

# ПРОТОТИП КОНСТРУКЦІЇ БІОРЕКТОРА ДЛЯ КУЛЬТИВУВАННЯ КЛІТИННИХ КУЛЬТУР

Семенюк С.М., Шибецький В.Ю.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, [semeniuk@gmail.com](mailto:semeniuk@gmail.com)

**Вступ.** Фармацевтична біотехнологія – новітня та перспективна галузь, що набула стрімкого розвитку протягом останніх десятиліть. Топ найбільш розвинених фармацевтичних компаній розглядають дану галузь, як одну з найважливіших стратегічних напрямків свого розвитку в індустрії.

Біотехнологічні препарати становлять значну частку обсягу світового продажу лікарських засобів. Відповідно до аналітики «Evaluate Pharma», прогнозується значний ріст на фармацевтичному ринку з 30% у 2020 р. до 37% до 2026 р., а в топ 100 препаратів, що найбільше продаються, до 50% продажів буде забезпечено саме біотехнологічними препаратами [1].

Шлях від розробки до промислового випуску препаратів дуже трудомісткий, дорогий та тривалий. Зазвичай активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) біологічного походження розробляються в кілька етапів, які включають: розуміння принципів, що лежать в основі здоров'я та хвороб; фундаментальні молекулярні механізми, що регулюють функцію споріднених біомолекул; синтез і очищення молекул; визначення терміну придатності, стабільності, токсичності та імуногенності продукту; системи доставки ліків; патентування; та клінічні випробування [2].

Виробництво АФІ біологічного походження передбачає використання біологічних агентів (мікроорганізми, клітини рослин, тварин, людей тощо) для отримання цільових продуктів (молекули, білки, віруси та ін.). Основною та критичною, з точки зору якості та кількості отриманого АФІ, являється стадія біологічного синтезу, яка здійснюється за допомогою спеціального обладнання – біореакторів [3-4].

**Матеріали та методи.** На відміну від мікроорганізмів, клітини тварин та людей мають більші розміри, тонку цитоплазматичну стінку, тому вони мають більшу чутливість до напружень зсуву рідини і пошкоджуються при контакті з бульбашками повітря. Більшість клітин не розвиваються в суспензійному виді і являються поверхневозалежними, тобто, такими, що потребують певної поверхні для розвитку.

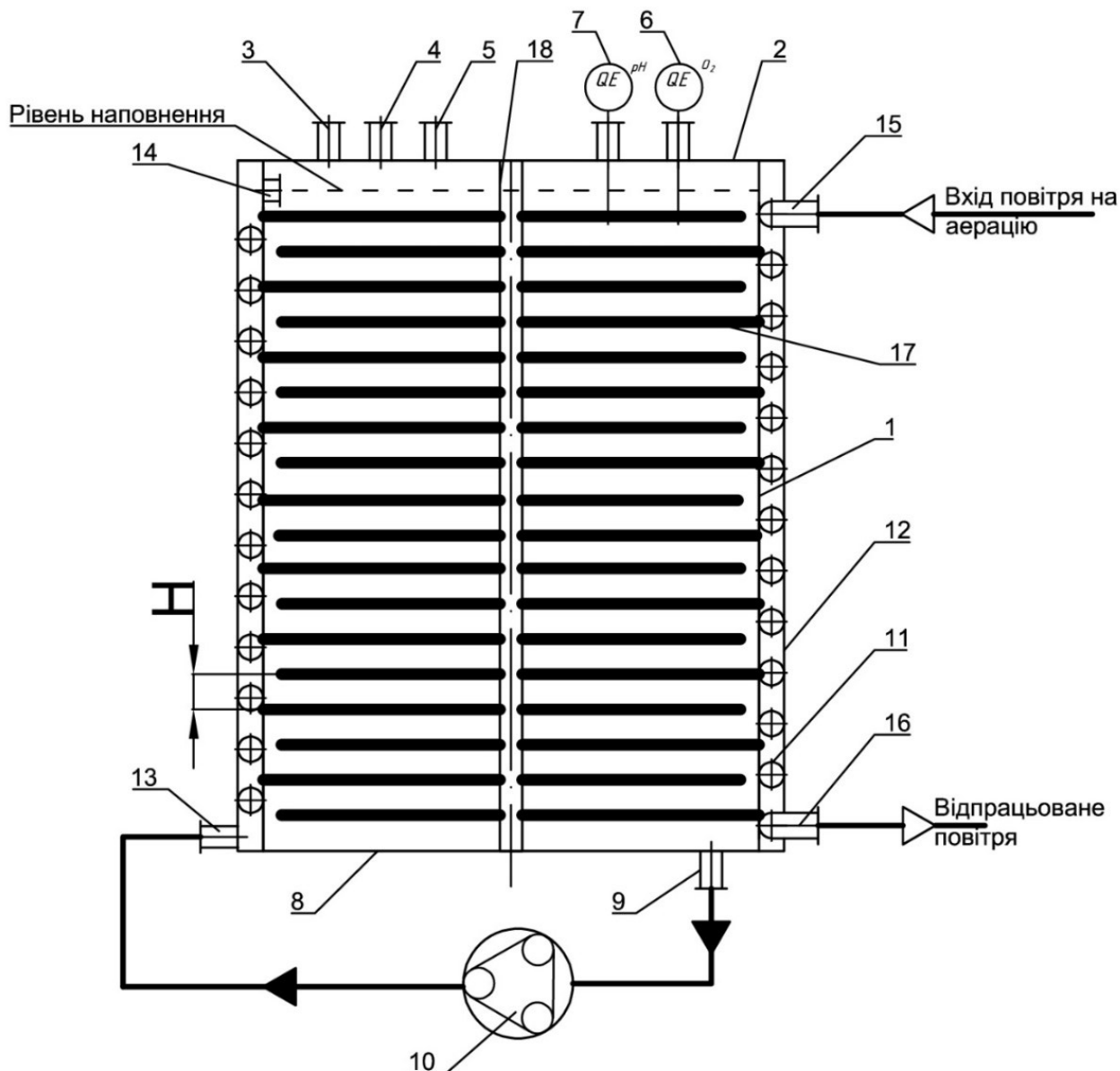
Основна функція біореактору полягає в створенні та підтриманні сприятливих умов для росту, розвитку клітин та утворення цільового продукту.

