



**Vilniaus universitetas
Duomenų mokslo ir skaitmeninių
technologijų institutas
LIETUVA**



INFORMATIKA (N009)

**VALDOMO BIOREAKTORIAUS
MODELIAVIMAS NAUDOJANT
DIFUZIJOS–REAKCIJOS LYGTIS SU
NELOKALIA KRAŠTINE SĄLYGA**

Anatolij Nečiporenko

2019 m. spalio

Mokslinė ataskaita DMSTI-DS-N009-19-19

VU Duomenų mokslo ir skaitmeninių technologijų institutas, Akademijos g. 4, Vilnius

LT-08412

www.mii.lt

Santrauka

Bioreaktoriaus matematiniam modeliavimui nagrinėjama dviejų netiesinių parabolinio tipo reakcijos-difuzijos lygčių sistema su nelokalia kraštine sąlyga. Valdymo mechanizmui modeliuoti naudojamas PID valdiklis, aprašytas nelokalia kraštine sąlyga, sujungiančia dvi sprendinio komponentes ir išsiskiriančia nelokalumu pagal erdvę ir laiką.

Nelokali sąlyga susieja vienos lygties sprendinio reikšmę srities krašte su kitos lygties integralo reikšme nuo sprendinio reikšmių srities viduje. Produkto koncentracijos bioreaktoriaus viduje matavimo rezultatai panaudoti bioreaktoriuje vykstančiam procesui kontroliuoti, keičiant substrato koncentraciją arba spaudimą.

Pasiūlyta dviejų netiesinių parabolinio tipo reakcijos-difuzijos lygčių sistema su naujo tipo nelokalia kraštine sąlyga, išsiskiriančia nelokalumu pagal erdvę ir laiką.

Raktiniai žodžiai: bioreaktorius, valdymas, PID valdiklis, matematinis modeliavimas

Turinys

1	Įvadas	4
2	Planas	4
2.1	Straipsniai	5
2.2	Pranešimai	5
2.3	Egzaminai	5
3	Bioreaktoriaus modelis	6
4	Matematinis modelis	7
5	Skaitinis metodas	7
6	Tyrimai	8
7	Išvados	13
	Literatūros sąrašas	13

1 Įvadas

Šiandien apie 5–10 % naujai pristatytų vaistų yra pirmtakai [RKH⁺08], [YAI⁺11]. Jie yra stabilesni ar kartais pasižymi specialiais parametrais, kurie svarbūs gydant [YAI⁺11]. Dažnai taikomas vaisto pirmtako fermentinis konvertavimas į aktyvią formą [YAI⁺11]. Reaktorius vaisto pirmtaką konvertuoja į aktyvią formą. Tokiu atveju gali būti naudojami imobilizuoti pratekėjimo reaktoriai, kurių sudėtyje yra fermentų [ILSN17].

Kartais aktyvaus vaisto prie išvesties negalima tinkamai aptikti instrumentais, nes vaistas yra iškart suvartojamas arba difunduoja. Kai kuriais atvejais įmanoma valdyti fermentinį procesą bioreaktoriuje. Taigi yra būtina sukurti analitinę sistemą biocheminiame reaktoriuje [ILSN17].

Pirmame straipsnyje buvo aprašytas bioreaktoriaus valdymas naudojant PID valdiklį, kuris keitė substrato koncentraciją pagal matuojamą produkto koncentraciją bioreaktoriaus viduje [ILSN17].

Antrame straipsnyje aprašytas bioreaktoriaus valdymas naudojant PID valdiklį, kuris keitė substrato padavimo slėgį pagal matuojamą produkto ištekėjimo koncentraciją [LIN19].

Fiziniai reiškiniai modeliuojami transporto-reakcijos, difuzijos-reakcijos ir transporto-difuzijos-reakcijos lygčių sistemomis. Substrato padavimas su slėgiu taikomas transporto-difuzijos-reakcijos lygčių sistemos valdymui. Čia nustatoma maksimali produkto ir substrato santykinės koncentracijos riba. Tam reikalinga vykstančios reakcijos greičio atsarga ir valdymo mechanizmo stabilumas.

Pirmiausia buvo tiriami įvairūs modelio aspektai. Tiriamas modelio pritaikymas, keičiant bioreaktoriaus ilgį. Tiriama galimybė valdyti ištekiančio produkto ir substrato santykį. Substrato padavimą su slėgiu.

2 Planas

Naudojamas sudarytas matematinis modelis, kuris leidžia analizuoti valdymą taikant skirtingas nelokalias kraštines sąlygas. Taip pat sudarytas skaitinis sprendimo metodas, skirtas šiems modeliams. Skaitinio algoritmo tyrimui yra sudaryta metodika ir atlikti tyrimai.

Bendradarbiaujant su prof. habil. dr. Mifodijumi Sapagovu yra tiriamas skaitinio algoritmo stabilumas. Gauti rezultatai išanalizuoti, jų pagrindu rašomas straipsnis.

Bendradarbiaujant su Vytauto Didžiojo universiteto mokslininku prof. dr. Arvydu Povilaičiu gauti laboratoriniai eksperimentai naujam konvekcijos–reakcijos modeliui. Jis yra skirtas denitrifikacijos bioreaktoriams modeliuoti. Sudarytas matematinis modelis, skaitinis algoritmas ir atlikti skaitiniai tyrimai. Nustatytos kinetinės konstantos iš eksperimentinių duomenų. Valdymo mechanizmas pritaikytas modeliuoti nitratais užteršto vandens valymą, kai koncentracija kinta laike.

