



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ANALISI DEL COMPORTAMENTO TRIBOLOGICO DI HYDROGEL
PER APPLICAZIONI BIOMEDICHE”**

Relatrice: Prof.ssa Silvia Todros

Laureando: Matteo Nifosi

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Data di laurea 19/09/2022

Alla mia famiglia, agli amici più cari, ai compagni di squadra e di università

“Fatti non foste a viver come bruti, ma per seguir virtute e canoscenza”

(Dante, Inferno XXVI)

INDICE:

1	INTRODUZIONE	1
2	CARTILAGINE BIOLOGICA	3
2.1	Descrizione	3
2.2	Proprietà meccaniche	4
2.3	Proprietà tribologiche	5
2.3.1	Lubrificazione bifasica.....	6
2.3.2	Lubrificazione limite.....	6
2.3.3	Usura	7
3	PROPRIETÀ TRIBOLOGICHE DELLE PROTESI ARTICOLARI TRADIZIONALI	9
4	HYDROGEL PER LA SOSTITUZIONE DELLA CARTILAGINE.....	11
4.1	Proprietà degli hydrogel.....	11
4.1.1	Proprietà meccaniche	12
4.1.2	Proprietà tribologiche.....	14
4.2	Analisi del comportamento tribologico di hydrogel per la sostituzione della cartilagine.....	16
4.2.1	Hydrogel a base di PVA.....	16
4.2.2	Hydrogel a base di PVA funzionalizzato	21
4.2.3	Hydrogel a base di PVA e polivinilpirrolidone	23
4.2.4	Hydrogel a base di PAMPS-PAAm DN	24
4.2.5	Hydrogel a base di PMPC TN.....	25
4.2.6	Hydrogel DN con cariche elettriche superficiali.....	26
4.2.7	Hydrogel a base di cellulosa	28
5	CONFRONTO TRA GLI HYDROGEL ESAMINATI.....	33
6	CONCLUSIONE.....	35
7	BIBLIOGRAFIA.....	37

1 INTRODUZIONE

Nel mondo ci sono circa un miliardo di pazienti malati di osteoartrite ed alcuni di essi necessitano di protesi articolari. A causa dell'invecchiamento della popolazione e del desiderio di mantenere uno stile di vita attivo in età sempre più avanzata, la richiesta di protesi articolari è in continuo aumento. Le protesi maggiormente applicate sono quelle all'anca ed al ginocchio, poi sono impiantate anche protesi articolari di spalla, gomito, polso, caviglia, mandibola e dita di mani e piedi. Esse migliorano notevolmente la vita dei pazienti, ma hanno anche dei rischi potenziali, tra cui il fallimento dal punto di vista tribologico, che costituisce la maggiore causa di revisione protesica per le protesi ad anca e ginocchio perché i materiali utilizzati negli impianti tradizionali non riescono a replicare in modo sufficientemente buono le caratteristiche della cartilagine nelle articolazioni naturali sane. (Zhang et al., 2022)

La cartilagine articolare naturale è un tessuto altamente idratato, fibrorinforzato, resistente all'usura ed a basso attrito, che va a formare un sottile strato all'interno delle giunzioni articolari, che riveste e protegge le estremità ossee e ne facilita il reciproco scorrimento, consentendo il movimento dell'articolazione.

I materiali comunemente utilizzati nella realizzazione di protesi articolari artificiali includono il polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE), materiali ceramici avanzati quali l'allumina (Al_2O_3), la zirconia (ZrO_2) o la silice (SiO_2), il nitruro di silicio (Si_3N_4) o leghe di Co-Cr-Mo. Questi dispositivi consentono ai pazienti di recuperare le normali funzioni ed eliminano il dolore che essi avvertivano in precedenza. Dopo alcuni anni di utilizzo, però, in questo tipo di protesi artificiali emerge il problema dell'usura. Infatti, si osserva il distacco di particelle di materiale dovuto al continuo sfregamento tra le superfici a contatto e ciò comporta problemi di osteolisi e di allentamento del giunto, che rendono inefficace l'articolazione e diviene necessaria la revisione protesica, ovvero la sostituzione della protesi con una nuova, esponendo il paziente nuovamente ai rischi di un intervento così invasivo. (Li et al., 2016) Inoltre, anche se il materiale utilizzato nel dispositivo medico è inerte e biocompatibile, è possibile che i detriti e le microparticelle che si distaccano a causa dell'usura possano scatenare una risposta infiammatoria nel tessuto. (Pruitt & Chakravartula, 2011)

Una soluzione che i ricercatori hanno individuato potrebbe essere l'utilizzo di hydrogel, materiali con struttura reticolata nelle tre dimensioni in grado di trattenere grandi quantità d'acqua. Essi hanno buone proprietà biomediche e tribologiche, infatti hanno alta permeabilità e idrofilia, elevata biocompatibilità, e basso attrito ed usura. Per queste analogie con la cartilagine naturale si ritiene che possano essere utilizzati come un valido sostituto del tessuto cartilagineo naturale all'interno delle articolazioni umane. (Li et al., 2016b)

L'obiettivo che la ricerca si pone è di sviluppare degli hydrogel con proprietà tribologiche simili a quelle della cartilagine naturale, in modo da poter riprodurre nelle protesi articolari artificiali condizioni il più possibile vicine a quelle di un'articolazione sana. (Gong, 2006)

2 CARTILAGINE BIOLOGICA

2.1 Descrizione

La cartilagine articolare è un sottile strato di tessuto connettivo altamente specializzato costituito da una matrice organica solida saturata da acqua e da ioni mobili. La fase acquosa costituisce circa dal 65% all'80% in peso del normale tessuto e questa acqua interstiziale è distribuita non uniformemente al variare della profondità rispetto alla superficie. I principali componenti strutturali della matrice solida che sostengono i carichi applicati sono le molecole di collagene ed i proteoglicani. Il collagene, in media, costituisce il 75% in peso della componente solida di tessuto e si assembla a formare piccole fibrille e grandi fibre che si dispongono nello spazio in modo ordinato ed hanno dimensioni diverse a seconda dello spessore dello strato cartilagineo. I proteoglicani della cartilagine articolare sono biomacromolecole che costituiscono circa il 20%-30% in peso della componente solida del tessuto. Un singolo proteoglicano è formato da un nucleo proteico al quale sono legate numerose catene laterali costituite da glicosamminoglicani (GAGs), ognuno dei quali ha almeno un gruppo carico negativamente al suo interno, facendo sì che nel complesso i proteoglicani appaiano come una struttura a rete carica negativamente. (Mow & Guo, 2002)

La cartilagine articolare ha una struttura altamente organizzata e si può suddividere in quattro zone: la zona superficiale (tangenziale), la zona intermedia (di transizione), la zona profonda e la zona calcificata.

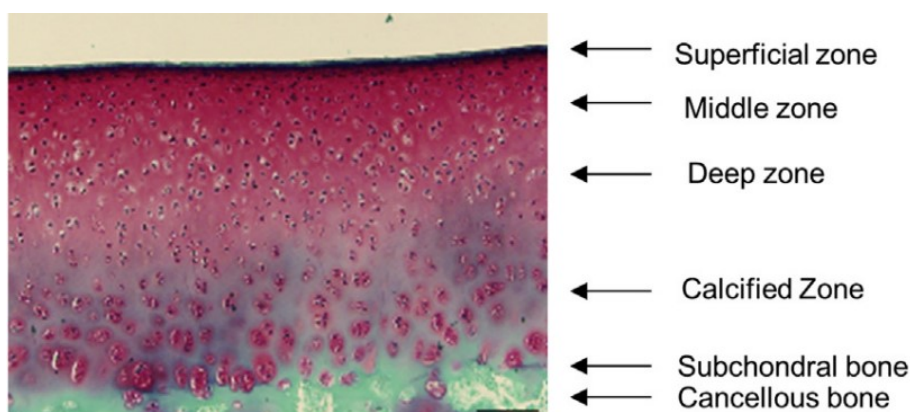


Figura 1 Struttura del tessuto cartilagineo (Carballo et al., 2017)

Il contenuto di collagene è maggiore nella zona superficiale e decresce circa del 20% nella zona intermedia e profonda. Il contenuto di proteoglicani è invece più basso nella zona superficiale ed aumenta fino al 50% nelle zone intermedia e profonda.

La principale funzione del tessuto cartilagineo è di creare una superficie liscia e lubrificata che consente di avere basso attrito all'interno delle articolazioni e che permette un'efficace trasmissione dei carichi alle ossa subcondrali sottostanti. Le caratteristiche

specifiche di questo materiale consentono al tessuto di sopportare alte forze di contatto e di disperdere le tensioni che ne conseguono sulle ossa sottostanti, di mantenere gli sforzi di taglio bassi, grazie a complessi meccanismi di lubrificazione, e di mantenere attriti ed usura bassi quando le superfici articolari scorrono tra loro.

Il comportamento biomeccanico della cartilagine è più facilmente comprensibile se si considera questo tessuto come composto da due fasi: una fase fluida ed una fase solida. L'interazione tra gli aggregati di proteoglicani ed il fluido interstiziale fornisce l'alta resistenza a compressione della cartilagine articolare, mediante l'instaurazione di forze elettrostatiche negative di repulsione. La rapida applicazione di forze di contatto articolari nella fase di carico dell'articolazione causa un immediato incremento della pressione della fase liquida interstiziale, che comporta la fuoriuscita del liquido dalla matrice solida, generando una grande resistenza di attrito sulla matrice. Quando il carico a compressione viene rimosso, il fluido interstiziale rifluisce all'interno della matrice solida della cartilagine. La bassa permeabilità della cartilagine articolare previene la fuoriuscita troppo veloce di fluido dalla matrice mentre la presenza delle due ossa e della cartilagine circostante costituiscono dei confini che limitano la deformazione meccanica della cartilagine sottostante alla zona di contatto.

Anche il liquido sinoviale gioca un ruolo chiave nel comportamento biomeccanico, nella lubrificazione e nel nutrimento della cartilagine articolare, essendo la maggiore fonte di nutrienti, dato che la cartilagine articolare è un tessuto non vascolarizzato. Esso è costituito da tre componenti: l'acido ialuronico, la lubrificina ed i fosfolipidi. (Carballo et al., 2017)

2.2 Proprietà meccaniche

La cartilagine caricata in compressione mostra un comportamento meccanico tempo-dipendente di natura viscoelastica come si può osservare da prove di creep e di rilassamento delle tensioni.

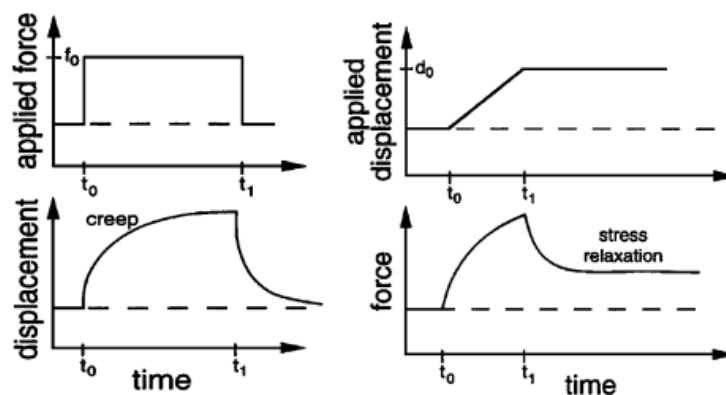


Figura 2 Prove di creep e di rilassamento delle tensioni (Mow & Guo, 2002)

Nella prova di creep è applicata istantaneamente una forza f_0 e si osserva un graduale aumento della deformazione che è governato dalle forze d'attrito dovute al fluido interstiziale

che fluisce attraverso la matrice solida porosa e permeabile e dalle interazioni di attrito tra le macromolecole della matrice, come proteoglicani e collagene. Una volta rimosso il carico f_0 al tempo t_1 si osserva il totale recupero della deformazione della cartilagine, come risultato dell'elasticità della matrice solida e dell'imbibizione del fluido.

Nella prova di rilassamento delle tensioni la deformazione è applicata a velocità costante finché non è raggiunto un livello di compressione desiderato al tempo t_1 e quindi la deformazione è mantenuta costante. Si osserva un aumento della tensione che è seguito da un periodo di rilassamento delle tensioni per $t > t_1$ fino a raggiungere un valore di equilibrio. Nella cartilagine articolare l'aumento di tensione è dovuto alle forze di attrito esercitate dal flusso del fluido e dalle interazioni intermolecolari, mentre il rilassamento delle tensioni è legato alla redistribuzione del fluido nel tessuto ed alla riorganizzazione molecolare interna.

Assumendo la cartilagine articolare isotropa, omogenea e bifasica (2.3.1) si misurano valori di modulo di Young intrinseco di equilibrio a compressione tra 0.41 e 0.85 MPa e valori di modulo di Poisson intrinseco all'equilibrio a compressione tra 0.06 e 0.18.

