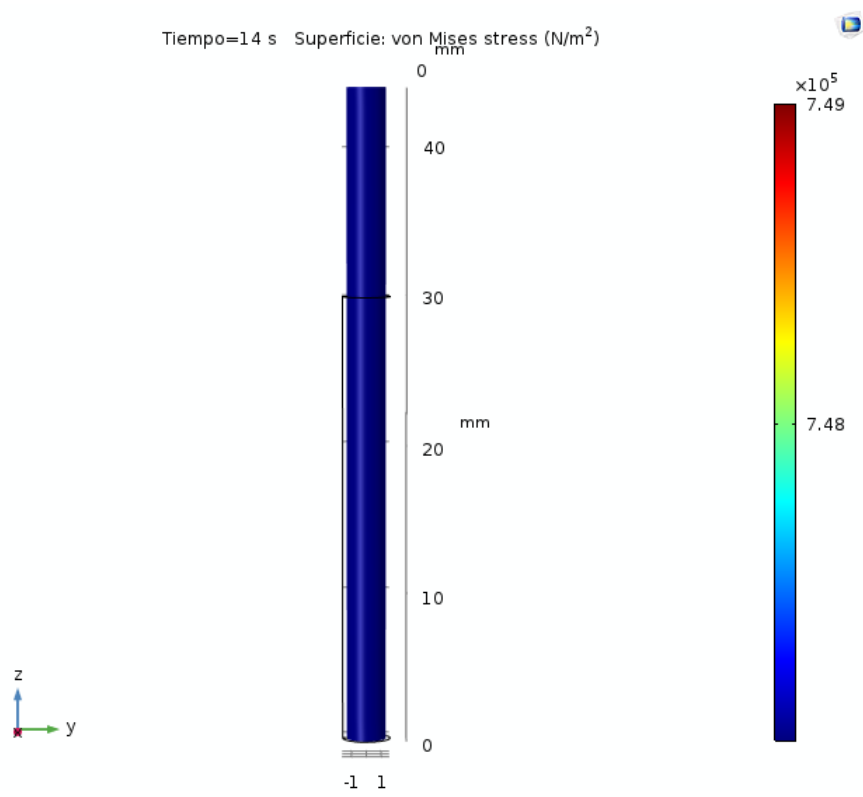


Figura B.6: Tensiones en 3D para el Caso 1.

Para el Caso 2 (sección 3.3.2) el diámetro interno era de 5 mm, la orientación de las fibras era de 42° respecto al eje vertical y el espesor era de 0,28 mm. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

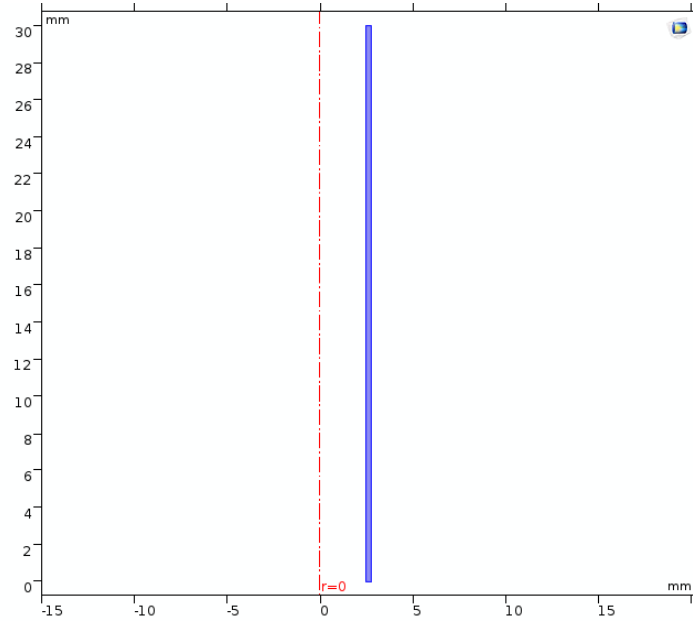


Figura B.7: Modelo en COMSOL para el Caso 2.