Esame parinę parametrus galimai bioreaktoriaus konstrukcijai, jie pateikti straipsnyje "Drug delivery mathematical modeling for pressure controlled bioreactor", kuris šiuo metu yra išleistas periodiniame moksliniame žurnale "Journal of Mathematical Chemistry" (ISSN: 0259-9791).

Skaitinis algoritmas buvo optimizuotas reakcijos–difuzijos, konvekcijos–reakcijos–difuzijos, konvekcijos–reakcijos uždaviniams spręsti. Dalis skaičiavimų bioreaktorių ir bioteknologijų skaitinei analizei atliekami naudojant superkompiuterį.

2.1 Straipsniai

Paskelbti du moksliniai straipsniai.

F. Ivanauskas, V. Laurinavičius, M. Sapagovas, A. Nečiporenko, *Reaction–diffusion equation with nonlocal boundary condition subject to PID-controlled bioreactor*, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control* (ISSN 1392-5113), 2017, 22, 13, citavimo indeksas 1.075 (2015), 1.107 (5 metai).

V. Laurinavičius, F. Ivanauskas, A. Nečiporenko, *Drug delivery mathematical modeling for pressure controlled bioreactor*, *Journal of Mathematical Chemistry* (ISSN: 0259-9791), 2019, 57, 8, pp 1973–1982 DOI:10.1007/s10910-019-01050-z .

Šiuo metu ruošiami du straipsniai disertacijos tema. Vieno iš jų visi skaitiniai tyrimai jau atlikti, tekstas paruoštas, ruošiamas išsiųsti redakcijai. Antrajam straipsniui atlikti skaitiniai tyrimai, susiję su skaitinio algoritmo stabilumu, ruošiamas tekstas.

2.2 Pranešimai

Skaitytas pranešimas *PID-controlled flow-through bioreactor*, 3rd NESUS Winter School and PhD Symposium on Data Science and Heterogeneous Computing 2018, Ruđer Bošković Institute, Centre for informatics and computing, Zagreb, Croatia.

Danijoje, Kopenhagoje (*Technical University of Denmark*) 2017 m. spalio 25–27 dienomis skaitytas pranešimas tarptautinėje konferencijoje *30th Nordic Seminar on Computational Mechanics (NSCM30)*, kurio pavadinimas *PID-controlled flow-through bioreactor*.

7-osios jaunųjų mokslininkų konferencijos *Fizinių ir technologijos mokslų tarpdalykiniai tyrimai* laureatas. Diplomas už geriausią pranešimą *Bioreaktoriaus valdymo modeliavimas taikant reakcijos-difuzijos lygčių sistemą su nelokalia kraštine sąlyga*.

Šiuo metu ruošiamas pranešimas pagal šių metų straipsnį *Drug delivery mathematical modeling for pressure controlled bioreactor*, kuris bus pristatytas tarptautinėje mokslinėje konferencijoje.

2.3 Egzaminai

Visi egzaminai išlaikyti. Rinktiniai matematinės fizikos lygčių skyriai, skaitiniai metodai, optimizavimo metodai ir jų taikymas, dirbtiniai neuroniniai tinklai.

3 Bioreaktoriaus modelis

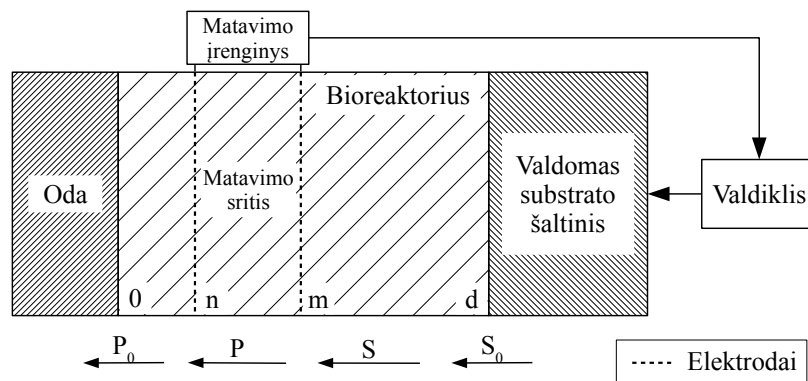
Toks bioreaktorius 1 pav. galėtų veikti kaip aktyvus pleistras arba papildomas lašelinei skirtas prietaisas, kontroliuojantis vaisto įvedimą.

Per vieną bioreaktoriaus kraštą vyksta vaistų (produkto) perdavimas pacientui, kitame krašte yra įtaisytas valdomas substrato (vaisto pirmtako) tiekimo šaltinis. Naudodami jį galime keisti substrato koncentraciją arba srautą.

Pleistre įtaisyti du elektrodai, kurie matuoja vaistui būdingą elektrocheminę charakteristiką. Taip galime nustatyti vaisto kiekį srityje [ILSN17].

Tiriama difuzijos–reakcijos lygčių sistema, kuria aprašomas bioreaktorių veikimas, kai reakcijos vyksta pagal Michaelio–Menten dėsnį.

Kraštinė sąlyga atspindi valdymo subjektą bioreaktoriuje. Mūsų tikslas – vykstant reakcijai valdyti biocheminius procesus, matuojant ištekancio produkto kiekį nuotoliniu būdu (matavimas bioreaktoriaus viduje).



1 pav.: Bioreaktoriaus schema. S – substratas (vaisto pirmtakas), P – produktas (vaistas).

4 Matematinis modelis

Nagrinėjama dviejų netiesinių diferencialinių lygčių sistema (1) su pradine (2), kraštine (3) ir nelokalia kraštine (4) sąlyga.

