

ABORDAR EL ESCALADO UTILIZANDO EL MODELO COMPUTACIONAL DEL BIOPROCESO

Juan Diego Cárdenas-Angulo^a, Edison Andrés Acosta-Zamora^b

^aEst. Ingeniería Bioquímica, Universidad Icesi.

^bDocente del departamento de ingeniería Bioquímica, Universidad Icesi.

Resumen

Los modelos semifísicos de base fenomenológica son una herramienta útil a la hora de predecir el comportamiento de un proceso e ilustrar cómo las variables del proceso afectan el resultado final. En este trabajo se parte de este tipo de modelos para evaluar que tan útiles son a la hora de escalar bioprocesos e identificar como afectan los fenómenos de transferencia en el proceso a diferentes escalas, ya sea pila o industrial con el propósito de controlar estos fenómenos y llevar el proceso a una etapa de producción en masa. Para lograrlo, se realizó la simulación de producción de bioetanol a partir de jarabe glucosado empleando como agente de biotransformación la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. El modelo seleccionado se obtuvo de literatura, así como las dimensiones de los reactores a las diferentes escalas trabajadas y sus respectivos datos experimentales para la validación. Las estrategias de escalado empleadas fueron la relación Potencia/Volumen y la velocidad en la punta del impeller. Para ambos casos, se obtuvo que las curvas de simulación de los comportamientos de las variables evaluadas son muy similares para las diferentes escalas. Por lo tanto, el uso de modelos MSBF en el proceso de escalado permite obtener resultados que se asemejen a la realidad y pueden describir el comportamiento de algunas variables de los bioprocesos como la temperatura, agitación entre otros.

Introducción

El escalado de bioprocesos es uno de los pasos más importantes a la hora de industrializar un producto [1], ya que se debe trasladar un proceso de investigación de laboratorio a una escala de producción comercial [2].

En este proceso de cambio de escala surgen problemas que en ocasiones son ignorados completa o parcialmente [3], los cuales no permiten un desarrollo adecuado del escalado. Lo anterior, se debe a que existen factores que deben ser controlados de una escala a otra, por ejemplo, para el caso de los bioprocesos aerobios, el kLa se ve afectado de manera directa por el tamaño de la unidad. Así mismo, cuando se manejan grandes volúmenes se requieren de equipos costosos y complejos para los sistemas de enfriamiento y calentamiento, debido a que los fenómenos de transporte son más complejos de controlar a diferencia de escalas más pequeñas.

Igualmente, el proceso completo para el cambio de escala desde laboratorio hasta la producción en masa, incluyendo trabajos de banco, planta piloto y escala semi-industrial, es largo y costoso [4], por lo que, es necesario encontrar una alternativa que permita aproximarse a la realidad del proceso ahorrando tiempo y recursos en el proceso de escalado.

En este orden de ideas, los modelos son una herramienta muy valiosa cuando se quiere observar el comportamiento de un sistema sin necesidad de realizar muchos ensayos experimentales [5]. De esta manera, los

modelos permiten entender cómo se ve afectado el proceso cuando se cambia de escala teniendo en cuenta los factores que influyen en el mismo.

No obstante, cuando se quiere simular bioprocesos existe una complejidad inherente debido al uso de agentes biológicos. Específicamente, cuando se emplean microorganismos se genera una dificultad por la interacción de las células con el ambiente que no se puede expresar fácilmente en un modelo [3, 6]. Por lo anterior, los modelos semifísicos de base fenomenológica (MSBF) se convierten en una herramienta que ayuda a describir de mejor forma los bioprocesos, debido a que parten de fundamentos teóricos que permiten explicar el comportamiento de los procesos basados en leyes o principios básicos de la química, física y biología como la conservación de la materia y energía, en compilación con datos experimentales para ajustar parámetros en una estructura matemática dada [7].

Por todo lo anterior, este proyecto pretende mostrar la utilidad de los modelos MSBF a la hora de abordar el escalado de procesos (desde la perspectiva del simulador) como una herramienta que ayude, apoye o acelere el proceso de escalado de bioprocesos. Usando como caso de estudio la producción de etanol a partir de jarabe glucosado empleando como agente de biotransformación *Saccharomyces cerevisiae*.

Modelo matemático

Con el propósito de modelar el proceso de producción de bioetanol, se realizará la simulación de una fermentación anaeróbica en un reactor tipo batch, empleando como agente de biotransformación la levadura *Saccharomyces cerevisiae* para la producción de etanol. Se emplea jarabe glucosado como fuente de carbono y extracto de levadura como fuente de nitrógeno con concentraciones iniciales de 100 g/L y 20 g/L, respectivamente. El proceso se realizará a pH constante con un valor de 4.5 y se mantiene una agitación de 150 rpm. El fermentador utilizado (figura 1) es un tanque cilíndrico de acero inoxidable, agitado mediante una turbina tipo Rushton con cuatro paletas para garantizar la homogeneidad del sistema, equipado con dos baffles para evitar la formación de vórtices. De igual forma, se utiliza una chaqueta para mantener la temperatura constante a 34 °C y cuenta con una salida de gases (CO₂). El volumen efectivo corresponde al 75% del volumen del reactor, el cual tiene un diámetro de 9.5 cm y una altura de 15 cm. Así mismo, el diámetro del impeller es de 4.2 cm, la altura con respecto al fondo del reactor es de 3 cm y el espacio entre las paletas es de 6 cm.

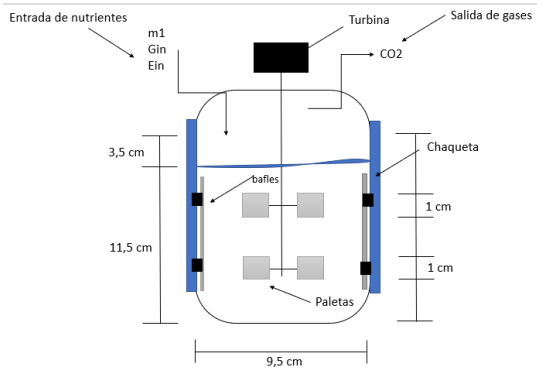


Figura 1. Diagrama para el reactor de 1 L.