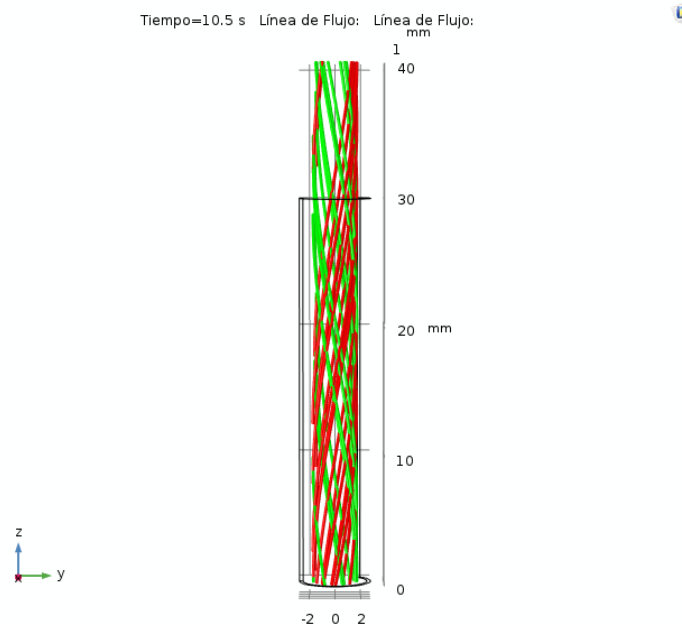


Figura B.8: Orientación de las fibras para el Caso 2 en la configuración deformada.

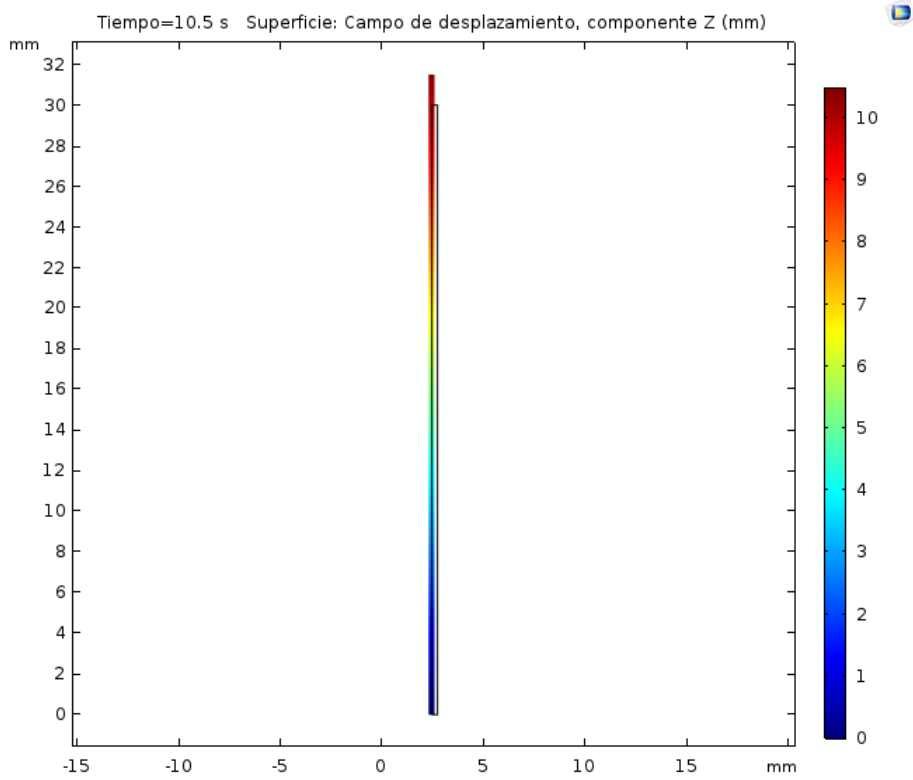


Figura B.9: Desplazamiento en dirección “z” en 2D para el Caso 2.