Modelio išskirtinumas yra tas, kad naudojama nelokali kraštinė sąlyga, kuri sujungia dvi skirtingas sprendinio komponentes. Taip pat yra dvigubas integravimas pagal erdvę ir laiką [ILSN17].

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = \mathcal{D}_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + \alpha(t) \frac{\partial S}{\partial x} - \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \\ \frac{\partial P}{\partial t} = \mathcal{D}_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \alpha(t) \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \end{cases} \quad \begin{cases} 0 < x < d, \\ 0 < t \leq T, \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} S(x, 0) = 0, & 0 \leq x \leq d, \\ P(x, 0) = 0, & 0 \leq x \leq d, \end{cases} \quad (2)$$

$$\begin{cases} P(0, t) = 0, & 0 < t \leq T, \\ P(d, t) = 0, & 0 < t \leq T, \\ S(0, t) = 0, & 0 < t \leq T, \end{cases} \quad (3)$$

$$\begin{cases} e(t) = Q(t) - \frac{2\mathcal{D}_p}{m^2 - n^2} \int_n^m P(x, t) dx, & 0 < m, n < d, \\ S(d, t) = \mathcal{K}_p e(t) + \mathcal{K}_i \int_0^T e(\tau) d\tau + \mathcal{K}_d \frac{de(t)}{dt}, & 0 < t \leq T. \end{cases} \quad (4)$$

$Q(t)$ yra duota nuostačio funkcija, per kurią nustatome reikalingą produkto srautą.

Atliekami tyrimai – diferencialinių lygčių sistemos (1) su pradine (2), kraštine (3) ir nelokalia kraštine (4) sąlygomis skaitinis sprendimas ir rezultatų analizė.

5 Skaitinis metodas

Skaitiniam sprendimui naudojamas baigtinių skirtumų metodas. Dalinės išvestinės pakeičiamos skirtuminėmis schemomis.

Naudojama išreikštinė schema. Schemos parinkimas susijęs su modelio pagrindine savybe – sujungti dviejų netiesinių reakcijos-difuzijos lygčių sprendiniai. Tiksliau kalbant, substrato lygtyje yra naudojamas produkto lygties sprendinių integralas.

Atliekant skaitinius tyrimus keitėsi modelio parametrai, taip pat keitėsi ir kraštinės sąlygos. Šiuo aspektu išreikštinė schema turi pranašumą – ją paprasčiau modifikuoti naujiems modeliavimo uždaviniams.

Skaitinis algoritmas buvo suprogramuotas *Python* programavimo kalba. Buvo naudojamos pagalbinės bibliotekos *NumPy* ir *mpi4py*. Grafinis vaizdavimas atliekamas naudojant *matplotlib* biblioteką. Integravimui taikoma Simpsono taisyklė.

Rastas būdas skaičiavimams pagreitinti, kuris vietoj *Python* kalbos ciklą naudoja *NumPy* bibliotekos išraiškas (angl. *numpy expressions*).

Lygiagretiems skaičiavimams buvo naudojamas VU MIF paskirstytų skaičiavimų tinklas (VU MIF PST).

6 Tyrimai

Ištekančio produkto ir substrato santykis

Ištekančio iš bioreaktoriaus produkto ir substrato santykis yra svarbus aspektas modeliuojant bioreaktorių. Santykinai didelė substrato koncentracija ištekančiame mišinyje gali būti nepageidaujama. Tai aptarėme su konsultuojančiu Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biochemijos instituto Bioanalizės skyriaus vedėju prof. habil. dr. Valdu Laurinavičiumi. Jis patvirtino, kad substrato ir produkto santykis turi būti kontroliuojamas.

Atlikti tyrimai parodė, kad esant mažam reakcijos greičiui substratas nespėja sureaguoti ir išteka su produktu. Skaitinių tyrimų rezultatai parodė, kad substrato santykinis kiekis buvo 10–30 %.

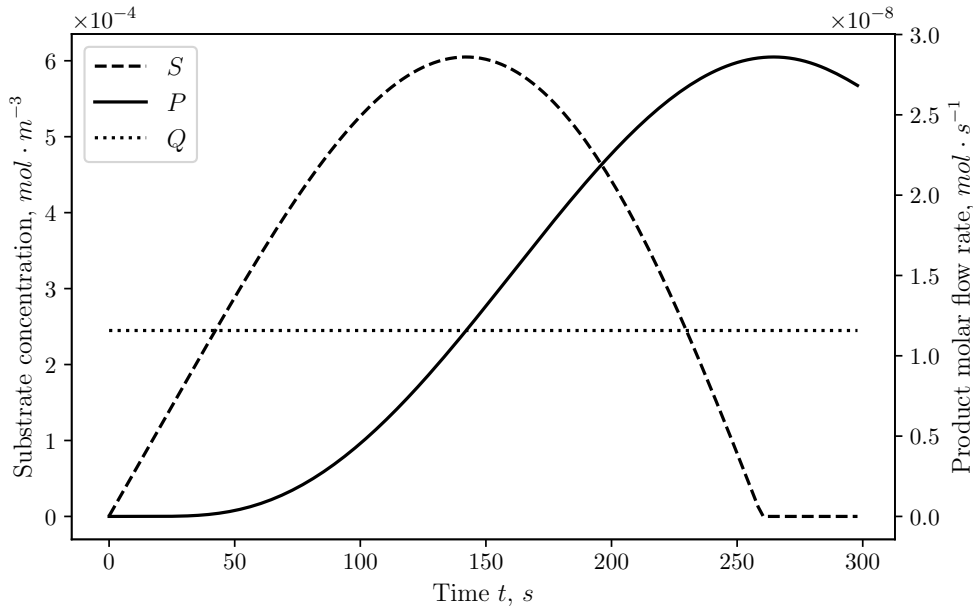
Todėl buvo keičiami modelio parametrai, parinktas reakcijos greitis (V_{max}), kurį taisykdami sumažinome santykinę ištekančio substrato ir produkto koncentraciją iki $P/S \sim 10^{-3} - 10^{-4}$. Tada kilo mintis didinti bioreaktoriaus ilgį.