Sistema de proceso

El modelo se divide en dos sistemas de procesos, debido a las separaciones físicas del biorreactor. El primer sistema (SdP1) corresponde al agua empleada dentro de la chaqueta, el cual fluye en un régimen turbulento y el segundo sistema (SdP2), involucra el medio de reacción. Los sistemas mencionados anteriormente se relacionan debido a que el SdP1 intercambia calor a SdP2, con el fin de que la temperatura sea la misma en el fermentador (figura 2).

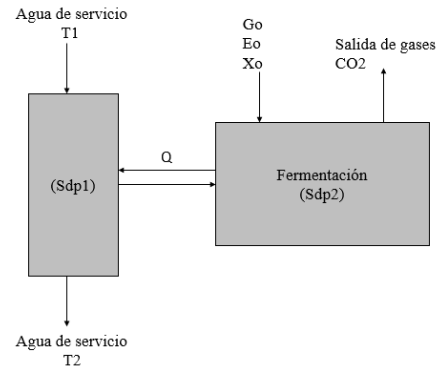


Figura 2. Diagrama del sistema del proceso.

Ecuaciones de balance

Balance de masa

A continuación, se presentan las ecuaciones del modelo que describen el comportamiento de cada variable en el tiempo.

Biomasa

El crecimiento de biomasa en el tiempo se describe a partir de la ecuación 1, donde la variable X_v representa la concentración de células vivas y la constante k_d la velocidad específica de muerte celular. En la ecuación 2 se presenta el cambio de la concentración de células muertas en el tiempo. De esta manera, la concentración de células totales X_T es la suma de las células vivas y muertas [8].

$$\frac{dX_v}{dt} = \mu * X_v - k_d * X_v$$

Ecuación 1.

$$\frac{dX_d}{dt} = k_d * X_v$$

Ecuación 2.

En la ecuación 3 se presenta el modelo cinético de Ghose and Tyagi [9], el cual predice la velocidad específica de crecimiento μ para la fermentación batch a partir de jarabe glucosado para la producción de etanol [7]. El primer término hace referencia a la cinética de consumo de sustrato, el cual involucra el término K_i debido a la inhibición por sustrato y el segundo término corresponde a la inhibición por el producto P .

$$\mu = \left(\frac{\mu_{max} * S}{K_s + S + \frac{S^2}{K_i}} \right) * \left(1 - \frac{P}{P_{max}} \right)$$

Ecuación 3.

Sustrato

En la ecuación 4 se presenta el consumo de sustrato (fuente de carbono) en el tiempo, la cual depende de la

velocidad específica de transferencia de masa μ_{mix} y la velocidad específica de reacción μ_s [8].

$$\frac{dS}{dt} = - \left(\frac{\mu_{mix} * \mu_s}{\mu_{mix} + \mu_s} \right) * X_v$$

Ecuación 4.

Teniendo en cuenta la transferencia de masa, el modelo considera la existencia de una película estancada alrededor de la célula, lo que ocasiona que el sustrato disponible (S^*) para la reacción sea menor a la concentración de sustrato en el medio (S). Lo anterior, se representa con el término μ_{mix} , es decir, la velocidad específica de transferencia de masa (ecuación 5), donde I_{mix} es la velocidad de agitación [8].

$$\mu_{mix} = \beta_{mix} * (S - S^*) * I_{mix}$$

Ecuación 5.

El β_{mix} es el coeficiente de transferencia de masa del sustrato en la película estancada (ecuación 6), el cual consisten en la agrupación de constantes k_s (coeficiente de transferencia de masa), α_x (constante de proporcionalidad del área superficial de las células) y k_{mix} (constante de proporcionalidad de la velocidad de agitación) [8].

$$\beta_{mix} = - \frac{k_s * \alpha_x}{k_{mix}}$$

Ecuación 6.

La concentración de sustrato en la superficie de la célula S^* se calcula a partir de la ecuación 7, donde η es la eficiencia de la concentración de sustrato en la capa límite.

$$S^* = \eta * S$$

Ecuación 7.

En el artículo realizado por Pereira et al. [8], se observó que, a partir de datos experimentales, η depende de la concentración celular, teniendo en cuenta que, a mayor concentración celular, se genera mayor resistencia a la transferencia de masa. Para estimar dicho parámetro se probaron leyes lineales, exponenciales y de potencia con dependencia de la concentración celular, donde el modelo exponencial presentado en la ecuación 8 permitió el mejor ajuste.

$$\eta = a * e^{(b * X_v)}$$

Ecuación 8.

Por otra parte, la velocidad específica de reacción μ_s se presenta en la ecuación 9, teniendo en cuenta el rendimiento de biomasa en sustrato y velocidad específica para el mantenimiento de la célula.

$$\mu_s = \left(\frac{\mu}{Y_{x/s}} + m_s \right)$$

Ecuación 9.

Producto

La formación del producto P en el tiempo se estima con la ecuación 10, donde $Y_{P/X}$ hace referencia al rendimiento del producto en biomasa.

$$\frac{dP}{dt} = Y_{P/X} * \mu * X_v$$

Ecuación 10.

Cinética de crecimiento

Para describir la dependencia del crecimiento de biomasa con la temperatura, se seleccionó la ecuación de Arrhenius modificada, donde los parámetros A y C son constantes específicas para cada ecuación y B y D representan el valor de la energía de activación dividida por la constante de gases ideales [9]. La ecuación 11, 12 y 13 presentan la velocidad de reacción específica de biomasa, el rendimiento de biomasa en sustrato y el rendimiento de producto en biomasa respectivamente.

$$\mu_{max} = A_1 * e^{(-B_1/T)} + C_1 * e^{(-D_1/T)}$$

Ecuación 11.

$$Y_{X/S} = A_2 * e^{(-B_2/T)} + C_2 * e^{(-D_2/T)}$$

Ecuación 12.

$$Y_{P/X} = A_3 * e^{(-B_3/T)} + C_3 * e^{(-D_3/T)}$$

Ecuación 13.

Balance de energía

Temperatura

El cambio de la temperatura en el tiempo se presenta en la ecuación 14.

$$\frac{dT}{dt} = \left(\frac{1}{\rho_{H_2O} C_p V} \right) * (Q_{rxn} + Q_{in})$$

Ecuación 14.

