

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SALERNO

Department of Industrial Engineering
Master's degree in Chemical Engineering

Analysis of the poroelastic behavior of alginate-glucose hydrogels

Thesis in
Transport phenomena

Supervisor:

Prof. Eng. Gaetano Lamberti

Prof. Anette Larsson

Prof. Anna Ström

Co-Supervisor:

Eng. Diego Caccavo
Eng. Raffaella De Piano

Candidate:

Francesca Calipa

0622200745

Academic Year 2019/2020



CHALMERS

Part of this work was developed during the Erasmus project at Chalmers University of Technology, Göteborg, Sweden. It was performed at the Department of Chemistry and Chemical Engineering, in the Pharmaceutical Technology research group, under the supervision of Prof. Anette Larsson and Prof. Anna Ström.



CHALMERS

Parte del lavoro di tesi è stato realizzato nell'ambito del progetto Erasmus presso la Chalmers University of Technology, Göteborg, Svezia. In particolare, le attività di ricerca sono state svolte presso il Dipartimento di Chimica ed Ingegneria Chimica, nel gruppo di ricerca di Tecnologie Farmaceutiche, sotto la supervisione della Prof.ssa Anette Larsson e della Prof.ssa Anna Ström.

A mamma e papà

Questo testo è stato stampato in proprio, in Times New Roman

La data prevista per la discussione della tesi è il 19 febbraio 2021

Fisciano, 4 febbraio 2021

Table of contents

Table of contents	I
Table of figures	V
Table of tables	VII
Abstract	IX
Introduction	1
1. Hydrogels _____	2
1.1.1 Generalities	2
1.1.2 Classifications of hydrogels	3
1.1.3 Applications	4
1.1 Rheological and mechanical characterization _____	5
1.1.1 Viscoelastic and poroelastic behaviour in hydrogel	5
1.1.2 Poroelasticity	6
1.1.3 Viscoelasticity	7
1.2 Mechanical properties _____	7
1.2.1 Rheology	8
1.2.3 Compressive behavior	8
1.3 Aim of the project _____	11
Materials, equipment and methods	13
2.1 State of the art _____	14
2.1.1 Impact of adding co-solute	14

2.1.2 Impact on Mechanical properties	14
2.2 Materials _____	15
2.2.2 Gelation technique: ionic interaction	16
2.3 Method for the preparation of alginate hydrogels _____	17
2.3.1 Preparation of the alginate solution 2% w/v	17
2.3.2 Preparation of the CaCO ₃ /GDL solution	18
2.3.3 Preparation of the hydrogel	20
2.4 Equipment _____	22
2.4.1 Mechanical Tests of Gels	22

Modeling 25

3.1 Introduction _____	26
3.2 The monophasic model _____	26
3.2.2 Mass balance, linear momentum balance and volumetric constraint	27
3.2.3 Constitutive equations	28
3.2.4 The Helmholtz free energy	29
3.3 The Rubber Theory _____	30
3.3.1 Statistical parameters	30
3.3.2 The Gaussian distribution of the polymer chains	31
3.4.3 The Non-Gaussian distribution: Langevin network	33
3.5 Matlab Implementation _____	39
3.5.1 Gaussian, three chain and eight chain models	39
3.5.2 Matlab Plot	44
3.6 COMSOL Multiphysics Implementation _____	51

Results and discussion 53

4.1 Experimental results _____	54
4.2 Modeling results _____	56
4.2.1 Gaussian Model Results _____	56
4.3 Modeling results for 8-chain Model _____	58

4.3.1 Estimation of G, D, λ_L parameters for the pure alginate hydrogel	59
4.2.2 Estimation of G parameter for the 15-30% wt glucose hydrogel	60
4.2.4 Estimation of G parameter for the 45%-50% wt glucose hydrogel	61
4.3 Comparison of modeling results _____	61
Conclusion.....	65
References	69