Bioreaktoriaus ilgio įtaka valdymui

Bendradarbiaudami su Vilniaus universiteto Gyvybės mokslų centro Biochemijos instituto Bioanalizės skyriaus vedėju prof. habil. dr. Valdu Laurinavičiumi nutarėme patikrinti valgyimo mechanizmo atitikimą padidinę bioreaktoriaus ilgį. Pirmame modelyje naudojome bioreaktorių, kurio ilgis buvo 1 mm. Atlikdami šį tyrimą ilgį padidinome iki 5 cm. Pirminė hipotezė pasitvirtino, kad esant tiems patiems modelio parametrams, t. y. difuzijos koeficientui ir reakcijos greičiui, valdymas stabilizuodavosi per ilgesnį laiką, nei to buvo reikalaujama.

Iš 2-ojo grafiko matyti, kad valdymo reakcijos laikas pasislinkęs per 130 s, o srautas viršija nustatytą $Q(t)$ dydį daugiau kaip 2 kartus. Buvo bandoma derinti parametrus K_p , K_i , K_d , o papildomas rezultatas yra 5-iajame grafike. Matome, kad produkto srautas viršija nuostačio reikšmę $Q(t)$ daugiau kaip 5 kartus, o toks perviršis yra netinkamas galimiems bioreaktoriaus naudojimo būdams.

Iš esmės tokią sistemą įmanoma suvaldyti esant 5 cm bioreaktoriaus storiui, kai perviršis nesiekia modeliui netinkamų reikšmių. Jeigu pažiūrėsime į rezultatą 6-ajame gra-



2 pav.: Bioreaktoriaus valdymas, ilgis 5 cm. Modelio parametrai: $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$, $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$, $K_M = 0.2$, $h = 2.5 \times 10^{-4}$, $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$, $K_p = 50$, $K_i = 500$, $K_d = 10$

fike, pamatysime, kad sistema laikui bėgant stabilizuojasi, bet tas laikas yra ilgesnis kaip 30 min.

Šių tyrimų rezultatas padėjo parinkti bioreaktoriaus ilgį naujiems tyrimams, kuris toliau bus 1 cm. Ši dydį galima parinkti dar tiksliau, bet pirmiausia reikėtų užfiksuoti kitų kintamųjų dydžius ir atlikti su optimizacija susijusius skaičiavimus.

Substrato padavimas su slėgiu

Valdydami galime taikyti substrato padavimą su slėgiu. Pirmiausia turime nustatyti produkto ir substrato santykinės koncentracijos ribą. Tam reikalinga vykstančios reakcijos greičio atsarga ir valdymo mechanizmo stabilumas.

Pagrindinis skirtumas nuo modelio, kur keičiama koncentracija, yra kraštinės sąlygos pakitimas iš (4) į (5).

$$\begin{cases} e(t) = Q(t) - \frac{2D_p}{m^2 - n^2} \int_n^m P(x, t) dx, & 0 < m, n < d, \\ \alpha(t) = K_p e(t) + K_i \int_0^T e(\tau) d\tau + K_d \frac{de(t)}{dt}, & 0 < t \leq T. \end{cases} \quad (5)$$

Keičiant valdymo mechanizmo fizinę prigimtį, atitinkamai reikėjo parinkti visus valdymo (K_p , K_i , K_d) parametrus iš naujo.

Mes modeliaavome laike kintantį gydymo režimą su keliais skirtingais vaisto padavi-

mo etapais. Iš pradžių mes turime greitą augimą, kol pasiekiamo konstantinį greitį. Nuo 250 min. prasideda lėtas vaisto kiekio padavimo greičio mažinimas. Netoli pabaigos nuo 533 min. vaisto padavimo greičio mažinimas yra eksponentiškas. Tokio režimo pasirinkimas buvo reikalingas norint tirti valdymą, kai sąlygos yra artimos realiam gydymui.

Vienas iš aspektų, kuris buvo svarbus, yra faktoriai, paveikiantys bioreaktoriaus paduodamo vaisto kiekio nestabilumą laike. Vienas iš faktorių yra siurbliai. Jei tai peristaltiniai siurbliai, jie turi netolydų padavimo greitį (šuoliuojantį). Turėdami valdymą ir matuodami vaisto ištekėjimą, pagal tai galime reguliuoti padavimą.