El calor intercambiado entre el agua de servicio de la chaqueta y el medio en el reactor, se calcula a partir de la ecuación 15 y el coeficiente global de transferencia U como se muestra en la ecuación 16.

$$Q_{in} = (F_{in} C_p \rho_{H_2O}) (T_{ref} * T) \left(1 - e^{\frac{UA_c}{F_{in} C_p \rho_{H_2O}}} \right)$$

Ecuación 15.

$$U = \frac{1}{\frac{1}{h_{H_2O}} + \frac{e}{k} + \frac{1}{h_{medio}}}$$

Ecuación 16.

El coeficiente de convección del medio (h_{medio}) se calculan a partir de relaciones experimentales para tanque agitados calentados por chaqueta, como se presenta a continuación.

$$h_{medio} = \frac{N_{Nu} * k_{medio}}{d}$$

Ecuación 17.

$$N_{Nu} = 0.87(N_{Re})^{0.62}(N_{Pr})^{1/3}$$

Ecuación 18.

$$N_{Re} = \frac{\rho_{medio} * d_i^2 * I_{mix}}{\mu_{medio}}$$

Ecuación 19.

$$N_{Pr} = \frac{C_{p_{medio}} * \mu_{medio}}{k_{medio}}$$

Ecuación 20.

El calor de reacción corresponde al calor generado por el crecimiento de la biomasa, el cual se calcula como se muestra en las siguientes ecuaciones.

$$Q_{rxn} = Q_{rxne} * X_v * V$$

Ecuación 21.

$$Q_{rxne} = 460 \left[\frac{1}{4} \left(\frac{\gamma_D}{\gamma_{DX}^{max}} - \gamma_X \right) \right]$$

Ecuación 22.

$$\frac{1}{\gamma_{DX}^{max}} = \frac{\gamma_X}{\gamma_D} + \frac{Y_{Xs}^{total}}{\Delta G_{cat}}$$

Ecuación 23.

$$Y_{Xs}^{total} = Y_{X/S} + \frac{m_S}{\mu_{max}}$$

Ecuación 24.

$$\Delta G_{cat} = -\Delta G_R = \sum (\text{Coeficientes} * \Delta G_f^{\circ})$$

Ecuación 25.

Escalado del proceso

Potencia/Volumen

Se realizó el escalado del bioproceso desde un reactor de 1 L a uno de 14 L, a partir de la relación potencia por volumen de medio (P/V), el cual es un criterio empleado usualmente en bioprocesos anaeróbicos [10]. Inicialmente, se define que el criterio P/V se mantiene constante para ambas escalas (ecuación 26).

$$\left(\frac{P_o}{V} \right)_1 = \left(\frac{P_o}{V} \right)_2$$

Ecuación 26.

El número de potencia N_p es un número adimensional para los sistemas no aireados, el cual relaciona la potencia requerida para homogeneizar el medio P , la velocidad de

agitación I_{mix} , el diámetro del impulsor D_i y la densidad del fluido ρ (ecuación 27).

$$N_p = \frac{P_o}{\rho * I_{mix}^3 * D_i^5}$$

Ecuación 27.

Para conocer las dimensiones del reactor a la nueva escala, se emplea la similitud geométrica con las ecuaciones 28 y 29, las cuales se presentan en Doran [10], para modelar biorreactores con impulsores de turbina Rushton.

$$\frac{H_L}{D_i} = 3$$

Ecuación 28.

$$\frac{D_T}{D_i} = 3$$

Ecuación 29.

A partir de lo anterior, el volumen del reactor se plantea en términos del diámetro del impulsor como se muestra en la ecuación 30, reemplazando las ecuaciones 28 y 29 en la ecuación del volumen para un cilindro.

$$V = \pi \frac{27 D_i^3}{4}$$

Ecuación 30.

De esta manera, reemplazando la ecuación 27 y 30 en la ecuación 26 para cada reactor, se simplifica el cálculo como se muestra en la ecuación 31, donde se calcula la nueva velocidad de agitación para el reactor de 14 L.

$$I_{mix2} = I_{mix1} \left(\frac{D_{i1}}{D_{i2}} \right)^{2/3}$$

Ecuación 31.

En la figura 3 se presenta el diagrama del reactor de 14 L, el cual tiene un diámetro de 21 cm y una altura de 37 cm. Así mismo, el diámetro del impulsor es de 8.1 cm, la altura con respecto al fondo del reactor es de 3 cm y el espacio entre las paletas es de 6 cm.

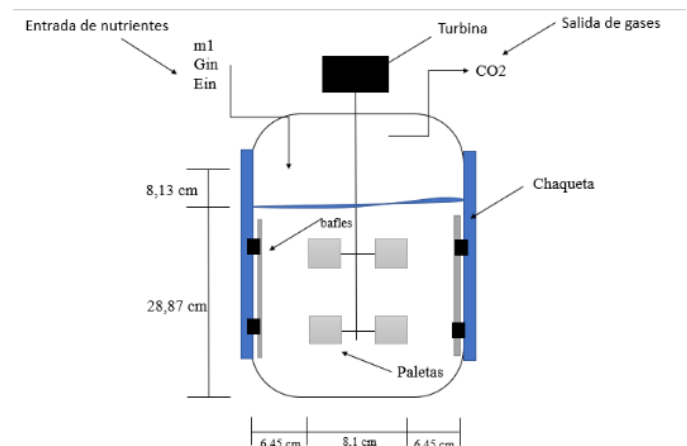


Figura 3. Diagrama teórico del reactor de 14 L.

Velocidad en la punta del impeller

Con el fin de escalar el proceso a un volumen mayor, se realizará el procedimiento para aumentar hasta un reactor de 40 L. En este caso, se emplea la estrategia de escalado donde se mantiene constante la velocidad de la punta del impeller V_t , la cual se calcula a partir de la ecuación 32 [11].

$$V_t = \pi * I_{mix} * D_i$$

Ecuación 32.

A partir de lo anterior se calcula la velocidad de agitación correspondiente al reactor de 40 L. Teniendo en cuenta la similitud geométrica, las dimensiones de dicho reactor se encuentran empleando las ecuaciones 33 y 34.

$$\frac{D_T}{H_L} = 0,567$$

Ecuación 33.

$$\frac{D_T}{D_i} = 2,59$$

Ecuación 34.