Table of figures

Figure 1. A cross-linked hydrogel structure[1].....	2
Figure 2. Classification of hydrogels [2]	3
Figure 3. Viscoelastic and poroelastic behavior in hydrogel [21]	6
Figure 4. Unconfined (left) and confined (right) compression tests [21]	9
Figure 5. Structure of the Alginate [11].....	16
Figure 6. Egg Structure [11]	17
Figure 7. Alginate Solution	18
Figure 8. CaCO ₃ /GDL solution	21
Figure 9. Cylindric molds for Hydrogels.....	21
Figure 10. On the left the solution was filled in the molds, on the right hydrogel after 48 hours.....	22
Figure 11. Instron 5542	23
Figure 12. The deformation function χ and the displacement vector \bar{u}_D . [21]	27
Figure 13. Three, four and eight chain models [19]	34
Figure 14. Comparison of the nominal stress-stretch behavior of the 3-chain network model to Treloar data in uniaxial tension, pure shear, and equibiaxial tension; $Nk\theta = .27$ MPa, $n = 82$. [20]	36
Figure 15. Eight-chain model of Arruda and Boyce: (a) the unstretched state, in which the vector r_0 connects the center of the cube to a corner; and (b) the stretched state.[20].....	37
Figure 16. - Comparison of the nominal stress-stretch behavior of the 8-chain network model to Treloar data in uniaxial tension, pure shear, and equibiaxial tension; $Nk\theta = .27$ MPa, $n = 26.5$. [20]	39
Figure 17. Variables symbolically defined.....	40
Figure 18. Strain energy function, gaussian model	40
Figure 19. Strain energy function, three chain model.....	40
Figure 20. Parameters $\beta_1, \beta_2, \beta_3$, three chain model.....	41
Figure 21. Strain energy function, eight chain model.....	41
Figure 22. Inverse Langevin function approximation, eight chain model	42

Figure 23. Relaxed version of the strain energy function	43
Figure 24. Piola stress tensor	43
Figure 25. Procedure to obtaining “p”	44
Figure 26. Plot gaussian model	44
Figure 27. Comparison between the Matlab curve and the literature data(Treloar), gaussian model.....	45
Figure 28. Plot three chain model.....	45
Figure 29. Comparison between the Matlab curve and the literature data, three chain model	46
Figure 30. Plot eight chain model	46
Figure 31. Comparison between the Matlab curve and the literature data, eight chain model	47
Figure 32. Comparison between the different Inverse Langevin function, eight chain model	48
Figure 33. Comparison between gaussian, three chain and eight chain models	48
Figure 34. Chance of reference frame.....	51
Figure 35. Implementation on COMSOL Multiphysics	52
Figure 36 Average trend of pure alginate, 15%-30% wt glucose samples.....	54
Figure 37. Average trend of 45%(left)-50%(right) glucose samples.	55
Figure 38. Average stress-time curves.....	55
Figure 39. Trend Stress-%glucose	56
Figure 40. Comparison of experimental and modelling curves, pure alginate (left) and 15% glucose (right) hydrogel, gaussian model	57
Figure 41. Comparison of experimental and modelling curves, 30% (left) and 45% glucose (right) hydrogel, gaussian model.....	57
Figure 42. Comparison of experimental and modelling curves, 50% glucose hydrogel, gaussian model	58
Figure 43. Comparison of experimental and modelling curves, pure alginate hydrogel.....	59
Figure 44. Comparison of experimental and modelling curves, 15%(left)-30%(right) wt glucose hydrogel	60
Figure 45. Comparison of experimental and modelling curves, 45% wt glucose hydrogel.....	61
Figure 46. Comparison of modeling results, in terms of parameter G.	62
Figure 47. Comparison of modeling results, in terms of parameter G and sperimental results in terms of stress at t=200s	62

Table of tables

Table 1. Amount of glucose, alginate and water	18
Table 2. Literature parameters.....	44
Table 3. Comparison of compression test results.	56
Table 4. Optimized values of G, gaussian model.....	58
Table 5. Imposed paramete in the model.....	58
Table 6. Estimated parameters, pure alginate hydrogel.....	59
Table 7. . Estimated parameters, 15%-30% wt glucose hydrogel	60
Table 8. Estimated parameters, 45%-50% wt glucose hydrogel	61
Table 9. Comparison of modeling results, in terms of parameter G.	61

Abstract

In this thesis work, the influence on the mechanical behavior of the addition of a co-solute, specifically glucose, within polymeric network of alginate hydrogel was evaluated.

In particular, the mechanical behavior was studied to obtain the stress-time trend of the alginate-glucose gels performing uniaxial compression tests.

The uniaxial compression tests were performed by the Chalmers research group on pure alginate hydrogels and on hydrogels with different glucose concentrations, specifically at 15-30-45-50% wt.

The experimental stress-time curves obtained showed a light dependence on the low amount of glucose (15-30%) present in the gels and a strong influence for the hydrogel with high glucose concentration (45-50%) in their structure. Therefore, the stress values, at all times, were greater increasing the concentration of co-solute present within the structure.

