

Сучасні технології та інженерія

УДК 663.1

**Боліла Єлизавета Миколаївна**

*студентка*

*Національного технічного університету України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»*

**Болила Елизавета Николаевна**

*студентка*

*Национального технического университета Украины  
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»*

**Bolila Yelyzaveta**

*Student of the*

*National Technical University of Ukraine  
"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"*

**Костик Сергій Ігорович**

*кандидат технічних наук, старший викладач*

*Національний технічний університет України  
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»*

**Костик Сергей Игоревич**

*кандидат технических наук, старший преподаватель*

*Национальный технический университет Украины  
«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»*

**Kostyk Sergii**

*PhD, Senior Lecturer*

*National Technical University of Ukraine  
"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"*

**Ружинська Людмила Іванівна**

*кандидат технічних наук, доцент*

*Національний технічний університет України*

*«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»*

**Ружинская Людмила Ивановна**

*кандидат технических наук, доцент*

*Национальный технический университет Украины*

*«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»*

**Ruzhynska Lyudmila**

*PhD, Docent*

*National Technical University of Ukraine*

*"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"*

**Поводзинський Вадим Миколайович**

*кандидат технічних наук, доцент*

*Національний технічний університет України*

*«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»*

**Поводзинский Вадим Николаевич**

*кандидат технических наук, доцент*

*Национальный технический университет Украины*

*«Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского»*

**Povodzinskiy Vadim**

*PhD, Docent*

*National Technical University of Ukraine*

*"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"*

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ГІДРОДИНАМІКИ В SINGLE  
USE БІОРЕАКТОРІ**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИДРОДИНАМИКИ В  
SINGLE USE БИОРЕАКТОРЕ**

## MATHEMATICAL MODELING OF HYDRODYNAMICS IN SINGLE USE BIOREACTOR

**Анотація.** Стаття присвячена висвітленню сучасного обладнання для культивування клітин ссавців. У роботі розглянуто існуючі дослідження, переваги та недоліки одноразових біореакторів. Авторами запропонована нова конструкція апарату та створена математична модель процесу гідродинаміки. Визначено критичне напруження зсуву клітин ссавців для запропонованої конструкції.

**Ключові слова:** культивування, одноразовий біореактор, клітини ссавців, напруження зсуву.

**Аннотация.** Статья посвящена освещению современного оборудования для культивирования клеток млекопитающих. В работе рассмотрены существующие исследования, преимущества и недостатки одноразовых биореакторов. Авторами предложена новая конструкция аппарата и создана математическая модель процесса гидродинамики. Определены критическое напряжение сдвига клеток млекопитающих для предложенной конструкции.

**Ключевые слова:** культивирование, одноразовый биореактор, клетки млекопитающих, напряжение смещения.

**Summary.** The article is devoted to the illumination of modern equipment for the cultivation of mammalian cells. The paper examines existing research, advantages and disadvantages of disposable bioreactors. The authors proposed a new design of the apparatus and created a mathematical model of the process of hydrodynamics. The critical shear stress of mammalian cells for the proposed design is determined.

**Key words:** cultivation, single-use bioreactor, mammalian cells, shear stress.

**Постановка проблеми.** Протягом багатьох років розроблялись методи вирощування клітин тварин у невеликих кількостях у лабораторних умовах, проте налагодити масове культивування таких клітин вдалось не просто. Спосіб вирощування, характер, використовувани середовища, методи управління та контролю в значній мірі залежать від типу клітин, які вирощуються. Всі клітини для культивування спочатку отримують від тварин механічною або ферментативною дезагрегацією нормальних або малігнізованих тканин або за допомогою перфузії (*in vivo*). Оскільки культивування клітин потребує особливих умов (температура, тиск, рН, швидкість розчинення кисню, гомогенізація, напруження зсуву у рідині та ін.), які можна забезпечити за допомогою використання одноразових біореакторів, актуальним є дослідження нових підходів та розробка одноразового обладнання [1].