En la figura 4 se presenta el diagrama del proceso con las respectivas dimensiones para el reactor de 40 L.

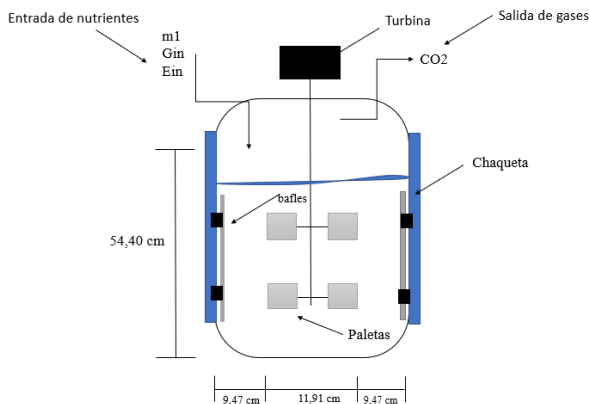


Figura 4. Reactor teórico para el escalado de 40 L.

Por último, se realizó el escalado del proceso a un reactor comercial de tanque agitado New Brunswick BioFlo 5000 de planta piloto, el cual está equipado con cuatro deflectores espaciados en un ángulo de 90° instalados a 0.010 m de la pared del tanque. Además, cuenta con un impulsor tipo turbina Rushton de disco con seis paletas rectas y perpendiculares [12]. En la tabla 2 se presentan las dimensiones correspondientes para dicho equipo. La estrategia de escalado empleada es mantener constante la velocidad en la punta del impeller para determinar la velocidad de agitación respectiva para la nueva escala.

Tabla 2. Dimensiones del reactor comercial.

| Variable | Valor | Unidad |
|-----------------------|-------|--------|
| Volumen | 80.00 | L |
| Diámetro del tanque | 38.00 | cm |
| Altura del líquido | 38.00 | cm |
| Diámetro del impeller | 12.65 | cm |

Resultados

Simulación

En las gráficas 5, 6 y 7 se puede observar el comportamiento del cambio de sustrato, biomasa y etanol en el tiempo, respectivamente. Es importante destacar que la curva de la simulación del proceso se ajusta a los datos experimentales [8], donde el tiempo del proceso finaliza a las 10 horas, obteniendo concentraciones finales de 7.6 g/L de biomasa y 68 g/L de etanol, para el reactor de un litro.

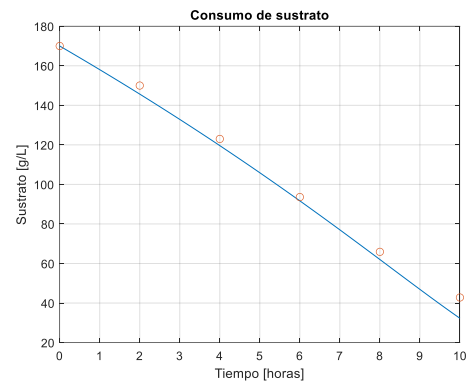


Figura 5. Consumo de sustrato en el tiempo a partir de 170 g/L de jarabe glucosado. Datos experimentales, Simulación. (40 L)

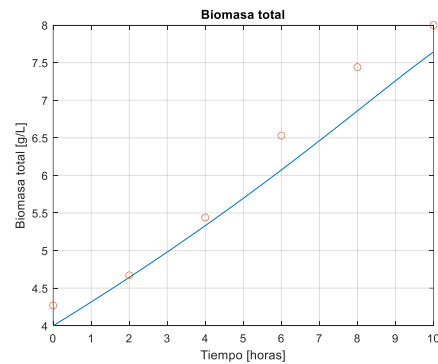


Figura 6. Crecimiento de biomasa en el tiempo. Datos experimentales, Simulación. (40 L)

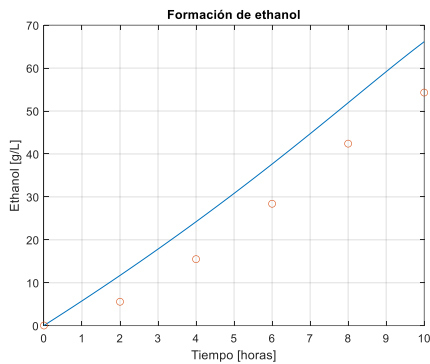


Figura 7. Producción de etanol en el tiempo. Datos experimentales, Simulación. (40 L)

Adicionalmente, con el propósito de comparar la simulación presentado por el autor Pereira et al, y la realizada en este artículo, se contrastan las curvas de biomasa y etanol en el tiempo, como se representa en las gráficas 8 y 9, respectivamente. Se puede observar que, las curvas presentan la misma tendencia y comportamiento, no obstante, estas no se superponen y existe una ligera diferencia entre los valores finales obtenidos.

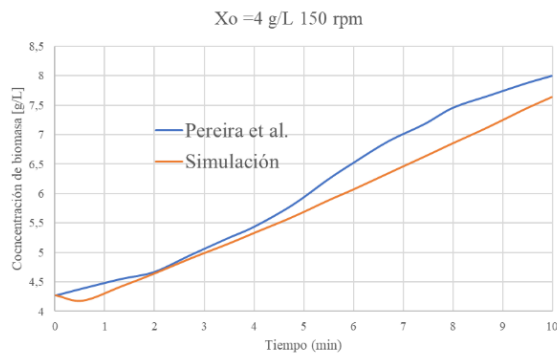


Figura 8. Comparación de la simulación del crecimiento de biomasa en el tiempo de Pereira et al [8] y la realizada en este artículo.

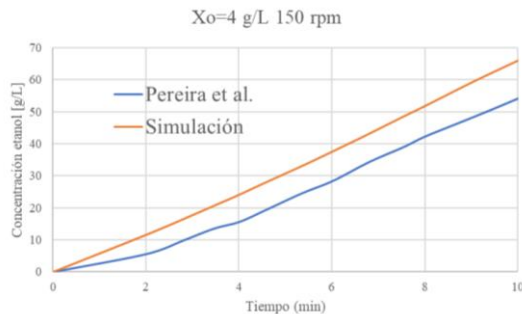


Figura 9. Comparación de la simulación de producción de etanol en el tiempo de Pereira et al [8] y la realizada en este artículo.