Quando la cartilagine articolare è testata in trazione, le fibre di collagene e le molecole di proteoglicani si allineano e si allungano lungo la direzione di carico. In generale il modulo di Young a trazione varia da 5 a 25 MPa e ciò dimostra il comportamento non lineare della cartilagine a trazione-compressione, data la differenza di due ordini di grandezza tra i moduli elastici nelle due diverse condizioni di carico. (Mow & Guo, 2002)

2.3 Proprietà tribologiche

La cartilagine articolare naturale ha eccellenti proprietà tribologiche, infatti ha la capacità di sopportare grandi carichi e di instaurare meccanismi di lubrificazione tali da mantenere un attrito estremamente basso ed un'usura minima anche quando le articolazioni sono pesantemente caricate. Queste proprietà sono conferite dalla combinazione sinergica di vari meccanismi di lubrificazione, come ad esempio la lubrificazione soft-elastoidrodinamica, la lubrificazione micro-elastoidrodinamica, la lubrificazione bifasica, la lubrificazione *weeping* (idrostatica pressurizzata), l'idratazione, la lubrificazione boosted, la lubrificazione limite, la lubrificazione gel-film e altri, che diventano efficaci a seconda dell'entità e del tipo di sfregamento. Nell'insieme questo meccanismo di lubrificazione è chiamato meccanismo di lubrificazione adattativo multimodale. (Murakami et al., 2015) Tutto ciò fa sì che il coefficiente di attrito sia molto basso, tra 0.005 e 0.02. (Wang, 2018)

I meccanismi di lubrificazione più importanti individuati dai ricercatori che hanno come obiettivo la creazione di cartilagine artificiale mediante l'utilizzo di hydrogel sono la

lubrificazione bifasica e la lubrificazione limite, studiando la cartilagine come un hydrogel naturale. (Murakami et al., 2015)

2.3.1 Lubrificazione bifasica

La cartilagine articolare ha un alto contenuto di acqua nel tessuto, dal 70 all'80%, ed esibisce un comportamento bifasico tempo-dipendente dovuto alla coesistenza simultanea di una fase solida ed una fase liquida in presenza di tensioni o deformazioni a compressione (Murakami et al., 2015). Nei materiali bifasici, la permeabilità ed il gradiente di pressione controllano la pressurizzazione del fluido interstiziale, il flusso del fluido e la deformazione. La cartilagine articolare ha bassa permeabilità e ciò causa un incremento della pressione del fluido che permette di sopportare grandi carichi. È proprio la capacità di sopportare carichi della fase fluida che consente di avere basso attrito ed usura sostanzialmente nulla. Quando alla cartilagine articolare è applicato un carico a compressione, la componente fluida è intrappolata all'interno dell'area di contatto per la bassa permeabilità e ciò comporta che la pressione del fluido interstiziale sostenga la maggior parte del carico, riducendo le interazioni tra elementi solidi, dando quindi un basso attrito.

Si è osservato che il tempo di carico è il fattore che influenza maggiormente il coefficiente di attrito. A seconda della durata del carico, infatti, varia la porzione che è sostenuta dalla fase fluida e l'andamento tempo-dipendente del coefficiente di attrito effettivo è dato dalla seguente formula:

$$\mu_{eff} = \mu_{eq} \left(1 - (1 - \varphi) \frac{W^P}{W} \right)$$

dove W è il carico totale da sostenere, W^P è il carico sostenuto dalla pressione del fluido e φ è la frazione di area di contatto tra fasi solide. (Murakami et al., 2015)

2.3.2 Lubrificazione limite

La formazione di un sottile strato adsorbito sulla superficie della cartilagine articolare, costituito principalmente da fosfolipidi, glicoproteine, proteine ed altri complessi, tra cui l'acido ialuronico, sembra avere un importante ruolo nel mantenere attrito ed usura bassi in condizioni in cui si ha diretto contatto all'interno delle articolazioni sinoviali. In particolare, si deve considerare la struttura e la funzione dello strato più superficiale, di circa 200-500nm (Murakami et al., 2015), del tessuto cartilagineo, chiamato *lamina splendens*, che si presenta privo di condrociti e fibre di collagene ed è esso che viene ricoperto in superficie dallo strato adsorbito, che si comporta come una biomembrana. Esso mantiene bassa la resistenza al taglio e protegge la porzione di cartilagine sottostante, anche in caso di rimozione dello strato adsorbito.

Anche il liquido sinoviale ha diverse componenti che sono importanti per la lubrificazione e per il metabolismo della cartilagine e molti studi sono stati condotti per capire la relazione tra essi ed il meccanismo di lubrificazione limite. Tuttavia, però, non è ancora del tutto chiaro il meccanismo con cui interagiscono con un'azione sinergica questi costituenti. Più di tutti, la lubrificina si ritiene che abbia un ruolo importante nello strato adsorbito, in quanto è una proteina ricca di parti idrofile che sembra formare una sorta di spazzola con un'azione analoga alla lubrificazione per idratazione, in cui gusci di idratazione circondano delle cariche e fungono da elementi lubrificanti negli strati limite. (Murakami et al., 2015)

2.3.3 Usura

L'usura è la quantità di materiale rimosso dalla superficie a causa dell'attrito e del contatto tra le asperità. Nella cartilagine articolare il meccanismo di usura è definito come adesivo, abrasivo e legato alla fatica. Esso è dovuto alla perdita di proteoglicani ed alle alterazioni nella rete di collagene. Diversi studi hanno dimostrato che il liquido sinoviale e la tripsina proteggono la superficie della cartilagine dall'usura (Graindorge & Stachowiak, 2000) (Espinosa et al., 2021). Altri studi hanno mostrato che la velocità di usura aumenta all'aumentare della pressione di contatto, dell'area di contatto e della velocità di scorrimento (Lipshitz et al., 1975) (Parkes et al., 2021). La velocità di usura può essere caratterizzata tramite la caratterizzazione biochimica del contenuto di collagene e di glicosamminoglicani. Un altro metodo per determinare la profondità e la forma dei segni sulla superficie dovuti all'usura è l'analisi della topografia superficiale mediante l'uso del microscopio elettronico a scansione (SEM), del microscopio elettronico a trasmissione (TEM), del microscopio a forza atomica (AFM) e con metodi profilometrici di contatto o non di contatto. (Mostakhdemin et al., 2021)

3 PROPRIETÀ TRIBOLOGICHE DELLE PROTESI ARTICOLARI TRADIZIONALI

Nella progettazione di protesi articolari si deve prestare particolare attenzione allo studio delle proprietà tribologiche delle superfici in scorrimento reciproco all'interno del giunto, che devono garantire un coefficiente di attrito basso ed un basso tasso di usura, per poter durare il più a lungo possibile. La zona dell'impianto che è interessata dallo scorrimento relativo tra superfici e che deve sostenere i carichi durante l'attività quotidiana è l'interfaccia articolare. Le diverse tipologie di interfaccia articolare possono essere suddivise in due categorie principali: le combinazioni *soft-on-hard* e le combinazioni *hard-on-hard*.

Per la sua alta resistenza alla tensione e per l'alta resistenza agli impatti, il polietilene ad altissimo peso molecolare (UHMWPE) ed i suoi derivati, sono spesso usati come componente "soft" nell'accoppiamento di superfici all'interfaccia articolare. La componente "hard", invece, può essere costituita da dispositivi di leghe di cobalto-cromo, di titanio, di acciaio inossidabile, di allumina, di zirconia, di allumina indurita con zirconia (ZTA). Dato che l'UHMWPE è molto meno duro della componente metallica, esso è la maggior sorgente di particelle di usura. La Figura 3 mostra diverse tipologie di danni da usura su una coppa acetabolare in UHMWPE rimossa. Diversi approcci sono stati proposti per migliorare la resistenza all'usura dell'UHMWPE, come ad esempio aumentarne il numero di reticolazioni nella struttura o applicare un rivestimento superficiale alla superficie metallica con cui si interfaccia.

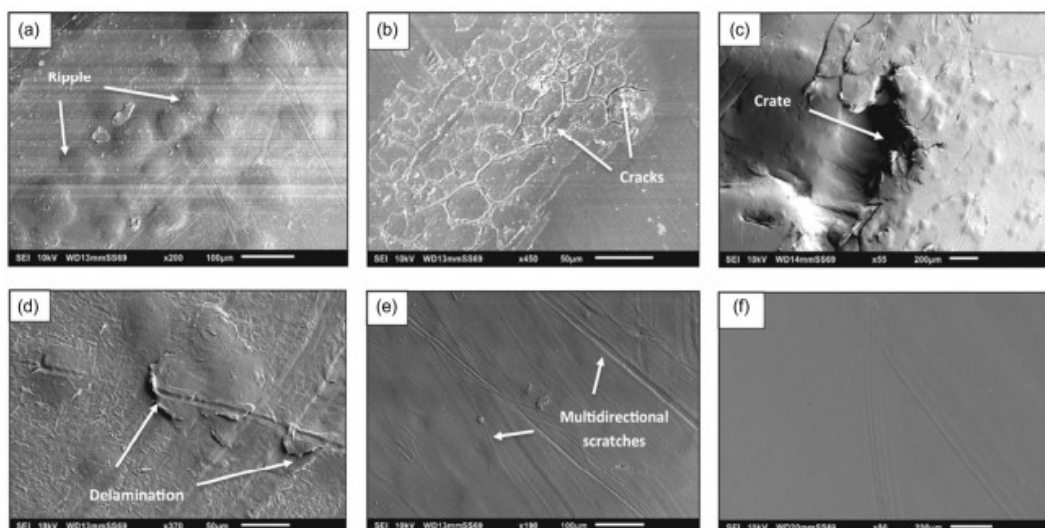


Figura 3 Illustrazione delle diverse tipologie di danni da usura su una coppa acetabolare di UHMWPE. (a) Ondulazione (b) Crepa (c) Cratere (d) Delaminazione (e) Striature multidirezionali (f) Area lucidata (Zhang et al., 2022)

Esistono principalmente due tipi di combinazioni *hard-on-hard*: la combinazione metallo-metallo e la combinazione ceramico-ceramico. Esperimenti in vitro mostrano che l'usura negli accoppiamenti metallo-metallo è molto bassa grazie alla lubrificazione idrodinamica. Però, l'usura in questo tipo di combinazioni aumenta drasticamente se si dovessero verificare dei problemi quali la rottura del film di lubrificazione. Questa è la principale causa di fallimento di questo tipo di impianti ed è il motivo per cui se ne sta drasticamente riducendo l'utilizzo clinico. Rispetto agli accoppiamenti metallo-metallo, quelli ceramico-ceramico hanno maggiore durezza e resistenza alla solcatura e mantengono un tasso di usura molto basso. Il cigolio è una potenziale complicazione di questo tipo di protesi, insieme al rischio di frattura e rottura fragile dei dispositivi. (Zhang et al., 2022)

I meccanismi di lubrificazione che intervengono durante lo scorrimento delle protesi articolari tradizionali sono principalmente la lubrificazione mista o la lubrificazione limite. Il meccanismo di lubrificazione in atto in determinate condizioni può essere valutato sulla base della curva di Stribeck, che rappresenta l'andamento del coefficiente di attrito al variare di un parametro di lavoro (viscosità del lubrificante * velocità di scorrimento)/(carico o pressione). L'attrito in protesi d'anca con testina in metallo e coppa in UHMWPE aumenta al diminuire del parametro di lavoro e ciò mostra che la lubrificazione mista o limite prevale in condizioni di bassa viscosità, bassa velocità e/o alto carico. Al contrario, in protesi all'anca con coppa acetabolare in poliuretano, il basso attrito è garantito dall'instaurazione di un meccanismo di lubrificazione soft-elastoidrodinamica grazie alla possibilità di avere deformazione elastica, così come avviene nella cartilagine articolare. (Murakami et al., 2015)

Questi materiali, come si può osservare nella Figura 4, hanno proprietà meccaniche molto diverse rispetto alla cartilagine articolare, infatti, presentano valori di modulo di Young e di resistenza a tensione molto più alti, e questo può essere causa di reazioni avverse quali lo "*stress-shielding*", ovvero la riduzione della densità delle ossa vicine all'impianto. Inoltre, essi non riescono a replicare i complessi meccanismi di lubrificazione della cartilagine, con conseguenti problemi di usura. (Wang, 2018)

Material	Young's Modulus (GPa)	Tensile Strength (GPa)	Reference
Articular cartilage	8.4×10^{-3}	6.3×10^{-3}	(Bullough et al., 1970; Oka and Kotoura, 1987)
Bone	13.5	0.16	(Vincentelli and Grigoroy, 1985; Keller, 1994)
CoCr alloys	232	1.20	(William et al., 2016)
Zirconia	220	0.42	(William et al., 2016)
Alumina	380	0.31	(Gauthier, 1995)

Figura 4 Proprietà meccaniche dei materiali tradizionali usati come sostituti della cartilagine (Wang, 2018)

4 HYDROGEL PER LA SOSTITUZIONE DELLA CARTILAGINE

4.1 Proprietà degli hydrogel

Gli hydrogel sono polimeri reticolati idrofili che sono in grado di trattenere grandi quantità di acqua. (Ahmed, 2015) Gli hydrogel possono essere classificati in base alle materie prime da cui sono ricavati, in base alla composizione chimica, in base alla struttura fisica, in base al tipo di reticolazioni ed in base alla carica elettrica, così come mostrato nella Figura 5. (Mostakhdemin et al., 2021)

Classification of Hydrogels Based on	Subdomains	Features
Source	Natural origin Synthetic origin	—
Polymeric composition	Homopolymeric hydrogels	Network formation by single species of monomer.
	Copolymeric hydrogels	Network formation by various monomer species with at least one hydrophilic monomer.
	Multipolymer hydrogels	Synthesized by two independent crosslinked natural or synthetic polymer.
Physical structure and chemical composition	Amorphous	- Non crystallized polymer chains contain an abundant amount of water. - Mechanically weak. - Very soft and homogenously heparinized.
	Semi-crystalline	- Moderately water-swollen hydrogels. - Mechanically stable and performing melt-processability, and self-healing function.
	Crystalline	- Structurally unique and hierarchical. - Morphologies depend on their molecular architectures.
Type of crosslinking	Chemically crosslinked (permanent joints)	Covalent bonding between polymer chains.
	Physical crosslinked (transient junctions)	Physical interactions between chains result in chain entanglement, hydrogen bonding, hydrophobic interactions and crystallite formation.
Physical appearances post-polymerization	Matrix, film and Microsphere	—
Network electrical charge	Non-ionic (neutral)	Less toxic to the cells in vitro.
	Ionic (including anionic or cationic)	High strain sensitivity and many superior mechanical properties.
	Amphoteric electrolyte	—
	Zwitterionic (polybetaines)	Anti-polyelectrolyte" behavior, unusual pH sensitivity and temperature sensitivity.