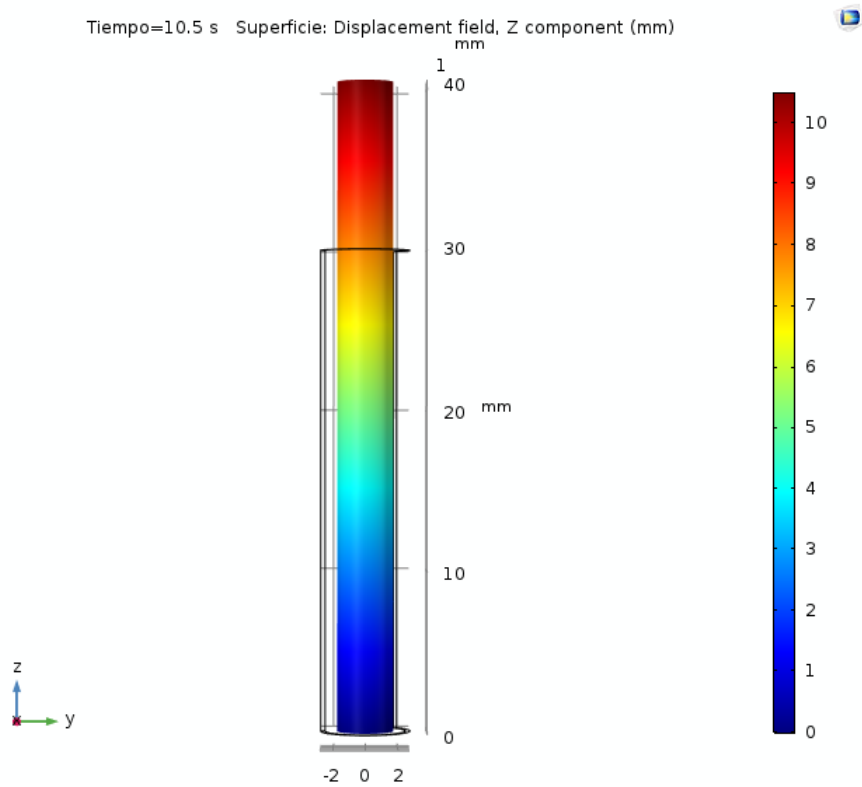


Figura B.10: Desplazamiento en dirección “z” en 3D para el Caso 2.