This result was expected and totally agrees with the previous literature studies, in fact, as the concentration of co-solute (glucose) in the hydrogel increases, its rigidity increases and therefore the hydrogel tends to respond to the same deformation with increased stress. It can be concluded that glucose gives the structure greater consistency and stiffness.

Afterwards, the behavior of the hydrogel was simulated using the COMSOL Multiphysics software. First, it was seen how the model based on a Gaussian description of mechanical behavior failed to describe the experimental data. It was therefore decided to modify the mechanical behavior using a Non-Gaussian description of the polymeric network. The models schematize the entire polymeric network with just a number N of polymer chains: 3 in the "Three chain model" and 8 in the "Eight chain model". Both were found to be able to describe the trend of stress-time obtained experimentally, but the eight-chain model was chosen because, unlike the three-chain model, it is able to distinguish the type of deformation imposed on the material.

Once the type of model to be used has been established, after adding to the elastic contribution the mixing one and applying the volumetric constraint, the right expression of the Helmholtz free energy implemented on COMSOL Multiphysics software. In particular, a Cylindrical 2D-axisymmetric geometry was implemented, and some hypotheses were necessary to be able to totally replicate the conditions in which the uniaxial compression experimental tests were conducted. The model used presents unknown parameters, G , D and λL which were determined by a parametric study on pure alginate gels. At this point, D and λL have been set in the hypothesis that the effect of glucose is prevalent and it modified the mechanical behavior of the network and the G parameter has been optimized for the remaining hydrogel types to reproduce the sperimental stress- time trend.

Plotting the G parameter obtained from the simulations in COMSOL Multiphysics, against the respective mass fraction of glucose in the samples, it was observed that this value is greater the greater the percentage of glucose within the analyzed hydrogels.

In conclusion, it can be stated that the mechanical characterization of hydrogels, using uniaxial compression tests, has shown that an increase in the quantity of glucose gives the gel structure greater consistency and rigidity and this is shown into an increase in the stress value increasing the amount of glucose.

While about the modeling results, it is possible to conclude that the gels analyzed cannot be described using a Gaussian model but the implemented model capable of describing the experimental trend was a non-Gaussian model based on an eight chain model; after an appropriate optimization of the G parameter (which was greater the higher the amount of glucose in the gels), the model created was fully able to describe the behavior observed experimentally.

In questo lavoro di tesi è stata valutata l'influenza sul comportamento meccanico dell'aggiunta di un co-soluto, nello specifico di glucosio, all'interno del network polimerico di idrogel a base di alginato.

In particolare, è stato studiato il comportamento meccanico al fine di ottenere l'andamento sforzo-tempo di tali gel eseguendo dei test di compressione uniassiale.

I test di compressione uniassiale sono stati effettuati dal gruppo di ricerca della Chalmers University su idrogel di puro alginato e su idrogel con differenti concentrazioni di glucosio, nello specifico al 15-30-45-50% wt.

Le curve sforzo-tempo sperimentali ottenute hanno mostrato una lieve dipendenza da bassi quantitativi di glucosio presente nei gel e una forte influenza da quest'ultimo nei casi di elevata concentrazione di glucosio (45-50%). Ovvero, i valori dello stress, ad ogni tempo, sono risultati essere maggiori al crescere della concentrazione di co-soluto presente all'interno della struttura.

Questo risultato è in linea con quanto atteso e con quanto ottenuto da diversi studi in letteratura, infatti, al crescere della concentrazione di co-soluto (glucosio) rigidità dell'idrogel aumenta e quindi l'idrogel tende a rispondere alla stessa deformazione con un aumento dello stress.

Successivamente, il comportamento dell'hydrogel è stato simulato mediante il software COMSOL multiphysics. Si è visto inizialmente come i modelli già utilizzati che prevedevano una descrizione Gaussiana del comportamento meccanico fallivano nel descrivere i dati sperimentali. Si è deciso quindi di modificare il comportamento meccanico utilizzando una descrizione Non-Gaussiana del network polimerico. I modelli analizzati schematizzano l'intero network polimerico mediante l'ausilio di un numero N di catene polimeriche: 3 nel "Three chain model" e 8 nell' "Eight chain model". Entrambi sono risultati in grado di descrivere l'andamento sforzo-tempo ottenuto sperimentalmente, ma è stato scelto l'eight chain model perché a differenza del three chain model è in grado di distinguere il tipo di deformazione cui il materiale è soggetto.