Figura 5 Classificazione degli hydrogel (Mostakhdemin et al., 2021)

Gli hydrogel hanno caratteristiche strutturali e meccaniche simili alla cartilagine articolare, come ad esempio la struttura a rete bifasica, la formazione di strati di rivestimento superficiale (*surface coatings*) e l'abilità di incorporare fluidi non-Newtoniani e viscoelastici. Attualmente si ritiene che questi materiali possano essere i migliori sostituti della cartilagine, data la possibilità di ottenere con essi materiali biocompatibili, con un basso rateo di

assorbimento di proteine, e soprattutto con la possibilità di imitare il meccanismo di lubrificazione misto della cartilagine articolare naturale che garantisce le proprietà tribologiche richieste all'interno del giunto articolare. (Wang, 2018)

La Figura 6 presenta i vantaggi e le applicazioni di diverse tipologie di hydrogel, ottenuti dalla sintesi a partire da diversi materiali. (Mostakhdemin et al., 2021)

Polymers	Advantages	Applications
Acrylamide	<ul style="list-style-type: none"> - High level of toughness and stretch ratio - Similar elastic properties to that of native cartilage 	The base of the most polymeric hydrogels.
Acrylic Acid	<ul style="list-style-type: none"> - Great impact on tensile strength and elastic modulus - Usage amounts effects on more crosslinking and shorter polymer chains, yields higher toughness - Usage results in nonlinearity in mechanical response - High capacity in water retention for swelling applications 	Used in synthesizing hydrogels.
METAC *	<ul style="list-style-type: none"> - Deprive wear loss rate - Retain water in the hydrogel matrix and decrease CoF 	Utilized in hydrogels that must be riched of water in prolonged time in biomedical and pharmaceutical applications.
Hyaluronic acid	<ul style="list-style-type: none"> - Tissue healing, expansion of cell proliferation and migration - Angiogenesis - Inflammatory response control 	For treatment purpose of osteochondral diffusion, enhancing chondrogenesis within the damaged tissues.
Cellulose	<ul style="list-style-type: none"> - Special fibrous nanostructure, with excellent mechanical and physical characteristics 	Methylcellulose includes producing thermosensitive hydrogels applicable in drug delivery systems.
Dextran	<ul style="list-style-type: none"> - Biodegradable - Biocompatible - Bioadhesive 	Wound healing, Relief patient pain, Hard for installation and removal.
Alginate	<ul style="list-style-type: none"> - Biocompatible - Availability and reproducibility - Low cost 	Wound healing, Encapsulation of therapeutic agents, Tissue engineering applications.
Chitosan	<ul style="list-style-type: none"> - Biocompatibility - Biodegradability - Non-toxicity - Biological characteristics 	Hydrogel synthesized by Chitosan and beads applicable to embedding drugs for transport bioactive substances. Drug delivery applications.
Gelatin	<ul style="list-style-type: none"> - Biopolymer's biotoxicity - Biodegradability - Potential to induce cell migration 	The optimal candidate for applications for extracellular matrix (ECM), 3D structure, Cell transplantation.
Polyvinyl alcohol (PVA)	<ul style="list-style-type: none"> Biocompatibility Biodegradability 	An ideal option for tissue engineering applications, appropriate for mimicking tissue, vascular cell culture, nontoxicity and mechanical strength.

Figura 6 Confronto tra hydrogel sintetizzati a partire da diversi polimeri (Mostakhdemin et al., 2021)

4.1.1 Proprietà meccaniche

Gli hydrogel presentano una struttura polimerica a rete simile a quella formata da fibrina e collagene nella cartilagine articolare ed il loro comportamento meccanico può essere definito viscoelastico, poroelastico o poro-viscoelastico, in quanto esibiscono proprietà meccaniche tempo-dipendenti, tra cui fenomeni di rilassamento delle tensioni, e presentano una struttura porosa. La viscoelasticità è dovuta sia al comportamento meccanico tempo-dipendente della matrice polimerica che alla grande presenza di acqua negli hydrogel, infatti il moto del fluido attraverso la struttura reticolare dissipa l'energia fornita dai carichi esterni. Inoltre, gli hydrogel,

rispetto ai materiali tradizionali sono anche caratterizzati da un comportamento di tipo poroelastico, cioè il materiale si comporta come rigido se è sottoposto a grandi gradienti di pressione e/o a velocità di compressione rapide, ma rimane relativamente morbido in presenza di condizioni di pressione statica o di bassa intensità. (Wang, 2018) Ciò è dovuto al moto del fluido all'interno della struttura reticolare ed alla resistenza che la struttura porosa esercita contro la migrazione del fluido. (Mostakhdemin et al., 2021) Questo insieme di proprietà dei materiali poroelastici permette di superare il problema dello “*stress-shielding*” che si presenta nella protesi articolari costruite con i materiali tradizionali. (Wang, 2018) I fenomeni di rilassamento viscoelastico, dovuto alla deformazione, e di rilassamento poro-viscoelastico, dovuto al flusso del fluido, sono rispettivamente caratterizzati dal tempo di rilassamento viscoelastico τ_v e dal tempo di rilassamento poro-viscoelastico τ_p . (Mostakhdemin et al., 2021) La Figura 7 mostra la tipica curva compressione-rilassamento di un materiale poro-viscoelastico. L'incremento iniziale di tensione è legato alla combinazione di deformazione solida e pressurizzazione della fase fluida, mentre durante la fase di rilassamento si ha la fuoriuscita di fluido dai pori. (Wang, 2018)

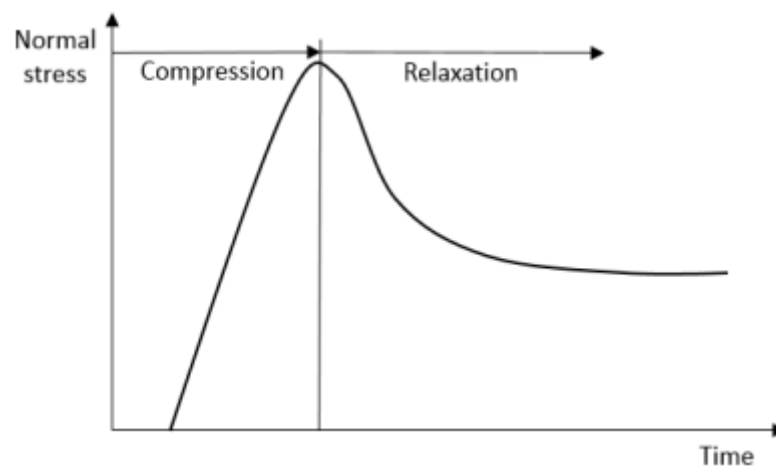


Figura 7 Curva compressione-rilassamento di materiale poroelastico (Wang, 2018)

Il principale problema degli hydrogel è la mancanza di resistenza meccanica, che è richiesta per sostenere i carichi e per sostenere le grandi pressioni degli impatti. Diversi metodi sono stati sviluppati per aumentare la resistenza meccanica, come l'allineamento o l'intreccio delle catene polimeriche, l'aggiunta di filler o la creazione di legami ionici. La resistenza meccanica a trazione ed i moduli elastici di alcuni hydrogel sono mostrati in Figura 8 e si può osservare come tutti presentino proprietà meccaniche inferiori rispetto alla cartilagine articolare naturale.

Un'altra differenza tra gli hydrogel e la cartilagine è che quest'ultima è anisotropa e presenta diverse proprietà meccaniche nei diversi strati strutturali per far fronte ai diversi tipi

di deformazione, mentre gli hydrogel sono solitamente isotropi e quindi si ha una mancanza di complessità strutturale. (Wang, 2018)

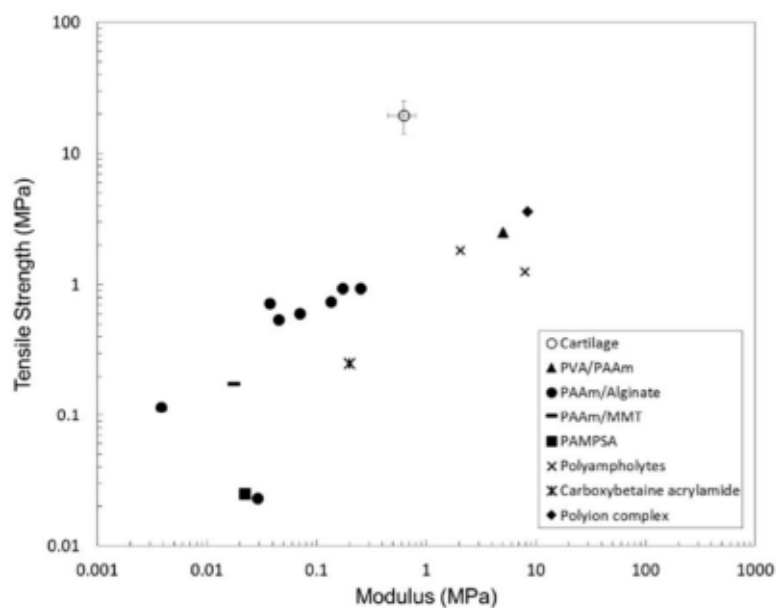


Figura 8 Resistenza a tensione e modulo di Young di hydrogel e cartilagine naturale a confronto (Wang, 2018)

Il processo di reticolazione delle catene polimeriche aumenta la resistenza degli hydrogel a compressione, a sforzi di taglio e la capacità di allungamento. In particolare, le reticolazioni di tipo covalente aumentano la resistenza del materiale, che è in grado di dissipare energia meccanica opponendosi alla deformazione, mentre le reticolazioni di tipo ionico forniscono proprietà di auto-riparazione e controllano la degradazione della rete polimerica. In generale un miglioramento delle proprietà meccaniche degli hydrogel in termini di resistenza e rigidità comporta un peggioramento della loro capacità di lubrificazione ed ancora non è stato trovato un materiale che garantisca una capacità adeguata di sostenere carichi fisiologici, insieme a sufficienti proprietà tribologiche. (Mostakhdemin et al., 2021)

4.1.2 Proprietà tribologiche

Il comportamento tribologico degli hydrogel è più complesso rispetto a quello dei solidi e dipende dalla struttura chimica dei gel e dalle proprietà superficiali. L'attrito superficiale di hydrogel su superfici lisce può essere diviso in due categorie: i gel adesivi ed i gel non-adesivi. Per i gel adesivi l'attrito è determinato da due fenomeni: l'adesione superficiale e la lubrificazione per idratazione. Il primo è dominante a basse velocità di scorrimento, mentre il secondo diviene predominante ad alte velocità. Per i gel di tipo non-adesivo, invece, l'attrito si crede dovuto alla lubrificazione per idratazione data dalla formazione di uno strato di acqua. L'attrito mostra un incremento monotono all'aumentare della velocità di scorrimento, a causa della natura idrodinamica. La presenza di catene esterne non-adesive sulla superficie degli hydrogel ne riduce drasticamente l'attrito e questo tipo di gel, detti "a spazzola", hanno coefficienti di attrito

molto bassi, dell'ordine di 10^{-4} , con valori comparabili a quelli che si trovano all'interno delle articolazioni naturali. (Gong, 2006)

La rugosità della superficie gioca un importante ruolo nel determinare il comportamento tribologico del gel, influenzando l'adesione e la resistenza allo scorrimento. In superfici lisce l'attrito è maggiore a causa della forte adesione e della possibilità di un certo livello di fusione tra le catene polimeriche che formano dei legami. In superfici molto ruvide, invece, si ha un'alta resistenza allo scorrimento a causa della deformazione delle asperità, che provoca anche un aumento della forza di attrito. In superfici con livello intermedio di rugosità, l'attrito è minimo perché i contributi di adesione e di deformazione delle asperità sono al minimo.

