

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE AGRONOMIA**



MEDIOS DE CULTIVO Y ANALISIS DE UN REACTOR BIOLOGICO

SEMINARIO (OPCION III-A)

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE INGENIERO EN
INDUSTRIAS ALIMENTARIAS**

PRESENTA EL PASANTE

CRASO MAURICIO ACOSTA RENTERIA

I
QH585
A2
C.1.

JULIO DE 1988.

MEDIOS DE

QUE

I
QH585
A2
C.1



1080060588

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE AGRONOMIA**



MEDIOS DE CULTIVO Y ANALISIS DE UN REACTOR BIOLÓGICO

SEMINARIO (OPCION III-A)

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE INGENIERO EN
INDUSTRIAS ALIMENTARIAS**

PRESENTA EL PASANTE

CRASO MAURICIO ACOSTA RENTERIA

MARIN, N.L.

JULIO DE 1988.

09432
✓

T
QH585
A2

040.574

F01

1988

C.5



Biblioteca Central
Magna Solidaridad

F. tesis.



UANL
FONDO
TESIS LICENCIATURA

A G R A D E C I M I E N T O S

A ALGUIEN INHERENTE A MI Y EN-QUIEN HOY
CREO MAS-QUE NUNCA EN SU EXISTENCIA.

A MIS PADRES:

JOSE LUIS ACOSTA MORENO
AGUSTINA RENTERIA DE ACOSTA

A MIS HERMANOS:

JOSE LUIS ACOSTA RENTERIA
SILA ACOSTA RENTERIA
CARLA JUDITH ACOSTA RENTERIA

A MI ABUELO:

JUAN RENTERIA VALENZUELA

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS QUE COLABORA-
RON SIN CONDICION;

MIS MAS SINCEROS AGRADECIMIENTOS.

INDICE

	Pág.
1. MEDIOS DE CULTIVO BATCH Y CONTINUOS.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Consideraciones básicas, cultivo Batch.....	3
1.3. Cultivo Continuo.....	10
1.3.1. El tanque reactor continuo ideal de flujo - agitado.....	13
1.3.1.1. El quimiostato de Monod.....	14
1.3.2. Comparación entre cultivo batch y continuo.	21
1.3.3. Problemas prácticos con operación continua.	24
2. ANALISIS DE UN REACTOR BIOLOGICO.....	28
2.1. Mezclado incompleto, películas y efectos de recir- culación.....	28
2.2. Comportamiento dinámico.....	33
2.3. Distribución de tiempos de residencia.....	39
2.3.1. Medición e interpretaciones de las funcio- nes E y F.....	40
2.3.2. Algunas aplicaciones de la función distribu- ción-tiempo-residencia.....	44
2.4. Reactores tubulares y de torre.....	48
2.4.1. El reactor tubular de flujo tapón ideal....	49
2.4.2. Reactores de torre.....	52
2.4.3. Tanques en serie.....	59
2.4.4. Modelos de dispersión para reactores no --- ideales.....	64

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	Pág.
1	Características de crecimiento en un cultivo batch de microorganismos, reacción espontánea.
Fig 1(a)	Concentración de biomasa x como función del tiempo.
Fig 1(b)	Logaritmo de concentración o masa de x (biomasa) y s (sustrato) vs. tiempo, gráfica semilogarítmica (t escala lineal).
Fig 1(c)	Gráfica de x vs. tiempo cuando el crecimiento está bajo presión de inhibidor(es) o desprovisto de nutrientes.....
2	Crecimiento como función de la concentración de sustrato.
Fig 2(a)	$\mu = f(s)$
Fig 2(b)	Gráfica de Lineweaver-Burk.....
3	Duración de la fase lag dependiendo solamente del tamaño del inóculo (X_0) pero no de S_0 .
Fig 3(a)	$S_0 = \text{cte.}$, $X_0 = \text{variable}$
Fig 3(b)	$S_0 = \text{variable}$; $X_0 = \text{cte.}$
4	Notación generalmente utilizada en el modelo y análisis de reactores.....

- 5 La concentración de población en cultivo continuo se indetermina tanto como μ es constante.....
- 6 Curva D; $\mu_{\text{máx}}$; Y x/s; K_s
- 7 Datos experimentales de cultivo continuo.....
- 8 Decrecimiento de la concentración celular, conforme la tasa de dilución decrece.....
- 9 Grado específico de respiración de la bacteria -- Aerobacter aerogenes, en cultivo continuo dependiendo linealmente con la tasa de dilución.....
- 10 Datos experimentales en crecimiento continuo de -- A. cloacoc.....
- 10X Sistemas de cultivo de operación continua de ---- acuerdo a Herbert.....
- 11 Comparación entre cultivos batch y continuos.....
- 12 Cultivo continuo de levadura.....
- 13 Yx/s vs. D (Streptomyces aerofasciens).....

14	Cultivo continuo de microorganismos filamentosos...	
15	Factores de producción en cultivo continuo.....	
16	Modelo de un TRAC mezclado incompletamente con una zona muerta.....	
17	Análisis de la Fig. 16.....	
18	Diagrama para un TRAC con recirculación.....	
19	Oscilaciones de concentración de piruvato en cultivo continuo de <u>E. coli</u>	
20	Diagrama esquemático mostrando la medición experimental (curva F) a un indicador de entrada.....	
21	F y E (funciones) para (a) un TRAC ideal, (b) un TRAC con bypassing, y (c) un TRAC con zona muerta..	
22	Reactor de flujo tapón.....	
23	Fig. 23a. Diagrama esquemático de un fermentador tubular aereado.	
	Fig. 23b. DTR observados experimentalmente para el fermentador anterior.....	

24	Dos diseños de torres esparcidas..... Fig. 24 a. Flujo en paralelo gas-líquido y platos-perforados. Fig. 24b. Impulsores internos, contracorriente y un líquido bajante.....
25	Datos de fermentador de torre para crecimiento de levadura.....
26	Influencia del estacado sobre el sustrato, biomasa y RNA. Fig. 26a. Resultados batch. Fig. 26b. Resultados de otre fermentadora.....
27	Diagrama esquemático de diferentes diseños de tanques en serie. Fig. 27a. Tanques en serie. Fig. 27b. Tanques con recirculamiento. Fig. 27c. Tanques con flujo hacia atrás.....
28	DTR para TRAC en serie.....
29	Datos DTR que muestra el flujo característico de una torre de platos perforados en paralelo.....
30	Medición de DTR en una torre de platos, diferentes métodos y diferentes condiciones de operación.....

FIGURA

Pág.

31	Dos mediciones experimentales de DTR para el sistema de torre de la Fig 24.....	
32	Funciones F para dispersión y flujo laminar segregado.....	
33	Correlación para el número de Peclet axial Pe para flujo en empacadoras.....	

1. MEDIOS DE CULTIVO BATCH Y CONTINUOS

1.1. Introducción

La célula viva y sus enzimas representa una herramienta va liosa para la producción industrial de la formación integral de productos. Los métodos para la transformación de los reactan--tes en producto útil, puede variar extensamente, pero las prin--cipales aplicaciones dependen del hecho de que los potenciales--metabólicos de la célula permita muchas reacciones complejas y--muy limitado número de pasos. En la mayoría de los casos, la -transformación es mas o menos adecuada con el crecimiento. El--profundo conocimiento de los fundamentos de crecimiento, son --además necesarias en vista de la cinética, así como el balance--de masa.

El potencial biosintético del crecimiento celular es enor--me. Se observa en la mayoría de los casos un tiempo de duplica--ción de solo 15 minutos. La cuestión se origina si los nutrien--tes requeridos están presentes en concentración suficiente, pa--ra mantener el crecimiento y nivel del volumen. Las limitacio--nes de transferencia de masa (transporte de sustrato a la super--ficie de la célula) frecuentemente previenen una exhibición com--pleta de la capacidad metabólica. Solamente una alimentación -no restringida de fuente de carbono y energía además de los nu--trientes necesarios, factores de crecimiento y trazas de elemen--tos, permiten el mantenimiento de un crecimiento rápido. Es --una característica de la célula, que bajo condiciones de creci--

miento ilimitado, la cinética puede alcanzar un comportamiento exponencial de acuerdo a la función e:

$$x = x_0 e (\mu_{max}t) \quad (1)$$

donde:

x = concentración de biomasa

x₀ = concentración de biomasa al tiempo cero

t = tiempo

μ_{max} = grado máximo de crecimiento específico

En un experimento real, sin embargo, el comportamiento completamente exponencial es alcanzado solo durante una fase particular (marcada 2 en la Figura 1a). En ese caso, todos los nutrientes están presentes en gran exceso, permitiendo un posible crecimiento más rápido para las condiciones dadas. Con el incremento del tiempo, el número de células presentes, se incrementa a una rendencia en la que la concentración de nutrientes, no es muy excesiva, uno de ellos, generalmente la fuente de carbono se convierte en limitante, y el grado de crecimiento cae por abajo del máximo. La disponibilidad de ese factor limitante, maneja además la cinética del crecimiento. El incremento del número de células finalmente caerá a cero, cuando el factor limitante se haya extinguido. Así es que el grado de crecimiento está bajo estricto control de la disponibilidad de nutrientes.

Monod (1942), fué el primero en analizar esta situación en detalle. El desarrolló una ecuación matemática que describe -- el grado específico de crecimiento μ , como función de la concen

tración S del factor limitante:

$$= \mu_{\max} \frac{S}{K_S + S} \quad (2)$$

Allí, S representa la concentración de sustrato que está presente en una cantidad limitada. μ_{\max} es el máximo grado específico de crecimiento de la Ec. 1, K_S , representa una constante de saturación. El valor de K_S puede ser determinado en un experimento, donde μ es mantenida a $\mu_{\max}/2$. Allí, la concentración misma de sustrato S es igual a K_S . La determinación puede ser realizada graficando $1/\mu$, contra $1/S$, (Figura 2).

Además, el problema técnico en el estudio de crecimiento, consiste de la identificación de los nutrientes necesarios y las condiciones óptimas de crecimiento. Los parámetros tanto para los procesos intra y extra celulares puede ser evaluados. La medida y control de los parámetros físicos, bioquímicos y biológicos, permiten eficientar los métodos de producción. Los métodos seguros propuestos para medición no siempre están a la mano, particularmente para los parámetros biológicos y bioquímicos. Debe mencionarse que los procesos propuestos para control es un prerequisite para la economía del proceso industrial de producción. Se hace también aparente que la preparación de células de un estado regulado definido, es de sumo interés para investigaciones básicas en la bioquímica y biología molecular.

1.2. Consideraciones Básicas, Cultivos Batch

El crecimiento es considerado normalmente como un incremento

to del material celular expresado en términos de masa o número celular. El crecimiento es el resultado de un número de pasos biosintéticos catalizados enzimáticamente. La cinética del -- proceso son además un conjunto integrado de la cinética de la actividad enzimática. La cuestión, sin embargo, queda allí, - el grado de crecimiento observado es gobernado por una (o algu nas) enzimas o por una formación completa de reacciones. Mu-- chas ideas acerca del curso del tiempo de crecimiento, obteni das de la enzimología clásica, pero las predicciones acerca -- del efecto integrado de cientos o miles de enzimas son difícil mente posibles.

Como ha sido mencionado en la introducción, la ecuación - de Monod, nos dice que el grado específico de crecimiento (gra do constante) no es siempre constante, pero depende grandemen te de la disponibilidad del sustrato.

Debido al hecho de que la cinética misma de las enzimas in dividuales en el sistema multienzimático del crecimiento celu lar no pueden ser elaborados, la ecuación de Monod describe so lamente el crecimiento en general de un desarrollo de la pobla ción celular. Además, la masa celular es considerada como uni forme y finalmente, el crecimiento de la población es limitada principalmente por el componente limitante.

El cultivo Batch es un proceso donde los reactantes (nu-- trientes, células y gases) son llevados juntos para inducir -- una reacción espontánea. Representan un sistema cerrado (Excep to por el posible flujo de gas). Después de una fase lag ini-

cial y una fase de aceleración transitoria, es observada una cinética de crecimiento exponencial debido al exceso de nutrientes presentes. En etapas posteriores, el grado de crecimiento disminuirá a cero y eventualmente caerá por debajo de cero ---- (cuando la masa celular decrecerá de nuevo). Es evidente de -- las Figs. 1a y 1b, que el grado de crecimiento, (y más específicamente, el grado específico de crecimiento), en la que una --- reacción espontánea sufre cambios drásticos. Siempre bajo estricto control de los parámetros de la reacción, reproducibles de tal experimento, en el caso de sistemas más complejos, está limitado y consecuentemente el significado de tales datos Batch puede hacerse mucho muy dudoso.

El crecimiento ilimitado puede ser afectado solamente bajo la provisión de optimización de todos los parámetros de crecimiento. Esto es posible en realidad para solo un corto tiempo de la reacción a concentraciones bajas de x (de células producidas) y en relativamente volúmenes de reacción grandes. Para -- crecimiento ilimitado, la ecuación diferencial

$$\frac{dx}{dt} = \mu_{\max} x \quad (3)$$

donde μ_{\max} , es el grado específico máximo de crecimiento (grado constante) a condiciones dadas. La versión integrada de esta ecuación ha sido ya presentada en la Ec. (1).

Ha sido mostrado por Monod que el grado específico máximo de crecimiento μ_{\max} es un valor constante para un microorganismo dado, y a condiciones específicas del medio, para solo crecimiento ilimitado. Bajo todas las otras circunstancias es reem-

plazada por un grado μ , que actualmente es una variable dependiente de la disponibilidad de sustrato, S.

Debe también recordarse que las condiciones para crecimiento exponencial ((Ec.(1)), son las siguientes:

- * Exceso de todos los nutrientes
- * Exclusión de limitaciones por un mezclado incompleto o -- precipitación de trazas de elementos insolubles
- * Capacidad de todas las células para proliferar
- * Ausencia de inhibidores.

El modelo matemático del proceso, es posible solamente para la fase de crecimiento exponencial (tan prolongada como haya exceso de nutrientes, Ec. (1)), y la fase de desaceleración. El resto de los procesos pueden ser descritos a lo sumo solo cuantitativamente como sigue:

- * Fase lag (1 en Figs. 1a y 1b)

Si hay cualquier crecimiento, es cancelado por la muerte - (grado de muerte = grado de crecimiento), no hay incremento neto microbiano, biomasa y número de células son constantes. El curso de la reacción a nivel molecular no es bien comprendido, pero se sabe que la síntesis de RNA es considerable. La duración de la fase lag es difícil de predecir. Depende no solamente del número de células inoculadas, sino también de sus características metabólicas, normalmente designadas como su "edad" o "estado fisiológico". Una prolongación en la fase lag, indica presencia de sustancias tóxicas, sustratos recios, pobre inocu-

lación o un precultivo no apto (muerte o células inactivas). -- Consecuentemente, inóculo preparado de la fase exponencial, provee el precultivo más apto. Matemáticamente la duración de la fase lag, depende solamente del tamaño del inóculo (x_0), pero no de S_0 , como se muestra en la Fig. 3.

* Fase de aceleración transitoria (2 en Fig. 1b)

Estè es un intervalo generalmente de corta duración, localizado entre las fases de cero y exponencial, del crecimiento máximo. No es matemático ni biológicamente bien descrita. Los grados de células hijas, tienden a alcanzar 0.5 de la población total.

* Fase de crecimiento exponencial (2 en Fig. 1a, 3 en Fig. 1b).

Como ha sido descrito, el comportamiento de crecimiento exponencial ocurre cuando las células son capaces de dividirse, los nutrientes están en exceso y no hay inhibidores. En ese caso, el grado de crecimiento específico esta a su máximo.

* Fase de desaceleración (5 en Fig. 1a, 4 en Fig. 1b).

Si estas condiciones no son aplicables por mucho tiempo, la constante de la Ec. (3) se hará variable μ_{max} se reemplazará por μ y la ecuación no puede ser integrada. La población celular sigue incrementandose (grado de crecimiento mayor que el -- grado de muerte), pero el grado específico para cualquier tiempo particular tiende a hacerse más pequeño y más pequeño (menor que μ_{max}), el grado de crecimiento está decreciendo. Esto, por supuesto es debido al decrecimiento en la disponibilidad de sus

trato. La producción de nuevas células hijas decrece y eventualmente se aproxima a cero. Las células dependen de su edad individual, sufren de su particular regulación metabólica, ("inactivación"). Los efectos segregacionales están ocurriendo en la población (bioquímica y morfológicamente).

* Fase estacionaria (4 en Fig. 1a, 5 en Fig. 1b)

Con condiciones más restringidas (después de que la mayoría de los nutrientes han sido utilizados) todo el crecimiento no puede seguir y x se hace constante con el tiempo, correspondiente a cero el crecimiento neto (grado de crecimiento igual a grado de muerte). El tiempo es difícil de predecir. Los sustratos originales son agotados, pero los productos de la lisis pueden permitir alguna proliferación. La fracción proteica sufre una fuerte producción.

* Fase de decrecimiento y muerte (6 y 7 en Fig. 1b)

El grado de crecimiento es más pequeño o mucho más pequeño que el grado de muerte debido a la importancia de la lisis. Ocurren productos de autólisis. El tiempo es difícil de predecir. El grado específico de crecimiento es negativo y eventualmente, después de que todas las células han muerto, se hace cero.