Escalado

En la figura 11 y 12 se presenta la gráfica de crecimiento de biomasa y concentración de etanol en el tiempo, para el reactor de 14 L, luego de realizar el proceso de escalado. No obstante, la curva de simulación no se ajusta a los datos experimentales. Para el caso del

crecimiento de biomasa se observa que el valor final de la concentración difiere a la simulación, mientras que, para la concentración de producto se obtiene la misma concentración final.

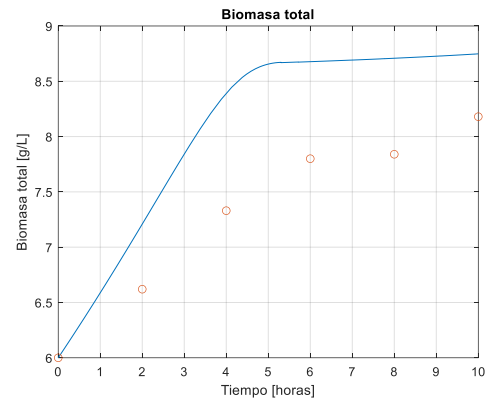


Figura 11. Producción de biomasa en el tiempo para el reactor de 14 L. Datos experimentales, Simulación.

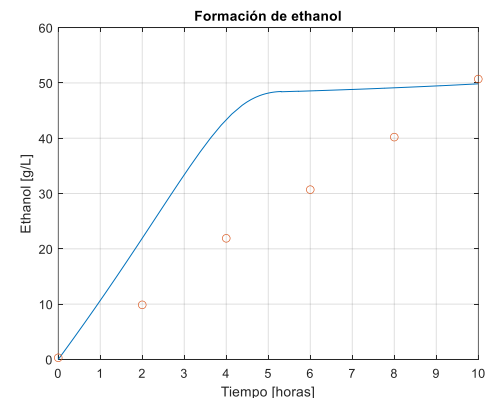


Figura 12. Producción de etanol en el tiempo para el reactor de 14 L. Datos experimentales, Simulación.

De igual forma, se compara el escalado realizado en el presente estudio y el reportado en el artículo de Pereira et al [8], y los datos experimentales correspondientes para el reactor de 14 L. En las gráficas 13 y 14 se puede observar con la diferencia entre los resultados obtenidos por el escalado en ambos artículos y los datos experimentales, para el crecimiento de biomasa y concentración de etanol en el tiempo.

De acuerdo con lo anterior, podemos observar que, en ambos presenta la misma tendencia hasta la hora 5, donde, difieren un poco en la concentración final de la concentración de biomasa. Para ambas curvas, los datos experimentales presentan el mismo comportamiento, pero se presentan valores inferiores para cada tiempo.

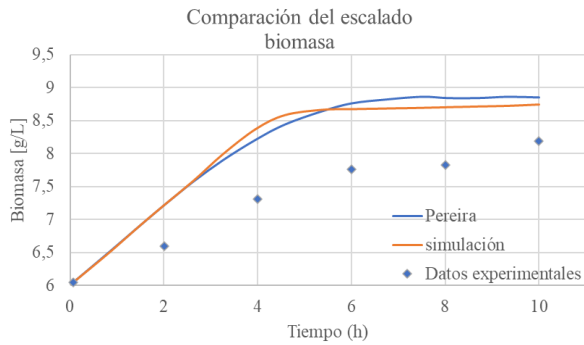


Figura 13. Comparación del escalado en la producción de biomasa en el tiempo de Pereira et al, datos experimentales [8] y la realizada en este artículo.

Para la concentración de etanol en el tiempo, se puede observar que el resultado presentado del autor Pereira et al [8], se ajusta a los datos experimentales, mientras que, el resultado obtenido por este artículo difiere, ya que se alcanza el mismo valor de concentración final pero en un tiempo menor.

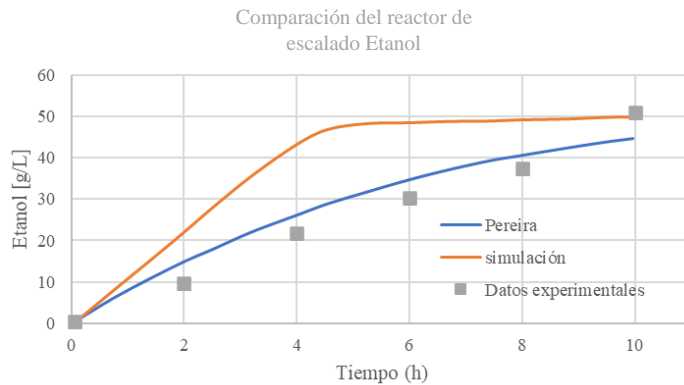


Figura 14. Comparación del escalado en la producción de etanol en el tiempo de Pereira et al, datos experimentales [8] y la realizada en este artículo.

A continuación, se presentan resultados de la concentración biomasa y producción de etanol en el tiempo para el escalado del reactor teórico de 40 L. En las gráficas 15 y 16 se presenta el comportamiento de producción de biomasa y etanol en el tiempo, respectivamente. Cabe recalcar que, al ser un reactor teórico no se cuenta con datos experimentales que soporte la información obtenida, sin embargo, la concentración final para ambos casos es la deseada, si se contrasta con los resultados obtenidos para el reactor de 14 litros.

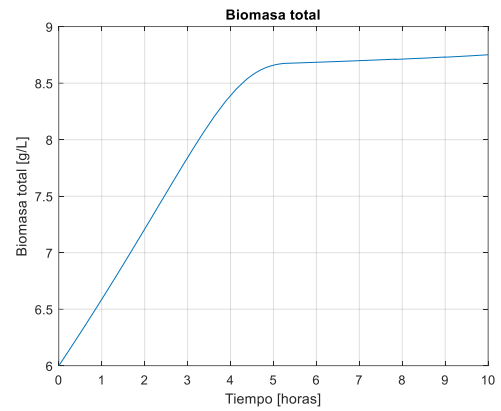


Figura 15. Producción de biomasa en el tiempo para el reactor de 40 L

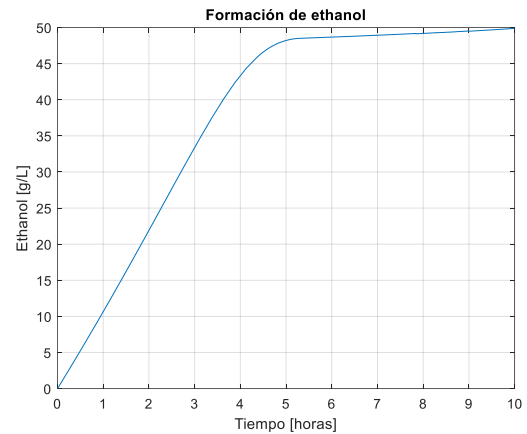


Figura 16. Producción de etanol en el tiempo para el reactor de 40 L

En las figuras 16 y 17 se presenta la curva de simulación correspondiente para la producción de biomasa y etanol en el tiempo, respectivamente, para el escalado del proceso realizado al reactor comercial correspondiente a 80 L.