La rugosità della superficie e la porosità dell'hydrogel possono anche influenzare il comportamento micro-idrodinamico, che è legato al flusso del fluido all'interno di aree confinate, come le tasche che si formano tra le asperità a contatto. Esso è legato alla viscosità del lubrificante e il flusso del fluido dipende dalla bagnabilità delle superfici solide e dalla dinamica di diffusione. (Wang, 2018)

Gli hydrogel sono materiali viscoelastici e quindi i meccanismi di usura predominanti sono la fatica e l'adesione.

Gli effetti del carico e della velocità sul regime di lubrificazione sono stati studiati usando la classica curva di Stribeck e si è scoperto che gli hydrogel sviluppano dei regimi di lubrificazione che non sono inclusi nella descrizione con la curva di Stribeck, come ad esempio i regimi *mesh-confined*, di transizione elasto-viscosa e di strato fluido. Infine, la struttura porosa dei polimeri può consentire di riprodurre la cartilagine naturale in termini di lubrificazione di tipo elasto-idrodinamico.

Il coefficiente di attrito associato a diversi materiali polimerici dai quali si ricavano i corrispettivi hydrogel sono mostrati nella Figura 9. (Mostakhdemin et al., 2021)

Materials	CoF	Findings
PAMPS	0.001	Polymers with dangling chains reduce CoF substantially.
PVA-c	*Stc.: 0.285 Dyn.: 0.143	Friction significantly depends on material stiffness and toughness.
PAMPS	0.040	Excellent wear properties compared to UHMWPE.
PAAm-Alg-SNPs	0.00026	The incorporation of nano-silica significantly increased the compressive strength and fracture toughness but lowered the cross-linking density and CoF.
PAMPS/PDMAAm	0.029	Low CoF on normal cartilage, no significant detrimental effects on counterface cartilage.
PAAm-Alg-caprolactone	0.150	Tough material and potential for cell-based artificial cartilage.
PVA on cartilage	0.114	The CoF significantly depends on load and speed.
PAAm-AAc-METAC	<0.07	Salt leaching method was used to modulate porosity on the surface of the hydrogel, and it reduced CoF.
PAAm-Alg	0.01	Less material was removed under higher sliding speed in their tribology tests.
PAAm and different crosslinking concentrations	0.008–0.04	In the low normal force regime, friction is mainly adhesion-controlled and increases with polymer volume fraction. In the high normal force regime, friction is predominantly load-controlled and shows a slow increase with normal force.

Figura 9 Coefficiente di attrito di diversi tipi di hydrogel (Mostakhdemin et al., 2021)

4.2 Analisi del comportamento tribologico di hydrogel per la sostituzione della cartilagine

In questo capitolo verranno presentate le proprietà chimico-fisiche e di attrito di alcuni hydrogel potenzialmente utilizzabili o già utilizzati come sostituti della cartilagine, in base alle loro promettenti proprietà tribologiche ed alla loro capacità di attuare meccanismi di lubrificazione simili a quelli osservabili nella cartilagine articolare.

4.2.1 Hydrogel a base di PVA

Gli hydrogel a base di alcool polivinilico (PVA, Poly Vinyl Alcohol) hanno caratteristiche simili alla cartilagine articolare e per questo sono stati proposti come suo possibile sostituto. Tuttavia, un problema nell'utilizzo riguarda il fatto che il PVA presenta proprietà tribologiche e meccaniche diverse rispetto alla cartilagine articolare. Il PVA ha però

un contenuto di acqua, una struttura porosa ed un basso coefficiente di attrito simili a quelli che si trovano nel tessuto cartilagineo. (Li et al., 2016b)

Nella ricerca di Li et al. (2016a) è stato analizzato il comportamento tribologico di un hydrogel a base di PVA a contatto con una superficie di cartilagine articolare bovina, utilizzando due tipi di liquidi lubrificanti, per simulare l'effetto del liquido sinoviale all'interno delle articolazioni biologiche, l'acido ialuronico (HA) e soluzione di Ringer. Lo studio è stato effettuato utilizzando un tribometro come quello mostrato dallo schema in Figura 10.

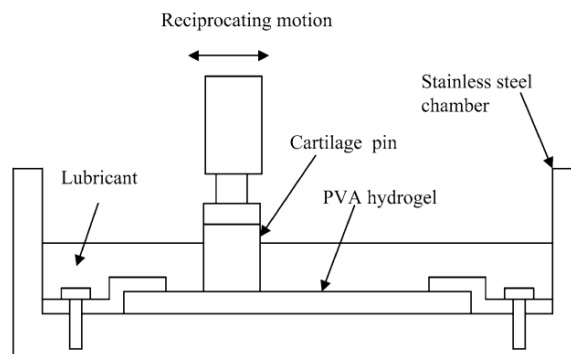


Figura 10 Schema di un tribometro per testare la cartilagine articolare a contatto con un hydrogel a base di PVA (Li et al., 2016b)

L'effetto del carico sul coefficiente di attrito è mostrato nella Figura 11. Si può osservare che il coefficiente di attrito diminuisce notevolmente all'aumentare del carico da 10 N a 22 N. La Figura 12 mostra come varia il coefficiente di attrito con la velocità di scorrimento e si può osservare che all'aumentare di quest'ultima da 10 mm/s a 20 mm/s, anche l'attrito aumenta. La Figura 13 mostra invece la dipendenza dell'attrito dal tipo di fluido usato come lubrificante e si può concludere che utilizzando l'acido ialuronico si hanno coefficienti di attrito più bassi.

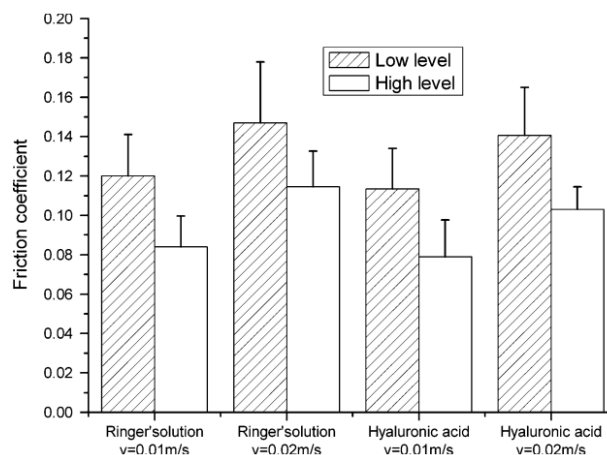


Figura 11 Effetto del carico sul coefficiente di attrito (Li et al., 2016b)

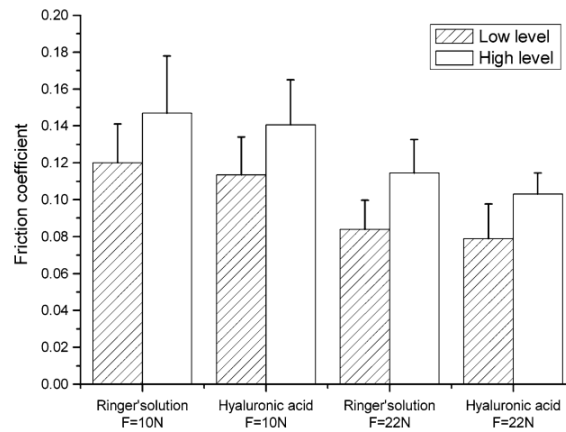


Figura 12 Effetto della velocità di scorrimento sul coefficiente di attrito (Li et al., 2016b)

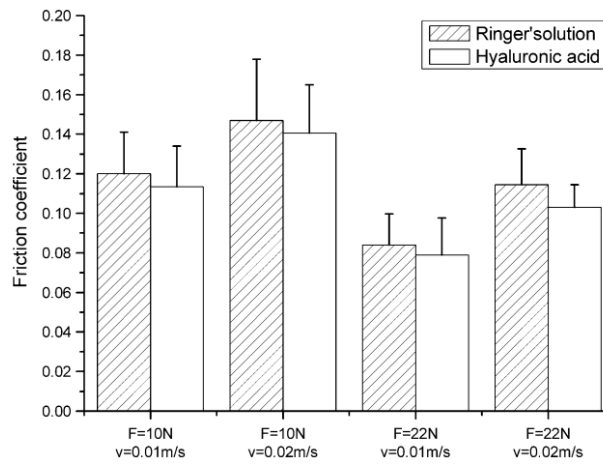


Figura 13 Effetto del lubrificante sul coefficiente di attrito (Li et al., 2016b)

I test a lungo termine hanno mostrato che il coefficiente di attrito cresce velocemente nei primi 10 minuti e poi aumenta lentamente e raggiunge un valore stabile tra 0.14 e 0.15 dopo circa 90 minuti, come si può vedere nella Figura 14. Questo andamento è dovuto alla perdita di liquido interstiziale, che aumenta col tempo di scorrimento, e secondo la teoria bifasica causa un aumento dell'attrito.

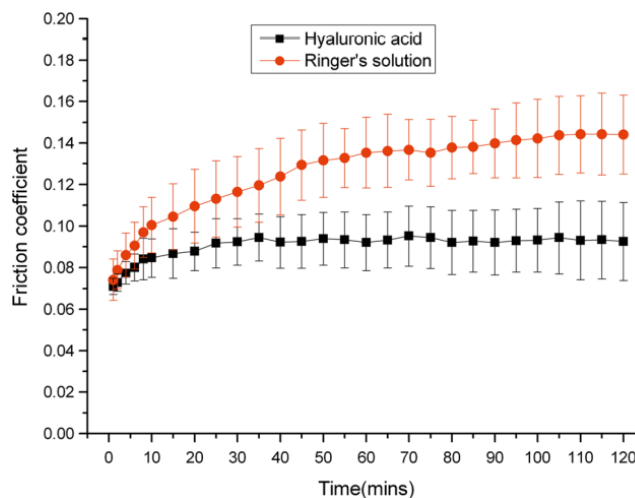


Figura 14 Coefficiente di attrito in test a lungo termine (Li et al., 2016b)

Un problema che è emerso è che il PVA al termine dei test era gravemente danneggiato ed aveva perso il suo strato più superficiale, che risulta essere stato trasferito sulla superficie della cartilagine articolare bovina. I meccanismi di usura tra l'hydrogel e la cartilagine sono stati la fatica e l'usura adesiva. (Li et al., 2016a)

Nello studio di Duque-Ossa et al. (2021) viene discusso il comportamento meccanico e tribologico di un hydrogel a base di PVA a contatto con una piastra in acciaio inossidabile, utilizzando dell'acido ialuronico come lubrificante. Il modulo di Young medio ottenuto è stato 2.26 ± 0.52 MPa che è comparabile con i valori della cartilagine articolare. Nella Figura 15 sono mostrati i risultati dei test tribologici e si può osservare l'andamento del coefficiente di attrito al variare di diversi fattori. Si può osservare che l'aggiunta dell'acido ialuronico come lubrificante riduce notevolmente l'attrito, infatti, l'aggiunta di un film di questo componente del fluido sinoviale tra le due superfici in scorrimento reciproco consente di avere lubrificazione limite, in modo analogo a quello che avviene nelle articolazioni naturali. Il film di acido ialuronico riduce il contatto tra hydrogel e piastra di acciaio e diminuisce l'usura superficiale ed all'aumentare della pressione il coefficiente di attrito diminuisce. Il PVA con l'acido ialuronico come lubrificante ha valori di coefficiente di attrito tra 0.1 e 0.4 che sono comparabili a quelli della cartilagine articolare.