La gráfica de x contra t del inicio a la fase estacionaria se hace de una forma sigmoide como se muestra en la Fig. 1a para una curva de crecimiento típico. Exhibe la fase lag 1, la fase exponencial 2 (durante un período de tiempo relativamente corto), la sección más o menos lineal, (donde es variable y se hace más pequeña, fase de desaceleración 5), y la parte horizon

tal hasta el final, y el cultivo Batch hace la forma sigmoide - de todo el comportamiento de crecimiento.

La gráfica de x es escala logarítmica (Fig. 1b produce una línea más o menos recta entre las fases lag y estacionaria. Durante este período de crecimiento sigue acercándose a μ_{max} , la variación de μ se hace menor. Las gráficas semilogarítmicas de este tipo, por medio de sus lineales o casi lineales secciones centrales, provee un método simplificado de evaluación gráfica de μ_{max} .

Puede producirse confusión, si un pobre crecimiento se observa en presencia de inhibidores o a falta de componentes esenciales en el medio. El tipo de modelo de crecimiento presentado en la Fig. 1c (ocasionalmente también llamado "crecimiento lineal"), no es realmente comparable con el comportamiento sigmoide de crecimiento se produce valores variables para la μ también. Sin embargo, esos valores son bajados drásticamente y -- sus variaciones se ven muy inespecíficas comparadas con cual--- quier "fase de crecimiento" típica. Un crecimiento exponencial característico para tales sistemas es suprimido completamente.

Tiene que ser mencionado que x permanece como un símbolo - general para la cantidad de material celular, numérica (número de células) o gravimétricamente (secado, peso húmedo, etc). De modo que se hace la diferenciación entre tiempo de duplicación t_d relacionado al período de tiempo necesario para la duplicación del peso y tiempo de generación t_g relacionado al período de tiempo necesario para la duplicación de número de células.

De la Ec. 1, el tiempo de duplicación es obtenida en el arreglo:

$$x = 2x_0$$

$$t_d = \frac{\ln 2}{\mu_{\max}} = \frac{0.693}{\mu_{\max}} \quad (4)$$

El crecimiento balanceado es obtenido si todos los componentes de la proliferación celular son igualmente reproducidos durante el ciclo de la célula. Bajo tales condiciones, el incremento en el número de células es estrictamente paralelo al incremento de la masa celular, el tiempo de generación t_g , es igual al tiempo de duplicación t_d , mientras que cada célula de la población es capaz de dividirse.

Valores típicos de crecimiento:

	Grados específicos máx. de crecimiento max.	Tiempo de generación g
	(h ⁻¹)	(h)
Levaduras	0.34 - 0.6	2 - 1.15
Bacterias	0.69 - 3.0	1 - 1.15
Mohos	0.10 - 0.34	6.9 - 2

1.3. Cultivo Continuo

Aquí el término continuo significa que los nutrientes y posiblemente organismos son alimentados al reactor continuamente, y que una salida o efluente, esta siendo retirada continuamente del sistema. En contraste, en un reactor Batch, el contenido no es removido hasta que un cierto tiempo de reacción ha transcurrido, después del cual el contenido es removido. De tal ma-

nera, termodinámicamente, un reactor Batch es un sistema cerrado con respecto al intercambio de masa con su medio ambiente, mientras un reactor continuo es un sistema abierto con intercambio de masa a través de sus límites.

Actualmente la distinción entre operación y Batch y continua no es clara en muchos reactores biológicos. En una fermentación Batch aerada, por ejemplo los gases son esparcidos continuamente en el recipiente y los gases exhaustos son removidos continuamente. Por otra parte, debido a la transferencia de masa entre las fases gas y líquido, esto significa adición continua y remoción de algunos componentes de la fase líquida. También, pequeñas adiciones de nutrientes o precursores, pueden ser hechas durante el curso del bache. A la inversa, algunos reactores continuos emplean selectivamente membranas permeables en la línea de salida, de modo que son reprimidas moléculas y células en el recipiente, mientras que el contenido remanente es removido en una corriente de efluente. Debido a que la división entre reactores biológicos Batch y continuos no están bien establecidos, es de vital importancia que el Ingeniero Bioquímico vaya más allá del diseño de rutina de fórmulas para un entendimiento del análisis del reactor.

En los modernos procesos químicos, el procesamiento continuo se ha hecho casi la regla para grandes volúmenes de producto. Se hace sorprendente que casi todas las fermentaciones se siguen conduciendo de manera Batch. Una razón es la tradición, los procedimientos razonables de diseño de los sistemas-

microbianos no aparecieron hasta los años cincuenta.

Hay también problemas únicos asociados con la operación -- continua de procesos biológicos. Mientras primeramente, las -- fermentaciones anaeróbicas fueron inherentemente resistentes a la contaminación por especies indeseadas, muchas fermentaciones modernas semi batch requieren alimentación esterilizada de nutrientes y gases para operar satisfactoriamente. De tal manera que, la operación de fermentación continua también implica esterilización continua en cada caso.

El crecimiento de los microorganismos durante una fermentación discontinua se sujeta a la curva de crecimiento descrita anteriormente. La fase latente o período de adaptación al ambiente da paso a la fase de crecimiento logarítmico en que el organismo se divide exponencialmente. Esta a su vez termina en decrementos progresivos de la velocidad de crecimiento, debidos a la alimentación de uno o más de los nutrientes esenciales hasta que se alcanza la fase estacionaria en que la cantidad de -- protoplasma presente en el cultivo permanece constante.

Evidentemente el tiempo que se invierte en las fases latentes y estacionarias es tiempo perdido por lo que respecta a la producción de células microbianas. Por este motivo la producción industrial de levadura, así como la producción de cerveza, se están transformando gradualmente para adaptar los métodos -- más modernos de la fermentación continua.

El organismo se cultiva en el tanque de cultivo bajo las -- condiciones ambientales deseadas, mientras se le proporciona me

dio de cultivo nuevo de forma contínua y a una velocidad cons--
tante. Un vertedero situado a un nivel constante permite que -
el líquido fermentado rebase el tanque de cultivo y pase a un -
tanque de producto a la misma velocidad que se suministra el me
dio de cultivo.

1.3.1. El tanque reactor contínua ideal de flujo agitado.

En la Fig. 4a son mostrados dos  diagramas de este proceso--
y en la Fig. 4b, que es un diagrama esquemático de un tanque --
reactor agitado contínua completamente mezclado (TRACM). Tales
configuraciones para cultivos de microorganismos son llamadas -
frecuentemente quimiostatos. Como la Fig. lo sugiere, el mez--
clado es proveido por medio de un impulsor. Asumimos que este--
mezclado es tan vigoroso que cada fase del contenido del reci---
piente es de composición uniforme, las concentraciones en cual-
quier fase no varian en composición dentro del reactor. El es-
quema indica un implicación importante de esta suposición de --
mezclado completo: El líquido efluente tiene la misma composi-
ción que el contenido del reactor.

Debido al mezclado completo, la contracción de  x geno di-
suelto, es el mismo a través de la masa de la fase líquida. Es
de crucial importancia considerando los TRACM aereados, para --
significar que podemos desacoplar el diseño del agitador de la-
consideración de los procesos de reacción. Mientras el sistema
de aereación mantenga el oxígeno disuelto en el TRACM por enci-
ma de la concentración crítica podemos ver el análisis de los -
aspectos cinéticos microbianos del sistema esencialmente como -

problema separado. La lógica similar es usualmente aplicada en los problemas de transferencia de calor los cuales pueden acompañar el crecimiento microbiano. Mientras el recipiente este bien agitado tiene adecuada capacidad de remoción de calor, y está equipado con un equipo satisfactorio de control de temperatura, podemos asumir que es isotérmico a la temperatura deseada y procedida con investigación de los procesos de reacción microbiana.

1.3.1.1. Quimiostato de Monod.

En nuestro intento inicial para el modelo y entendimiento de cultivos contínuos de microorganismos, usaremos modelos no estructurados, solamente números de células, masa, o concentraciones serán empleadas para caracterizar la biofase. En el estado estable, donde todas las concentraciones en el recipiente son independientes del tiempo, podemos aplicar el siguiente balance de masa para cualquier componente del sistema:

$$\begin{array}{l} \text{grado de adición} - \text{grado de remoción} + \text{grado de producción} = 0 \\ \text{al sistema} \qquad \qquad \text{del sistema} \qquad \qquad \text{en el sistema} \qquad \qquad (5) \end{array}$$

variables:

x = concentración de células viables en el tanque y en la corriente del efluente

x_0 = concentración de células viables en la corriente de alimentación

F = grado de flujo volumétrico de alimentación y corriente del efluente

V = volumen

r_x = grado de formación de células, células por unidad de tiempo por unidad de volumen

tenemos:

$$F(x_0 - x) + V r_x = 0$$

Si despreciamos la muerte celular y denotamos a μ el grado específico de crecimiento r_x/x , seguido de la ecuación (6) que

$$D x_0 = (D - \mu) x \quad (7)$$

donde:

$$D = \frac{F}{V} \quad (8)$$

El parámetro D , llamado tasa de dilución, es igual al número del volumen que pasa a través del reactor por unidad de tiempo. Es el recíproco del tiempo medido de resistencia.

Frecuentemente el líquido de la corriente de alimentación al cultivo continuo consiste solamente de nutrientes estéril, así que $x_0=0$. En este caso, la Ec. (7) revela que puede ser mantenida una población celular diferente de cero, solamente cuando:

$$D = \mu \quad (9)$$

cuando el cultivo se ha ajustado a que su grado de crecimiento específico es igual a la tasa de dilución. Cuando se satisface la Ec. (9), aparece que la Ec. (7) no determina a x , cuando la alimentación es estéril. Experimentos con cultivos continuos, han confirmado la naturaleza indeterminada del nivel de población. Después de operación continua estable fue alcanzado el punto 6-h (Fig. 5), fueron impuestas dos interrupciones. En cada caso, una porción del reactor, consistente de células-

y medio fue removido y reemplazado por medio solo. Seguido de cada interrupción, el sistema alcanzó un nuevo estado estable de diferente tamaño.

Tal comportamiento puede ser esperado solamente cuando el cultivo está en un estado de crecimiento exponencial con el grado de crecimiento específico independiente de x y de S . La naturaleza indeterminada del sistema desaparece si un nutriente particular es limitante de crecimiento. Podemos analizar esta situación escribiendo un balance de masa sobre el sustrato limitante e incluyendo la dependencia de μ sobre S . En el balance de sustrato, introducimos el factor de producción Y ,

$$Y = \frac{\text{masa de células formadas}}{\text{masa de sustrato consumido}} \quad (10)$$

Para relacionar μ a S , es frecuentemente utilizada la ecuación de Monod:

$$\mu = \frac{\mu_{\max} S}{S + K_S} \quad (11)$$

Consecuentemente, la Ec. (7) se hace

$$\left(\frac{\mu_{\max} S}{S + K_S} - D \right) x + D x_0 = 0 \quad (12)$$

y el balance de masa sobre el sustrato en estado estable es;

$$D(S_0 - S) - \frac{1}{Y} r_x = 0$$

$$D(S_0 - S) - \frac{\mu_{\max} S x}{Y(S + K_S)} = 0$$

Las ecuaciones 12 y 13 son seguidas llamadas el modelo quimiostato de Monod. Para el caso común de alimentación estéril ($x_0=0$), esa ecuación puede ser resuelta rápidamente para x y S para producir

$$x_{\text{alimentación estéril}} = Y \left(S_0 - \frac{DKS}{\mu_{\max} - D} \right) \quad (14)$$

$$y_{\text{alimentación estéril}} = \frac{DKS}{\mu_{\max} - D} \quad (15)$$

Las Ecs. (14) y (15) contienen la dependencia explícita de estado estable de x y S del grado de flujo ($D=F/V$). Para flujo muy lento a un volumen dado, $D \rightarrow 0$; de esta manera S tiende a cero. En virtud de que todo el sustrato de alimentación es consumido por las células, la concentración resultante célula-masa del efluente es $x = S_0 Y$.

Como D se incrementa continuamente, S se incrementa primero linealmente con D y entonces seguirá más rápidamente como D tiende a μ_{\max} . La concentración de masa celular x declina con el mismo comportamiento funcional, primero lineal en D , luego disminuye más rápidamente como D tiende a μ_{\max} , donde, si $x=0$ en la Ec. (14).

$$D_{\max} = \frac{\mu_{\max} S_0}{K_S + S_0} \quad (16)$$

El carácter de esas soluciones de sustrato y concentración de masa celular, es mostrada en la Fig. 6, para los siguientes valores de parámetros,

$$\mu_{\max} = 1.0 \text{ h}^{-1} \quad Y = 0.5 \quad K_S = 0.2 \text{ g/l} \quad S_0 = 10 \text{ g/l}$$

Note que cerca del washout, el reactor es muy sensible a las variaciones de D ; un pequeño cambio en D da un cambio relativamente grande en x y/o S .

Esta sensibilidad debe tomarse en cuenta si la producción-

de masa celular es el objetivo del cultivo continuo. El grado de producción de masa celular por unidad de volumen del reactor es Dx . Esta cantidad está ilustrada en la Fig. 6, y hay un punto máximo.

Podemos calcular la máxima productividad celular resolviendo:

$$\frac{d(Dx)}{dD} = 0 \quad (17)$$

donde la Ec.(14) es usada para escribir x como una función de D . La solución de la ecuación da:

$$D_{\max} \text{ productividad} = \mu_{\max} \left(1 - \frac{KS}{KS+S_0} \right) \quad (18)$$

Si S_0 es mucho mayor que KS , como sucede seguido, el valor de D_{\max} productividad se aproxima a μ_{\max} , y consecuentemente cerca no al washout. Esta situación evidente en la Fig. 6. La inclusión de los aspectos prácticos de la sensibilidad en la optimización de problemas como este, no deben ser olvidados.

Para el análisis de producción de productos finales de un fermentador continuo, introducimos otro coeficiente de producción Y_p , definido por:

$$Y_p = \frac{\text{masa de producto formado}}{\text{incremento en masa celular}} \quad (19)$$

De nuestras primeras clasificaciones de fermentaciones batch, sabemos que Y_p es constante para una fermentación tipo I de Gaden, pero variará para muchos otros tipos. El uso del coeficiente de producción nos permite escribir un balance de producto de estado estable en la forma:

$$D (p_0 - p) + Y_{p\mu}x = 0 \quad (20)$$

así que

$$p = p_0 + \frac{Y_{p\mu}x}{D} \quad (21)$$

Combinando con primeras ecuaciones relacionando μ y x , para los parámetros de proceso, la Ec.(20) permite el cálculo de la concentración de producto en el efluente. El grado de productividad está entonces dado por pD , el cual está maximizado para la constante Y cuando D tiene el valor especificado en la Ec. (17).

Un ejemplo experimental de comportamiento de cultivo continuo, está mostrado en la Fig. 7. En el cultivo de la bacteria Aerobacter aerogenes, el acuerdo entre el experimento y el modelo simple delineado es cualitativamente correcto. Sin embargo, la producción de masa celular y la concentración de sustrato observados permanecerán aproximadamente constantes sobre un amplio rango de condiciones sugeridas por la Fig. 6. Otros datos revelan rompimiento en el modelo de arriba a muy bajas y muy altas tasas de dilución.

Los datos presentados en la Fig. 8 para el microorganismo muestra una marcada declinación en la concentración celular conforme la tasa de dilución decrece. Este comportamiento observado, que es contrario al modelo quimiostato de Monod, puede ser explicada incluyendo la posibilidad de metabolismo endógeno. Por metabolismo endógeno significada que hay reacciones en las células que consumen sustancia celular. De esta manera, podemos escribir:

$$r_x = \frac{\mu_{\max} S_x}{S+K_S} - k_e x \quad (22)$$

para considerar este efecto. Note que el término adimensional en la Ec.(22) puede también ser interpretado como grado de muerte celular.

Tal modificación del modelo de Monod es también consistente con otros datos disponibles. Por ejemplo, si el grado de respiración de un cultivo anaeróbico es proporcional al grado de utilización de sustrato:

$$r_{\text{resp}} = \xi \frac{\mu_{\max} S_x}{S+K_S} \quad (23)$$

entonces de las Ecs. (6), (22) y (23), se sigue que el grado específico de respiración es:

$$\frac{r_{\text{resp}}}{x} = \xi(D+k_e) \quad (24)$$

La Fig. 9, exhibe datos experimentales los cuales concuerdan con la ecuación (24). Variaciones observadas en el coeficiente de producción Y con D , también mantienen un grado de crecimiento de la forma dada en la Ec.(22). Si el grado de desaparición de sustrato es:

$$-r_s = \frac{1}{Y'} \frac{k_s S_x}{S+K_S} \quad (25)$$

donde Y' es el coeficiente verdadero de producción, usando las Ecs. (22) y (25) y la definición de Y da:

$$Y = \frac{DY'}{D+k_e} \quad (26)$$

Tal dependencia de Y sobre D ha sido verificada experimentalmente para algunos microorganismos.