Тому залишається актуальним розробка та досліджень нових типів біореакторів, що дозволять проводити ефективно культивування клітинних культур від етапу лабораторних досліджень до промислового синтезу АФІ.

Для забезпечення оптимальних параметрів процесу культивування використовується метод аналізу потреб клітин для отримання максимального виходу цільових продуктів.

**Результати та обговорення.** Було розроблено конструкцію апарату для поверхневого (2D) культивування клітин Рис 1. Біореактор складається з циліндричного корпусу 1, кришки 2, що містить патрубок 3 подачі поживного

середовища, патрубок 4 подачі посівного матеріалу, повітровідвідник 5, гільзу 6 датчика розчиненого кисню та гільзу 7 датчика рН метру. У кришці 2 розміщені патрубок 3, патрубок 4, повітровідвідник 5, гільза 6 і гільза 7. Днище 8 апарату має патрубок 9 для циркуляції поживного середовища через перистальтичний насос 10.



**Рис. 1. Принципова схема розробленої конструкції біореактора**

Аераційний пристрій являє сорочку апарату 12 в якому поміщена, трубка 11 з гідрофобного полімеру, у вигляді змієвика, що має патрубок 13 для подачі поживного середовища на аерацію, патрубок 14 – повернення поживного середовища в апарат, патрубок 15 – подача аераційного повітря та патрубок 16 для відводу відпрацьованого повітря.

Насадки, на поверхні яких закріплюються та розвиваються біологічні агенти 17 розташовані на валу 18 із певним кроком (Н). Таке розташування дозволяє забезпечувати направлений потік поживного середовища, омиваючи всю поверхню кожної пластини.

Даний біореактор відноситься до категорії Single Use Bioreactor – тобто його постачають вже у зібраному вигляді, стерильним та готовим до використання. Після завершення процесу апарат утилізують.

Біореактор працює наступним чином. Готовий до використання апарат, розташовують на підставці та підключають до комунікацій. Через патрубок 3 подають стерильне поживне середовище до вказаного рівня наповнення. Потім, через патрубок 4 вносять посівний матеріал. Під час наповнення апарату, штуцер повітровідвідника 5 повинен бути відкритий, щоб уникнути зростання тиску всередині біореактора. Пластини, на яких відбувається прикріплення та ріст біологічних агентів 17 розташовані на валу 18 з утворенням каналів, по яким поживне середовище циркулює низхідним потоком. Після внесення поживного середовища та посівного матеріалу вмикають подачу аераційного повітря через патрубок 15 та відведення через патрубок 16. Після заповнення та часткової адгезії клітин, вмикають перистальтичний насос 10 для циркуляції поживного середовища з патрубку 9, що розташований на днищі 8, та повернення всередину апарату через патрубок 14. Рухаючись по каналах, що утворені полімерною гідрофобною селективною до кисню трубкою 11 та корпусом апарату 1, поживне середовище насичується киснем та повертається у верхню частину апарату. На кришці 2 розташовані датчики розчиненого кисню 6 та датчик рН 7.

**Висновки.** Біореактор має модульну конструкцію, що дозволяє регулювати кількість пластин для прикріплення та росту клітин, і, як наслідок, регулювання продуктивності біореактора.

Конфігурація та розміщення пластин забезпечують рівномірний та однонаправлений потік поживного середовища, без утворення зон із високими напруженнями зсуву.

Зовнішній мембранний аераційний пристрій забезпечує безбульбашкову аерацію поживного середовища, що в свою чергу унеможлиблює пошкодження клітин при контакті із бульбашками повітря або утворення піни в апараті під час культивування.

### **Список використаної літератури:**

1. Evaluate Pharma® Evaluate Pharma World Preview 2021, Outlook to 2026, July 2021.
2. Mallela, K. Pharmaceutical biotechnology - concepts and applications: Walsh Gary Wiley, Chichester, West Sussex, UK. Hum Genomics. 2010. 4. 218. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-3-218>
3. Eibl, R., Eibl, D., Pörtner, R., Catapano, G., Czermak, P. Cell and tissue reaction engineering. Springer. 2009. 363. doi: <http://doi.org/10.1007/978-3-540-68182-3>.
4. Korobiichuk, I., Semeniuk, S., Shybetskyi, V., Kostyk, S., Povodzinsky, V. (2022). Development of a Bioreactor Design for Cultivation of Cell Cultures. In: Szewczyk, R., Zieliński, C., Kaliczyńska, M. (eds) Automation 2022: New Solutions and Technologies for Automation, Robotics and Measurement Techniques. AUTOMATION 2022. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 1427. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-03502-9\\_32](https://doi.org/10.1007/978-3-031-03502-9_32) .