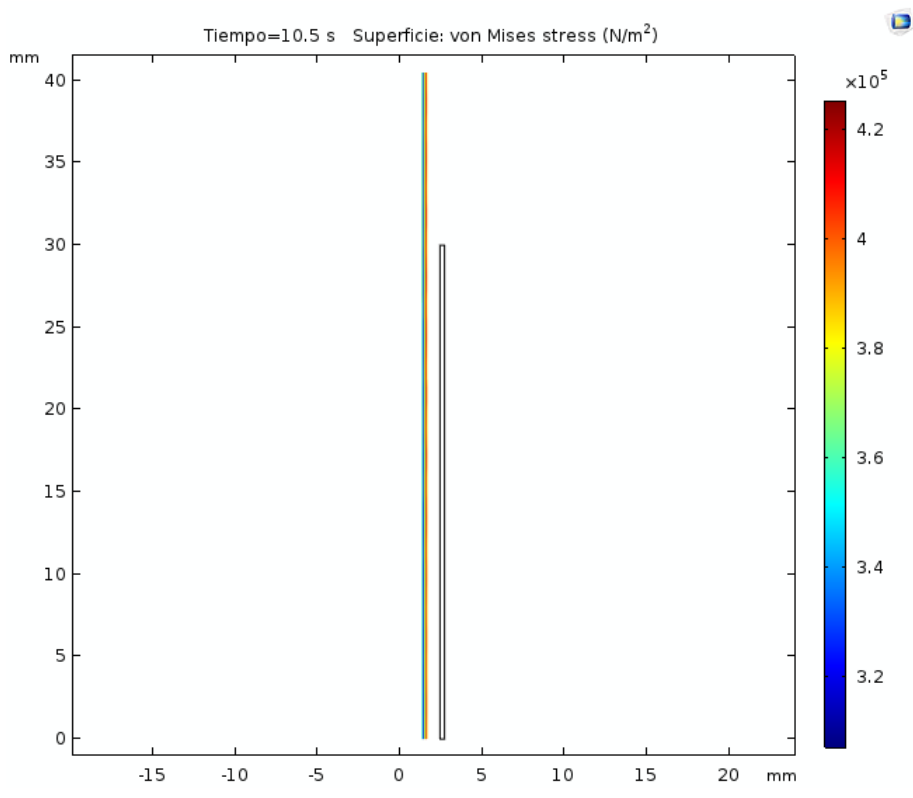


Figura B.11: Tensión en 2D para el Caso 2.

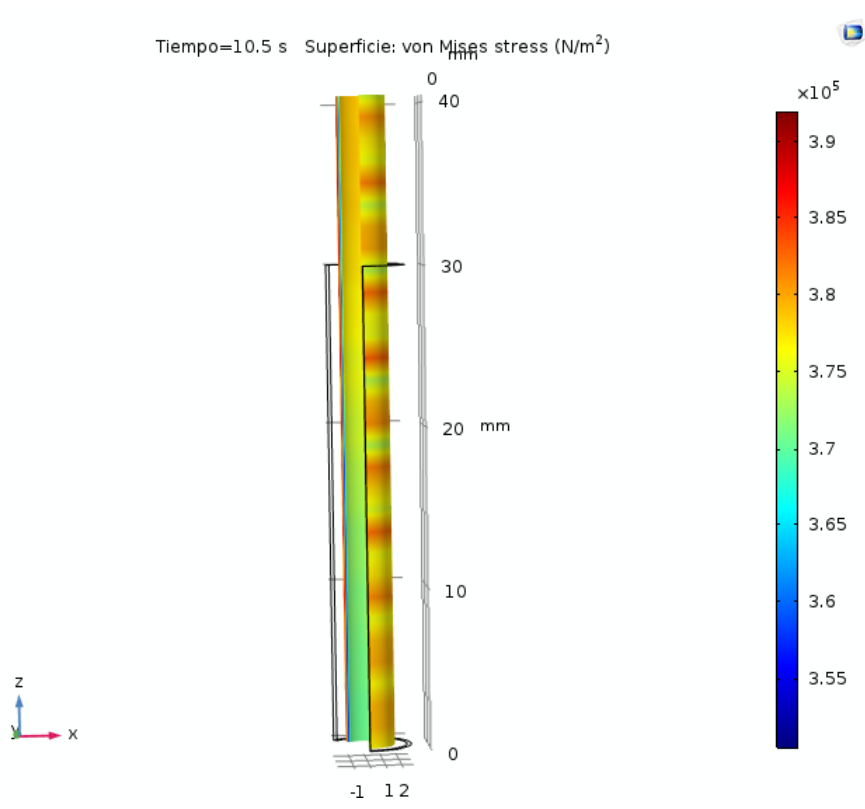


Figura B.12: Tensiones en 3D para el Caso 2.

Para la Validación (sección 3.3.3) el diámetro interno era de 5 mm, la orientación de las fibras era de 25° respecto al eje vertical y el espesor era de 0,24 mm. Los resultados en materia de tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