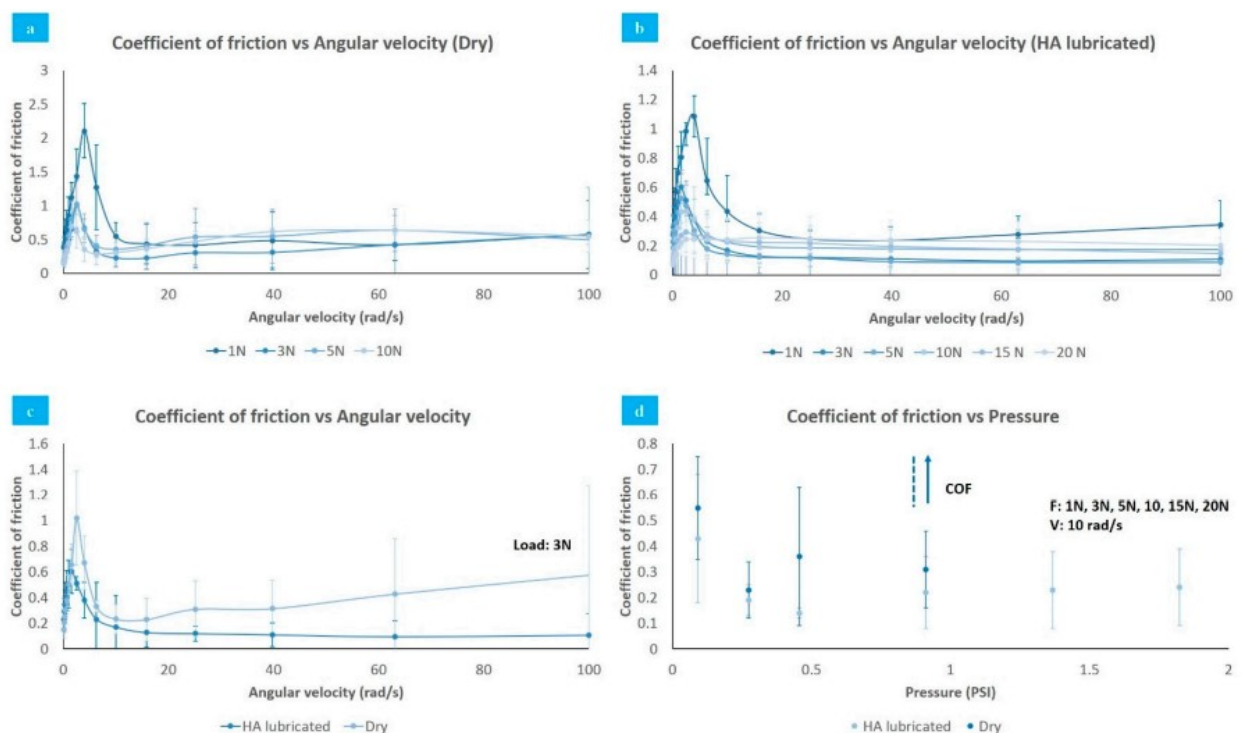


Figura 15 Risultati di test tribologici tra hydrogel a base di PVA e acciaio inossidabile (Duque-Ossa et al., 2021)

Nella Figura 16 sono mostrati i meccanismi di lubrificazione del sistema di PVA e acido ialuronico, che sono la lubrificazione limite, la lubrificazione mista e la lubrificazione idrodinamica. (Duque-Ossa et al., 2021)

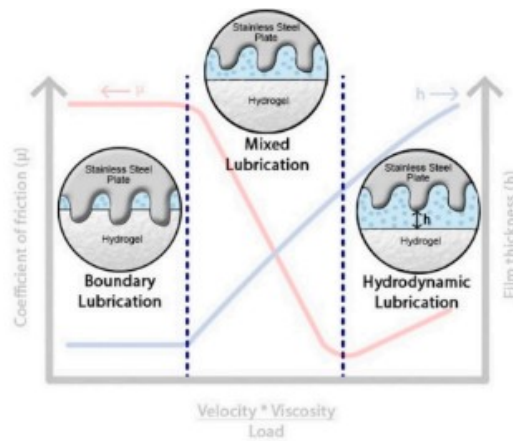


Figura 16 Meccanismi di lubrificazione di hydrogel mediante acido ialuronico (Duque-Ossa et al., 2021)

Nello studio di Murakami et al. (2015) sono state analizzate le differenze nel comportamento tribologico di tre diversi tipi di hydrogel a base di PVA, ottenuti con tre diversi procedimenti: il congelamento-scongelamento ripetuto (*repeated Freeze Thawing - FT*), l'essiccazione per *cast-drying* (CT) ed un procedimento ibrido tra i due precedenti. Il comportamento tribologico dei tre PVA in test in cui le due superfici a contatto sono traslate di ± 35 mm una rispetto all'altra in maniera alternata (*reciprocating test*), in soluzione fisiologica, è mostrato nella Figura 17. Il gel ottenuto mediante FT mostra un chiaro andamento tempo-dipendente del coefficiente di attrito che dai valori intermedi iniziali aumenta fino ad alti valori oltre 0.2. Il gel realizzato per CD mostra un attrito iniziale più basso e poi aumenta gradualmente fino ad un valore di 0.05. Il gel ibrido mostra un coefficiente di attrito estremamente basso, con valori che si mantengono circa costanti intorno a 0.01.

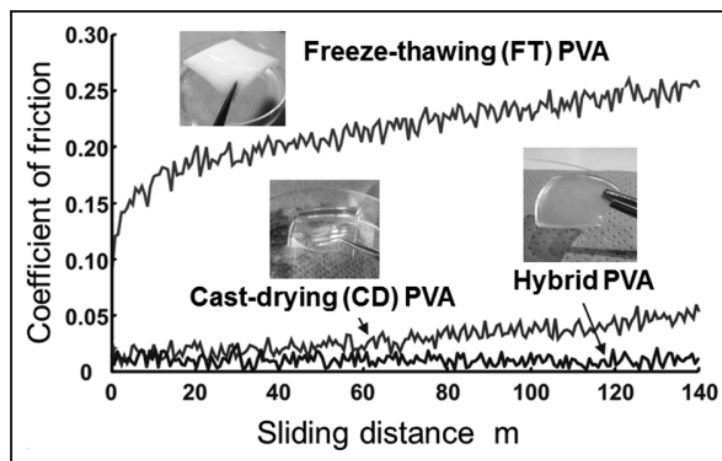


Figura 17 Comportamento tribologico di tre tipi di hydrogel a base di PVA ottenuti con diversi metodi di reticolazione (Murakami et al., 2015)

Nello studio è anche emerso che l'aggiunta di un fluido sinoviale simulato con funzione di lubrificante migliora ulteriormente i coefficienti di attrito e riduce l'usura delle superfici dei PVA hydrogel. Si ritiene che l'azione sinergica dei meccanismi di lubrificazione limite e

bifasica consenta a questo tipo di hydrogel di mantenere basso attrito anche a basse velocità di scorrimento e sotto carico continuo. (Murakami et al., 2015)

4.2.2 Hydrogel a base di PVA funzionalizzato

Nello studio di Blum & Ovaert (2013) sono state analizzate le proprietà tribologiche e meccaniche di un hydrogel creato funzionalizzando il PVA con una molecola derivata degli acidi carbossilici con capacità di lubrificante. Sono state usate due tecniche per creare gli hydrogel: nella prima (metodo 1) viene funzionalizzato all'inizio il PVA con il lubrificante e poi vengono indotte le reticolazioni fisiche per la formazione dell'hydrogel, mentre nella seconda (metodo 2) viene prima creato un hydrogel a base di PVA non funzionalizzato e poi viene aggiunta la molecola lubrificante al gel già formato. L'ipotesi alla base della ricerca è che la funzionalizzazione del PVA, polimero scelto per la sua biocompatibilità e per le sue proprietà simili a quelle della cartilagine articolare, con un lubrificante in grado di dare lubrificazione limite (*boundary lubricant* BL) porti ad una riduzione dell'attrito. Come lubrificante è stato scelto il cloruro di lauroile (composizione chimica $C_{12}H_{23}ClO$, nel seguito indicato come C_{12} per brevità), un derivato degli acidi carbossilici, che sono derivati dei grassi naturali e degli olii che sono dei lubrificanti naturali. L'organismo riesce a metabolizzare gli acidi grassi, quindi essi sono biocompatibili e la loro aggiunta sulla superficie dell'hydrogel difficilmente può essere causa di reazioni avverse in vivo.

La Figura 18 mostra l'effetto della diversa concentrazione di lubrificante sul coefficiente di attrito, comparando i valori del PVA funzionalizzato con un PVA hydrogel standard e della cartilagine bovina. È emerso che l'aumento di concentrazione di lubrificante porta ad un calo del coefficiente di attrito fino a valori comparabili a quelli della cartilagine articolare bovina. Non è emersa nessuna differenza significativa nei risultati dovuta al diverso metodo di preparazione del gel funzionalizzato.

Il basso attrito prodotto può essere attribuito alla formazione di uno strato di acqua all'interfaccia dovuto all'idrofobicità delle catene idrocarburiche del lubrificante. Inoltre, le estremità libere delle catene idrocarburiche possono orientarsi in formazioni compatte, per le forze di coesione, che forniscono una bassa resistenza al taglio alla superficie di interfaccia.

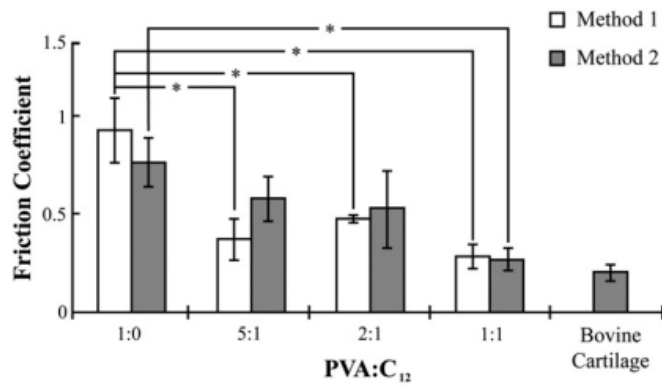


Figura 18 Coefficiente di attrito al variare della concentrazione di lubrificante per il PVA funzionalizzato con due diversi metodi (Blum & Ovaert, 2013)

Nello studio delle proprietà meccaniche sono emerse grosse differenze nel modulo elastico a seconda del metodo di produzione del PVA funzionalizzato come mostrato nella Figura 19 e nella Figura 20. I gel fabbricati col primo metodo hanno valori di modulo elastico molto bassi e lontani da quelli della cartilagine, mentre tra i gel ottenuti col secondo metodo si può osservare che quello a più alta concentrazione di lubrificante presenta valori di modulo elastico comparabili con quelli della cartilagine bovina.

Dato che è previsto l'utilizzo del PVA funzionalizzato con C₁₂ all'interno dei fluidi biologici, un potenziale limite di questo tipo di lubrificanti è l'alta reattività con l'acqua dei cloruri acidi, che tendono a decomporsi. (Blum & Ovaert, 2013)

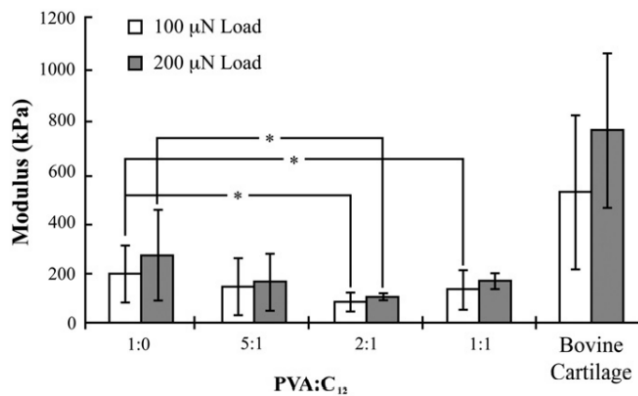


Figura 19 Valori modulo elastico per hydrogel prodotti con il metodo 1 (Blum & Ovaert, 2013)

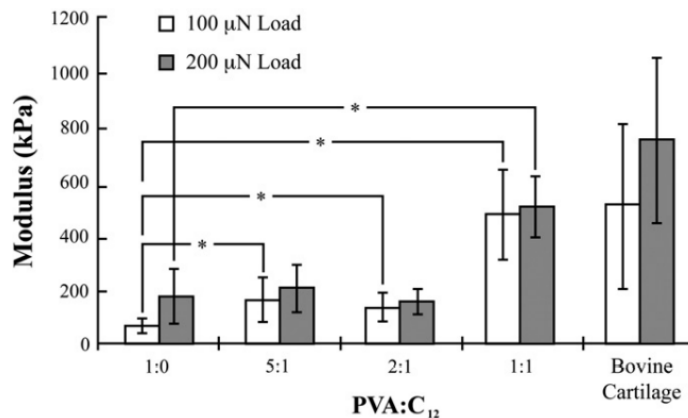


Figura 20 Valori modulo elastico per hydrogel prodotti col metodo 2 (Blum & Ovaert, 2013)

4.2.3 Hydrogel a base di PVA e polivinilpirrolidone

Nonostante il PVA sia biocompatibile, inerte e biomeccanicamente adatto all'applicazione in vivo, le sue proprietà meccaniche decadono presto in soluzione e gli hydrogel a base di PVA subiscono danni a causa dell'usura dopo lunghi tempi di utilizzo. Nella ricerca di Katta et al. (2007) sono state esaminate le proprietà di un hydrogel a base di PVA stabilizzato mediante l'aggiunta nella struttura di polivinilpirrolidone (PVP). Il PVP è un altro hydrogel biocompatibile che è già stato usato per applicazioni biomediche. Gli hydrogel a base di PVA/PVP con le loro proprietà meccaniche migliorate e la maggiore stabilità del reticolo rispetto ad hydrogel a base di PVA puro potrebbero essere i candidati ideali per sostituire la cartilagine articolare. Per determinare gli effetti di carico, lubrificante e concentrazione di PVP sul coefficiente di attrito e sull'usura dell'hydrogel, è stata testata la risposta del materiale al variare di questi tre fattori. Come lubrificanti sono stati usati il siero bovino ed il fluido sinoviale. Nei test il PVA/PVP è fatto scorrere contro una superficie di Co-Cr, sotto un certo carico ed in presenza di un fluido lubrificante. I coefficienti di attrito ricavati al variare del lubrificante sono mostrati nella Figura 21, mentre l'effetto sul coefficiente di attrito del carico è mostrato nella Figura 22.