A elevadas tasas de dilución, el comportamiento del cultivo continuo puede desviarse significativamente del modelo quimiostato de Monod, como lo muestra la Fig. 10. No solo es la concentración celular predicha en error cerca del washout, pero la población puede ser mantenida a grados de dilución sustancialmente más altos que los indicados en teoría. Además, el coeficiente de producción decrece conforme D se aproxima al valor máximo crítico. Entre las explicaciones probables para esas dificultades es la relativamente alta concentración de sustrato que prevalece a grandes tasas de dilución. Bajo esas circunstancias, puede no limitar el crecimiento, y los miembros de población celular pueden cambiar sus patrones metabólicos en reconocimiento en su medio ambiente.

El principio de la sola etapa quimiostato, puede ser modificado por el número y tamaño de las etapas de retroalimentación de células como se muestra en la Fig. 10x.

Los sistemas más complicados de la Fig. 10x no tienen una amplia aplicación. La ausencia de datos básicos y altos costos de investigación y operación han negado cualquier ventaja sobre los clásicos sistemas batch. Esto es particularmente cierto para el sistema multietapas de la Fig. 10xa. El quimiostato de una etapa han encontrado una aplicación incrementada en años recientes.

1.3.2. Comparación entre cultivos batch y continuos.

La gráfica de la Fig. 11 ilustra esquemáticamente un ciclo de operación para cultivo batch. Por simplicidad, la curva es-

tá dividida en cuatro períodos logarítmicos de crecimiento. -- Esos períodos son designados como t_m , t_o , t_1 y t_2 respectivamente (ver Fig. 11). El período total de tiempo, t_a requerido para un ciclo de cultivo batch es:

$$\begin{aligned} t_a &= t_m + t_o + t_1 + t_2 \\ &= t_m + t_L \\ &= \frac{1}{\mu_{\max}} \ln \frac{x_m}{x_i} + t_L \end{aligned} \quad (27)$$

donde:

$$\begin{aligned} t_L &= t_o + t_1 + t_2 \\ x_m &= \text{máx. concentración celular} \\ x_i &= \text{concentración inicial celular} \\ \mu_{\max} &= \text{máx valor del grado específico de crecimiento.} \end{aligned}$$

Designamos la concentración de sustrato de medio fresco como S_o e introduciendo la producción, $Y_{x/s} S_o$.

$$x_m = x_i = Y_{x/s} S_o \quad (28)$$

Consecuentemente, el grado de producción de células en batch, r_{batch} , será:

$$r_{\text{batch}} = \frac{Y_{x/s} S_o}{\frac{1}{\mu_{\max}} \ln \frac{x_m}{x_i} + t_L} \quad (29)$$

En operación continua, por otro lado el grado de producción r_{continua} está dado por:

$$r_{\text{cont}} = D x \text{ ó } (r_{\text{cont}})_{\max} = D \mu_{\max} \quad (30)$$

$(r_{\text{cont}})_{\max}$ está dada por:

$$\begin{aligned}
 (r \text{ cont}) \text{ máx} &= Dm_{xm} \\
 &= \mu_{\text{máx}} \left(1 - \frac{K_s}{K_s + S_0}\right) Y_{x/s} \frac{S_0 + K_s - K_s(S_0 + K_s)}{S_0} \\
 &= Y_{x/s} \mu_{\text{máx}} S_0 \left(\frac{K_s + S_0}{S_0} - \frac{K_s}{S_0}\right)^2 \quad (31)
 \end{aligned}$$

Asumiendo que $K_s \ll S_0$, la Ec. (31) se reduce a:

$$(r \text{ cont}) \text{ máx} = Y_{x/S} \mu_{\text{máx}} S_0 \quad (32)$$

Definiendo un término G , como mostrado abajo, es obtenida la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
 G &= \frac{(r \text{ cont}) \text{ máx}}{r \text{ batch}} \\
 &= \frac{Y_{x/S} \mu_{\text{máx}} S_0}{r_{x/S} S_0} \\
 &= \frac{1}{\mu_{\text{máx}}} \ln \frac{x_m}{x_i} + t_L \\
 &= \ln \frac{x_m}{x_i} + t_L \text{ máx} \quad (33)
 \end{aligned}$$

La Ec. (33) está mostrada gráficamente en la Fig. 11, los parámetros son el tamaño de la fracción del inóculo, x_i/x_m , y el tiempo de duplicación, t_d . Ejemplificaremos el uso de esta figura; suponiendo que un MO específico, que tiene un tiempo de duplicación de $t_d = 0.5 \text{ hr}$; cultivado en batch, con el valor de $t_L = 10 \text{ hr}$ y fracción de inóculo de, $x_i/x_m = 0.05$. Si este cultivo batch, es realizado continuamente, ¿cuál será el valor de la ganancia, G , obtenida?

Dibujando una línea paralela a la abscisa en la parte más-baja de la Fig. 11 de $t_L = 10$ y de la intersección entre la línea y el parámetro para $t_d = 0.5 \text{ hr}$, dibujando otra línea paralela a la ordenada en la mitad más baja de la Fig. 11. La intersec---

ción entre la línea vertical y otros parámetro para $x_i/x_m=0.05$ da el valor de $G=17$ en este ejemplo.

Está claro que el valor de G está afectado marcadamente por el valor de t_d y t_L , pero es menos sensible al valor de x_i/x_m . Es también evidente que el cultivo continuo es más ventajoso con crecimiento rápido de células; aunque la Fig. 11 ilustra este hecho para la producción de células, la ventaja también se aplica a la formación de producto, P , en una fermentación asociada al crecimiento.

Debe ser recordado que la Ec. (33) o la Fig. 11 está derivada para un organismo específico, independiente de si es un cultivo batch o continuo. Esta suposición no es necesariamente cierta. Sin embargo, este hecho no invalida el uso de la Fig. 11 como una base de comparación entre cultivos batch y continuos.

1.3.3. Problemas prácticos con operación continua.

Hay ciertos problemas prácticos asociados, inherentemente con la operación continua. Esos frecuentemente restan utilidad a los cultivos continuos.

a) Pérdida de homogeneidad.

La causa de pobres producciones a bajas fases de dilución, como se muestran en las Figs. 12 y 13 pueden ser acentuadas por una pérdida de la homogeneidad en el reactor.

El problema de aseguramiento de la homogeneidad de nutrientes a través de un reactor se hace más serio a bajas ta--

sas de dilución donde la concentración de sustrato limitante es baja, especialmente en el caso de medios viscosos y para equipo a gran escala. Para minimizar el problema, se hacen significantes, buen mezclado del caldo, con agitación mecánica o con alta aereación, los proyectos de investigación en el mezclado de fluidos muy viscosos o no newtonianos son escasos, pero son necesarios si este problema está sin entendimiento y solucionarlo en cultivo continuo a gran escala.

Son necesarias técnicas apropiadas y confiables para medir la concentración de oxígeno disuelto en el caldo de fermentación y para cambios posteriores en la viscosidad con el tiempo. Esto podría permitir variar la aereación para controlar el oxígeno disuelto a una concentración seleccionada. Esas medidas podrán mantener condiciones de homogeneidad durante operación continua.

b) Mantenimiento de esterilidad.

Un segundo problema es el mantenimiento del cultivo continuo bajo condiciones asépticas por largos períodos de tiempo. El mantenimiento de tales condiciones en la operación de esterilización de medio y aire. De aquí que, en un cultivo continuo, esos sistemas deben ser diseñados y operados con extremo cuidado.

Sin embargo, siempre con el diseño más apropiado de fibras del filtro de aire, existe oportunidad de contaminación microbiana pasando eventualmente a través del filtro en el medio. También en el medio de esterilización, si las operaciones son

ejecutadas con sumo cuidado, la probabilidad de cargas de MO in deseables en el caldo, no puede ser reducida absolutamente a --
cero.

Para hacer frente a tales eventualidades, en una fermenta-
ción continua de ácido glutámico, se recomendó el uso de mez-
clas de drogas, el cual suprimió el crecimiento de MO indesea-
bles sin obstaculizar las actividades de producción del ac. glu-
támico.

Este tipo de procedimientos es un excelente ejemplo de una
alternativa, y quizá más práctica solución al problema de reduc-
ción de contaminación en cultivos continuos.

c) Estabilidad.

Hay dos tipos de estabilidad involucrados; uno relacionado
con la tendencia microbiana, el otro con operaciones mecánicas,
como fue apreciado de las Fig. 12, la operación a tasas de di-
lución cercana al "wash out" no es recomendada debido a la ines-
tabilidad experimentada en operación práctica. La inestabili-
dad inherente del dispositivo de alimentación y la sensibilidad
de la masa celular x , y la de la concentración de sustrato, S ,
cerca al "wash out" para escaso cambio en la tasa de dilución,
 D . Aunque la constancia del dispositivo de alimentación es de
primer orden en el caso de experimentos de laboratorio a peque-
ña escala, el problema no será tan serio para reactores grandes.

En cultivos continuos prolongados los MO están sujetos inevi-
tablemente a mutaciones. Cuando la forma mutante tiene una ven-
taja selectiva sobre la tendencia deseada, el mutante dominará-

el cultivo. El conocimiento de las maneras de suprimir las mutaciones indeseables o bien de mantener la tendencia deseada - en el cultivo continuo, es primordial.

2. ANALISIS DE UN REACTOR BIOLOGICO

2.1. Mezclado Incompleto, Películas, y Efectos de Recirculación

El crecimiento de organismos filamentosos en cultivos continuos puede ser más o menos difícil que el crecimiento continuo de bacterias no filamentosos debido a las dificultades en manipulación y transporte de micelio. Algunos de los limitados datos experimentales son revelados en la Fig. 14. En este trabajo con Streptomyces aerofasciens, muchos contenidos generales del modelo de Monod son aparentes; sin embargo, las desviaciones de la descripción de Monod son mayores a bajos y elevados valores de la tasa de dilución.

Como este y otros MO filamentosos pueden formar preferentemente solución viscosas, puede ser progresivamente más difícil para mantener mezclado uniforme a bajas tasas de dilución. Bajo tales condiciones, en donde circulan lentamente secciones del reactor, puede exhibir altas concentraciones de masa celular y soluciones muy viscosas, el mezclado uniforme (TRAMC) se hace claramente inválido. Tales desuniformidades pueden disminuir la producción celular a bajas tasas de dilución (Fig. 15) - permitiendo que parte del volumen del tanque, cesar circulación. De tal manera, resulta un volumen de trabajo menor con un crecimiento en el tiempo medio de residencia, con concentración disminuida de masa celular en el efluente. La presencia de crecimiento celular en regiones relativamente inaccesible del tan-

que, incrementará el grado de flujo permisible previo al washout; esas células sobrevivirán en vista de que no son diluidas tan rápido como la mayoría del tanque, y esas secciones pobremente mezcladas actuarán como bajos volúmenes de alimentación de corrientes no estériles entrando al reactor.

La Fig. 16 muestra esquemáticamente un modelo sencillo de un recipiente mezclado imperfectamente. Aquí, el contenido del reactor ha sido dividido en dos regiones completamente mezcladas más pequeñas. Las corrientes de alimentación y efluente pasan a través de la región 1, cuyo volumen es una fracción α del volumen total del reactor. La región 1 intercambia material con la región estancada 2 al grado de flujo volumétrico F' . Si asumimos los cinéticos de crecimiento de Monod con factor de crecimiento constante, el siguiente balance de material describe las condiciones de estado estable en el sistema.

$$x_1 = Y (S_0 - S_1) \quad \text{región 1 sustrato} \quad (34a)$$

$$x_2 - \alpha x_1 = Y (S_1 - S_2) \quad \text{región 2 sustrato} \quad (34b)$$

$$x_2 + \alpha \mu_{\max} \frac{S_1}{K_S + S_1} x_1 = (1 + YD) x_1 \quad \text{región 1 células} \quad (34c)$$

$$x_1 + (1 - \alpha) Y \mu_{\max} \frac{S_2}{K_S + S_2} x_2 = x_2 \quad \text{región 2 células} \quad (34c)$$

donde:

$$Y = \frac{V}{F\tau} \quad D = \frac{F}{V} = \text{tasa de dilución nominal} \quad (35)$$

La tasa de dilución del washout para este modelo es obtenido estableciendo $S_0 = S_1 = S_2$ en las Ecs. (34) para obtener:

$$D_{\text{washout}} = \frac{\mu_{\text{máx}} S_0}{K_S + S_0} \left[1 + \frac{(1-\alpha)^2 \mu_{\text{máx}} S_0}{K_S + S_0 - (1-\alpha) Y \mu_{\text{máx}} S_0} \right] \quad (36)$$

En vista de que la primera expresión en el lado derecho es idéntica a la tasa de dilución a washout para sistema mezclado-perfectamente (Ec. 36), el efecto de mezclado incompleto incrementa el valor de D_{washout} . Si el miembro del lado derecho de la Ec. (36) resultará negativo, indica que el washout es imposible (¿Qué significa físicamente).

La Fig. 19 muestra la concentración celular del efluente x_1 y la productividad de biomasa $x_1 D$ como funciones de la tasa de dilución para $Y=0.5$ y una variedad de fracciones de volumen α . En esta figura, la cual fue calculada usando los valores de K_S y S_0 de la Fig. 10, el cambio en la curva x -VS- D cuando α cambia de 1 (mezclado perfecto) a 0.9 ó 0.85 (pequeña zona estancada) es muy similar a la diferencia entre el quimiostato teórico y datos experimentales dados en la Fig. 10. Además, el valor $\alpha=0.9$ corresponde duramente a la fracción de volumen del recipiente arriba del impulsor en el reactor experimental usado para obtenerla Fig. 10.

Este tipo de modelo, comunmente llamado un modelo combinado, consiste de reactores idealizados interconectados. Es una de las más amplia clase de posibles representaciones de mezclado incompleto. Los modelos combinados tienen la ventaja de ser relativamente sencilla y claro para analizar, pero la evaluación de sus parámetros experimentalmente puede ser difícil.

Otro tipo de no idealidad puede ser involucrada en la pre-

servación de una población microbiana a elevadas tasas de dilución. Puede haber varias películas sólidas de organismos a diferentes puntos en el recipiente. Tales colonias pueden originarse por ejemplo, arriba del nivel del líquido donde el líquido fue salpicado o en grietas en zonas relativamente estancadas del reactor. Si asumimos que las células en la película en la pared del recipiente tienen una concentración x_f la cual es --- constante con el tiempo, la reproducción en la película implica adición de células de la pared en el líquido agitado. En tal situación el balance de masa general en el reactor continua de estado estable toma la forma general:

$$Dx = \mu x + \mu_f x_f \quad (37)$$

$$D(S_0 - S) = \frac{1}{Y} \mu x + \frac{1}{Y_f} \mu_f x_f \quad (38)$$

donde μ_f y Y_f son el grado específico de crecimiento y factor de producción en la película, respectivamente. Esos pueden diferir de los correspondientes parámetros masa-líquido μ y Y por -- una variedad de razones, incluyendo interacciones difusión-reac-- ción.

Lo importante de notar aquí es que el término $\mu_f x_f$ en la - Ec. 37 es un término que no es seriamente dependiente de D . De-- bemos notar en esta conexión que los reactores de laboratorio-- tienen una relación superficie a volumen más grande que sus ré-- plicas comerciales, de modo que en sistemas que involucran cre-- cimiento de pared, es necesario sumo cuidado en el escalamiento de datos de laboratorio en cinéticas microbianas.

Recirculamiento:

El cual puede ser usado para incrementar la biomasa y producción de producción de producto por unidad de volumen del reactor. Adoptando la notación mostrada en la Figura 18, tomamos F_0 y F_y como la alimentación y grado de flujo volumétrico de recirculamiento y x_1 y x_0 , y x como concentraciones de biomasa del reactor, corriente de recirculación y corriente del producto, respectivamente. Esas concentraciones seguidamente difieren debido a un separador en el punto donde la corriente de efluente del reactor se divide. Con $a = F_y/F_0$ y $b = x_0/x_1$, la ecuación de conservación de la biomasa a estado estable para el sistema de recirculamiento es:

$$F_y x_0 + \mu x_1 V - (F_0 + F_y) x_1 = 0 \quad (39)$$

de modo que la tasa de dilución total o externa D ; las cuales F_0/V , es

$$D = \frac{\mu}{1 - a(b-1)} \quad (40)$$

En vista de que los MO 's en la corriente de recirculamiento son usualmente más concentrada que en el efluente del reactor, $b > 1$. Entonces la Ec. (40) revela que, con recirculación, la tasa de dilución es mayor que los grados específicos de crecimiento de los MO 's. De modo que, con organismos creciendo a la misma tasa, el uso de recirculamiento permite procesamiento de mas material de alimentación por unidad de tiempo y volumen del reactor que en la situación sin recirculación. (¿cuál es el efecto de recirculamiento si $b=1$? ¿qué interpretación física puede usted proveer para su respuesta?).

Importantes beneficios de recirculamiento son revelados por una escasa manipulación del sistema de balances de masa. Asumiendo un factor de producción constante, el balance de sustrato es:

$$D(S_0 - S) - \frac{\mu x_1}{Y} = 0 \quad (41)$$

Combinando esta ecuación con la Ec. (40), encontramos que μx_1 - el grado de producto de biomasa por unidad de volumen del reactor, es:

$$x_1 = \frac{\mu Y(S_0 - S)}{1 - a(b-1)} \quad (42)$$

Este es mayor que para el grado de producción sin recirculamiento por un factor de $1 - a(b-1)$. Si asumimos que μ sigue la cinética de Monod, también podemos mostrar que la recirculación incrementa la tasa de dilución washout por el mismo factor.