Skaitinio algoritmo stabilumo tyrimas

Skaitinio algoritmo tyrimui bus naudojama modifikuota tiesinių diferencialinių lygčių sistema. Kadangi skirtuminės schemos tyrimui darome prielaidą

$$S \ll K_M, \quad (6)$$

tada gauname

$$\frac{V_{max}S}{K_M + S} \approx \frac{V_{max}}{K_M} S \quad (7)$$

Modifikuotas differencealinis uždavinys

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \mathcal{D}_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - \frac{V_{max}}{K_M} S, \quad 0 < x < d, \quad (8)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \mathcal{D}_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{V_{max}}{K_M} S, \quad 0 < x < d, \quad (9)$$

ir sąlygos (10), (11).

$$P(0, t) = 0, \quad \frac{\partial P(d, t)}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial S(0, t)}{\partial x} = 0 \quad (10)$$

$$\frac{\partial S(d, t)}{\partial t} = \mathcal{K}_1 \left(Q(t) - \mathcal{D}_P \frac{\partial P}{\partial x} \right) \Big|_{x=0} \quad (11)$$

Skaitinis metodas

$$\frac{S_i^{n+1} - S_i^n}{\tau} = \mathcal{D}_S \frac{S_{i-1}^n - 2S_i^n + S_{i+1}^n}{h^2} - \frac{V_{max}}{K_M} S_i^n \quad (12)$$

$$\frac{P_i^{n+1} - P_i^n}{\tau} = \mathcal{D}_P \frac{P_{i-1}^n - 2P_i^n + P_{i+1}^n}{h^2} - \frac{V_{max}}{K_M} S_i^n \quad (13)$$

$$P_0^{n+1} = 0 \quad (14)$$

$$\frac{P_N^{n+1} - P_{N-1}^{n+1}}{h} = 0, \quad \text{or} \quad P_N^{n+1} = P_{N-1}^{n+1} \quad (15)$$

$$\frac{S_N^{n+1} - S_{N-1}^{n+1}}{h} = 0, \quad \text{or} \quad S_N^{n+1} = S_{N-1}^{n+1} \quad (16)$$

$$\frac{S_N^{n+1} - S_{N-1}^n}{\tau} = \mathcal{K}_1 Q^{n+1} - \mathcal{K}_1 \mathcal{D}_P \frac{P_{l+1}^n - P_l^n}{h}, \quad l \in \{0, 1, \dots, N-1\} \quad (17)$$

Pažymėjimai: $h = \frac{d}{N}$, N - sveikasis skaičius.

Standartinė skirtuminė schema

Naudojama dvisluoksnė skirtuminė schema.

$$S_i^{n+1} = S_i^n + \tau \left(\mathcal{D}_S \frac{S_{i-1}^n - 2S_i^n + S_{i+1}^n}{h^2} - \frac{V_{max}}{K_M} S_i^n \right), \quad i = 1, 2, \dots, N-1 \quad (18)$$

$$S_N^{n+1} = S_N^n + \tau \left(\mathcal{K}_1 Q^{n+1} - \mathcal{D}_P \mathcal{K}_1 \frac{P_{l+1}^n - P_l^n}{h} \right) \quad (19)$$

$$P_i^{n+1} = P_i^n + \tau \left(\mathcal{D}_P \frac{P_{i-1}^n - 2P_i^n + P_{i+1}^n}{h^2} - \frac{V_{max}}{K_M} S_i^n \right), \quad i = 1, 2, \dots, N-1 \quad (20)$$

su kraštinėmis sąlygomis

$$P_0^{n+1} = 0 \quad (21)$$

$$P_N^{n+1} = P_{N-1}^{n+1} \quad (22)$$

$$S_0^{n+1} = S_1^{n+1} \quad (23)$$

Gavus matricos išraišką, tikslas yra apskaičiuoti visas matricos tikrines reikšmes, tiksliau stebėti matricos tikrinių reikšmių struktūrą.

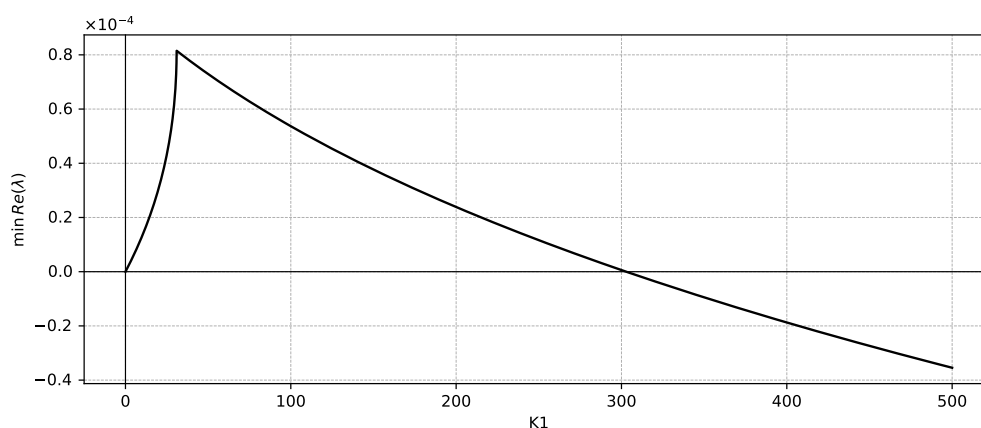
Laukiama išvada, kad, keičiant lygties parametrų reikšmes, visos tikrinės reikšmės arba realios jų dalys išlieka teigiamos. Tai reikštų skirtuminės schemos stabilumą.

Skaitinių eksperimentų rezultatai

Šio tyrimo tikslas yra stebėti tikrinių reišmių spektrą, keičiant lygties (fizinius) parametrus.