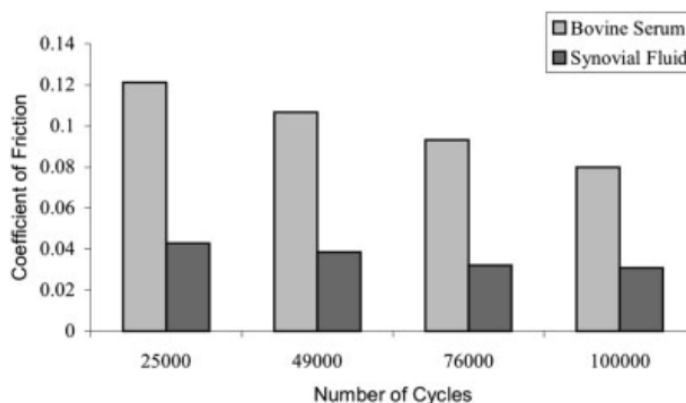


Figura 21 Effetto del lubrificante sul coefficiente di attrito del PVA/PVP (Katta et al., 2007)

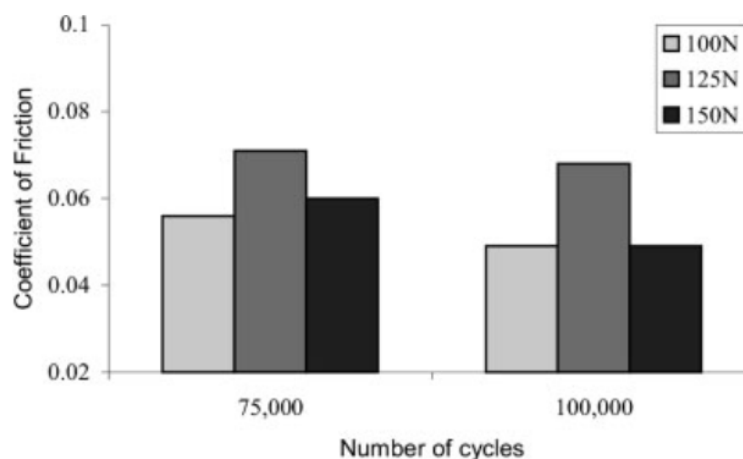


Figura 22 Effetto del carico sul coefficiente di attrito del PVA/PVP (Katta et al., 2007)

I test condotti usando il siero bovino hanno mostrato in generale un coefficiente di attrito medio di 0.1 ± 0.017 , superiore a quello rilevato usando il fluido sinoviale di 0.036 ± 0.005 che è analogo a quello osservato nelle articolazioni sinoviali. Per quanto riguarda l'andamento al variare del carico, invece, si è riscontrato che il coefficiente di attrito è massimo se viene applicata una forza di 125 N, mentre ha valori più bassi per carichi di 100 N e 150 N.

L'usura è stata calcolata facendo la differenza tra il peso dei campioni di PVA/PVP prima e dopo il test. La perdita media di peso di ognuno dei 12 test effettuati è mostrata nella Figura 23. È emerso che il tipo di lubrificante non ha un effetto significativo sul livello di usura. Si è osservato che il contenuto di polimero nell'hydrogel ha una grande influenza sull'usura, infatti gli hydrogel realizzati con la soluzione al 15% subiscono una minore usura rispetto a quelli realizzati con la soluzione al 10%. Si è osservato inoltre che l'usura e la perdita di materiale non sono avvenute sulla superficie dell'hydrogel a contatto con il Co-Cr, ma sulla superficie opposta, che era fissata ad una piastra di acciaio inossidabile in assenza di lubrificante. Quindi l'usura che è stata osservata non è correlata alle proprietà tribologiche del materiale, ma è legata al sistema di fissaggio dell'hydrogel. (Katta et al., 2007)

Wear (Percent Dry Polymer Loss) in PVA/PVP Hydrogel Samples at the End of 100,000 cycles for all the 12 Tests (Mean ($n = 6$) \pm SD)

Polymer Content (%)	Bovine Serum Lubrication (%)			Synovial Fluid Lubrication (%)		
	100 N Load	125 N Load	150 N Load	100 N Load	125 N Load	150 N Load
10	5.95 ± 0.44	4.78 ± 0.37	7.53 ± 0.4	6.21 ± 0.26	4.74 ± 0.26	7.11 ± 0.78
15	5.25 ± 0.68	4.8 ± 0.59	4.17 ± 0.63	5.94 ± 0.49	4.04 ± 0.44	4.24 ± 0.69

Figura 23 Usura nei campioni di hydrogel a base di PVA/PVP (Katta et al., 2007)

4.2.4 Hydrogel a base di PAMPS-PAAm DN

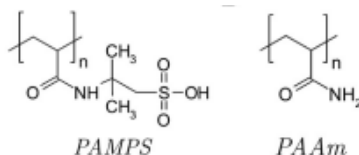


Figura 24 Formula chimica di struttura di PAMPS e di PAAm

Il PAMPS-PAAm DN (*Double Network*) è un materiale ultra-resistente che è costituito da un gel rigido e fragile di poly(2-Acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) (PAMPS) combinato con un gel morbido e duttile di poliacrilammide (PAAm). L'alta resistenza di questo materiale gli consente di sopportare i carichi a cui sarebbe sottoposto in vivo all'interno di un'articolazione. Gli hydrogel DN hanno coefficienti di attrito bassi in quanto sono in grado di attuare il meccanismo di lubrificazione bifasica, ma soffrono di elevata usura. Essi però non sono in grado di attuare la lubrificazione limite, che è un altro importante meccanismo di lubrificazione importante nella cartilagine articolare naturale.

L'hydrogel PAMPS-PAAm DN presenta una deformazione a snervamento del 98% e una tensione di snervamento di 40 MPa, proprietà meccaniche sufficienti a resistere ai carichi tipici a cui la cartilagine articolare è sottoposta.

Il coefficiente di attrito cala all'aumentare della velocità di scorrimento, fino al raggiungimento di un valore stabile, come si può osservare nella Figura 25. (Milner et al., 2018)

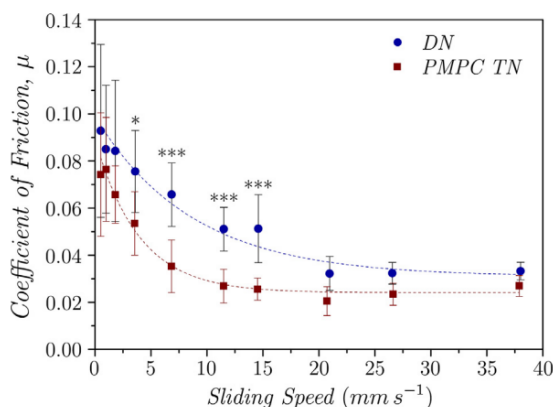


Figura 25 Coefficiente di attrito degli hydrogel PAMPS-PAAm DN e PMPC TN alle diverse velocità di scorrimento (Milner et al., 2018)

4.2.5 Hydrogel a base di PMPC TN

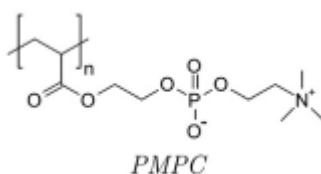


Figura 26 Formula chimica di struttura di PMPC

Per formare questo hydrogel, una rete polimerica di un materiale biomimetico, il poly(2-methacryloyloxyethylphosphorylcholine) (PMPC) è stato incorporato all'interno di un gel *double network* ultrasensibile e con struttura bifasica (fase acquosa + fase polimerica), formando un hydrogel a base di PMPC TN (*Triple Network*). Questo materiale è di forte interesse in quanto ha la capacità di mettere in atto due dei principali meccanismi di lubrificazione della cartilagine articolare, ovvero la lubrificazione bifasica e la lubrificazione limite.

La lubrificazione bifasica è garantita dalla presenza nel materiale di una componente di PAMPS-PAAm DN. L'aggiunta del terzo network di PMPC alla struttura consente di mettere in atto anche il meccanismo di lubrificazione limite, migliorando le proprietà tribologiche del materiale e rendendolo più simile alla cartilagine naturale.

L'hydrogel PMPC TN è risultato avere una deformazione a snervamento del 94% e una tensione di snervamento di 26 MPa e ciò indica che il materiale è in grado di sostenere i carichi a cui verrebbe sottoposto all'interno di un'articolazione umana. Infatti, il picco di pressione che

si può incontrare, ad esempio, nell'articolazione del ginocchio è compreso tra 1,5 MPa e 8 MPa (Milner et al., 2018), mentre secondo quanto riportato nello studio di Brand (2005), la massima pressione a cui la cartilagine può essere sottoposta all'interno delle articolazioni umane è di 10 MPa nella spalla. La riduzione della tensione di snervamento rispetto all'hydrogel PAMPS-PAAm DN potrebbe essere dovuta al minore contenuto di acqua che l'hydrogel PMPC TN presenta ed al fatto che nel PAMPS-PAAm DN si ha una maggiore densità di reticolazioni.

La Figura 25 mostra il confronto tra i coefficienti di attrito dei due hydrogel DN e TN al variare della velocità di scorrimento. All'aumentare della velocità entrambi mostrano un calo dell'attrito, fino al raggiungimento di un valore stabile e si può chiaramente osservare che ad ogni velocità di scorrimento l'hydrogel PMPC TN presenta un coefficiente di attrito inferiore e quindi migliore grazie alla possibilità di lubrificazione limite. Questa riduzione è maggiormente significativa nell'intervallo tra 3 e 15 mm/s, che è all'interno del range di velocità di scorrimento a cui viene sottoposta la cartilagine articolare (0-100 mm/s). (Milner et al., 2018)

4.2.6 Hydrogel DN con cariche elettriche superficiali

Diversi studi su hydrogel che portano una carica elettrica sulla superficie o nel reticolo hanno mostrato che essi sono caratterizzati da una diminuzione dell'attrito superficiale, senza che ciò comprometta la resistenza meccanica del materiale. Si è ipotizzato che la repulsione elettrostatica tra hydrogel con carica uguale in acqua faciliti la lubrificazione idrodinamica creando un maggiore spazio vuoto all'interfaccia in cui il solvente può fluire, mentre per hydrogel caricati con cariche opposte si verifica l'effetto opposto e l'attrito aumenta perché il gap all'interfaccia si riduce. Inoltre, gli hydrogel carichi elettricamente hanno bassi valori di attrito anche per la lubrificazione per idratazione, che è l'abilità di mantenere uno strato d'acqua attorno ad ogni catena polimerica sulla superficie durante lo scorrimento.

Nello studio di Bonyadi et al. (2020) sono stati testati quattro tipi di hydrogel DN costituiti da un primo network di PAMPS carico negativamente e strettamente reticolato ed un secondo network di N-isopropil-poliacrilammide (NIPAAm) scarsamente reticolato e neutro. Per variare la carica degli hydrogel sono stati incorporati nel secondo network quattro diversi tipi di co-monomeri con cariche diverse (neutra, positiva, negativa, zwitterionica), dando quattro diversi hydrogel: DN-AAm-10%, DN-APTAC(+)-10%, DN-AMPS(-)-10% e DN-MEDSAH(±)-10% (Figura 27). Le proprietà meccaniche e le proprietà tribologiche di questi hydrogel DN sono state messe a confronto con le proprietà della cartilagine suina.

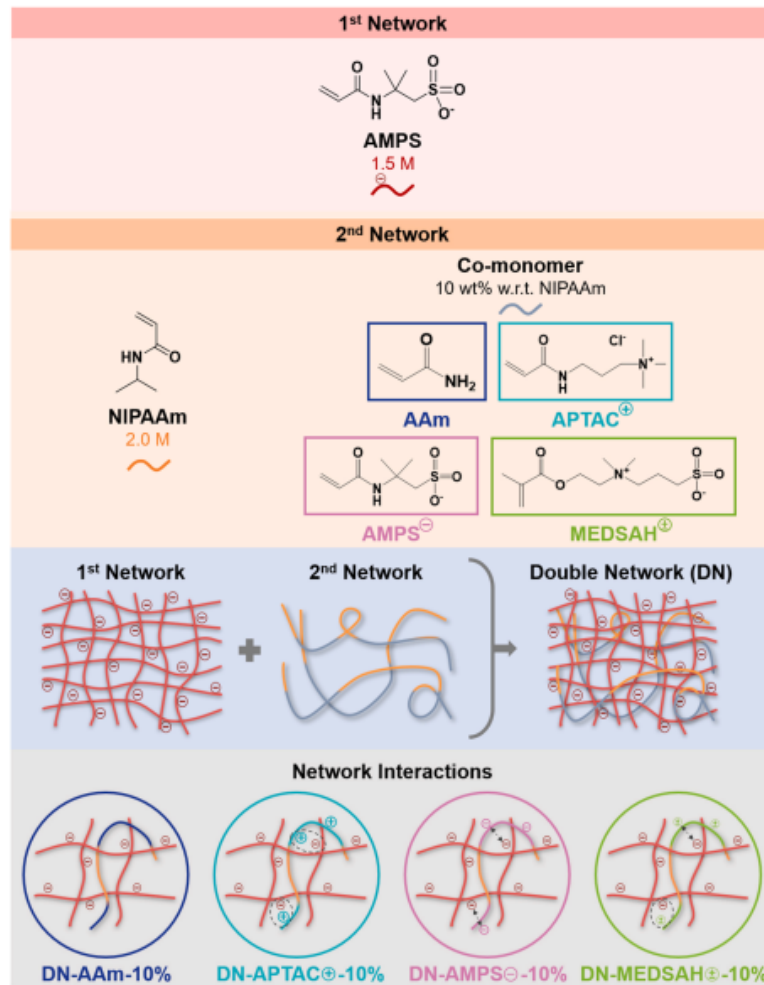


Figura 27 Composizione e struttura chimica degli hydrogel DN utilizzati (Bonyadi et al., 2020)

I moduli di Young determinati per gli hydrogel sono mostrati nella Figura 28, dove si può anche vedere il confronto con quelli dei due campioni di cartilagine suina. I campioni di cartilagine hanno valori di modulo elastico più di due volte maggiori rispetto a quelli dei campioni di hydrogel.