Una volta stabilito il tipo di modello da utilizzare per la componente elastica, è stato possibile definire la corretta espressione dell'energia

libera di Helmutz da implementare nel software COMSOL Multiphysics, aggiungendo il termine di mixing e applicando il vincolo volumetrico.

L'implementazione del modello in COMSOL Multiphysics è stata realizzata usando una geometria 2-assialsimmetrica e alcune ipotesi si sono rese necessarie per poter replicare pedissequamente le condizioni in cui sono state condotte le prove sperimentali (deformazione uniassiale).

Il modello utilizzato presenta dei parametri incogniti, G , D e λ_L che sono stati determinati mediante uno studio parametrico sui gel di puro alginato. A questo punto, i parametri D e λ_L sono stati fissati nell'ipotesi in cui l'effetto prevalente del glucosio sia quello di modificare il comportamento meccanico del network e il parametro G è stato ottimizzato per le restanti tipologie di idrogel al fine di replicare al meglio l'andamento sforzo-tempo ottenuto sperimentalmente.

Rappresentando il parametro G ottenuto dalle simulazioni in COMSOL Multiphysics, contro la rispettiva frazione massica di glucosio nei campioni, si è osservato che tale valore è tanto maggiore quanto più grande è la percentuale di glucosio all'interno degli hydrogel analizzati.

In conclusione, si può affermare che la caratterizzazione meccanica degli hydrogel mediante i test di compressione uniassiale ha evidenziato che un incremento del quantitativo di glucosio, conferisce alla struttura dei gel maggiore consistenza e rigidità e questo si traduce in un incremento del valore dello stress, che è tanto maggiore quanto più alto è il quantitativo di glucosio contenuto nella struttura.

Mentre dal punto di vista modellistico, è possibile concludere che i gel analizzati non possono essere descritti mediante un modello di tipo gaussiano; ma il modello implementato capace di descrivere l'andamento sperimentale è stato un modello in cui la meccanica è descritta da una distribuzione non gaussiana basata su un eight chain model; infatti dopo un'opportuna ottimizzazione del parametro G (che è risultato tanto maggiore quanto più elevato è il quantitativo di glucosio nei gel) il modello realizzato è stato pienamente in grado di descrivere il comportamento osservato sperimentalmente.

References

1. Bahram, M., N. Mohseni, and M. Moghtader, *An introduction to hydrogels and some recent applications*, in *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels*. 2016, IntechOpen.
2. Silva, A.K.A., et al., *Growth factor delivery approaches in hydrogels*. *Biomacromolecules*, 2009. **10**(1): p. 9-18.
3. Orbach, R., et al., *Self-assembled Fmoc-peptides as a platform for the formation of nanostructures and hydrogels*. *Biomacromolecules*, 2009. **10**(9): p. 2646-2651.
4. Ullah, F., et al., *Classification, processing and application of hydrogels: A review*. *Materials Science and Engineering: C*, 2015. **57**: p. 414-433.
5. Caccavo, D. and G. Lamberti, *PoroViscoElastic model to describe hydrogels' behavior*. *Materials Science and Engineering: C*, 2017. **76**: p. 102-113.
6. Bahram, M., N. Nurallahzadeh, and N. Mohseni, *pH-sensitive hydrogel for coacervative cloud point extraction and spectrophotometric determination of Cu (II): optimization by central composite design*. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 2015. **12**(10): p. 1781-1787.
7. Koetting, M.C., et al., *Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications*. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 2015. **93**: p. 1-49.
8. Bawa, P., et al., *Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery*. *Biomedical materials*, 2009. **4**(2): p. 022001.
9. Cavallo, R., *Characterization of poroviscoelasticity of hydrogels*. 2019.
10. Cloyd, J.M., et al., *Material properties in unconfined compression of human nucleus pulposus, injectable hyaluronic*