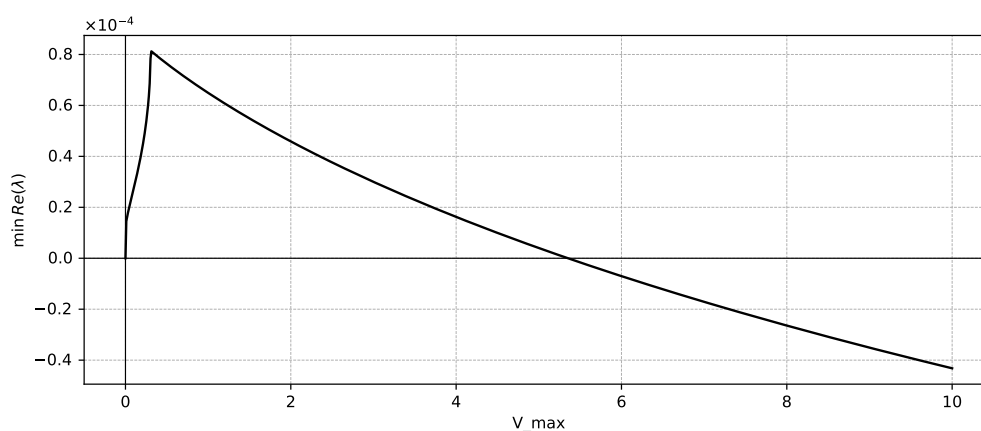
Pirmiausia buvo tiriamas valdymo parametras K_1 . 3 pav. yra pavaizduotas grafikas, kuriame skirtingoms K_1 reikšmėms yra apskaičiuotas mažiausias tikrinių reikšmių realios dalies dydis. Valdymo parametro K_1 dydis lemia greitį, kurio procesas artėja

prie nuostačio funkcijos. Per mažas jo dydis reikalauja ilgesnio laiko, per didelis lemia svyravimų atsiradimą, o ekstremaliai didelis dydis neleidžia suvaldyti proceso.



3 pav.: K_1 įtaka tikrinių reikšmių spektrui.

Taip pat buvo tiriama V_{max} įtaka tikrinių reikšmių spektrui, rezultatai pavaizduoti 4 pav.



4 pav.: V_{max} įtaka tikrinių reikšmių spektrui.

Kiekvienam tyrimui atskirai iš grafikų galime pasirinkti parametų reikšmes, kurių tikrinių reikšmių realios dalys yra didesnes už nulį, spręsti lygčių sistemą esant pasirinktiems parametrams, stebėti procesą – ar lygčių sistema išsprendžiama ir jos sprendinys yra adekvatus fiziniam modeliui.

Tokią pačią strategiją taikome esant parametų reikšmėms, kurios atitinka tikrinių reikšmių realiųjų dalių artumą nuliui ir neigiamas reikšmes.

7 Išvados

Išsiaiškinome svarbius bioreaktoriaus modelio aspektus, todėl pirmiausia turime riboti ištekancio substrato ir produkto santykį. Paskui valdymui yra svarbus bioreaktoriaus ilgis.

Skaitinių tyrimų rezultatai parodė, kad tinkamai parinkę modelio parametrus galime modeliuoti bioreaktoriaus valdymą dviem skirtingais būdais, keisdami substrato koncentraciją arba slėgį.

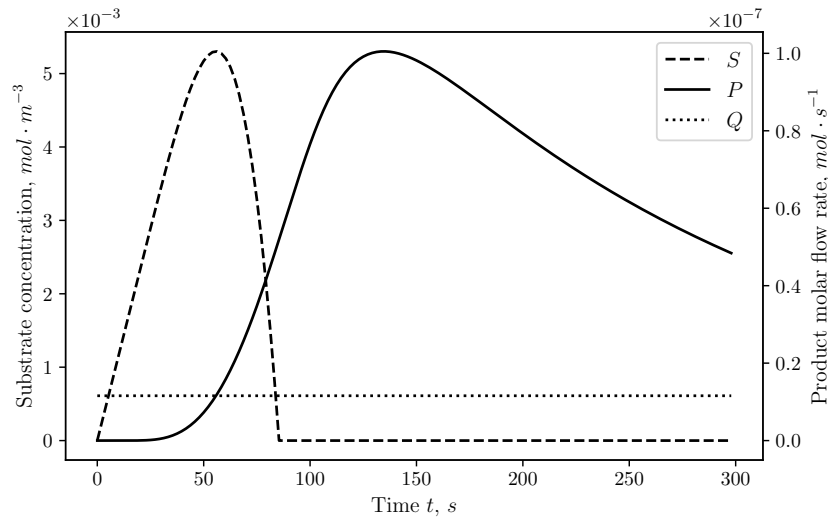
Naudodami turimą matematinį modelį ir skaitinius rezultatus esame parinkę atitinkamus parametrus hipotetinei bioreaktoriaus konstrukcijai.

Dalis atliktų skaitinio algoritmo stabilumo tyrimų parodė, kad, esant adekvačioms fizinių parametrų reikšmėms ir teigiamoms realioms tikrinių reikšmių dalims, mes gauname procesą, kurio fizinis interpretavimas reikštų neigiamos substrato koncentracijos egzistavimą bioreaktoriuje.