2.2. Comportamiento dinámico

Como en los primeros casos de análisis de cultivo continuo de estado estable, empezamos nuestro estudio de las dinámicas de ese sistema con modelos inestructurados. Para estudios dinámicos, la ecuación de conservación general (5) debe ser modificada para dar el siguiente balance de masa de estado inestable:

$$\frac{d}{dt} \left(\begin{array}{l} \text{cantidad total} \\ \text{(en el sistema)} \end{array} \right) = \left(\begin{array}{l} \text{grado de adición} \\ \text{al sistema} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{l} \text{grado de remoción} \\ \text{del sistema} \end{array} \right) + \left(\begin{array}{l} \text{grado de producción} \\ \text{dentro del sistema} \end{array} \right) \quad (43)$$

donde Y_x denota el grado de producción de biomasa por unidad de volumen. En vista de que V es constante, para alimentación estértil el balance de masa se hace:

$$\frac{dx}{dt} = -Dx + Y_x \quad (45)$$

Veremos posteriormente como las características dinámicas del reactor dependen de la función del grado de crecimiento -- Y_x . Si un estado estable, el sistema reformará al estado estable después de que un pequeño disturbio a actuado y movido escasamente el sistema del estado estable. Para un estado estable "inestable", la biomasa, sustrato y otras concentraciones, se alejaran de sus valores de estado estable siguiendo un pequeño disturbio.

Si existe crecimiento exponencial en el cultivo continuo, en otras palabras, Y_x , prescrita por la ley de Malthus.

$$Y_x = Kx \quad (46)$$

entonces la solución a la Ec. (45) con la condición inicial

$$x(0) = x_i \quad (47)$$

$$x(t) = x_i e^{(K-D)t} \quad (48)$$

consecuentemente, x se incrementa sin límite si el organismo -- crece más rápidamente que como son washed out ($K > D$) y el washout ocurre en la situación inversa ($K < D$). Si $K = D$, la población permanece a su nivel inicial; un estado estable solo es alcanzado bajo tales condiciones, como indicado primeramente.

Sin examinar otras formas específicas de función de grado de crecimiento, podemos estudiar estabilidad local fácilmente.

cuando Yx es una función de x solamente. Ha sido demostrado - que la estabilidad local puede ser determinada por investigación de la forma linealizada de la Ec. (45). Podemos escribir un estado estable particular x^* .

$$\frac{dx}{dt} = - \lambda x \quad (49)$$

donde

$$x = x - x^* \quad \lambda = D - \frac{dYx(x^*)}{dx} \quad (50)$$

En vista de que la solución a la Ec. (49) para $x(0) = x_0$ es

$$x = x_0 e^{-\lambda t}$$

vemos que la desviación del estado estable a x^* decrece para λ positiva y se incrementa si λ es negativa. En virtud que:

$$D = \frac{Yx(x^*)}{x^*} \quad (51)$$

del estado estable de la Ec. (45) estamos seguros de estabilidad si

$$\frac{Yx(x^*)}{x^*} - \frac{dYx(x^*)}{dx} < 0 \quad (52)$$

lo cual es verdad si la derivada del grado específico de crecimiento es negativo

$$d \frac{(Yx(x^*)/x^*)}{dx} \Big|_{x=x^*} < 0 \quad (53)$$

Esta será verdad, parece en cualquier situación biológica, en vista de la violación de la condición (53) podría implicar crecimiento a grados más elevados que el exponencial en cultivo batch. Este fenómeno nunca ha aparecido en cualquier experimento.

Sin embargo, es conocido de experimentos que los cultivos continuos no siempre son estables. Además, los datos sobre -- otros aspectos de dinámicas de cultivo continuo son inconstantes con el modelo explorado de una variable, consecuentemente, cambiamos la situación donde un sustrato siempre limita el crecimiento y examinar la versión dinámica del modelo quimiostato de Monod. La aplicación del balance general de estado inestable (43) a la biofase y sustrato, y el uso de la expresión de Monod para el grado específico de crecimiento produce:

$$\frac{dx}{dt} = D (x_0 - x) + \frac{\mu_{\max} Sx}{S + K_S} \quad (54)$$

y

$$\frac{dS}{dt} = D (S_0 - S) - \frac{1}{Y} \frac{\mu_{\max} Sx}{S + K_S} \quad (55)$$

Para el caso de alimentación estéril ($x_0=0$), hay dos posibilidades de estado estable, el no trivial dado primero en Ecs. (134) y (135) y la solución "washout"

$$x=0 \quad S=S_0 \quad (56)$$

Podemos determinar cual de esos estados estables existirá en un cultivo continuo, determinando su estabilidad. De nuevo, la estabilidad local puede ser estudiada usando la forma linealizada de las Ecs. (173) y (174). Con tal conexión, las ecuaciones no lineales, el examen de su aproximación linealizada es la única ruta abierta para investigaciones analíticas. Sin embargo, la determinación del comportamiento del sistema linealizado es considerablemente complicado si más de una ecuación es involucrada.

Otras debilidades en el modelo dinámico del quimiostato de Monod son conocidas. Predice respuesta instantánea del grado específico de crecimiento al cambio en la concentración de sustrato: experimentalmente, un lag está presente. Además, -- han sido establecidas interesees en el grado de crecimiento y -- variaciones en el factor de producción. Ha sido encontrado un ciclo estable en algunos estados experimentales (Figura 19) -- consecuentemente, mientras el modelo quimiostato de Monod es -- exitoso para propósitos de estado estable en muchos casos, tie -- ne numerosos inconvenientes como representación dinámica.

Introduciendo variables adicionales en el modelo, dando -- más "estructura", algunos de los fenómenos inexplicados por el modelo de Monod pueden ser considerados. Podemos dedicar otro modelo dinámico estructurado para cultivos continuos, pero en -- vez de eso solamente resumiremos alguna información que ha si -- do investigada. Nuestro énfasis será en el sentido de la si -- tuación física que está incluida en el modelo estructural y no en sus detalles matemáticos.

Un punto de vista completamente diferente ha sido formado por Lee, Jackman y Schoeder, quienes consideran la influencia de la floculación en el proceso de crecimiento global. Hemos -- ya observado que las células individuales en muchos sistemas -- microbianos forman agregados llamados flóculos. Los procesos -- metabólicos dentro de tales flóculos podría presumiblemente -- ser diferente de aquellos en células individuales dispersas; -- los nutrientes por ejemplo, tendría que difundirse en el flócu -- lo para alcanzar las células en su interior. De tal manera --

que la biofase es vista teniendo dos componentes (individuales y flóculos) con diferentes cinéticas, pero también con la posibilidad de intercambio de células individuales entre las dos - diferentes morfologías de biofase. El modelo resultante exhibe fluctuaciones en el factor de producción global; histerénesis del grado de crecimiento, y respuestas más lentas que el modelo de Monod - todas más compatibles con resultados experimentales que el modelo de Monod.

Young, Bruley y Bungay, propusieron que debido a la resistencia en los fenómenos de transferencia de masa que llevan nutriente al interior de la célula, la concentración de sustrato no es igual dentro de la célula en cualquier instante a la concentración externa de nutrientes, y es la primera cantidad que influencia directamente el grado de crecimiento de las células. El modelo, buscado en su punto de vista exhibe logs, en respuesta a los cambios del medio ambiente, como ha sido observado frecuentemente experimentalmente.

En nuestra revisión de las dinámicas del quimiostato, podríamos notar otro fenómeno potencialmente importante no considerado en el modelo de Monod. En la situación donde exceso-nutriente inhibe el crecimiento, la expresión dada en la Ec. siguiente para el grado específico de crecimiento, puede ser usada.

$$\mu = \frac{\mu_{\text{máx}}}{K_S + S + S^2 / K_P} \quad (57)$$

Un quimiostato con este grado específico de crecimiento - puede computarse significativamente diferente del quimiostato-

clásico de Monod. Ahora, aquí puede haber más de un estado estable para un establecimiento de condiciones de operación dadas. El comportamiento dinámico para tal sistema puede ser complejo, y pueden ser importantes efectos no lineales no considerados en un análisis de estabilidad local. Ha sido sugerido que este modelo con sus características inusuales puede ayudar a explicar las dificultades de operación las cuales son comunes en procesos de digestión anaeróbica.

2.3. Distribuciones de Tiempo de Residencia

Ahora vamos a tratar de imaginarnos que le sucede a un pequeño grupo, o elemento de alimentación después de su entrada al TRACM. Debido a la vigorosa agitación, este fluido se dispersará en pequeñas partes, las cuales se separarán y dispersarán a través del recipiente. De tal manera, que alguna fracción de este elemento fluido encontrarán rápidamente su camino a la corriente del efluente, mientras otras porciones de éste vagarán por aquí y por allá en el recipiente variando su tiempo antes de entrar a la pipa de salida. Visto diferentemente este escenario indica que la corriente del efluente es una mezcla de elementos fluidos que han residido en el reactor por diferentes períodos de tiempo. La determinación de la distribución de esos tiempos de distribución en la corriente de salida es un indicador valioso de los factores de mezclado y flujo en el recipiente. Como veremos el concepto de distribución de tiempo de residencia disfruta de aplicaciones que valen la pena en el diseño análisis de reactores biológicos.

2.3.1. Medición e interpretación de las funciones E y F

Consideraremos primero un recipiente arbitrario con una línea de alimentación y una de efluente, será asumido por el momento que no hay difusión hacia atrás del flujo del recipiente en la línea de alimentación o el fluido de efluente en el recipiente. Para probar las características del recipiente, conduciremos un experimento usando un indicador estímulo-respuesta: a algún dato de tiempo designado $t=0$, introducimos indicadores a concentración c^* en la línea de alimentación y mantener este indicador de alimentación para $t>0$. Entonces controlamos el sistema de respuesta (en este caso la concentración indicadora de salida) a este estímulo específico. La Fig. 20 muestra esquemáticamente el contenido general de este experimento, así como la forma de una respuesta de concentración típica de salida $c(t)$.

En la práctica, pueden ser empleados una variedad de indicadores y técnicas de control. Por ejemplo, un teñido podría servir como un indicador cuya concentración podría ser controlada usando un espectrofotómetro. La selección de un indicador está limitada por los dos requerimientos siguientes: (1) no debe reaccionar en el recipiente, y (2) debe ser detectable en cantidad suficientemente pequeña para las ecuaciones del balance de masa del indicador local.

Bajo esas condiciones la respuesta a la entrada del indicador a la unit-step $c_0(t) = H(t)$, donde

$$H(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ 1 & t \geq 0 \end{cases} \quad (58)$$

es obtenida dividiendo la función $c(t)$ obtenida en el experimento de arriba por la concentración de indicador en alimentación c^* usado en el experimento. El resultado, la respuesta unit-step del recipiente mezclado, es llamada la función F :

$$F(t) = \frac{c(t)}{c^*} = \text{respuesta a la entrada a la unit-step del indicador} \quad (59)$$

La que es requerida en muchos casos no es la función F si no la función de distribución del tiempo de residencia, que es definida por

$$E(t) dt = \text{fracción de fluido en la corriente de salida que ha estado en el recipiente por un tiempo entre } t \text{ y } t+dt \quad (60)$$

De esta manera, por ejemplo, la fracción de corriente de salida que ha residido en el recipiente por tiempos más pequeños que t es $\int_0^t E(\alpha) d\alpha$. Se sigue de la definición (60) que

$$\int_0^{\infty} E(\alpha) d\alpha = 1 \quad (64)$$

Un simple experimento servirá ahora para clasificar la relación entre las funciones, E y F . Regresando al experimento estímulo-respuesta de la Fig. 20, imaginemos el contenido del recipiente consistente de dos tipos de fluido. El fluido I -- contiene indicador a concentración c^* , y el fluido II desprovisto de indicador. Consecuentemente, todos los elementos del fluido I deben entrar al recipiente a algún tiempo más grande que cero. Entonces, cualquier fluido I en el efluente al tiempo t ha estado en el sistema por un tiempo menor que t . Por -

otro lado, el fluido II tuvo que estar en el recipiente a $t=0$, en vista de que sólo el fluido I ha entrado desde entonces. Todos los elementos del fluido II en el efluente al tiempo t consecuentemente tienen tiempos de residencia mayores que t . Asumiendo que conocemos la función E , podemos escribir la concentración de salida del indicador $c(t)$ como la suma de las contribuciones del fluido I y II.

$$c(t) = c^* \int_0^1 E(\alpha) d\alpha + 0 \int_t^\infty E(\alpha) d\alpha$$

concentración del fluido I
fracción del fluido I
concentración fluido II
fracción del fluido II

(62)

Combinando las Ecs. (62) y (59) produce la relación deseada

$$F(t) = \int_0^t E(\alpha) d\alpha \quad (63)$$

la cual puede ser diferenciada con respecto a t para dar la forma alternativa

$$\frac{dF(t)}{dt} = E(t) \quad (64)$$

Notamos primero de la Ec. (64) que $E(t)$ puede ser obtenida diferenciando una curva determinada experimentalmente. También, la teoría de sistemas estables lineales que la derivada del tiempo de la "respuesta unit-step es la respuesta unit-impulso, la cual revela que $E(t)$ puede ser interpretada como la respuesta del recipiente a la entrada de un impulso unit indicador al tiempo cero. Mientras un impulso es una idealización matemática, podemos aproximarlo experimentalmente introduciendo una cantidad dada de indicador en el recipiente en un pulse short de alta concentración.

Además, los métodos experimentales solo describen para de terminar la función de distribución de tiempo de residencia -- (DTR), podemos en algunas ocasiones calcularlo si está disponi ble un modelo matemático del proceso de mezclado. Considerando como ejemplo un TRACM, el balance de masa de estado inestable sobre un indicador (no reactivo) es

$$\frac{dc}{dt} = \frac{F}{V} (c_0 - c) \quad (65)$$

Para determinar el resultado de un experimento F para este sis tema tomamos

$$\begin{aligned} c(0) &= 0 \\ c_0(t) &= c^* \end{aligned} \quad t \geq 0 \quad (66)$$

La solución para la Ec. (65) bajo la condición (66) revela

$$F(t) = \frac{c(t)}{c^*} = 1 - e^{-(F/V)t} \quad (67)$$

Aplicando la fórmula (64) para el resultado en la Ec. (67) reve la que el DTR para un TRACM es

$$E(t) = \frac{F}{V} e^{-Ft/V} \quad (68)$$

Frecuentemente cuando tratamos con funciones de distribución . El momento k th de $E(t)$ está definido por

$$m_k = \int_0^{\infty} t^k E(t) dt \quad k=0,1,2,\dots \quad (69)$$

En vista de que es introducida una cantidad unitaria en el reci piente para observar su curva E , y en virtud de que eventualmente todo el indicador deja el recipiente, conocemos que

$$m_0 = 1 \quad (70)$$

El primer momento m_1 , es el promedio de DTR o el tiempo medio de residencia t . Bajo las condiciones de difusión hacia atrás de cero, establecido al inicio de esta sección, puede -- ser demostrado que para un recipiente arbitrario

$$E = m_1 = \frac{V}{F} \quad (71)$$

que dice que el tiempo medio de residencia es idéntico al hold ing time nominal del recipiente. El segundo momento m_2 es el más empleado en términos de varianza de la distribución σ^2 ,

$$\sigma^2 = m_2 - m_1^2 \quad (72)$$

que es el promedio del cuadrado de las desviaciones del tiempo medio de residencia.

2.3.2. Algunas aplicaciones de la función de distribución-tiempo-residencia.

Obviamente, el DRT contiene mucha información útil acerca del flujo y mezclado dentro del recipiente. Las funciones E y F pueden ser usadas para evaluar la extensión de la desviación de un reactor idealizado. Por ejemplo, calculamos E y F para un TRACM. Comparando esas curvas, con aquellas para un recipiente real, podemos obtener una idea de como el sistema se -- aproxima al mezclado completo.

Los diferentes tipos de no idealidades seguidos tienen manifestaciones distintivas en las funciones de respuesta observadas. Podemos obtener alguna apreciación de ellas construyendo modelos combinados representando varios tipos de desviaciones de los sistemas de mezclado idealizados. Los ejemplos son mostrados en la Fig. 21: el caso (a) es el TRACM ideal, el ca-

so (b) involucra derivación de la corriente de alimentación, y hay un volumen muerto $(1-\alpha)V$ en el caso (c). (En contraste al modelo combinado discutido en la sección 3.1, este volumen muerto no intercambia material con el volumen mezclado). Cuando hay derivación, el indicador aparece inmediatamente en la función F , mientras que resulta una región muerta en un decaimiento más rápido de la curva E que en el caso ideal.

Ciertamente podemos suponer sobre crecimiento intuitivo, que las características de flujo y mezclado de un recipiente serán factores críticos en la ejecución de un recipiente como un reactor químico. En este contexto, veremos la aplicación del DTR del recipiente para predecir el curso y extensión de reacciones en el recipiente. Esto requiere análisis posterior de la información dada por el DTR.

Aunque no podemos discutir todos los detalles aquí, está ahora bien establecido que el DTR no caracteriza todos los aspectos de mezclado. El DTR indica que tanto tiempo, las diversas "piezas" del fluido del efluente han gastado en el reactor pero no nos dice cuando son intermezclados los elementos fluidos de diferentes edades en el recipiente.