**Аналіз останніх досліджень.** Протягом останнього десятиліття одноразові біореактори стали широко прийняті для використання в процесі розробки клітинної культури та клінічного виробництва. Пластикові мішки біореактори постачають централізовано у стерильному вигляді, що усуває проблеми багаторазового миття і стерилізації апаратів на місці (CIP/SIP). Незважаючи на підвищення поточних витрат, пов'язаних із застосуванням достатньо дорогих пластикових біореакторів, капітальні вкладення в нові виробництва з новою апаратурою значно зменшуються, а отже, зменшуються й амортизаційні витрати та собівартість продукції, що дає значний економічний ефект. Необхідність наявності цих вимог пов'язане зі зменшенням ризику перехресного забруднення, що однозначно призведе до економічних втрат [2].

Системи одноразового використання не потребують таких інтенсивних заходів з санітарної обробки, їхні екологічні сліди є більшим результатом їх пластичного вмісту. Культуральне середовище та клітини контактують лише з одноразовими стерильними та біосумісними

пластиками. Біореактор не потребує очищення або стерилізації, що забезпечує максимальну легкість експлуатації та захист від перехресного забруднення. Всі матеріали відповідають стандартам USP класу VI та ISO 10993. Хвильові біореактори використовуються в програмах GMP ( Good Manufacturing Practice) виробляючи інокулят для біореакторів великих типорозмірів, а також для клінічного та комерційного виробництва.

**Постановка задачі.** Оскільки культивування клітин тварин можна проводити у одноразових біореакторах, які розміщені на рухомих столах з використанням одноразових пакетів, інноваційною та підходящою конструкцією є те ж використання пакету, який огортає циліндричний каркас. Такий каркас виконує змінний обертовий рух для перемішування культуральної рідини. Саме визначення умов гомогенізації є однією з основних розрахункових стадій для даної конструкції. Використовуючи стале поняття одноразового біореактора, у даному випадку пропонується провести процес культивування тваринних культур у стандартному одноразовому пакеті з перемішуванням у циліндричних координатах.

Пакет для культивування ємністю 10 літрів, огортає металеву конструкцію циліндричної форми з зовнішнім діаметром 0,2 м (рис. 1).

Для того, щоб коректно провести процес, необхідно розрахувати силу тертя у рідині, яка б перевищувала силу тяги, адже саме за такої умови відбуватиметься рух. Також, оскільки клітини тваринних культур не мають зовнішньої міцної стінки оболонки, напруження зсуву, які виникають при русі поживного середовища, не мають чинити негативного впливу на клітини. Саме тому, метою розрахунку є визначення сили тертя у рідині та напруження зсуву, яке виникає при русі поживного середовища.

Сила тертя у одиниці об’єму рідини:

$$F_{mp} = \mu \frac{\partial w_{\varphi}}{\partial r} dV.$$

Напруження зсуву, яке виникає при русі поживного середовища:

$$\tau = \mu \frac{\partial w_\varphi}{\partial r}.$$

Очевидно, що визначальним фактором є швидкість  $w_\varphi$ .

Виділивши одиничний об'єм, складемо розрахункову схему рис.1.