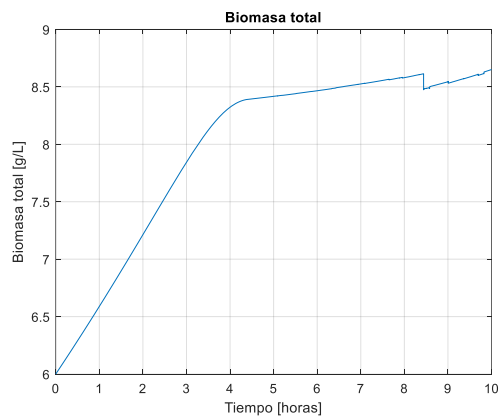


Figura 16. Producción de biomasa en el tiempo para el reactor comercial.

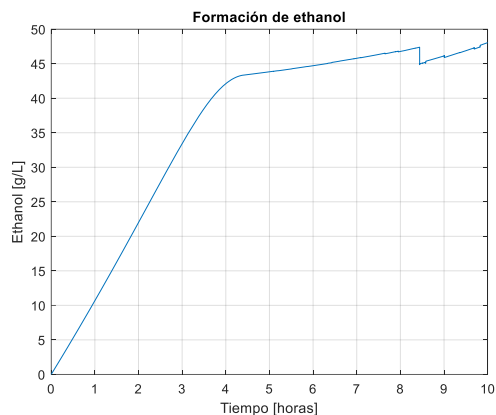


Figura 17. Producción de etanol en el tiempo para el reactor comercial.

Análisis

Los modelos semifísicos de base fenomenológica (MSBF) son adecuados para describir el comportamiento de un bioproceso debido a que en ellos se incluyen variables que afectan el rendimiento de las células, por lo que, es posible obtener resultados más cercanos a la realidad. Teniendo en cuenta que el objetivo del estudio no es la creación de un modelo para la simulación del proceso de producción de bioetanol a partir de jarabe glucosado, se eligió un modelo MSBF de la literatura.

El modelo MSBF seleccionado es el presentado por Pereira et al [8], donde las velocidades específicas son funciones dependientes de la temperatura. De esta forma, el modelo describe cómo se afecta la cinética durante el proceso cuando se presentan cambios en dicha variable. Adicionalmente, se incluye, dentro del modelo, la existencia de una película estancada alrededor de la célula como un problema de transferencia de masa del sustrato, de manera que la concentración disponible para la reacción es menor a la del medio.

A la hora de simular un proceso, es importante tener en cuenta las restricciones que se pueden presentar, con el fin de identificar el régimen de operación (RdeO), es decir, el fenómeno que tienen mayor relevancia [1]. Así mismo, esta identificación puede definir la estrategia más adecuada en la etapa posterior de escalado. En el proceso planteado en este artículo, el RdeO que predomina es la transferencia de masa, debido a que, como se mencionó anteriormente, el transporte de sustrato presenta resistencias que afectan el rendimiento.

Por otra parte, los demás fenómenos que afectan el proceso también deben ser considerados durante la simulación del mismo. La transferencia de energía es crucial debido a que es indispensable determinar los requerimientos energéticos necesarios para mantener constante la temperatura y, por ende, diseñar el equipo adecuado para el intercambio de calor. Además, es importante considerarlo en el proceso de escalado, ya que,

a medida que aumenta la escala, el área de transferencia incrementa en mayor magnitud, por lo que, se requiere de nuevos equipos que suplan esta necesidad, como los intercambiadores de calor externos.

Con respecto a los requerimientos energéticos, existe una dificultad a la hora de calcular el calor de reacción a partir de la termodinámica, debido a su dependencia con la concentración biomasa, la cual es una variable calculada en el modelo. De acuerdo con lo anterior, para el proceso, se estimó un promedio del calor de reacción. En la figura 17 se presenta la gráfica de temperatura en el tiempo del proceso, donde se observa que no se presenta una variación de esta variable. Es importante resaltar que, algunos artículos donde se realiza el escalado de producción de bioetanol, no presentan los balances de energía correspondientes al proceso y, en otros casos, no se incluye el calor de la reacción dentro de los mismos.

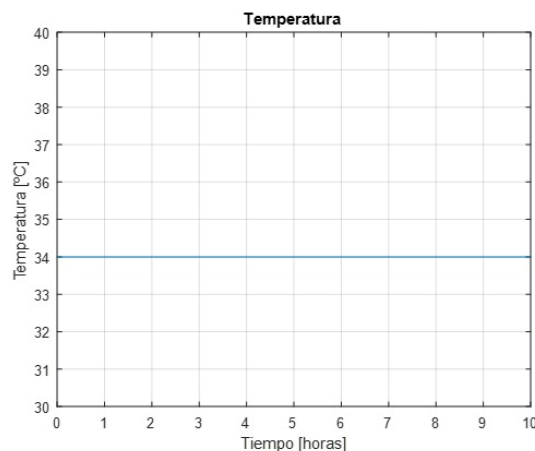


Figura 17. Gráfica del cambio de temperatura en el tiempo.

Otra de las dificultades identificadas durante la simulación del proceso, es que los parámetros fijos del modelo son fundamentales, ya que, permiten ajustar la curva de simulación con los datos experimentales. Sin embargo, en algunas ocasiones, los valores de dichas constantes son modificados por los autores, de manera que, a la hora de simular el modelo no se obtiene el mismo comportamiento. Así mismo, estos valores pueden variar entre diferentes artículos debido a las características específicas del proceso, como las condiciones de operación, ya que, estos son calculados a partir de los datos experimentales.