Este punto puede quizá ser aclarado considerando dos casos: en primera instancia, suponer que los elementos fluidos de todas las edades están siendo constantemente mezcladas juntas. En otras palabras, el material de alimentación entrante inmediatamente contacta íntimamente con otros elementos fluidos de todas las edades. Tal situación, prevalece en el TRACM.

En el otro extremo, los elementos fluidos de diferentes edades no se intermezclan en el recipiente y se reúnen solamente cuando son desalojados en el efluente. En este caso, el cual es llamado segregación completa, la reacción procede independientemente en cada elemento fluido: el proceso de reacción en un grupo segregado de fluido están inafectados por las condiciones de reacción y grados prevalecientes en los elementos fluidos vecinos. Entre esas dos situaciones límites cae un mezclado continuo de pequeña escala, o micromezclado.

Desafortunadamente para la reacción de ingeniería, el DTR de un reactor es completamente independiente de las características de micromezclado. Por otro lado, el micromezclado influye en la ejecución del reactor, pero no generalmente en grado importante, como se muestra abajo.

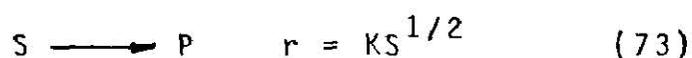
En un reactor con segregación completa, cada elemento fluido se comporta como un pequeño reactor batch: El fluido efluente es una mezcla de los productos de esos reactores batch, los cuales han permanecido en el sistema por diferentes períodos de tiempo. Reestableciendo esto en términos matemáticos, dejemos $c_{ik}(t)$ la concentración de componentes i en el reactor batch después de un lapso de tiempo t , donde la reacción de mezclado inicial en el sistema batch tiene la misma composición que la corriente de alimentación del reactor. Una fracción $E(t)dt$ del efluente del reactor contiene elementos fluidos con tiempos de residencia cercanos a t y de aquí concentraciones cercanas a $c_{ib}(t)$. Sumando todas esas fracciones

de la concentración de salida c_i del reactor completamente segregado.

$$c_i = \int_0^{\infty} c_{ib}(t)E(t)dt \quad (73)$$

Ciertamente, las células individuales o flóculos de células encontradas en algunos reactores bioquímicos están segregados así que parece atractiva la aplicación de la Ec. (192). Sin embargo, existe aquí más bien una aguda dificultad. Debemos recordar que la célula viviente contiene sistemas de control sofisticados, con los que se adapta y responde a su medio ambiente. Consecuentemente, los cambios que ocurren durante el cultivo batch refleja las influencias combinadas e interactivas del medio y las fases biológicas. Las composiciones consecuentemente, si en un sistema de flujo una célula o flóculo se comportan como el mismo reactor batch pequeño en un experimento batch, es necesario en general que el medio ambiente de las células (fluído de alrededor) también permanezca segregado en el sistema de flujo. Si cambios en la composición del medio no juegan un papel crítico en las regiones biológicas batch, este requerimiento puede ser soltado y usar la Ec. (192).

Regresando ahora a la influencia de micromezclado, consideremos una reacción irreversible simple de orden medio



ocurriendo en un recipiente agitado el cual está completamente segregado, pero tiene el mismo DTR como un TRACM. Podríamos ver la reacción de orden medio como una aproximación a la forma Michaelis-Menten sobre un rango estrecho de concentraciones

de sustrato. Calculando $S(t)$ para la reacción (74) en un reactor batch y usando este con la Ec. (68) en la Ec. (73) encontramos

$$S = S_0 \left(1 - \frac{K\bar{t}}{S_0} \right) \exp \left(- \frac{2S_0}{K\bar{t}} \right) \quad (75)$$

Desde un punto de vista de diseño práctico, es afortunado que la ejecución del reactor es frecuentemente no muy sensible al micromezclado. Por ejemplo, para una reacción irreversible de segundo orden en un TRACM, la máxima diferencia entre las conversiones a segregación completa y máxima micromezcladura es menor de 10%. De este modo, siempre en casos donde es conocido ser exacto, la Ec. (73) puede proveer una aproximación adecuada de la ejecución del reactor.

En este caso y para todas las reacciones sencillas con orden menor y la unidad, la máxima conversión de sustrato es alcanzada a máxima micromezcladura. La segregación completa provee grandes conversiones para órdenes de reacción mayores que uno. Como puede ser justificado usando el principio de superposición para sistemas lineales, el grado de micromezclado la Ec. (73) para una o más reacciones con cinéticas de primer orden.

2.4. Reactores tubulares y de torre

Hay muchos reactores biológicos continuos. En ciertos procesos de tratamiento de desperdicios, el desperdicio en solución es removido y oxidado por organismos de grandes canales abiertos. Otra configuración de reactor continuo es la torre fermentadora. Tales sistemas son usados para crecimiento de

levaduras y bacterias para su uso en complementos de alimentos para animales.

2.4.1. El reactor tubular de flujo tapón ideal.

Cuando los fluidos se mueven a través de un gran canal, - puede aproximarse un flujo tapón, el cual significa que no hay variaciones de velocidad axial sobre la sección transversal. Si asumimos que el flujo tapón prevalece en el sistema. podemos formular el balance de masa en el reactor tubular de flujo tapón (RTFT) usando la aproximación de la sección diferencial. Como sugiere la Fig. 22, la ecuación básica de conservación de estado estable (5) es aplicada a una sección transversal delgada, ésta es tomada perpendicular al eje del reactor. Considerando un componente arbitrario c , el balance de masa en la sección delgada es

$$A u_c |z - A u_E |z+\Delta z + A \Delta z r_{fc} |z = 0 \quad (76)$$

donde r_{fc} es el grado de formación de especies c en términos de cantidad por unidad de volumen por unidad de tiempo. Re- arreglando y dividiendo por $A \Delta z$ produce

$$\frac{u_c |z + \Delta z - u_c |z}{\Delta z} = r_{fc} \quad (77)$$

tomando el límite de esta ecuación y recordando la definición de la derivada de la forma final

$$\frac{d}{dz} (u_c) = r_{fc} \quad (78)$$

mientras que la reacción no causa un cambio en la densidad del fluido (¿podría esta suposición ser válida para procesos microbianos?), la velocidad axial es constante y la Ec (78) se -

hace

$$u \frac{dc}{dz} = rfc \quad (79)$$

La cantidad z/u es igual al tiempo requerido para una pequeña rebanada de fluido para moverla de la entrada del reactor a la posición axial z . Si usamos este tiempo de tránsito t .

$$t = \frac{z}{u} \quad (80)$$

como una nueva variable independiente, la ecuación de balance de masa (79) puede ser reescrita como

$$\frac{dc}{dt} = rfc \quad (81)$$

la cual es exactamente el mismo como un balance de masa del reactor batch. Esta demostración matemática puede ser sostenida por un argumento físico: en flujo tapón con velocidad constante, cada delgada rebanada de fluido se mueve a través del recipiente con absolutamente ninguna interacción con las rebanadas vecinas. El sistema es totalmente segregado, c/u de las pequeñas rebanadas se comporta igual que un reactor batch. Consecuentemente, si la carga inicial en un reactor batch tiene la misma composición como la alimentación al reactor de flujo tapón, y si el tiempo medio de residencia L/U para el tubo es el mismo como el tiempo de reacción batch, el efluente del tubo es idéntico al producto del reactor batch. La condición límite apropiada para este modelo es obviamente

$$c|_{z=0} = C_0 \quad (82)$$

donde $z=0$ denota la entrada al reactor y C_0 es la concentración C en la alimentación. Como un ejemplo, asumiremos que las ciné

ticas usadas en el quimiostato Monod son aplicables en el RTFT (o el equivalente al reactor batch. Los balances de masa de células y sustrato en la forma de la Ec. (81) son

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\mu_{\max} x S}{S + K_S} \quad (83)$$

$$\frac{dS}{dt} = - \frac{1}{Y} \frac{\mu_{\max} x S}{S + K_S} \quad (84)$$

con condiciones iniciales

$$x(0) = x_0 \quad S(0) = S_0 \quad (85)$$

Sobre bases físicas o manipulando con la Ec. (83) y (84), podemos ver que las concentraciones S y x están limitadas por la relación estequiométrica

$$x + Y_s = x_0 + Y_s S_0 \quad (86)$$

Usando la Ec. (86) para expresar x en términos de S y sustituyendo esto en la Ec. (83) da la ecuación diferencial ordinaria simple

$$\frac{dS}{dt} = \frac{\mu_{\max}}{Y} \frac{x_0 + Y(S - S_0)}{S + K_S} S \quad (87)$$

La integración de esta ecuación sujeta a la condición (85), resulta

$$x_0 + Y(S_0 + K_S) \ln \frac{x_0 + Y(S - S_0)}{x_0} - K_S Y \ln \frac{S}{S_0} = \mu_{\max} t(x_0 + Y S_0) \quad (88)$$

La concentración de sustrato del eluente es el valor de S correspondiente a $t = L/U$, y entonces x es encontrado con la Ec. (86). Si visto como el resultado de una reacción batch, las cinéticas de la Ec. (83) no muestra aquí una fase log' o fase de muerte pero alcanza una fase estacionaria.

La perspectiva física del RTFT introducido arriba revela rápidamente su DTR. Si es introducido un indicador en la alimentación, fluye a través del recipiente sin mezclado con flujo adyacente y emerge después de un tiempo L/U . De esta manera, el indicador en la salida tiene exactamente la misma forma como alimentado en el RTFT excepto que es combinado en tiempo por un tiempo de residencia en el recipiente. La desviación de tal comportamiento es evidente del rompimiento en la suposición flujo tapón.

La implementación práctica de reactores biológicos flujo-tapón puede ser difícil, especialmente para sistemas microbianos aeróbicos. Por un lado provee aereación adecuada, hay el problema causado por crecimiento microbiano, que puede influir profundamente en sea suficientemente más pequeño para justificar la ley de Stokes.

2.4.2. Reactores de torre.

En un reactor de torre de lecho fluidizado como el mostrado en la Fig. (24), el líquido fluye hacia arriba a través de un cilindro vertical. Los organismos fluculados son suspendidos por una fuerza ejercida por el líquido ascendente; los cuales son capturados en la cima de la torre; expandiendo la sección transversal, por eso se reduce el arrastre de líquido y la retroalimentación en la torre. De manera que por un balance adecuado entre las conexiones de operación y características de MO 's los flóculos son retenidos en el reactor mientras que el medio fluye continuamente.

Los reactores biológicos de lecho fluidizado son considerados más complejos que las TRACM y los TRFT. Por ejemplo, en las torres fermentadoras usadas para producción continua de cerveza, hay un gradiente de flóculos de levadura a través de la unidad. Cerca del fondo, la concentración del organismo (peso seco centrifugado por peso de cultivo x 100 por ciento) puede alcanzar el 35%, mientras que la concentración de levadura en la parte alta de la torre es del 5 al 10%. Además, hay un cambio progresivo en las características del medio a lo largo del reactor. Los azúcares fácilmente fermentables (glucosa fructosa, sucrosa, algunas maltosas) son consumidas primero, cerca del punto de alimentación, bajando la densidad del medio. En las secciones media y superior de la torre, los flóculos de levadura fermentan maltotriosa y maltosa adicional. Este argumento de fermentación inicial rápida seguida por reacciones más lentas involucrando sustratos menos deseables, es consistente con los datos experimentales mostrados en la Fig. 9.29.

Puede ser desarrollado un modelo rudimentario para tales reactores fluidizados, asumiendo que (1) la catálisis de partículas biológicas (flóculos microbianos o pellets de enzimas-inmovilizadas) son uniformes en tamaño, (2) la densidad de la fase fluida es una función de la concentración de sustrato, (3) la fase líquida se mueve ascendentemente a través del recipiente en flujo tapón, (4) que los grados de utilización de sustrato son de primer orden en la concentración de biomasa pero de orden cero en la concentración de sustrato, basada en la velocidad terminal.

Bajo tales suposiciones, la ecuación de conservación de sustrato seguida de la forma de la Ec. (9.69):

$$\frac{d(Su)}{dz} = - Kx$$

o

$$U \frac{dS}{dz} + S \frac{du}{dz} = - Kx \quad (89)$$

para flujo de Stokes, la concentración de la biomasa suspendida puede ser relacionada a la velocidad de flujo del líquido en el lecho fluidizado por

$$Y = P_0 \left[1 - \left(\frac{u}{u_t} \right)^{1/4.65} \right] \quad (90)$$

donde P_0 es la densidad microbiana en base de peso seco y u_t es la velocidad terminal de una esfera en el flujo de Stokes. Note que en el contexto de un lecho fluidizado asumimos que la concentración de biomasa está dictada enteramente por factores hidrodinámicos más que por reacciones bioquímicas enfatizadas para otros tipos de reactores. Sustituyendo la ec. (90) en la (89) nos lleva a dos desconocidas, S y U como funciones de posición z en la torre.

Completamos el modelo aplicando la Ec. (78) a la masa total ($r_f=0$) revelá

$$\frac{d}{dz} (Pu) = 0 \quad (91)$$

Expandiendo (91) y usando $P = P(S)$ da

$$P(S) \frac{du}{dz} + \left(U \frac{dP}{dS} \right) \frac{dS}{dz} = 0 \quad (92)$$

Para calcular el modelo en la forma estandar por integración numérica, podemos ver las Ecs. (89) y (92) como ecuaciones al-

gebraicas simultáneas en las desconocidas ds/dz y du/dz . Resolviendo el arreglo algebraico da ds/dz y du/dz en términos de S y U : un arreglo de dos ecuaciones diferenciales simultáneas para ser integradas con las condiciones iniciales

$$S(0) = s_f \quad u(0) = u_f = \frac{F_f}{A_f} \quad (93)$$

donde A_f es la sección transversal de la torre en el fondo. La concentración de sustrato del eluente S_e es $S(z=L)$.

Todo esto se simplifica si asumimos que aunque ocurren cambios en la densidad del fluido no afectan a u significativamente. Con u independiente de posición, la Ec. (89) se integra directamente, con el resultado

$$S_e = S_f - K P_0 \left[1 - \left(\frac{u}{u_f} \right)^{1/4} \right]^{65} \frac{L}{U} \quad (94)$$

donde x de la Ec. (90) ha sido insertada y L es la longitud de la torre. Tal dependencia lineal de la concentración de sustrato en un tiempo medio de reacción L/U es aparente en al menos porciones de la Fig. 24 (si también asumimos una relación lineal entre S y P).

Desafortunadamente, sin embargo, los datos en la Fig. 24 sugiere que nuestro más serio error en este modelo es el amontonamiento de muchos sustratos.

Algunos procesos comerciales de producción de proteína unicelular involucran crecimiento aeróbico de levaduras a bacterias en torres fermentadoras. En virtud de que son utilizados grandes volúmenes de gas en este contexto, se hace dominante los fenómenos de transferencia de masa y flujo, doble-fase

en el sistema. Sabemos que para una densidad suficiente, el grado total de crecimiento está limitado típicamente por el grado de transferencia de oxígeno de las burbujas de gases en la fase líquida.

El análisis de este proceso limitante requiere el conocimiento de mezclado de líquido y gas en la torre. Los estudios en columnas con esparcimiento aire-agua han mostrado que si (a) los grados de flujo de gas con relativamente altos comparados con los flujos de líquido y (b) la longitud y diámetro de las columnas son de magnitud similar, tanto las fases líquida y gas son bien mezcladas, consecuentemente la Ec. (81) es la ecuación apropiada de diseño para torres cortas, y para longitud de columnas típicas, la Ec. (8.99) de la altura (L) para obtener una cantidad deseada de transferencia de O_2 .

Para que la forma integrada (8.99) sea válida, es necesario mantener el factor de área interfacial a , casi constante a lo largo de la torre. Esto requiere que el gas permanezca en flujo de burbuja. Los experimentos aire-agua revelan que las burbujas de gas se elevan en la torre y se unirán si la fracción gas-volumen E excede un valor crítico $E_{m\acute{a}x}$, el cual es aproximado 0.3. El requerimiento

$E < E_{m\acute{a}x}$ para mantener el flujo burbuja puede ser trasladado en una especificación del diseño para diámetro de columna, haciendo notar que a cualquier punto en la torre

$$F_g = U_g \cdot E \frac{\pi d t^2}{4} \quad (95)$$

donde F_g y U_g son los grados de flujo volumétrico y velocidad lineal del gas, respectivamente. Asumimos razonablemente que U_g es la velocidad terminal u_t de una burbuja de gas simple en un líquido estancado y que F_g aprox. el mismo que el flujo de fase de alimentación F_{gf} . La última suposición está racionalizado en las bases que el O_2 consumido de las burbujas es la menos reemplazando parcialmente por CO_2 . Bajo esas condiciones la Ec. (95) revela que E es más pequeña que E_{max} tanto como

$$d_t \geq 2 \left(\frac{F_g}{u_t E_{max}} \right)^{1/2} \quad (96)$$

la cual puede ser usada para completar el tamaño de la torre.

Otr medio de proveer burbujas de gas pequeñas a través de la torres incluye la inserción de platos perforados y/o impulsores dentro del recipiente. Esos dispositivos internos rompen cualquier unión en bloques de burbujas y de esta manera -- mantener una mayor área de contacto gas-líquido. En la Figura (25) son mostrados dos diseños internos diferentes de torres. En ambos casos, el objetivo es alcanzar un comportamiento análogo a un fermentador batch.