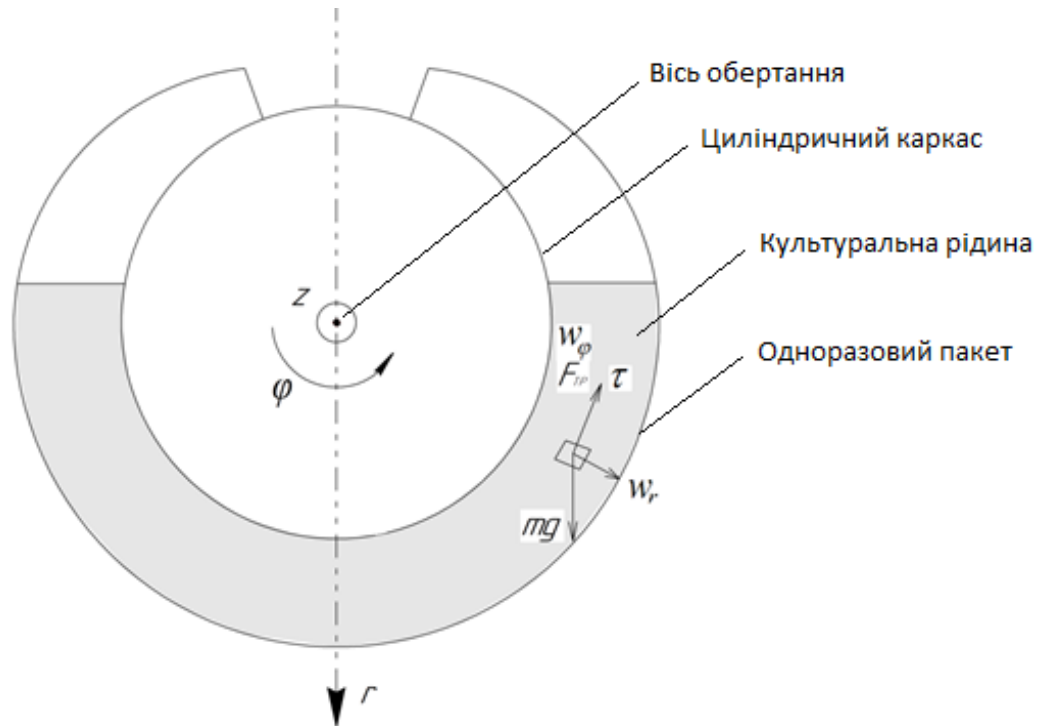


Рис. 1. Схематичне зображення конструкції

Джерело: розробка автора

Отже, запишемо рівняння для даних умов у проекції на вісь  $O\varphi$  та  $Or$ :

$Or$ :

$$\rho \frac{\partial w_r}{\partial t} + w_r \frac{\partial w_r}{\partial r} + w_\varphi \frac{\partial w_r}{\partial \varphi} + w_z \frac{\partial w_r}{\partial z} = \rho g_r - \frac{\partial p}{\partial r} + \mu \nabla^2 w_r.$$

$O\varphi$ :

$$\rho \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial t} + w_\varphi \frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} + w_r \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} + w_z \frac{\partial w_\varphi}{\partial z} = \rho g_\varphi - \frac{\partial p}{\partial \varphi} + \mu \nabla^2 w_\varphi,$$

де  $\rho$  - густина рідини, що переміщується,  $w_r$  та  $w_\varphi$  - швидкості рідини уздовж координат  $r$  та  $\varphi$  відповідно,  $\nabla^2$  - оператор Лапласа,  $t$  - час,  $\mu$  - динамічний коефіцієнт в'язкості,  $g_\varphi$  та  $g_r$  - проекції прискорення вільного падіння на осі  $O\varphi$  та  $Or$  відповідно,  $p$  - тиск у системі.

Розкриваємо  $\frac{\partial w_r}{\partial r}$ ,  $\frac{\partial w_r}{\partial \varphi}$ ,  $\frac{\partial w_\varphi}{\partial r}$ ,  $\frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi}$  та оператор Лапласа  $\nabla^2$ :

$Or$ :

$$\begin{aligned} & \rho \cdot \frac{\partial w_r}{\partial t} + w_r \left( \cos \varphi \cdot \frac{\partial w_r}{\partial r} - \frac{\sin \varphi}{r} \cdot \frac{\partial w_r}{\partial \varphi} \right) + w_\varphi \left( \frac{\cos \varphi}{r} \cdot \frac{\partial w_r}{\partial \varphi} + \sin \varphi \cdot \frac{\partial w_r}{\partial r} \right) + w_z \frac{\partial w_r}{\partial z} = \\ & = \rho g_r - \frac{\partial p}{\partial r} + \mu \left( \frac{\partial^2 w_r}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial w_r}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial w_r}{\partial \varphi} \right). \end{aligned}$$