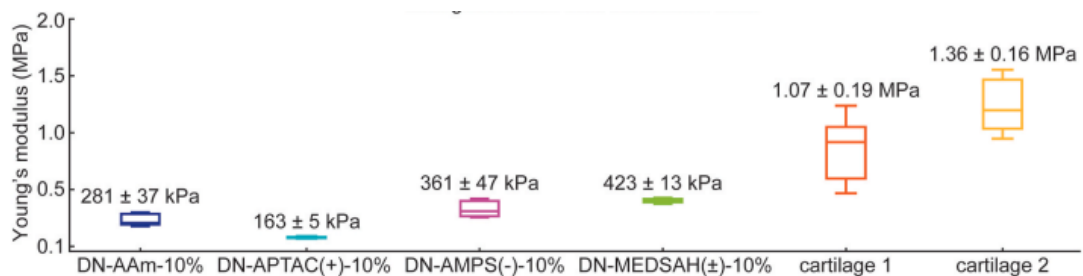


Figura 28 Modulo di Young dei diversi hydrogel DN e dei due campioni di cartilagine suina (Bonyadi et al., 2020)

I coefficienti di attrito misurati per tutti i campioni in acqua demineralizzata ed il FBS (*Fetal Bovine Serum*), una soluzione proteica che simula il fluido sinoviale, al variare della velocità di scorrimento sono graficati nella Figura 29. I coefficienti di attrito misurati per gli hydrogel immersi FBS sono nettamente più bassi rispetto a quelli con i gel in acqua demineralizzata. Il DN-APTAC(+)-10% con il secondo network carico positivamente è il

campione con il coefficiente di attrito maggiore. Sia in acqua, che in FBS, inizialmente per basse velocità si ha un regime di alto attrito che diminuisce velocemente. Esso è associato al meccanismo di lubrificazione misto-limite, mentre per velocità più alte si ha la lubrificazione elasto-idrodinamica (EHL) ed il coefficiente di attrito resta circa costante o aumenta leggermente. Rispetto alla cartilagine, sembra che i campioni di hydrogel attivino quest'ultimo tipo di lubrificazione a velocità più basse e ciò consente loro di avere coefficienti di attrito minori della cartilagine, in entrambe le soluzioni.

I risultati ottenuti riguardo all'attrito di tutti i campioni di hydrogel DN in FBS, confrontandoli con i campioni di cartilagine, consentono di concludere che questi materiali soddisfano le proprietà di lubrificazione richieste per sostituire la cartilagine. (Bonyadi et al., 2020)

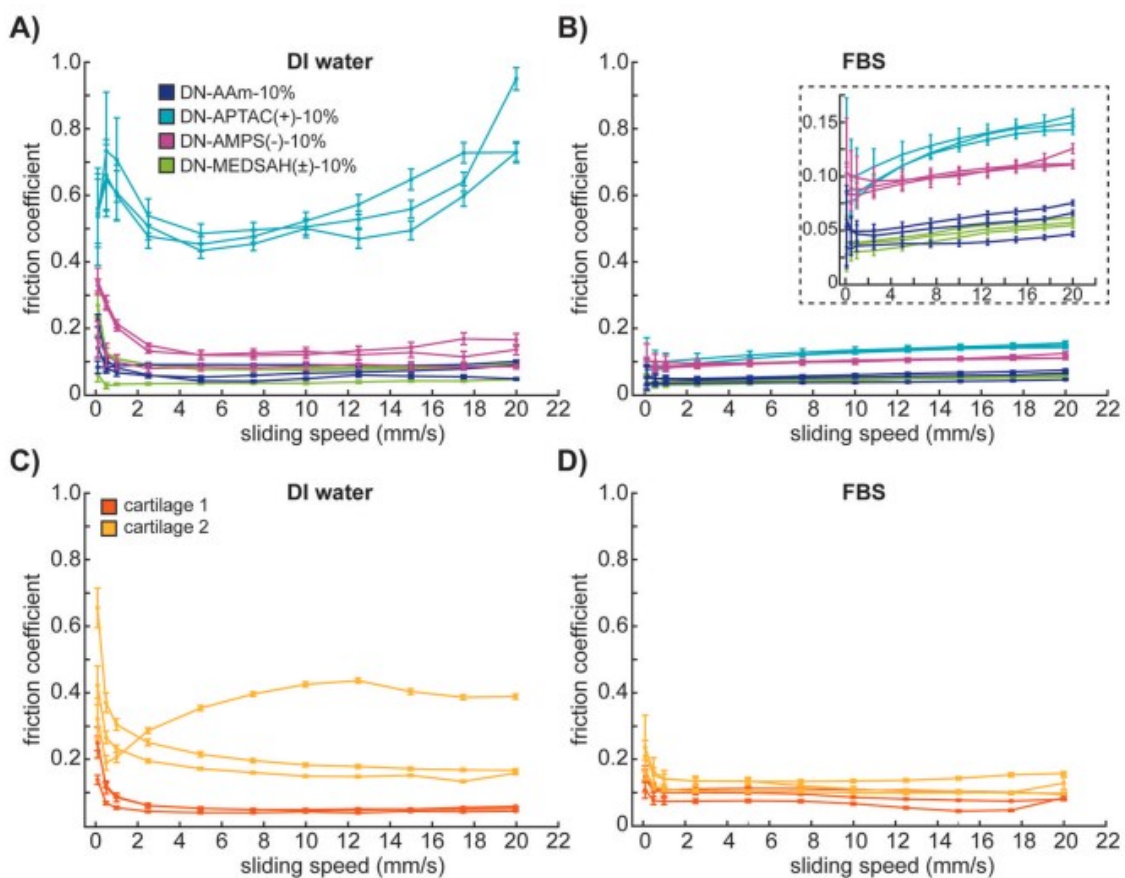


Figura 29 Coefficiente di attrito al variare della velocità di scorrimento per (A) campioni di hydrogel in acqua (B) campioni di hydrogel in FBS (C) campioni di cartilagine in acqua (D) campioni di cartilagine in FBS (Bonyadi et al., 2020)

4.2.7 Hydrogel a base di cellulosa

Nello studio di Wang (2018) vengono messe a confronto le proprietà meccaniche e tribologiche di quattro diversi tipi di hydrogel a base di cellulosa. Essi hanno un comportamento meccanico di tipo poroviscoelastico e le curve di compressione-rilassamento sono mostrate nella Figura 30. Gli hydrogel esaminati sono un hydrogel a base di agarosio, uno a base di cellulosa microcristallina (MCC, *Micro Crystalline Cellulose*), uno a base di cellulosa alpha (α -

C, *alpha-Cellulose*) ed uno a base di cellulosa batterica (BC, *Bacterial Cellulose*). La maggiore differenza nei quattro grafici, ottenuti imponendo le stesse condizioni, si osserva nel grado di rilassamento della forza normale, che è massimo per la BC e minimo per l'hydrogel a base di agarosio e di MCC.

Per valutare il comportamento tribologico per i quattro tipi di hydrogel è stato graficato l'andamento dello sforzo di taglio al variare della deformazione di taglio, come mostrato in Figura 31. La fase iniziale della curva, in cui lo sforzo di taglio aumenta all'aumentare della deformazione, rappresenta la fase in cui si ha la deformazione dell'hydrogel. Ad un certo punto lo sforzo di taglio smette di aumentare, quando raggiunge il valore di tensione di snervamento dell'interfaccia e viene vinta la massima forza di attrito statico e le due superfici iniziano a scorrere reciprocamente. L'hydrogel a base di agarosio mostra una curva liscia, mentre gli altri tre tipi di hydrogel mostrano una risposta all'attrito di tipo *stick-slip*. Per il gel dei agarosio la differenza tra il massimo valore di tensione di snervamento dell'interfaccia ed il valore del plateau è da attribuire alla differenza tra i coefficienti di attrito statico e dinamico. Al contrario, gli hydrogel a base di cellulosa sono caratterizzati dal comportamento *stick-slip* come si può vedere dai grafici che mostrano un andamento a zig-zag ad intervalli regolari. Esso è originato dal ciclo di conservazione-dissipazione di energia dovuto all'alternarsi di contatti adesivi e di scorrimento. Infatti, si ha la formazione di contatti adesivi cellulosa-cellulosa che legano le due superfici e si ha una deformazione di taglio del materiale, durante la fase di “*stick*”, finché non è raggiunta nuovamente la tensione di snervamento e si ha lo scorrimento tra le due superfici, nella fase di “*slip*”, in cui si ha la dissipazione di energia.

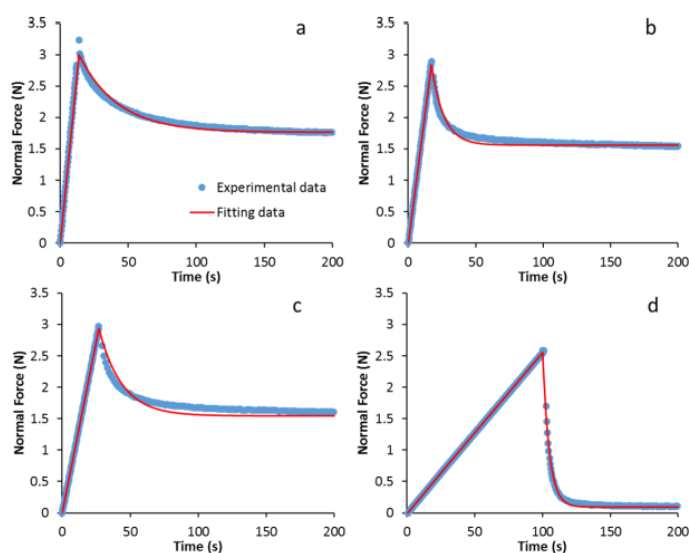


Figura 30 Curve compressione-rilassamento di hydrogel a base di: (a) agarosio (b) MCC (c) α -C (d) BC (Wang, 2018)

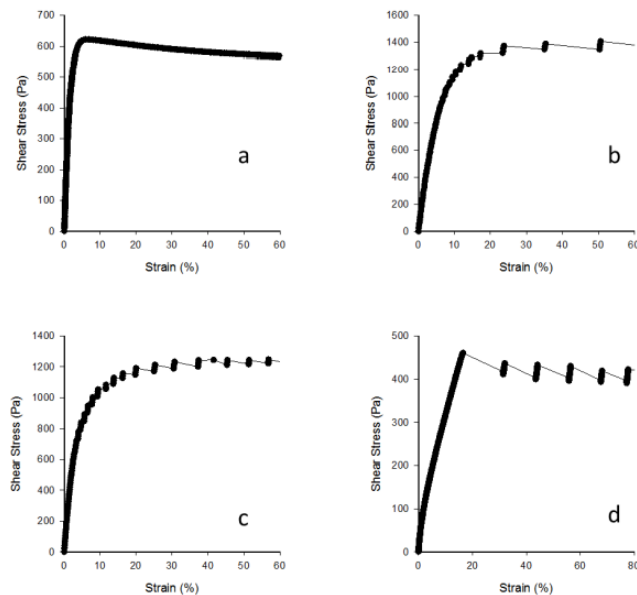


Figura 31 Risposta tribologica di hydrogel a base di: (a) agarosio (b) MCC (c) α -C (d) BC (Wang, 2018)

Per riuscire ad ottenere un gel caratterizzato da un basso attrito insieme alla resistenza meccanica, è necessario modificare la superficie di questi hydrogel con additivi in grado di evitare la formazione di legami adesivi, senza però modificare le proprietà meccaniche. Per riuscire a simulare il comportamento della cartilagine articolare, si è pensato di aggiungere al gel di cellulosa una combinazione di pectina e xiloglucano (XG), ovvero un coniugato XG-pectina. Esso possiede caratteristiche simili a quelle della lubrificina, che è una componente del fluido sinoviale che funge da lubrificante all'interno delle articolazioni.

I coniugati XG-pectina sono stati usati per modificare la superficie degli hydrogel ottenuti con la cellulosa batterica e nella Figura 32 si possono vedere i risultati ottenuti dalle prove tribologiche. È evidente che l'aggiunta dei coniugati XG-pectina ha eliminato il comportamento *stick-slip* ed ha ridotto il coefficiente di attrito associato allo snervamento dell'interfaccia da 1.5-1.6 dell'hydrogel di BC non modificato, a 0.6-0.7.