Con respecto al proceso de escalado, existen estrategias ampliamente conocidas [10]. Al emplear los modelos matemáticos como herramienta para escalar un bioproceso es importante que en ellos se incluyan variables asociadas a la estrategia de escalado, es decir, que se vean afectadas por el tamaño de la escala.

En las estrategias empleadas en este estudio se determina la velocidad de agitación I_{mix} para la nueva

escala. Como se puede observar en las ecuaciones planteadas, esta variable afecta indirectamente el cambio de la temperatura en el tiempo, ya que, para el cálculo del calor intercambiado Q_{in} (ecuación 15) se requiere conocer el coeficiente global de transferencia U .

Para determinarlo, se debe calcular las resistencias presentadas en el intercambio de calor, en algunas se necesita el número de Reynolds N_{Re} , donde se incluye I_{mix} . Adicionalmente, I_{mix} está relacionado con los fenómenos de transporte de masa del sustrato. Lo anterior, se debe a que el grosor de la película estancada δ_s es inversamente proporcional a la velocidad de agitación (ecuación 35) [8]. De esta manera, I_{mix} afecta la tasa específica de transferencia de masa μ_{mix} , donde a su vez afecta el balance de masa del sustrato (ecuación 4).

$$\delta_s = k_{mix} \frac{1}{I_{mix}}$$

Ecuación 35.

Para el proceso de escalado de 1 a 14 L se emplea el criterio de P/V, donde se observa un comportamiento muy similar entre ambas curvas de simulación, lo que indica que posiblemente el escalado se realizó adecuadamente. De igual forma, el proceso se validó empleando datos experimentales a esta nueva escala (figura 11 y 12).

Para el caso del reactor de 40 L, se realizó otra estrategia de escalado para observar el comportamiento del modelo a un mayor volumen. No obstante, para este caso no se cuenta con datos experimentales que permitan validar el proceso. Según los resultados obtenidos, es posible que el escalado se haya realizado adecuadamente, debido a que se mantiene el comportamiento de biomasa y producto en el tiempo con concentraciones finales similares.

Por último, el uso de modelos en la industria biotecnológica tiene un futuro prometedor, debido a la evolución de los sistemas de computarización, sistemas de realidad aumentada y el constante desarrollo de herramientas de las herramientas virtuales. Los modelos pueden ser utilizados como elementos de predicción, control automatizado y mejoramiento de los procesos in situ. De acuerdo con todo lo expresado anteriormente, se plantea una matriz con las ventajas y desventajas del uso de modelos como estrategia para el escalado de proceso, presentadas en la tabla 2.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los modelos como herramienta para el proceso de escalado.

| Ventajas | Desventajas |
|--|---|
| El modelo es una herramienta que ayuda a dimensionar los reactores a escalas definidas por el diseñador. | El modelo contiene un número significativo de parámetros fijos que solo es posible establecerse con experimentación. |
| Con el modelo se puede estimar la productividad de biomasa producida durante el proceso. | En algunos casos los modelos son específicos para cierto tipo de bioprocesos y no se puede hacer una generalización de los mismos. |
| El modelo permite manipular diferentes variables dentro del proceso y dar un acercamiento de que tanto afecta el cambio de esta. | Incorporar el calor de reacción a partir de la estequiometría del proceso. |
| | A pesar de que el modelo puede predecir el comportamiento de concentraciones esperados, estos deben contrastarse con datos experimentales y, en muchos casos, no se encuentran para las condiciones específicas y la escala evaluada. |

Conclusiones

Los modelos semifísicos de base fenomenológica son una herramienta muy útil a la hora de predecir el comportamiento del proceso en diferentes condiciones de trabajo y tipos de escala siempre y cuando el modelo cinético se vean afectados por una o más variables que se encuentre directamente relacionada con el cambio de volumen del reactor. No obstante, la falta de información de los procesos a escala industriales o a volúmenes grandes es una limitación a la hora de realizar la simulación.

Para aplicar la estrategia de escalado más adecuada del proceso, se debe tener en cuenta el régimen de operación que presenta mayor relevancia. Además, el modelo debe contener variables que afectan la cinética celular asociadas a la estrategia de escalado.

Por otra parte, para establecer la precisión del modelo, se requieren datos experimentales para todas las escalas, ya que, es necesario validar la simulación del modelo cuando se realizan los cambios de escala.

Referencias

- [1]. Ruiz Á.A, Álvarez H. Escalamiento de Procesos Químicos y Bioquímicos basado en un Modelo Fenomenológico. *Información Tecnológica* 2011; 22(6), 33–52. doi:10.4067/s0718-07642011000600005

[2]. Castellano, R. Principios básicos de escalado. Editorial universitaria del ministerio de educación superior de la habana Cuba 2000.

[3]. Ortega F, Pérez O, López E. Modelo Semifísico de Base Fenomenológica del Proceso de Fermentación Alcohólica. *Inf. Tecnol.* 2016; 27(1), 21-32.

[4]. Trilli A. Scale-up of fermentation. *Industrial Microbiology and Biotechnology* 1986. Eds. by Demain A.L. and Solomon N.A. pp 227-307.

[5]. Ortega F. Álvarez H. Botero H. Enfrentando el modelado de bioprocesos: una revisión de las metodologías de modelado. Grupo de Investigación en Procesos Dinámicos-Kalman. Universidad Nacional de Colombia.

[6]. Ortega Quintana F.A, Álvarez H, Botero Castro H.A. Enfrentando el modelado de bioprocesos: una revisión de las metodologías de modelado. *Revista Ion, Investigación, Optimización y Nuevos Procesos En Ingeniería* 2017; 73-90. doi:10.18273/revion.v30n1-2017006.

[7]. Pinheiro A.D, Pereira A. da S, Barros E.M, Antonini S.R, Marques S.J, Ponte M.V, Gonçalves L.R. Mathematical modeling of the ethanol fermentation of cashew apple juice by a flocculent yeast: the effect of initial substrate concentration and temperature. *Bioprocess Biosyst Eng* 2017.