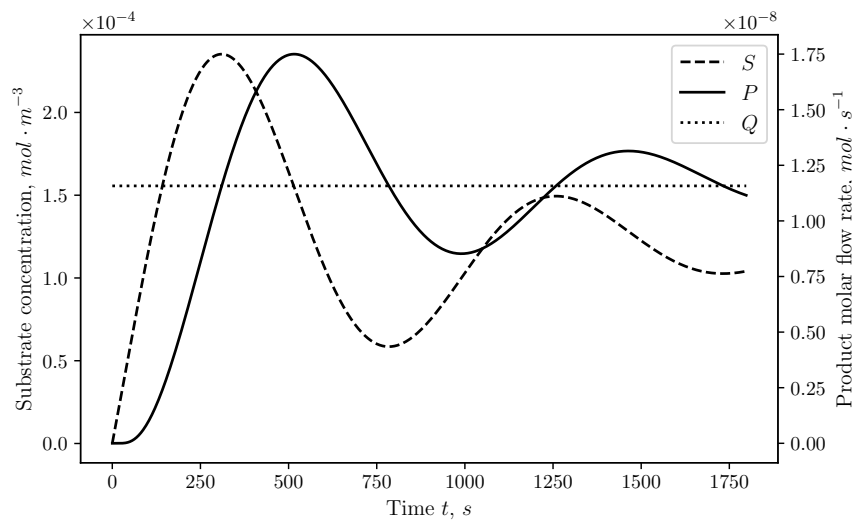
Literatūros sąrašas

- [ILSN17] F. Ivanauskas, V. Laurinavičius, M. Sapagovas, and A. Nečiporenko. Reaction–diffusion equation with nonlocal boundary condition subject to PID-controlled bioreactor. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 22(2):261–272, 2017.
- [LIN19] Valdas Laurinavičius, Feliksas Ivanauskas, and Anatolij Nečiporenko. Drug delivery mathematical modeling for pressure controlled bioreactor. *Journal of Mathematical Chemistry*, 57(8):1973–1982, Sep 2019.
- [RKH⁺08] J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, and J. Savolainen. Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7(3):255–270, 2008.
- [YAI⁺11] Yan-hui Yang, H. Aloysius, D. Inoyama, Yu Chen, and Long-qin Hu. Enzyme-mediated hydrolytic activation of prodrugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1(3):143–159, 2011.

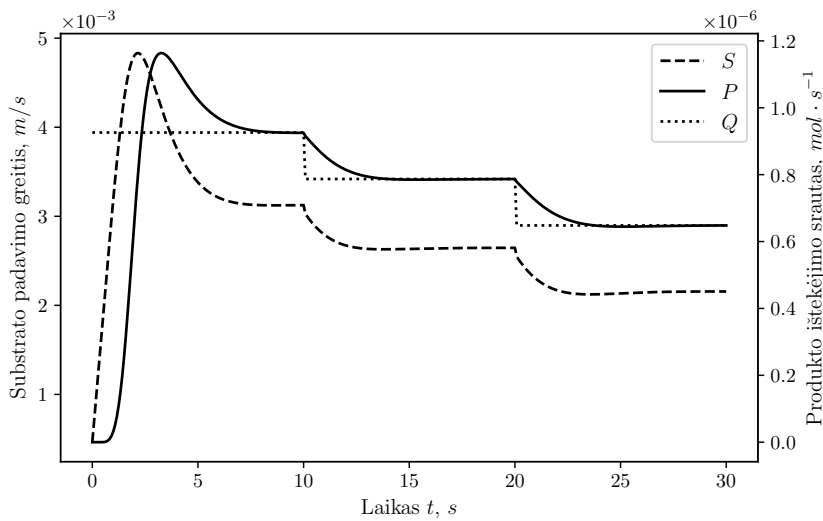
Priedai



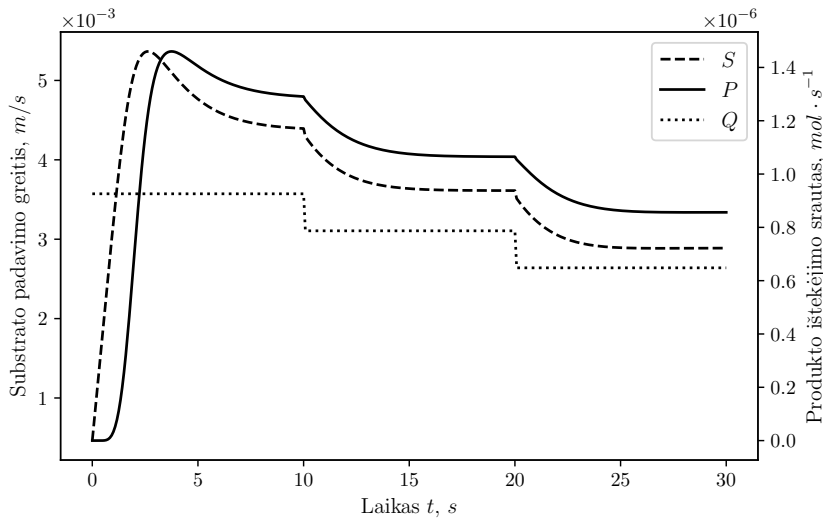
5 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato koncentracija, ilgis 5 cm. Modelio parametrai: $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$, $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$, $K_M = 0.2$, $h = 2.5 \times 10^{-4}$, $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$, $K_p = 100$, $K_i = 1000$, $K_d = 100$