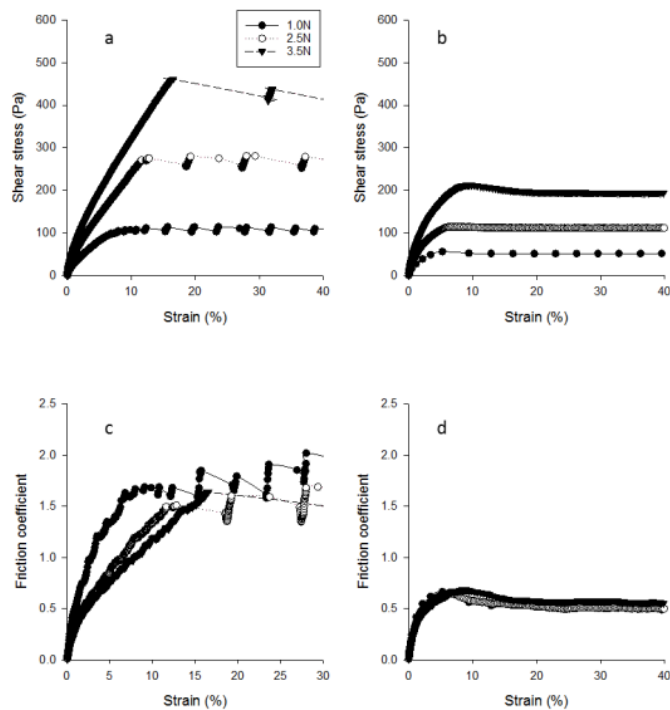


Figura 32 Confronto dello sforzo di taglio all'interfaccia e del coefficiente di attrito all'interfaccia tra coppie di hydrogel di cellulosa. (a c) hydrogel di BC non modificato (b d) hydrogel di BC modificato con coniugati XG-pectina (Wang, 2018)

Il meccanismo di lubrificazione proposto per questa diminuzione dell'attrito è la riduzione dell'adesione tra le fibre di cellulosa, ottenuta grazie alla presenza del coniugato, che favorisce lo scorrimento tra le superfici ed il trattenimento di un film fluido tra esse.

Il problema dell'utilizzo di questo tipo di hydrogel come sostituti della cartilagine articolare è che i coefficienti di attrito sono ancora troppo elevati rispetto a quelli biologici ed inoltre si è osservato che dopo molto tempo di contatto, anche in seguito all'aggiunta di XG-pectina, il comportamento *stick-slip* ricompare e ciò indica che le forze adesive tra la cellulosa sono ancora forti ed aumentano all'aumentare del tempo di contatto. (Wang, 2018)

5 CONFRONTO TRA GLI HYDROGEL ESAMINATI

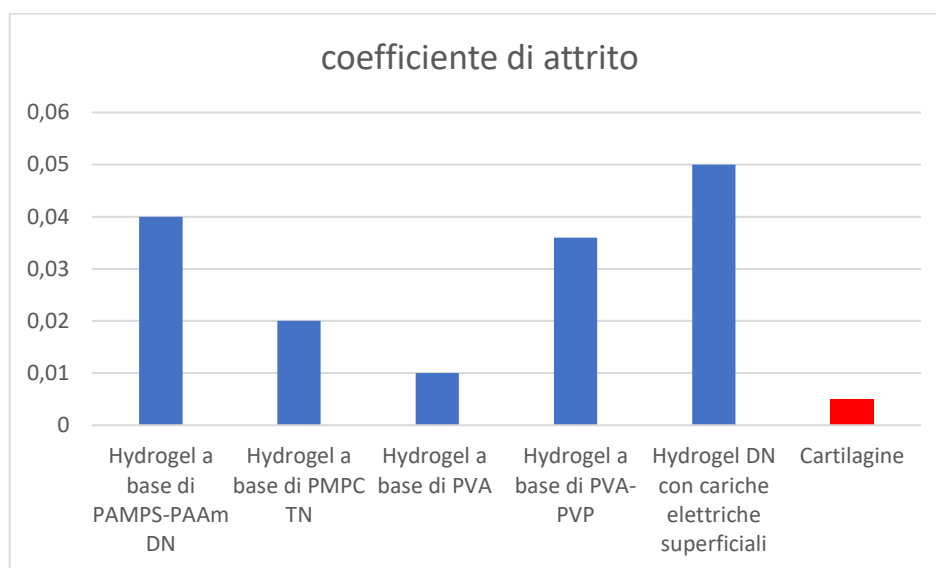


Figura 33 Confronto coefficienti di attrito hydrogel esaminati

La Figura 33 mostra i coefficienti di attrito degli hydrogel con proprietà tribologiche migliori tra quelli esaminati. Questi valori sono stati determinati all'interno di studi diversi, mediante l'utilizzo di sistemi sperimentali e di test tribologici di diverso tipo, quindi le informazioni che si possono trarre dall'esame di questi dati possono essere solo indicative ed è complicato stabilire quale tra i materiali messi a confronto possa essere effettivamente il migliore per un utilizzo in vivo. Gli hydrogel più promettenti sono quelli a base di PVA, PVA-PVP, gli hydrogel DN e TN. Gli hydrogel a base di cellulosa e di PVA funzionalizzato con cloruro di lauroile, invece, hanno coefficienti di attrito troppo elevati per essere utilizzati come sostituti della cartilagine articolare, con valori superiori di circa un ordine di grandezza rispetto ai gel precedentemente citati. Inoltre, il PVA funzionalizzato con cloruro di lauroile è difficilmente utilizzabile anche perché è molto reattivo all'acqua.

Un problema degli hydrogel DN studiati è che essi hanno un modulo di Young che è circa della metà rispetto a quello della cartilagine e quindi hanno proprietà meccaniche inferiori. Tra essi il DN-AAm-10%, il DN-AMPS(-)-10% ed il DN-MEDSAH(±)-10% hanno coefficienti di attrito molto buoni, mentre il DN-APTAC(+)-10% è caratterizzato da valori di attrito più elevati.

Gli hydrogel a base di PVA-PVP potrebbero essere promettenti, però non è chiaro se questo tipo di materiale soffra di usura in seguito ad un utilizzo a lungo termine.

Il PAMPS-PAAm DN ha un coefficiente di attrito abbastanza basso, ma non è utilizzabile perché soffre di usura, mentre con l'aggiunta di un terzo network, si ottiene il PMPC TN, un

hydrogel molto promettente grazie alla capacità di attivare sia la lubrificazione bifasica, che la lubrificazione limite.

Tra gli hydrogel a base di PVA, quello con il coefficiente di attrito migliore è l'hydrogel ottenuto con un procedimento ibrido tra il congelamento-scongelo ripetuto e l'essiccazione per cast-drying studiato da Murakami et al. (2015). Un problema che è emerso per questo tipo di hydrogel nello studio di Li et al. (2016a) è l'usura a cui vanno incontro questi materiali. Si è osservato che l'aggiunta di fluido sinoviale o di acido ialuronico all'interfaccia consente di ridurre i danni da usura sui PVA hydrogel.

6 CONCLUSIONE

La richiesta di protesi articolari è in continuo aumento e l'aspetto più problematico delle soluzioni attualmente utilizzate è il fallimento dell'impianto dal punto di vista tribologico. I materiali finora utilizzati subiscono danni da usura e non riescono a riprodurre in modo sufficientemente buono le condizioni di basso attrito che si hanno nelle articolazioni naturali sane, rese possibili dalla presenza della cartilagine articolare, un sottile strato di tessuto connettivo altamente specializzato che ha come funzione principale la lubrificazione del giunto. L'obiettivo che la ricerca si pone è sviluppare dei materiali in grado di simulare al meglio le proprietà ed i meccanismi di lubrificazione della cartilagine articolare e l'utilizzo di hydrogel, polimeri reticolati idrofili in grado di trattenere grandi quantità di acqua, è una delle soluzioni più promettenti. Per poter essere utilizzato in vivo come sostituto della cartilagine, l'hydrogel oltre ad essere in grado di attivare meccanismi di lubrificazione che consentano di mantenere valori di attrito estremamente bassi, deve anche essere biocompatibile e deve possedere proprietà meccaniche sufficientemente buone e stabili che gli consentano di non subire danni una volta sottoposto al carico. Attualmente, non è ancora stato sviluppato un materiale che soddisfi tutti questi requisiti, quindi è necessario continuare a fare ricerca su questi materiali.

7 BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. In *Journal of Advanced Research* (Vol. 6, Issue 2, pp. 105–121). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>
- Blum, M. M., & Ovaert, T. C. (2013). Low friction hydrogel for articular cartilage repair: Evaluation of mechanical and tribological properties in comparison with natural cartilage tissue. *Materials Science and Engineering C*, 33(7), 4377–4383. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.06.035>
- Bonyadi, S. Z., Demott, C. J., Grunlan, M. A., & Dunn, A. C. (2020). Cartilage-like tribological performance of charged double network hydrogels. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.104202>
- Brand, R. A. (2005). Joint contact stress: a reasonable surrogate for biological processes? *The Iowa Orthopaedic Journal*, 25, 82–94.
- Carballo, C. B., Nakagawa, Y., Sekiya, I., & Rodeo, S. A. (2017). Basic Science of Articular Cartilage. In *Clinics in Sports Medicine* (Vol. 36, Issue 3, pp. 413–425). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.001>
- Duque-Ossa, L. C., Ruiz-Pulido, G., & Medina, D. I. (2021). Triborheological study under physiological conditions of PVA hydrogel/Ha lubricant as synthetic system for soft tissue replacement. *Polymers*, 13(5), 1–15. <https://doi.org/10.3390/polym13050746>
- Espinosa, M. G., Otarola, G. A., Hu, J. C., & Athanasiou, K. A. (2021). Cartilage Assessment Requires a Surface Characterization Protocol: Roughness, Friction, and Function. *Tissue Engineering - Part C: Methods*, 27(4), 276–286. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2020.0367>
- Gong, J. P. (2006). Friction and lubrication of hydrogels - Its richness and complexity. In *Soft Matter* (Vol. 2, Issue 7, pp. 544–552). <https://doi.org/10.1039/b603209p>
- Graindorge, S. L., & Stachowiak, G. W. (2000). Changes occurring in the surface morphology of articular cartilage during wear. *Wear*, 241(2), 143–150. [https://doi.org/10.1016/S0043-1648\(00\)00386-0](https://doi.org/10.1016/S0043-1648(00)00386-0)
- Katta, J. K., Marcolongo, M., Lowman, A., & Mansmann, K. A. (2007). Friction and wear behavior of poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl pyrrolidone) hydrogels for articular cartilage replacement. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 83(2), 471–479. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31238>

- Li, F., Wang, A., & Wang, C. (2016a). Analysis of friction between articular cartilage and polyvinyl alcohol hydrogel artificial cartilage. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 27(5). <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5700-y>
- Li, F., Wang, A., & Wang, C. (2016b). Analysis of friction between articular cartilage and polyvinyl alcohol hydrogel artificial cartilage. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 27(5). <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5700-y>
- Lipshitz, H., Etheredge, R., & Glimcher, M. (1975). In vitro wear of articular cartilage. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 57(4), 527–534.
- Milner, P. E., Parkes, M., Puetzer, J. L., Chapman, R., Stevens, M. M., Cann, P., & Jeffers, J. R. T. (2018). A low friction, biphasic and boundary lubricating hydrogel for cartilage replacement. *Acta Biomaterialia*, 65, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.002>
- Mostakhdemin, M., Nand, A., & Ramezani, M. (2021). Articular and artificial cartilage, characteristics, properties and testing approaches—a review. In *Polymers* (Vol. 13, Issue 12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/polym13122000>
- Mow, V. C., & Guo, X. E. (2002). Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: Their inhomogeneities and anisotropies. In *Annual Review of Biomedical Engineering* (Vol. 4, pp. 175–209). <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.4.110701.120309>
- Murakami, T., Yarimitsu, S., Nakashima, K., Sakai, N., Yamaguchi, T., Sawae, Y., & Suzuki, A. (2015). Biphasic and boundary lubrication mechanisms in artificial hydrogel cartilage: A review. In *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* (Vol. 229, Issue 12, pp. 864–878). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0954411915611160>
- Parkes, M., Tallia, F., Young, G. R., Cann, P., Jones, J. R., & Jeffers, J. R. T. (2021). Tribological evaluation of a novel hybrid for repair of articular cartilage defects. *Materials Science and Engineering: C*, 119, 111495. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2020.111495>
- Pruitt, L. A., & Chakravartula, A. M. (2011). Friction, lubrication, and wear. In *Mechanics of Biomaterials* (pp. 369–394). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977923.015>
- Wang, Y. (2018). *Tribological Behaviour, Mechanical Properties and Bio-interface Engineering of Bio-inspired Hydrogels* [Master of Philosophy]. The University of Queensland (Australia).

Zhang, X., Zhang, Y., & Jin, Z. (2022). A review of the bio-tribology of medical devices. In *Friction* (Vol. 10, Issue 1, pp. 4–30). Tsinghua University. <https://doi.org/10.1007/s40544-021-0512-6>