Algunos experimentos hacen evidente que esto ha sido alcanzado en una torre de 10 etapas de platos perforados concurrentes, como en la Fig. 25b. Aquí el tiempo total de residencia \bar{t}_n a través de la etapa n está definida por

$$\bar{t}_n = \sum_{i=1}^n \frac{V_i}{F} \quad (97)$$

donde V_i es el volumen de i -th etapa. Los cambios de concentraciones de E. coli, glucosa y RNA con tiempos de residencia acu

mulativos evocan ciertamente el curso de una fermentación batch. Datos similares muestran las variaciones etapa a etapa en las concentraciones de sustrato y biomasa, estos reportados para el reactor de la Fig. 25a.

En ambos sistemas, el mezclado en cada etapa es vigoroso - así es que el flujo tapón obviamente no es realizado exactamente. Hay algunos de los muchos reactores biológicos en los que el mezclado cae en algún lugar entre el agitado completamente y los extremos flujo tapón propiedades del flujo cultivo. La Figura 23 ilustra un esquema que ha sido probado experimentalmente con un moho *Manascus* sp. Aquí el aire es alimentado a 1 vvm (volumen de aire por volumen de recipiente por minuto), es distribuido a lo largo del recipiente por medio de un tubo poroso. El DTR mostrado a la derecha de la figura fue medido usando el espectrofotómetro-tinte, ya mencionado. Las escorias a cada lado del tiempo de residencia del recipiente indican fracaso para alcanzar el flujo tapón; evidentemente hay algo de remezclado en el reactor. Sin embargo, a menos de que operado bajo condiciones muy sensibles para detalles del DTR, conversiones muy elevadas de sustrato, este sistema puede ser modelado adecuadamente como flujo tapón.

En contraste al TRACM, una alimentación estéril al RTFT implica automáticamente una concentración de biomasa de cero en el efluente, el flujo tapón previene a una rebanada de fluido moverse a través del recipiente siendo inoculado. Una manera de evitar este problema es reciclando así que la corriente entrante es inoculada antes de entrar al recipiente.

2.4.3. Tanques en serie y modelos de dispersión para reactores no ideales.

Estos modelos son usados también como representaciones empíricas para otros esquemas de mezclado complejo y contacto.

Cuando la notación de la Fig. 27a es usada, el balance de masa en un componente arbitrario c en el j th tanque es

$$F_{c,j-1} - F_{c,j} + V_j r_{fc} \Big|_{\text{tanque } j} = 0 \quad (98)$$

Por ejemplo, si consideramos crecimiento microbiano en el sistema de tanques en serie con alimentación no estéril ($x_0 \neq 0$), los balances de biomasa para los tanques 1 al N son

$$\begin{aligned} F(x_0 - x_1) + V_1 \mu_1 x_1 &= 0 \\ F(x_{j-1} - x_j) + V_j \mu_j x_j &= 0 \quad j=2, 3, \dots, N \end{aligned} \quad (99)$$

Esas ecuaciones pueden ser resueltas para producir

$$x_1 = \frac{F x_0}{F - V_1 \mu_1} \quad (100)$$

y

$$x_j = \frac{F^{j-1} x_1}{(F - \mu_2 V_2)(F - \mu_3 V_3) \dots (F - \mu_j V_j)} \quad j=2, \dots, N \quad (101)$$

Para el caso de volúmenes iguales, la forma más simple

$$x_j = \frac{D_1^{j-1} x_1}{(D_1 - \mu_2)(D_1 - \mu_3) \dots (D_1 - \mu_j)} \quad (102)$$

resulta de la Ec. (101). Aquí D_1 , es la tasa de dilución de un tanque individual ($=F/V_1$). Si la alimentación es estéril ($x=0$), la Ec. (99) requiere

$$F = \mu_1 V_1 \quad \text{ó} \quad D_1 = \mu_1 \quad \text{caso de volumen igual}$$

Esas ecuaciones podrían ser sustituidas con las Ecs. (100) o (102) para cultivo continuo en cascada con alimento estéril. Obviamente $x_{j-1} < x_j$ y ocurre crecimiento adicional en cada etapa j a menos que $\mu_j = 0$.

Podemos deducir el efecto de estancamiento y recirculación en la tasa de dilución washout D_{max} examinando el sistema de la Fig. 27b. Asumiendo cinéticas de crecimiento Monod con un término de mantenimiento Ec. 22, alimentación estéril, volúmenes iguales y un factor de producción constante, ha sido mostrado que $D_{m\acute{a}x}$ satisface

$$\frac{\mu_{m\acute{a}x}}{D_{m\acute{a}x}} = \frac{N(1+KS/S_0) (1 - r/(1+r))^{1/N}}{1 (K_e/\mu_{m\acute{a}x})(1+KS/S_0)} \quad (103)$$

donde D está definida en términos del proceso total

$$D = \frac{F}{V} = \frac{F}{NV_1} = \frac{D^*}{N} \quad (104)$$

Estableciendo $r=0$ en la Ec. (103) de la tasa de dilución crítica para los volúmenes en cascada iguales sin recirculamiento. Si además para $r=0$, tomamos $K_e=0$ así que las cinéticas de crecimiento es de la forma clásica de Monod, Ec. (103) se reduce a la expresión familiar (ver Ec. 16)

$$D^*_{m\acute{a}x} = \frac{\mu_{m\acute{a}x} S_0}{K_S + S_0} \quad (105)$$

Este resultado es esperado sobre bases intuitivas si el washout ocurre en el primer tanque en la serie de volúmenes iguales, -- también prevalecerá en el segundo, tercero, ... y Nth tanque. -- (¿qué sucede en el caso de volúmenes diferentes si $F > V_j D^*_{m\acute{a}x}$ para $j=1, 2, \dots, K-1$ y $F < V_k D^*_{m\acute{a}x}$?)

Antes de examinar algunas aplicaciones de los tanques en serie para el modelo de la Fig. (27a), debemos reconocer su relación con el TRACM ideal y RTFT. En este contexto es útil -- considerar como parámetro un volumen total del reactor fijado con el número de tanques y

$$V_1 = V_2 = \dots = V_N = \frac{V}{N} \quad (106)$$

claramente para $N=1$, tenemos el TRACM ideal considerado arriba.

Rearreglando la Ec. (98) y utilizando la Ec. (106) da el balance de masa del componente c en la forma

$$\frac{c_j - c_{j-1}}{V/NF} = r_{fc} \quad (107)$$

El término V/NF es el tiempo de residencia del tanque; como $N \rightarrow \infty$, este tiempo medio de residencia por tanque se aproxima a cero, como lo hace la diferencia $c_j - c_{j-1}$; entonces podemos -- interpretar el lado izquierdo de la Ec. (107) como la derivada dc/dt , donde t denota el tiempo de residencia acumulada en el reactor. Consecuentemente, para $N \rightarrow \infty$, el balance de masa c se aproxima

$$\frac{dc}{dt} = r_{fc} \quad (108)$$

que es idéntico a la Ec. (81). De tal manera, el sistema de -- tanques en serie se hace idéntico a un recipiente flujo tapón -- cuando N es suficientemente grande. Esta correspondencia tam-- bién se percibe físicamente. Como el número de tanques se in-- crementa y el tiempo de residencia por tanques cae, hay menos -- intermezclado de elementos fluidos con diferentes tiempos de re-- sidencia.

Se sugieren dos preguntas para la discusión previa. ¿Qué tan grande debe ser N para que se aproxime al flujo tapón? ¿Qué tipo de comportamiento es esperado para los valores N entre la unidad (TRACM) y ésta asintota más elevada (RTFT)? Es proveída información reelevante para ambas preguntas por el sistema de DTR.

Podemos calcular el DTR estableciendo de nuevo un balance de masa de indicador en el recipiente de cascada agitado y evaluando la respuesta a una unidad de impulso de entrada. Levando a cabo el algebra necesaria para el sistema de la Fig.(27a) sujeto a la condición de volúmenes iguales (106) da

$$E(t) = \frac{N^N}{(N-1)!} \left(\frac{NF}{V} \right)^{N-1} t^{N-1} \exp\left(-\frac{NF}{V} t\right) \quad (109)$$

Las gráficas de esta función para varios valores de N están dadas en la Fig. 28. El cambio en $E(t)$ con incremento de N de un decaimiento exponencial a un pulse a $t = V/F$ es aparente.

La varianza de la DTR en la Ec. (109) es

$$\sigma^2 = 1/n \quad (110)$$

Esta relación es útil en el desarrollo de un modelo de TRACM -- en serie para un recipiente arbitrario en el que la DTR ha sido determinado experimentalmente. Tomando el volumen V del sistema TRACM establecido y el grado de flujo F . Tomando N igual al recíproco de la varianza medida experimentalmente para el recipiente real entonces aseguramos que el DTR en el modelo de TRACM tiene el mismo segundo momento como el recipiente de interés. Si el DTR tiene una forma a aquellas dadas en la Fig. 28, el modelo de tanques en serie derivado probablemente provee

rá una aproximación adecuada a la ejecución del reactor real. (Recordar que idénticos DTR implica ejecuciones del reactor -- idénticas solo para segregación total de cinéticas de primer orden).

La Fig. 29 muestra los resultados de estudios experimentales de DTR de torre de platos perforados concurrentes. (Fig. -- 25a). En ambos experimentos tres platos separados en cuatro -- secciones en la columna, pero en el caso 1 fueron usados platos con perforaciones de 3mm y de 2mm en el caso 2. Comparando las DTR con los resultados teóricos para $N=4$ en la Fig. 29, revela que los platos con perforaciones de 2mm proveen buen estacionamiento. Evidentemente hay algo de reflujos a través de las perforaciones del plato cuando excedieron de 2mm. De modo que en este caso los datos de DTR proveen una guía de diseño útil para preservar una segregación satisfactoria en la torre.

Algunas veces la adición de una fase microbiana en crecimiento a un reactor altera dramáticamente su DTR. En la medición de RTD de la Fig. 30a, la torre de ocho platos sin MO's en crecimiento, exhibe un efecto claro de estacionamiento. Cuando crece levadura de panificación en el mismo sistema, sin embargo la DTR medido por una variedad de indicadores corresponden muy cercanamente a un TRAC (curva sólida en la Fig. 30b) más que para un TRAC-ocho en cascada. Este rompimiento en el efecto de estacionamiento, el cual no es aparente en los datos de *E. coli* de la Fig. 28, es debido aparentemente a la sedimentación de la levadura. Cambiando el diseño de la columna a 4 plantas y sólo

el 3% del área total (las perforaciones), la DTR con crecimiento de levadura se acerca a un TRAC-4 en cascada.

Los datos de la DTR para la torre contracorriente con agitación interna (Fig. 25b) sugiere que el líquido entrante llevado ascendentemente a través de los platos representa un flujo significativo para el flujo del líquido a través de los descendentes. Después de adicionar una corriente de reflujo conectando tanques adyacentes en el modelo, como en la Fig. 27c, la DTR experimental puede ser una selección apropiada del parámetro de reflujo α (ver Fig. 31)

Un concepto análogo de este TRAC cascado con reflujo es el modelo de dispersión.

2.4.4. Modelo de dispersión.

Una modificación del RTFT ideal, el modelo de dispersión es derivado considerando un proceso de difusión axial el cual está superimpuesto sobre el flujo convectivo a través del tubo. Regresando al modelo de sección delgada descrito en la Fig. 22, adicionamos un flujo de dispersión $A(-dc/dz)z+\Delta z$ por difusión fuera del corte delgado en el lado izquierdo de la Ec. (76). El mismo manejo y limitante del proceso como seguido aquella ecuación produce el balance de masa del modelo de dispersión.

$$\frac{d(uc)}{dz} = \frac{d}{dz} (Dz \frac{dc}{dz}) + r_{fe} \quad (111)$$

Usualmente u y el coeficiente efectivo de dispersión axial Dz son aproximadamente constantes para líquidos, así que la Ec. -- (111) se hace

$$u \frac{dc}{dz} = Dz \frac{d^2c}{dz^2} + rfc \quad (112)$$

En vista de que la Ec. (112) es una ecuación diferencial de segundo orden, dos condiciones límite son requeridas. Unos generalmente aceptados son

$$u_{co} = (uc - Dz \frac{dc}{dz})_{z=0} \quad (113)$$

$$\frac{dc}{dz} \Big|_{z=L} = 0 \quad (114)$$

Cuando Dz no es demasiado grande, como sucede frecuentemente, las condiciones complicadas (113) pueden ser reemplazadas por

$$c|_{z=0} = c_0 \quad (115)$$

En este caso la varianza del modelo de dispersión DTR es

$$\sigma^2 = \frac{2}{Pe} \left(1 - \frac{1}{Pe} (1 - e^{-Pe}) \right) \quad (116)$$

donde el número axial de Peclet está definido por

$$Pe = \frac{uL}{Dz} \quad (117)$$

Fisicamente, Pe puede juzgarse como una medida de la importancia del transporte convectivo de masa ($\sim uc$) relativo al transporte de masa por dispersión ($\sim Dz c/L$). Considerando los límites de la Ec. (116) como $Pe \rightarrow 0$ y $Pe \rightarrow \infty$, vemos que el último caso de $\sigma^2 = 1$, que es idéntico a la varianza del TRACM ideal. En el límite de números de Peclet muy grandes, $\sigma^2 \rightarrow 0$, que corresponde al flujo tapón. La transición de los extremos de DTR del TRACM al RTFT cuando se incrementa Pe es mostrado -

por las funciones F de la Fig. 32, como con el modelo de tanques en serie, la Ec. (116) puede ser usada para evaluar Pe para el modelo de dispersión de una σ^2 determinada experimentalmente.

La comparación de (11) y (116) prevee una conexión posterior cuantitativa entre el modelo de tanques en serie y el modelo de dispersión. Para números de Peclet axiales superiores a que 4, el exponente en (226) es despreciable, y las Ecs. (110), y (116) dan

$$\frac{1}{N} (\text{tanques en serie}) = \frac{2}{Pe} \left(1 - \frac{1}{Pe}\right) \quad (118)$$

que muestra el comportamiento similar originado del incremento de N (tamaño disminuido de cada volumen remezclado) y Pe incrementado disminuyendo al coeficiente de dispersión Dz responsable para comportamiento remezclado. Para números de Pe grandes $N=2/Pe$.

Cuando las cinéticas de Monod con mantenimiento es usada, la tasa de dilución $D_{m\acute{a}x}$ a washout para el modelo de dispersión está dado por

$$\frac{\mu_{m\acute{a}x}}{D_{m\acute{a}x}} = \frac{\frac{1}{4} Pe (1+KSS_0)}{1 - (K_e/\mu_{m\acute{a}x})(1+KSS_0)} \quad (119)$$

como la influencia relativa de dispersión se hace pequeña ($Pe \rightarrow 0$), $D_{m\acute{a}x}$ decrece a cero. Esto concuerda intuitivamente con la noción en RTFT ideal con alimentación estéril no mantendrá una población biológica.

Es importante realizar que el coeficiente de dispersión axial no es usualmente igual a la difusividad molecular. En un

parámetro de modelo que, cuando elegido adecuadamente permite - al modelo de dispersión representar algunos de los efectos de - algunos fenómenos físicos. Aquí, mencionaremos tres: flujo laminar segregado en tubos, flujo turbulento en tubo y flujo en camas empacadas.

Cuando el fluido se mueve a través de un tubo de diámetro d_t en flujo laminar ($Re = d_t u / \nu \lesssim 2100$, donde ν es viscosidad cinemática = densidad/viscosidad), la velocidad axial u varía con la posición radial r de la línea central del tubo de acuerdo a

$$u = u_{\text{máx}} \left[1 - \left(\frac{2r}{d_t} \right)^2 \right] \quad (120)$$

donde $u_{\text{máx}}$ es dos veces el promedio de velocidad axial $\bar{u} = F/A$, - claramente los tiempos de residencia de elementos fluidos localizados a diferentes posiciones radiales variará bajo esas circunstancias. Si asumimos que los efectos de difusión molecular son despreciables (cierto si $D \ll d_t^2 / 40 L$),

el examen del movimiento de indicador inyectado en la entrada - del tubo revela que a $t=0$

$$E(t) = \begin{cases} 0 & t \leq \frac{u}{2\bar{F}} \\ 1 - \left(\frac{v}{\bar{F}t} \right)^2 & t > \frac{u}{2\bar{F}} \end{cases} \quad (121)$$

Analizando la correspondiente función F en la Fig. 32 revela -- que esta situación no puede ser bien representada por un modelo de dispersión. Sin embargo, si incluimos difusión molecular con difusividad D en las direcciones axial y radial, un análisis más difícil de un coeficiente efectivo de dispersión de la forma

$$D_z = D + \frac{\bar{u}^2 dt^2}{192D} \quad (122)$$

El modelo de dispersión con D_z dado por la Ec. (122) prevee una aproximación excelente para la DTR para flujo laminar con difusión mientras que el tubo es suficientemente largo ($L \gg dt^2 \& 40D$).