$O\varphi$ :

$$\begin{aligned} & \rho \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial t} + w_\varphi \left( \frac{\cos \varphi}{r} \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} + \sin \varphi \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} \right) + w_r \left( \cos \varphi \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} - \frac{\sin \varphi}{r} \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} \right) + w_z \frac{\partial w_\varphi}{\partial z} = \\ & = \rho g_\varphi - \frac{\partial p}{\partial \varphi} + \mu \left( \frac{\partial^2 w_\varphi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} \right). \end{aligned}$$

Спростуємо. Оскільки в умовах ламінарного руху рідини у каналі майже відсутній рух уздовж осі  $Or$ , приймаємо  $w_r=0$ .

Зважаючи на те, що основою розрахунку є визначення швидкості, можемо надалі розглядати рівняння тільки на проекцію  $O\varphi$ .

Так, як перемішування відбувається навколо осі  $Oz$ , швидкість рідини вздовж цієї осі дорівнює нулю.

У даному випадку досліджується встановлений рух рідини в каналі, тобто розглядається стаціонарний процес, саме тому всі похідні по часу дорівнюють нулю.

Беручи до уваги рівняння нерозривності у циліндричних координатах:

$$\frac{\partial w_r}{\partial r} + \frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} + \frac{\partial w_z}{\partial z} = 0,$$

З вище наведених означень –  $\frac{\partial w_z}{\partial z} = 0$  та  $\frac{\partial w_r}{\partial r} = 0$ , можна зробити

ВИСНОВОК:

$$\frac{\partial w_\varphi}{\partial \varphi} = 0.$$

Отже, після спрощення, отримуємо рівняння:

$$w_\varphi \sin \varphi \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} = \rho g_\varphi + \mu \left( \frac{\partial^2 w_\varphi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial w_\varphi}{\partial r} \right).$$

У результаті розв'язку рівняння було знайдено два корені рівняння  $\partial w_{\varphi 1}$   $\partial w_{\varphi 2}$ :

$$\partial w_{\varphi 1} = \frac{\frac{3 \cdot r^3}{2 \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}} - 1 - \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}}{\frac{\sin \varphi}{\mu} \cdot r^2},$$

$$\partial w_{\varphi 2} = \frac{\frac{3 \cdot r^3}{2 \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}} - 1 + \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}}{\frac{\sin \varphi}{\mu} \cdot r^2}.$$

Напруження зсуву, яке виникає при русі поживного середовища:

$$\tau = \mu \frac{\partial w_\varphi}{\partial r}.$$

$$\tau_1 = \mu \frac{\frac{3 \cdot r^3}{2 \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}} - 1 - \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}}{\frac{\sin \varphi}{\mu} \cdot r^2},$$

$$\tau_2 = \mu \frac{\frac{3 \cdot r^3}{2 \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}} - 1 + \sqrt{1 + \frac{\rho g_\varphi \cdot \sin \varphi}{\mu^2} \cdot r^3}}{\frac{\sin \varphi}{\mu} \cdot r^2}.$$

Для подальшого розрахунку розіб'ємо переріз на 10 рівних частин по діаметру та на 180° кут повороту. У результаті отримаємо матрицю 10x180. На кожному з цих десяти значень необхідно знайти швидкість руху рідини, підставити її у рівняння для визначення напруження зсуву та



порівняти це напруження зсуву з критичним значенням, яке може витримати клітина.

Використовуючи систему автоматизованого проектування – MathCad, було вирішено поставлену задачу та отримано об'ємну діаграму напруження зсуву (рис.2) залежно від радіуса та кута.