[8]. Pereira A. da S, Pinheiro Á. D. T, Rocha M. V. P, Gonçalves L. R. B, Cartaxo S. J. M. A New Approach to Model the Influence of Stirring Intensity on Ethanol Production by a Flocculant Yeast Grown on Cashew Apple Juice. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* 2013. doi:10.1002/cjce.23419

[9]. Ghose T.K, Tyagi R.D (1979) Rapid ethanol fermentation of cellulose hydrolysate. II. Product and substrate inhibition and optimization of fermentor design. *Biotechnol Bioeng* 1979; 21,1401–1420

[10]. Doran P.M, *Bioprocess Engineering Principles*, Academic Press, Cambridge 1995.

[11]. Yang J.D, Lu C, Stasny B, Henley J, Guinto W, González C, ... Ille E. Ampliación del proceso del biorreactor de lotes alimentados de 3 L a 2500 L para la producción de anticuerpos monoclonales a partir de cultivos celulares. *Biotecnología y bioingeniería* 2007; 98 (1), 141-154. doi: 10.1002 / bit.21413

[12]. Gelves R, Benavides A, Quintero J.C. Predicción del comportamiento hidrodinámico en el escalado de un reactor de tanque agitado para procesos aerobios, mediante CFD. *Revista chilena de ingeniería* 2013; 21 (3), 347-361.

[13]. BBC Mundo. (2021, 19 octubre). Facebook: Que es el metaverso, el nuevo universo digital que va a transformar nuestras experiencias online. <https://www.bbc.com/mundo/noticias/-58965747>

[14]. Colorado A. Factores de escala para la producción biotecnológica de etanol carburante. Tesis de doctorado 2009, Universidad nacional de Colombia.

[15]. Deenanath E.D, Rumbold K, Iyuke S. The production of bioethanol from cashew apple juice by batch fermentation using *Saccharomyces cerevisiae* Y2084 and Vin13. *ISRN Renew Energy* 2013; 1–11. doi:10.1155/2013/107851

[16]. Almquist J, Cvijovic M, Hatzimanikatis V, Nielsen J, Jirstrand M. Minireview: Kinetic models in industrial biotechnology-Improving cell factory performance. *Metab. Eng.* 2014; 24, 38-60.

[17]. Fuchs R, Ryu D.Y, Humphrey A.E. Effect of surface aeration on Scale-Up procedures for fermentation processes. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* 1971; 10, 190-196.

Nomenclatura

A_1, A_2, A_3 Valor del parámetro de la ecuación de Arrhenius modificada, estimado para la producción de etanol empleando jarabe glucosado.

a Parámetro estimado para el cálculo de η

B_1, B_2, B_3 Valor del parámetro de la ecuación de Arrhenius modificada, estimado para la producción de etanol empleando jarabe glucosado.

b Parámetro estimado para el cálculo de η

C_1, C_2, C_3 Valor del parámetro de la ecuación de Arrhenius modificada, estimado para la producción de etanol empleando jarabe glucosado.

D_1, D_2, D_3 Valor del parámetro de la ecuación de Arrhenius modificada, estimado para la producción de etanol empleando jarabe glucosado.

D_i Diámetro del impulsor (m)

D_T Diámetro del tanque (m)

H_L Altura del medio (m)

I_{mix} Velocidad de agitación (rpm)

k_d Tasa específica de muerte celular (h^{-1})

k_{mix} Constante de proporcionalidad de agitación

K_i Constante de inhibición del sustrato ($g \cdot L^{-1}$)

K_s Constante de saturación del sustrato ($g \cdot L^{-1}$)

m_s Tasa específica de mantenimiento celular (h^{-1})

N_{Nu} Número de Nusselt

N_P Número de potencia

N_{Pr} Número de Prant

N_{Re} Número de Reynolds

N_{me} Número de Merkel

P Concentración de producto ($g \cdot L^{-1}$)

P_{max} Concentración de producto cuando cesa el crecimiento celular ($g \cdot L^{-1}$)

P_o Potencia (W)

Q_{rxn} Calor generado en el reactor ($J \cdot s^{-1}$)

Q_{rxne} Calor generado en el reactor por Kg biomasa ($J \cdot Kg^{-1} \cdot s^{-1} \cdot L^{-1}$)

Q_{in} Calor intercambiado entre el agua de servicio en la chaqueta y el fluido en el reactor ($J \cdot s^{-1}$)

S Concentración de sustrato libre ($g \cdot L^{-1}$)

S^* Concentración de sustrato disponible para la reacción ($g \cdot L^{-1}$)

T Temperatura en el medio ($^{\circ}C$)

t Tiempo (h)

U Coeficiente global de transferencia de calor ($W \cdot m^{-2} \cdot K^{-1}$)

V Volumen del medio (L)

X_d Concentración de células muertas ($g \cdot L^{-1}$)

X_T Concentración de células totales ($g \cdot L^{-1}$)

X_v Concentración de células vivas ($g \cdot L^{-1}$)

$Y_{P/X}$ Rendimiento de producto en base a biomasa ($g \cdot g^{-1}$)

$Y_{X/S}$ Rendimiento de biomasa en base a sustrato ($g \cdot g^{-1}$)

α_x Constante de proporcionalidad del área superficial de las células.

β_{mix} Coeficiente de transferencia de masa del sustrato en la película estancada ($L \cdot g^{-1} \cdot h^{-1} \cdot rpm^{-1}$)

η Eficiencia de la concentración de sustrato en la película estancada

μ Tasa específica de crecimiento de células (h^{-1})

μ_{max} Tasa específica máxima de crecimiento (h^{-1})

μ_{mix} Tasa específica de transferencia de masa (h^{-1})

μ_s Tasa específica de reacción (h^{-1})

μ_{medio} Viscosidad del medio ($Pa \cdot s$)

ρ Densidad del medio en el reactor ($g \cdot L^{-1}$)

ρ_{H_2O} Densidad del agua ($g \cdot L^{-1}$)

ΔG_{cat} Cambio de energía de Gibbs catalítico ($KJ \cdot mol^{-1}$)

ΔG_f° Energía de Gibbs de formación ($KJ \cdot mol^{-1}$)

ΔG_R Energía de Gibbs necesaria para llevar a cabo la reacción ($K \cdot mol^{-1}$)

γ_D Grado de reducción de la fuente de carbono

γ_X Grado de reducción de la biomasa