En flujo turbulento en tubos ($Re > 2100$), el movimiento de torbellinos macroscópicos de fluido provee un importante mecanismo para transporte de masa, momento, y energía. Los efectos de transporte de remolino se parecen mucho a los procesos de difusión molecular, pero los flujos de difusión turbulenta son en magnitud mucho más grandes que sus similares moleculares. Consecuentemente, la dispersión efectiva en este caso depende principalmente sobre el estado de flujo del fluido. Mientras que el número de Peclet de flujo turbulento es típicamente del orden de 3, cae con decrecimiento del número de Reynolds. Esta tendencia en flujo turbulento así como una variedad de datos de flujo laminar, son mostrados en la Fig. 33.

En conclusión de la discusión de procesos de dispersión, debemos notar que hay muchas posibilidades adicionales, incluyendo tubos curvos, gradientes en profundidad de contornos en corrientes. La teoría es de ayuda en la identificación de D_z para esas complicadas situaciones de flujo y debemos depender en la medición de datos de DTR para determinar un valor adecuado de D_z .

Los tanques en serie y modelos de dispersión son un parámetro (N y D_z , respectivamente) modelos de mezclado no ideal. En

diferentes maneras cada una abarca estados de segregación y continuo de mezclado variando del TRACM ideal al RTFT ideal. De esta manera encaramos una elección de que modelo usar. En términos de conveniencia de cálculo y análisis, la representación de tanques en serie es usualmente muy superior. También la aplicación del modelo de dispersión es propenso a dificultar cuando el remezclado (σ^2) es grande. Sin embargo, la Fig. 28 muestra que es necesario un gran número de tanques para representar situaciones cercanas al flujo tapón, consecuentemente como una regla general empírica, el modelo de dispersión, es preferible usualmente para pequeñas desviaciones del flujo tapón (σ^2 del orden de 0.05 y más pequeñas), mientras que la formulación tanques en serie cuando hay remezclado sustancial ($\sigma^2 \gtrsim 0.2$)

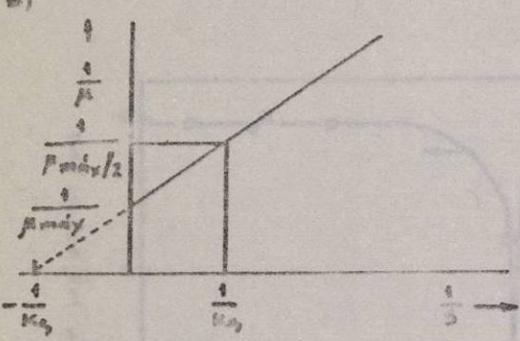
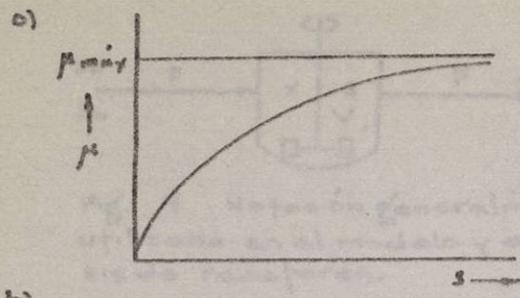


Figura 2 . Crecimiento como función de la concentración de sustrato.
 a) $\mu = f(S)$
 b) Gráfica de Lineweaver-Burk. - constante de saturación $K_s = S$ a $\mu = \mu_{\max}/2$. En el cultivo batch, éste ocurre en la fase de desaceleramiento.

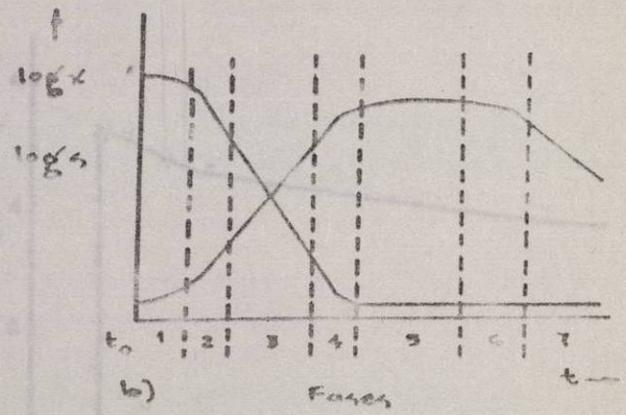
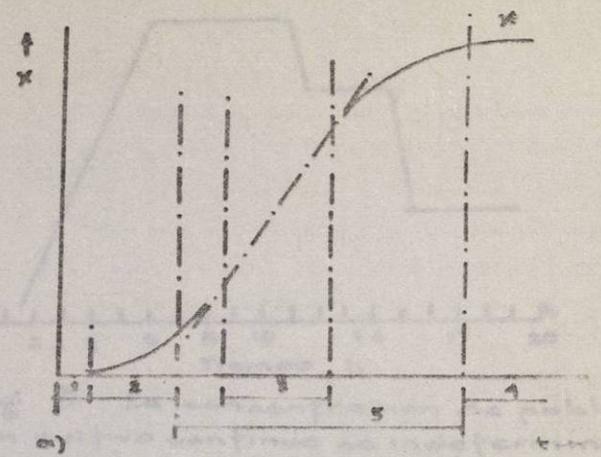
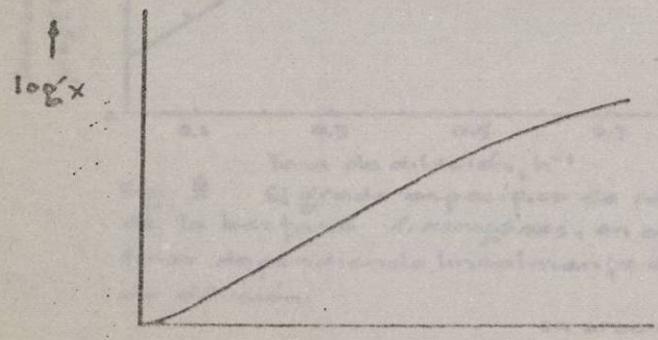


Figura 1 . Características de crecimiento en un cultivo batch de microorganismos, reacción espontánea.

a) Concentración de biomasa X como función del tiempo. - 1 Fase lag, cualquier producción de biomasa es cancelada por destrucción, crecimiento neto es cero ($\mu = 0$). 2 Fase exponencial, $\mu = \mu_{\max}$. 3 Parte central de fase de desaceleración. 4 Crecimiento neto cero $\mu = 0$. 5 Valores de μ , $\mu_{\max} > \mu > 0$.
 b) Logaritmo de concentración o masa de X (biomasa) y S (sustrato) vs. tiempo, gráfica semilogarítmica (t escala lineal). - 1 Fase lag, $\mu = 0$. 2 Fase de aceleración. 3 Fase exponencial, $\mu = \mu_{\max}$. 4 Fase de desaceleración. 5. Fase estacionaria, $\mu = 0$. 6 Fase de decrecimiento. 7 Muerte.



c) Gráfica de X vs. tiempo cuando el crecimiento está bajo presión de inhibidor(es), o desprovisto de nutrientes esenciales; pobre crecimiento, seguido llamado "lineal".

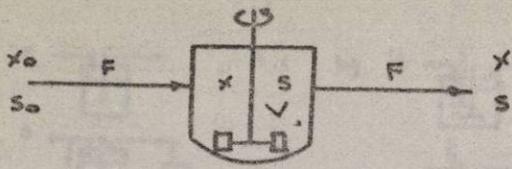


Fig. 4 Notación generalmente utilizada en el modelo y análisis de reactores.

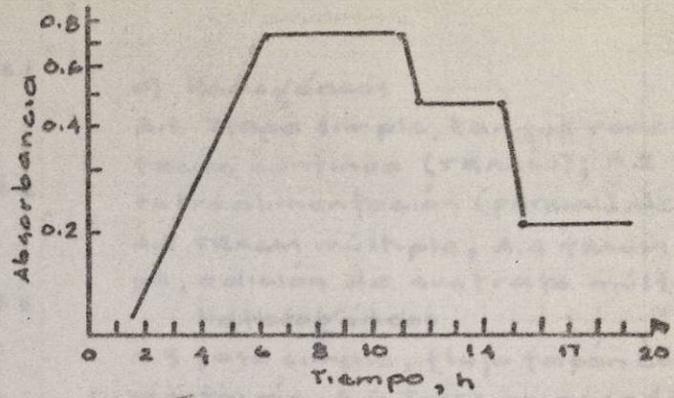


Fig. 5 La concentración de población en cultivo continuo se indetermina tanto como μ es constante.

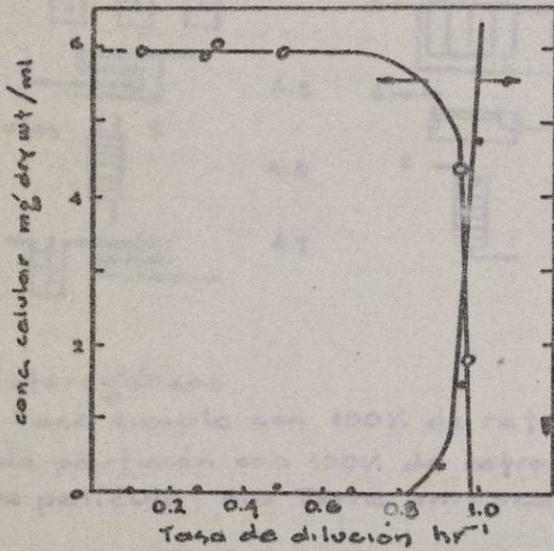


Fig. 7 Datos experimentales de cultivo continuo, consistentemente con el modelo de Monod.

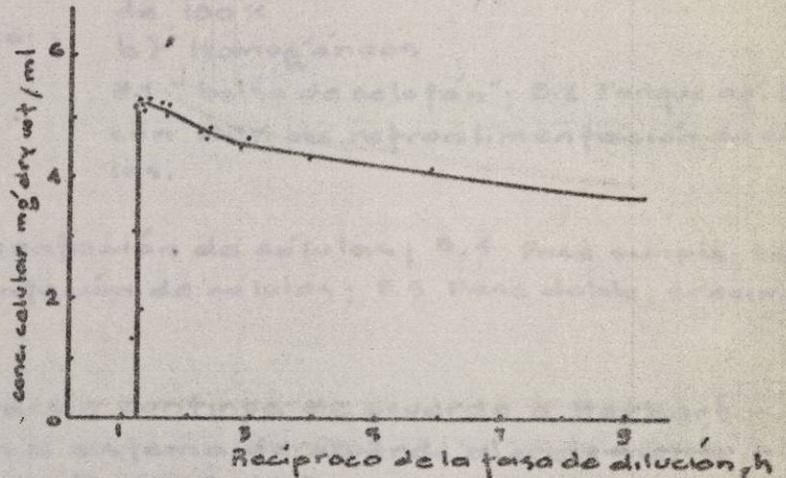


Fig. 8 Decrecimiento de la concentración celular, conforme la tasa de dilución de crece, una tendencia contraria al modelo quimiostático de Monod.

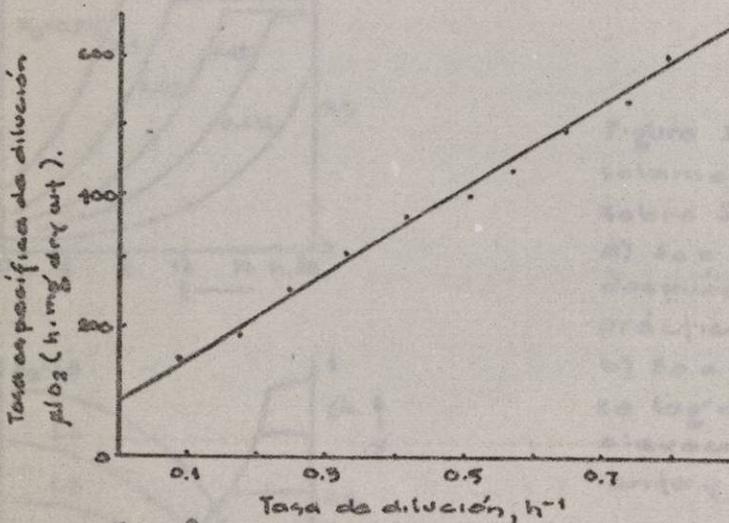


Fig. 9 El grado específico de respiración de la bacteria *A. aerogenes*, en cultivo continuo dependiendo linealmente con la tasa de dilución.

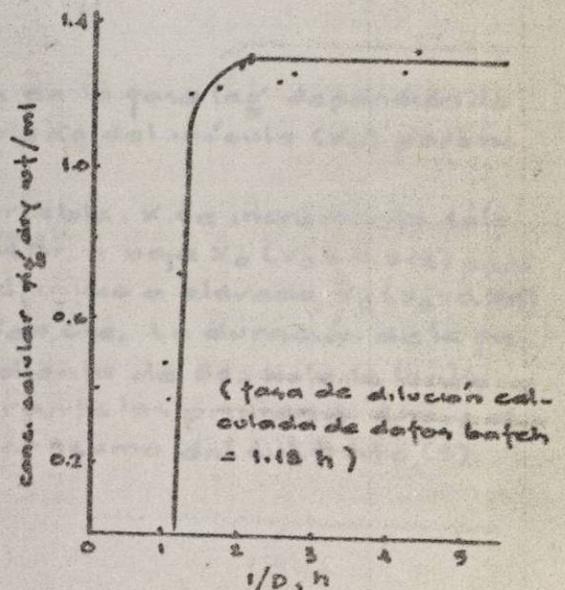
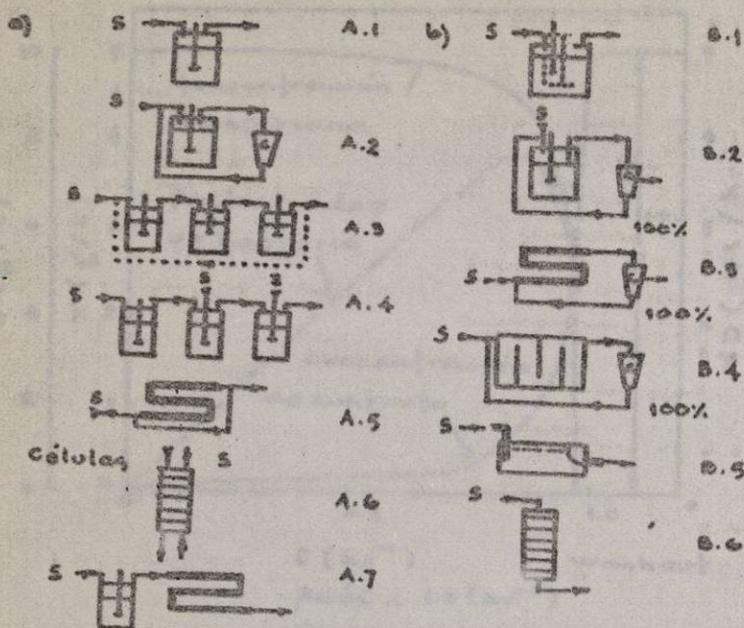


Fig. 10 Datos experimentales en crecimiento continuo de *A. cloacae*, muestra concentración celular no-cero a tasas de dilución; excediendo la tasa de dilución crítica calculada.



a) Homogéneos

A.1 Etapa simple, tanque reactor con agitación continua (TRACM); A.2 TRACM con retroalimentación (parcial) de células; A.3 TRACM múltiple; A.4 TRACM múlt. etapa, adición de sustrato múlt. ple.

Heterogéneos

A.5 fase simple, flujo tapón con retroalimentación; A.6 Torre empacada multi-fase: líquido líquido, líquido gas; A.7 Reactor tubular TRACM.

La retroalimentación es siempre menor de 100%.

b) Homogéneos

B.1 "bolsa de celofán"; B.2 Tanque agitado con 100% de retroalimentación de células.

Heterogéneos

B.3 Fase simple con 100% de retroalimentación de células; B.4 Fase simple tanque de partición con 100% de retroalimentación de células; B.5 Fase doble, crecimiento de película; B.6 Torre empacada.

Figura 10%. Sistemas de cultivo de operación continua de acuerdo a Herbert. - Sistemas "abiertos": las células dejan el sistema de acuerdo al crecimiento ($\lambda = cte.$) o son retenidas solo parcialmente ($\lambda \neq cte.$).

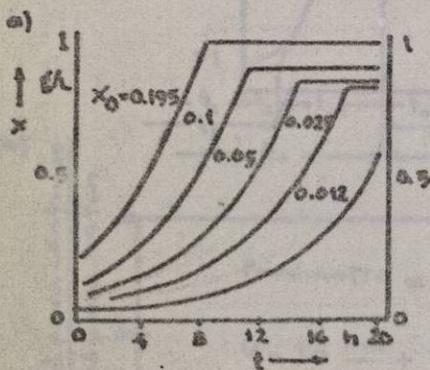
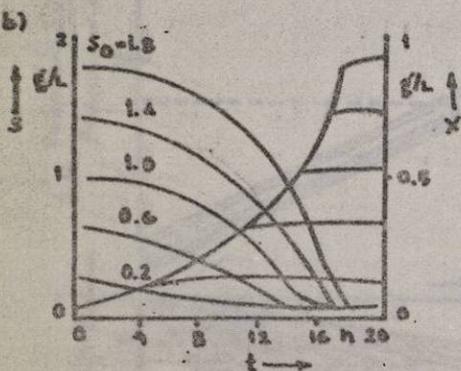


Figura 3. Duración de la fase lag' dependiendo solamente del tamaño del inóculo (X_0) pero no sobre S_0

a) $S_0 = cte$, $X_0 = variable$. X se incrementa sólo después de aprox. 4 hr a baja X_0 ($X_0 = 0.012$) pero prácticamente del inicio a elevada X_0 ($X_0 = 0.195$)

b) $S_0 = variable$, $X_0 = cte$. La duración de la fase lag' es independiente de S_0 . Note la lenta elevación de X durante las primeras 4 hr y el lento y uniforme consumo del sustrato (S).