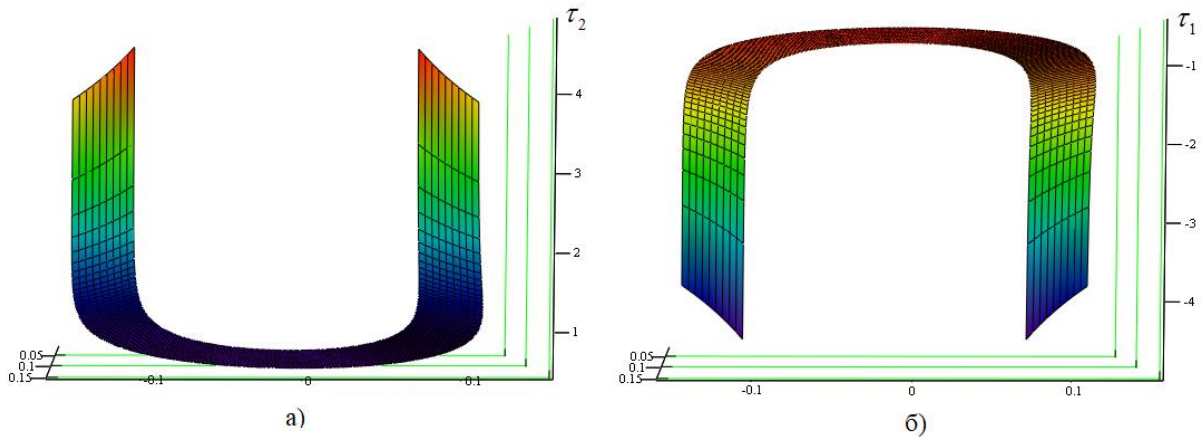


Рис. 2. Об'ємна діаграма напруження зсуву залежно від радіуса та кута: а) для розв'язку рівняння  $\tau_2$ ; б) для розв'язку рівняння  $\tau_1$ .

Джерело: розробка автора

З графіків ми можемо побачити, що діаграма для розв'язку рівняння  $\tau_1$  має від'ємні значення для напруження зсуву. Вважаємо розв'язок рівняння для  $\tau_1$  не дійсним, оскільки він не має фізичного змісту.

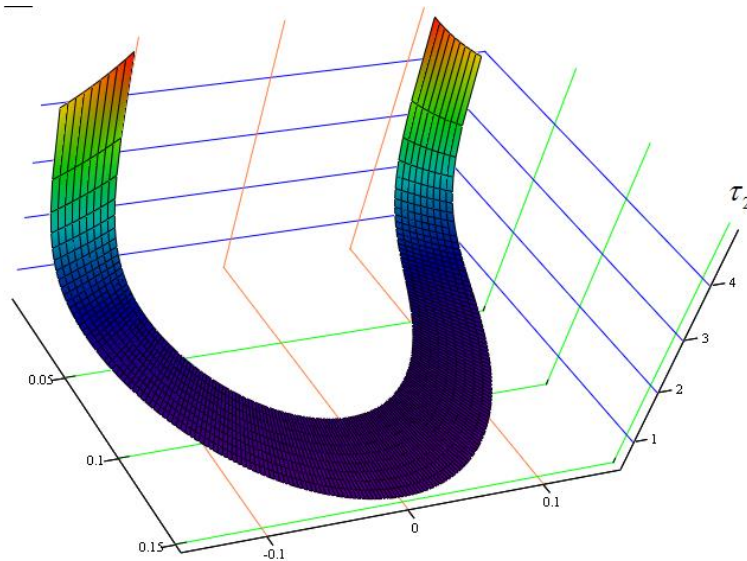


Рис. 3. Об'ємна діаграма напруження зсуву для розв'язку рівняння  $\tau_2$

Джерело: розробка автора

Тому, розглядаючи отримані значення, обираємо максимум для  $\tau_2$  та порівнюємо з максимальним допустимим напруженням зсуву для клітин ссавців ( $10^2$  Па) [3]. Підставивши всі дані у кінцеве рівняння  $\tau_2$ , визначаємо максимальні значення – 4,83 Па для початкової стадії культивування, для середньої – 12 Па, для кінцевої 19 Па. Отже, отримані значення значно менші за величину максимального допустимого напруження зсуву.