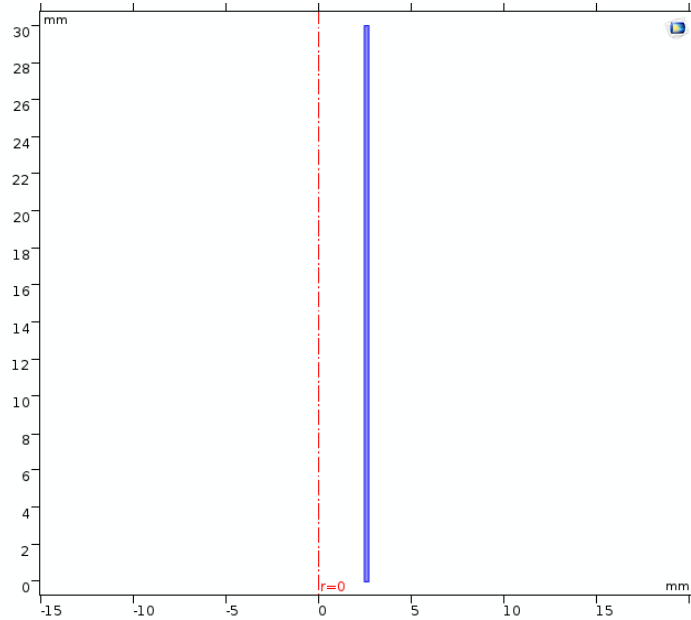


Figura B.13: Modelo en COMSOL en la validación.

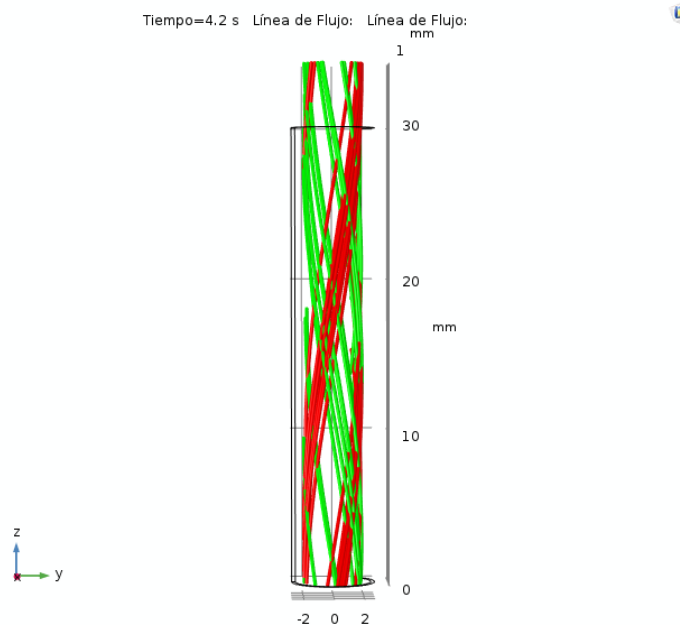


Figura B.14: Orientación de las fibras en la validación.