- acid-based hydrogels and tissue engineering scaffolds. European spine journal*, 2007. **16**(11): p. 1892-1898.
11. Vold, I.M.N., K.A. Kristiansen, and B.E. Christensen, *A study of the chain stiffness and extension of alginates, in vitro epimerized alginates, and periodate-oxidized alginates using size-exclusion chromatography combined with light scattering and viscosity detectors. Biomacromolecules*, 2006. **7**(7): p. 2136-2146.
 12. Draget, K.I., *Alginates*, in *Handbook of hydrocolloids*. 2009, Elsevier. p. 807-828.
 13. Lopez-Sanchez, P., et al., *High sugar content impacts microstructure, mechanics and release of calcium-alginate gels. Food Hydrocolloids*, 2018. **84**: p. 26-33.
 14. Lai, H.L., A. Abu'Khalil, and D.Q. Craig, *The preparation and characterisation of drug-loaded alginate and chitosan sponges. International journal of pharmaceutics*, 2003. **251**(1-2): p. 175-181.
 15. Rinaudo, M., *Main properties and current applications of some polysaccharides as biomaterials. Polymer International*, 2008. **57**(3): p. 397-430.
 16. Draget, K.I. and C. Taylor, *Chemical, physical and biological properties of alginates and their biomedical implications. Food Hydrocolloids*, 2011. **25**(2): p. 251-256.
 17. Lee, K.Y. and D.J. Mooney, *Alginate: properties and biomedical applications. Progress in polymer science*, 2012. **37**(1): p. 106-126.
 18. Bayarri, S., L. Duran, and E. Costell, *Compression resistance, sweetener's diffusion and sweetness of hydrocolloids gels. International Dairy Journal*, 2003. **13**(8): p. 643-653.
 19. Boyce, M.C. and E.M. Arruda, *Constitutive models of rubber elasticity: a review. Rubber chemistry and technology*, 2000. **73**(3): p. 504-523.
 20. Arruda, E.M. and M.C. Boyce, *A three-dimensional constitutive model for the large stretch behavior of rubber elastic materials. 1993.*
 21. Vietri, A., *Analysis of the poroviscoelastic behavior of covalently crosslinked hydroxyethylcellulose for*

biomedical applications, in *Dipartimento di ingegneria Industriale*.
Università degli studi di Salerno.

22. Trealar, L., *The physics of rubber elasticity*. 1975.

23. Jedynek, R., *Approximation of the inverse Langevin function revisited*. *Rheologica Acta*, 2015. **54**(1): p. 29-39.



Innanzitutto, vorrei rivolgere la mia riconoscenza e stima al professore Gaetano Lamberti e ringraziarlo per avermi permesso di lavorare, anche in questo percorso di laurea magistrale, con il suo gruppo di ricerca.

Un particolare ringraziamento va ai miei co-relatori, l'ing. Diego Caccavo e l'ing. Raffaella De Piano, che mi hanno guidata nel tortuoso percorso chiamato "Modeling", senza la loro guida non sarei mai uscita da tale labirinto e questa tesi non sarebbe stata possibile.

Un particolare ringraziamento va all'intero team della Chalmers University of Technology; nello specifico alla professoressa Anette Larsson per l'immensa professionalità ed umanità; la sua gentilezza e disponibilità mi hanno accompagnata durante tutta la mia, seppur breve, esperienza Erasmus, mostrandomi un lato svedese così caloroso che davvero non mi aspettavo. Grazie alla professoressa Anna Ström con cui ho avuto il piacere di lavorare a stretto contatto, seppur per un breve lasso di tempo; non aver avuto la possibilità di concludere il percorso iniziato insieme è fonte di grande rammarico.

Un immenso grazie va a Lila e Tito, senza di loro nulla di tutto ciò sarebbe stato possibile, grazie perché è stato un percorso lungo e niente affatto semplice ed è soprattutto grazie a voi se ora sono giunta alla fine.

Un calorosissimo grazie va ad Olga la mia partner in crime in questo percorso accademico, colei con cui ho condiviso notti insonni, disperazioni, progetti realizzati in tempi record, gioie e bocciature. Colei che non è stata solo una compagna di studi, né solo un'amica ma molto di più, pronta a diventare una confidente, una psicologa, un'infermiera all'occasione, sempre presente a sostenermi e a darmi la giusta motivazione. A valle di questo percorso non posso che affermare che mi manca già la nostra quotidianità.

At last but not least, un ringraziamento al mio Stephi che, per quanto a volte non riuscisse a comprendere realmente cosa comportasse questo percorso, ha sempre cercato di supportarmi e sopportarmi. Grazie per tutti quei momenti di spensieratezza quando avevo bisogno di staccare dal mondo, per tutti quegli attimi vissuti insieme che mi hanno alleggerito questo percorso e soprattutto grazie per non avermi fatto mai pesare le mie scelte anche se spesso ci hanno portato a stare lontani.