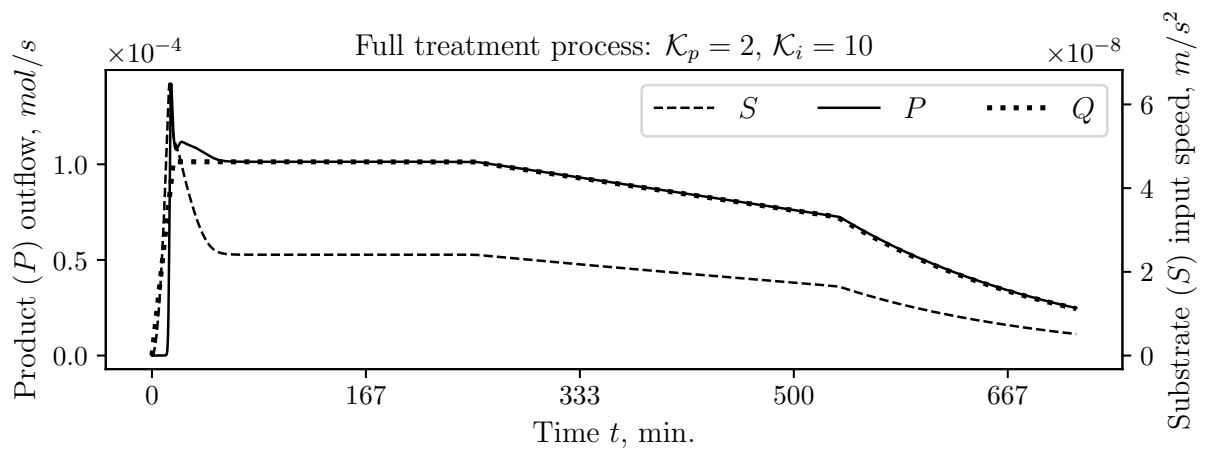
6 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato koncentracija, ilgis 5 cm. Modelio parametrai: $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$, $V_{max} = 1.1 \times 10^{-3}$, $K_M = 0.2$, $h = 2.5 \times 10^{-4}$, $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$, $K_p = 10$, $K_i = 100$, $K_d = 0$



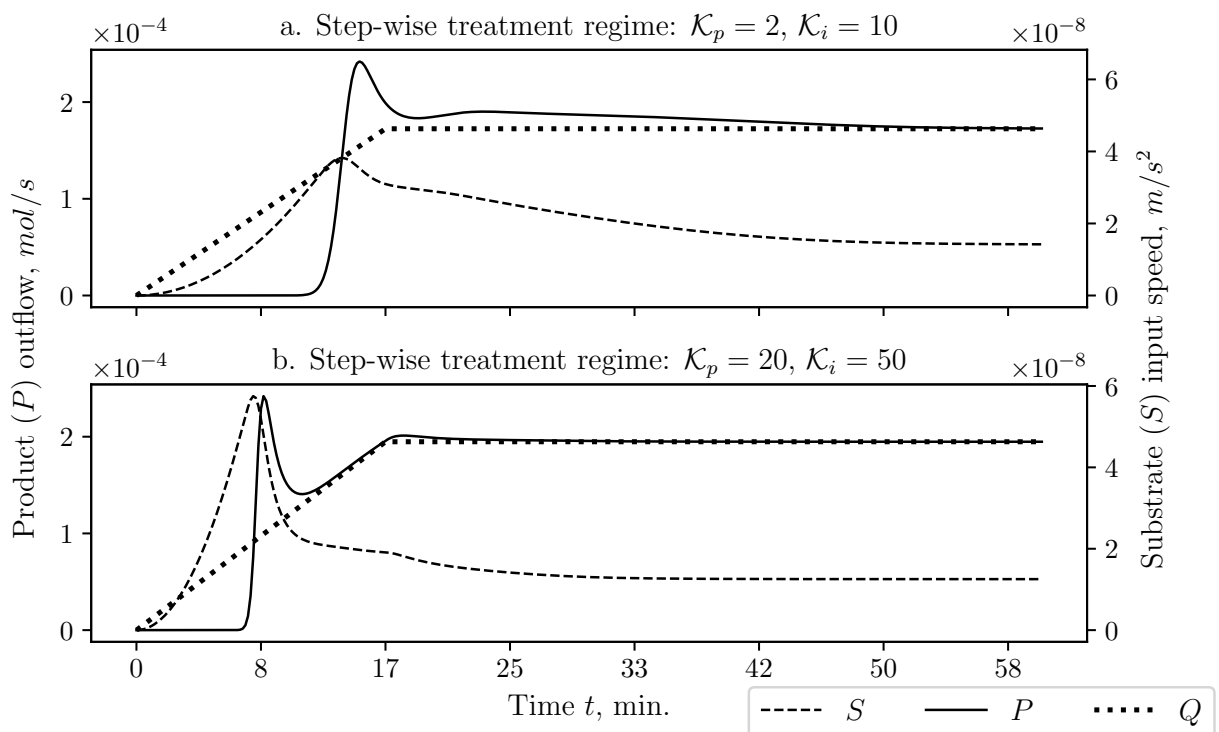
7 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato slėgį, ilgis 1 cm. Matavimas išėjimo krašte. Modelio parametrai: $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$, $V_{max} = 1.5$, $K_M = 0.2$, $h = 2.5 \times 10^{-4}$, $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$, $K_p = 500$, $K_i = 3000$, $K_d = 100$



8 pav.: Bioreaktoriaus valdymas keičiant substrato slėgį, ilgis 1 cm. Matavimas nuotoliniu būdu. Modelio parametrai: $D_s = D_p = 5 \times 10^{-6}$, $V_{max} = 1.5$, $K_M = 0.2$, $h = 2.5 \times 10^{-4}$, $\tau = 2.08(3) \times 10^{-3}$, $K_p = 500$, $K_i = 3000$, $K_d = 0$



9 pav.: Visas gydymo procesas (12 val.). Substrato (S) padavimo greitis laike. Produkto (vaisto) (P) ištekėjimas laike ir nuostačio funkcija $Q(t)$. Parametrai \mathcal{K}_p ir \mathcal{K}_i grafiko antraštėje, $\mathcal{K}_d = 10^5$.



10 pav.: Greito vaisto padavimo gydymo režimas. Substrato (S) padavimo greitis laike $\alpha(t)$, produkto (vaisto) (P) ištekėjimas laike ir nuostačio funkcija $Q(t)$. Parametrai \mathcal{K}_p ir \mathcal{K}_i grafikų antraštėse, $\mathcal{K}_d = 10^5$. Laiko ašys sulygiuotos.