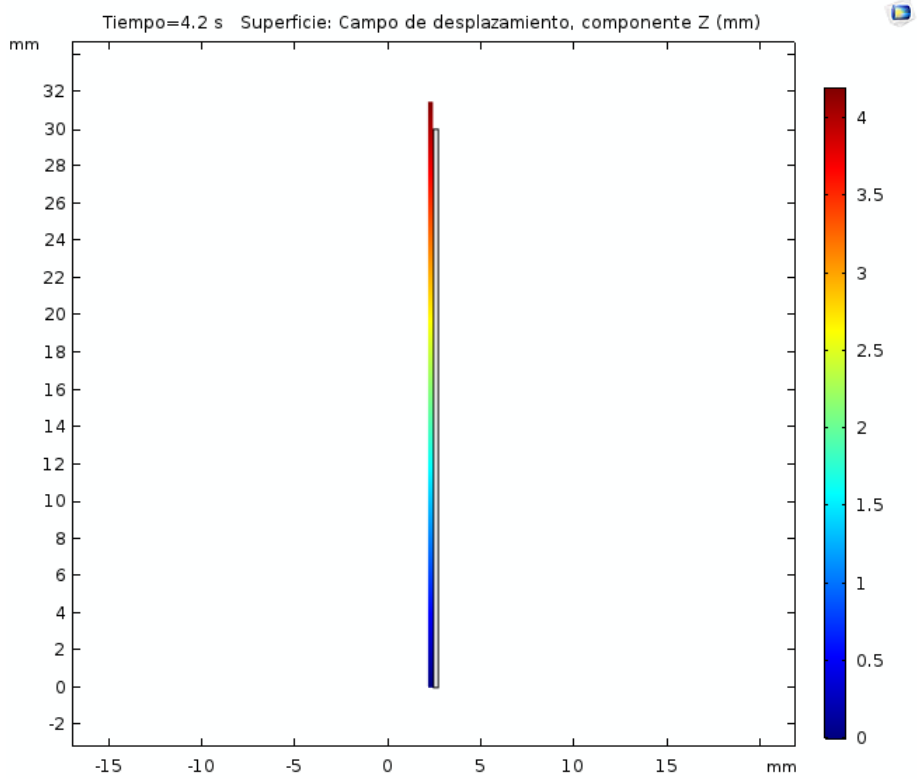


Figura B.15: Desplazamiento en dirección “z” en 2D en la validación.

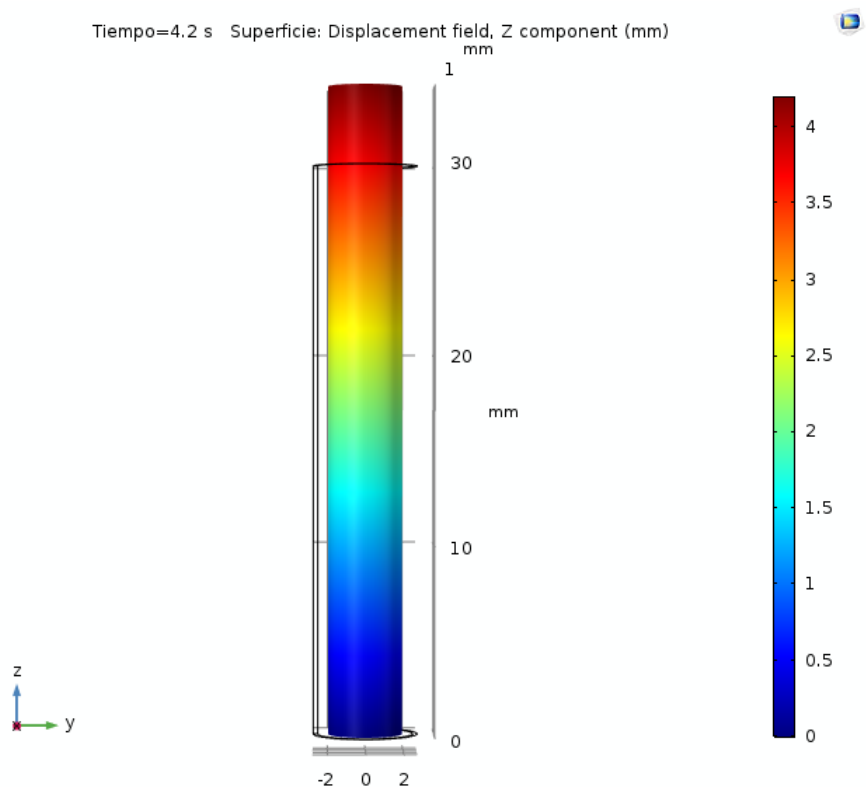


Figura B.16: Desplazamiento en dirección “z” en 3D en la validación.