**Висновок.** У даній статті було наведено одну з допустимих методик розрахунку гідродинаміки для циліндричного одноразового біореактора, який містить одноразовий пакет для культивування. Метою розрахунку було виявлення напружень зсуву у різних перерізах каналу руху рідини та порівняння її з допустимим напруженням зсуву, який витримують клітини тварин. У результаті здійснення мети визначено, що за заданих параметрів для даної конструкції напруження зсуву не руйнує стінки клітин тварин. Отже, математичне моделювання та задані параметри є коректними та можуть використовуватись для розрахунку подібних систем.

### Література

1. Сергеев В. А. Культуры клеток в ветеринарии и биотехнологии [Текст] / В. А. Сергеев, Ю. А. Собко. – К.: Урожай, 1990. – 151 с.
2. Сидоров Ю.І. Одноразова ферментаційна апатура [Текст] / Ю.І. Сидоров – Л.: Національний університет «Львівська політехніка», 2010. – 13 с.
3. Шапхаєв Е.Г. Основи біотехнології. Дезінтеграція мікробних клітин [Текст] / Е.Г. Шапхаєв, В.Ж. Циренов, Є.І. Чебуніна. – Улан-Уде: ВСГТУ, 2005. – 96 с.
4. Семенюк С.М. Оцінка критичних параметрів процесу культивування у біотехнології активних фармацевтичних інгредієнтів [Текст]/С.М. Семенюк, В.Ю. Шибецький, В.М. Поводзинський, С.І. Костик //

Innov Biosyst Bioeng, vol. 2, 2018. – с. 118-125. DOI: 10.20535/ibb.2018.2.2.123469

5. Костик С.І. Математичне моделювання гідродинаміки перемішуючого пристрою з магнітним приводом [Текст] / С.І. Костик, Л.І. Ружинська, В.Ю. Шибецький, О.О. Рєвтов // Scientific Journal «ScienceRise» №4/2(21)2016. – с. 27-31. DOI: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67275>

### References

1. Sergeev V. A. Kultury kletok v veterinarii i biotekhnologii [Tekst] / V. A. Sergeev, Yu. A. Sobko. – K.: Urozhay, 1990. – 151 s.
2. Sydorov Ju.I. Odnorazova fermentacijna apatura [Tekst] / Ju.I. Sydorov – L.: Nacionalnyj universytet «Ljvivsjka politehnika», 2010. – 13 s.
3. Shapkhajev E.Gh. Osnovy biotekhnologhiji 5. Dezinteghracija mikrobnjkh klityn [Tekst] / E.Gh. Shapkhajev, V.Zh. Cyrenov, Je.I. Chebunina. – Ulan-Ude: VSGhTU, 2005. – 96 s.
4. Semenjuk S.M. Ocinka krytychnjkh parametriv procesu kuljtyvuvannja u biotekhnologhiji aktyvnjkh farmacevtychnjkh inghredijentiv [Tekst]/S.M. Semenjuk, V.Ju. Shybecjkyj, V.M. Povodzynsjkyj, S.I. Kostyk // Innov Biosyst Bioeng, vol. 2, 2018. – s. 118-125. DOI: 10.20535/ibb.2018.2.2.123469
5. Kostyk S.I. Matematyчне modeljuvannja ghidrodynamiky peremishujuchoho prystroju z maghnitnym pryvodom [Tekst] / S.I. Kostyk, L.I. Ruzhynsjka, V.Ju. Shybecjkyj, O.O. Revtov // Scientific Journal «ScienceRise» #4/2(21)2016. – s. 27-31. DOI: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67275>