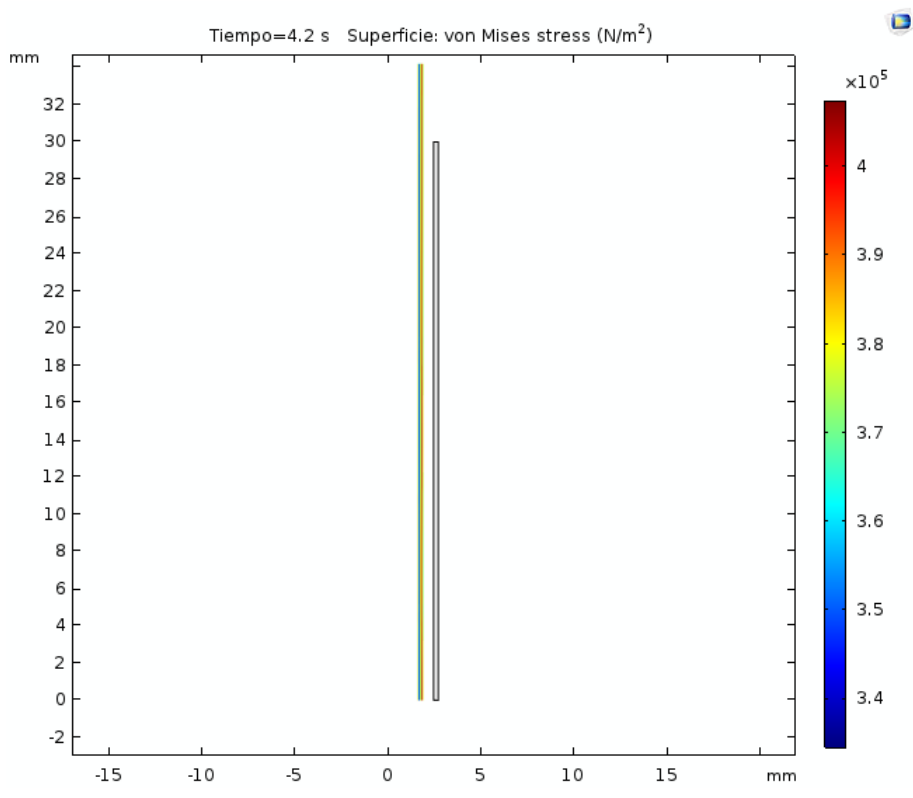


Figura B.17: Tensión en 2D en la validación.

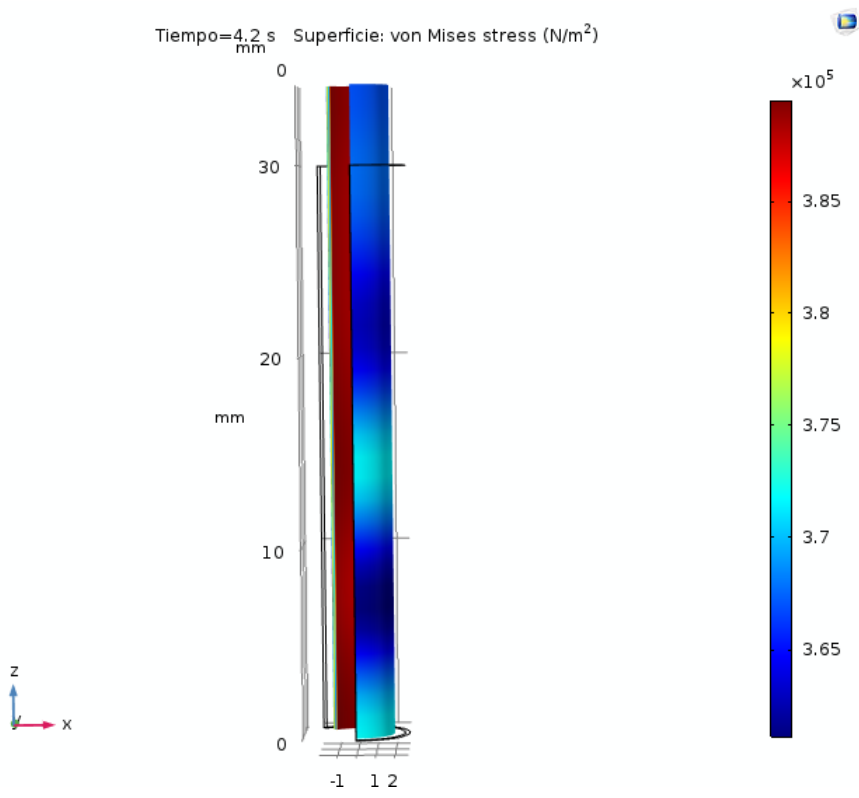


Figura B.18: Tensiones en 3D en la validación.