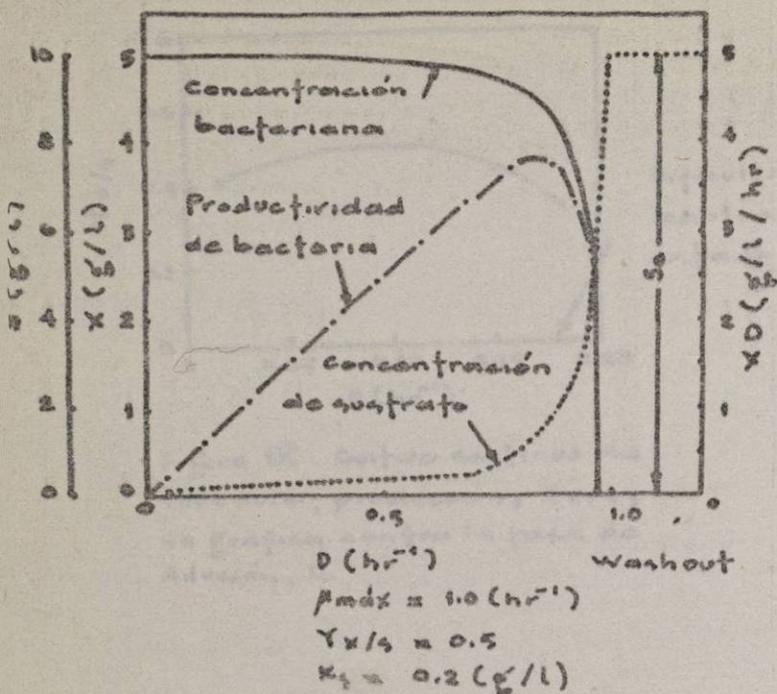


Figura 6. S , X y XD vs D (calculada). La abscisa representa la tasa de dilución, D , mientras las ordenadas son la concentración de sustrato limitante, s , concentración celular, x , y el producto de x y D . La curva está calculada para los valores arriba descritos.

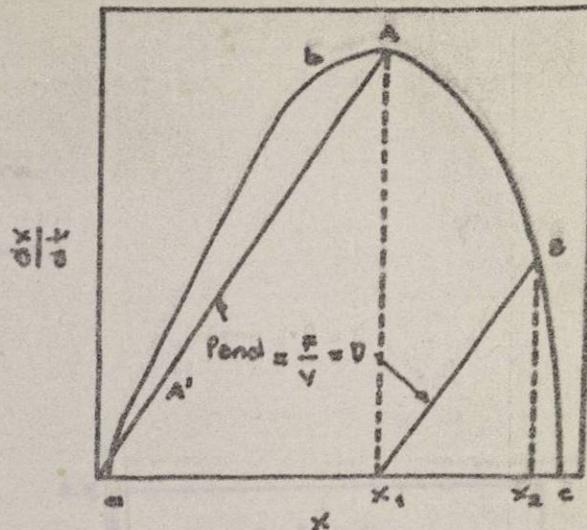
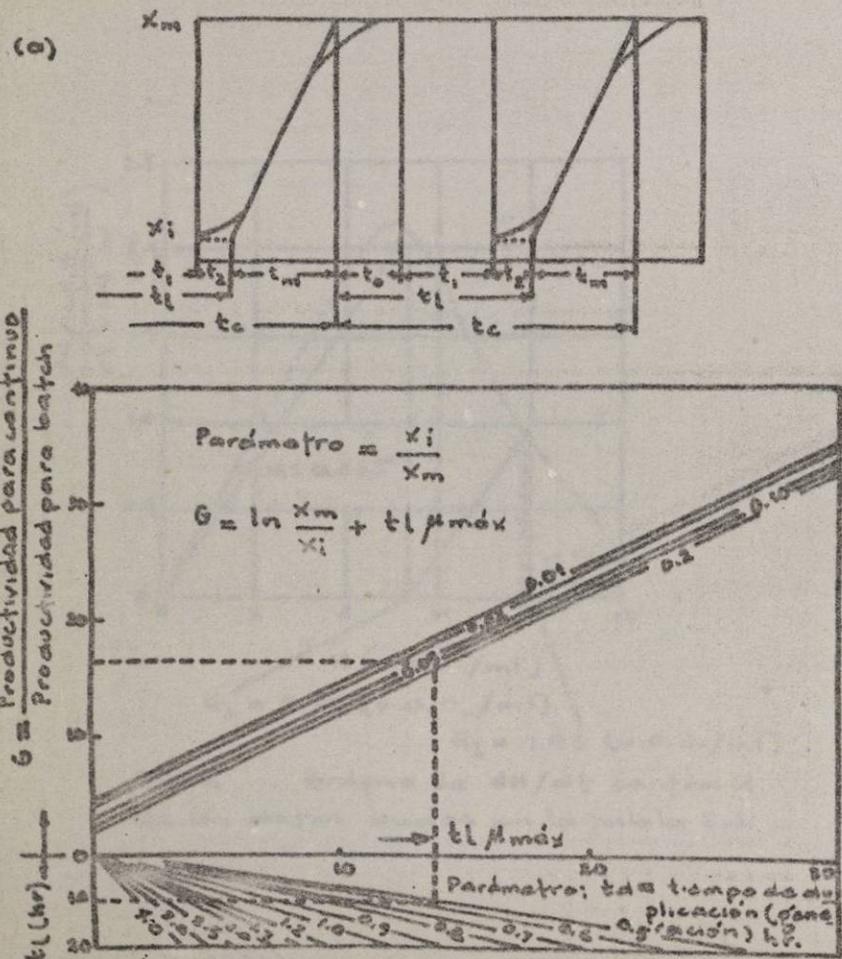
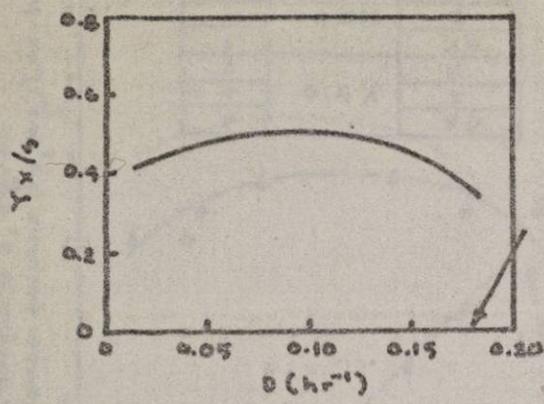


Figura 8. Solución gráfica de la ecuación de diseño en fermentación continua; grado de crecimiento celular, dx/dt , está graficada contra la concentración celular, x , las cuales son obtenidas del experimento batch.

Figura 7. Comparación entre cultivos batch y continuos. La gráfica superior muestra esquemáticamente el ciclo de cultivo batch expresado por la concentración celular, x , y el tiempo, t , de cultivo. La gráfica inferior representa qué tanto ganancia, G , se obtiene por el cultivo continuo comparado con el batch.

Para símbolos y uso de la figura, véase el texto.



Dificultad para mantener el estado estable

Figura 12. Cultivo continuo de levadura; producción, $Y_{x/s}$, se grafica contra la tasa de dilución, D .

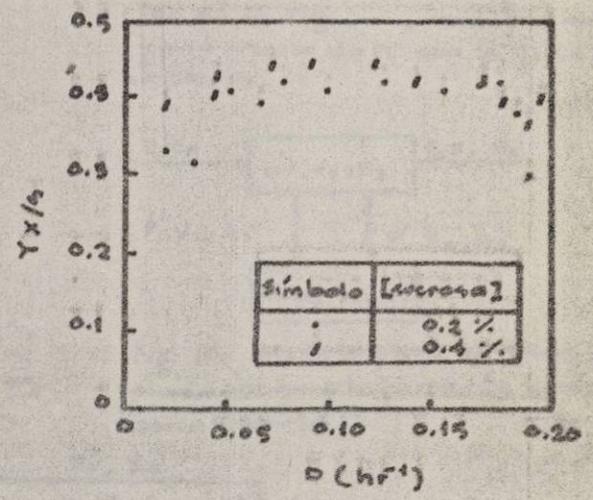


Figura 13. $Y_{x/s}$ vs. D (*Streptomyces correfasciatus*); producción, $Y_{x/s}$ está graficada contra la tasa de dilución, D .

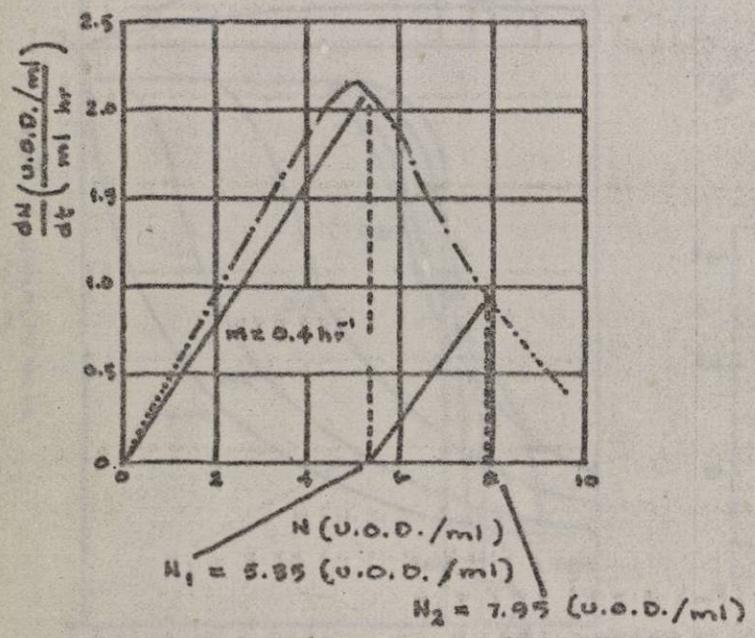


Figura . Gráfica de dN/dt contra N de los datos dados en la tabla 3.1.

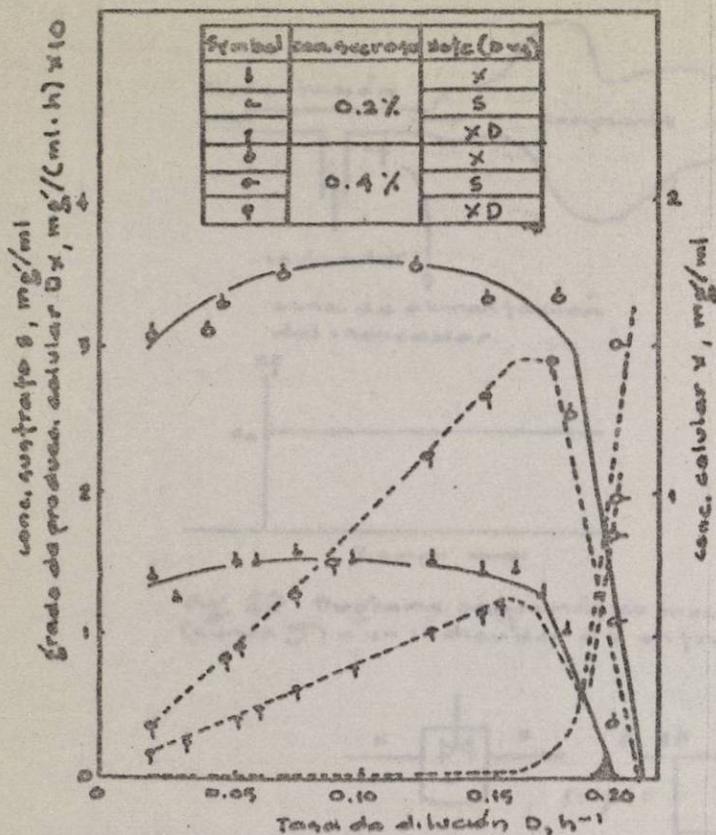


Fig. 14 Cultivo continuo de MO filamentosos, en una respuesta aproximada al comportamiento del quimioestado de Monod. Aunque un estudio cuidadoso muestra alguna desviación del modelo.

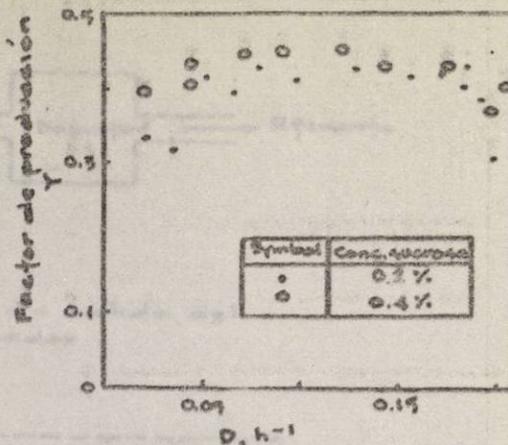


Fig. 15 Factores de producción en cultivo continuo, puede no ser constante; esas datos computados con los de la Fig. 14, muestra correspondencia de Y con la tasa de dilución.

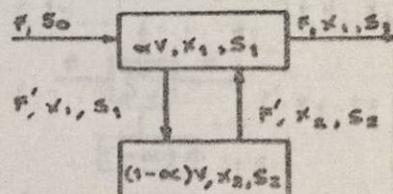


Fig. 16 Modelo para un TRAC mezclada incompletamente con una zona muerta

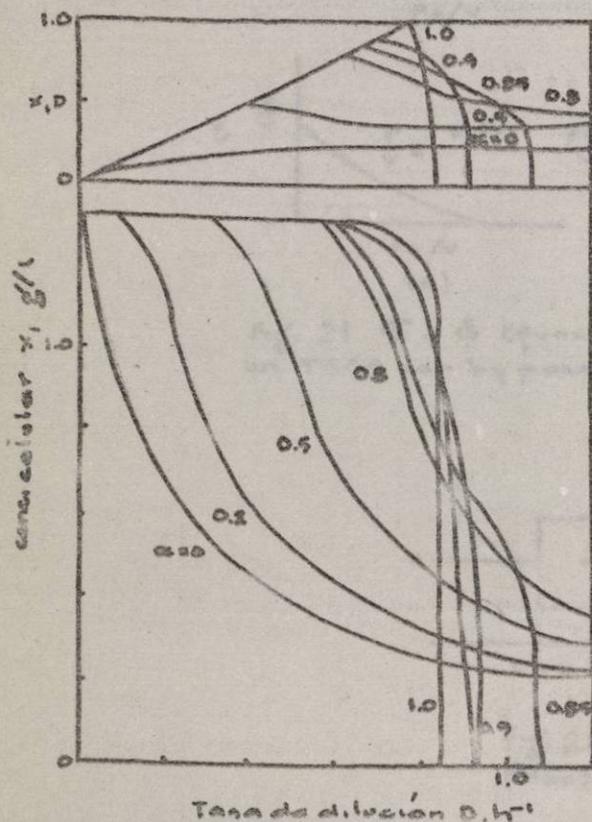


Fig. 17 Salida de la concentración celular X₁, como función de D, y zona activa de la fracción de volumen y para la zona muerta de la Fig. 16. La porción superior muestra el grado de producción de biomasa.

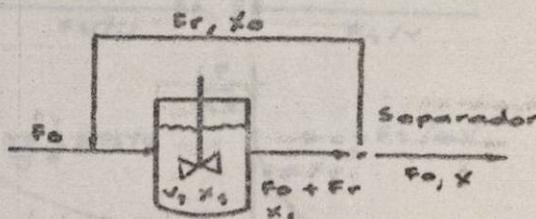


Fig. 18 Diagrama para un TRAC con recirculación.

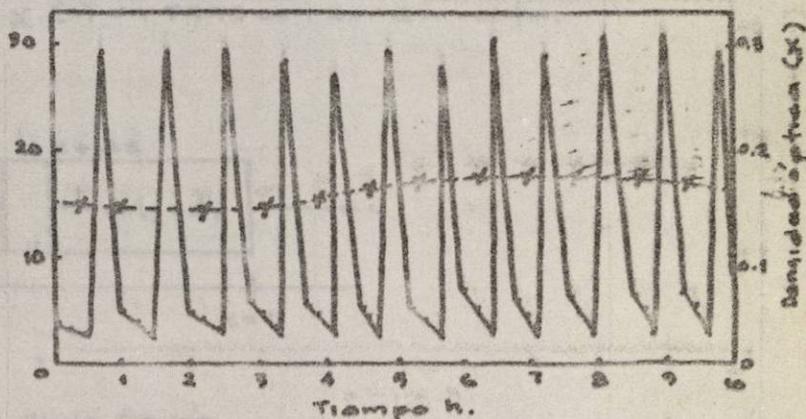


Fig. 19 Buenas oscilaciones de concentración de piruvato (-), fueron observadas en cultivo continuo de E.coli. Note que la concentración celular (arriba) permanece a aprox. constante.

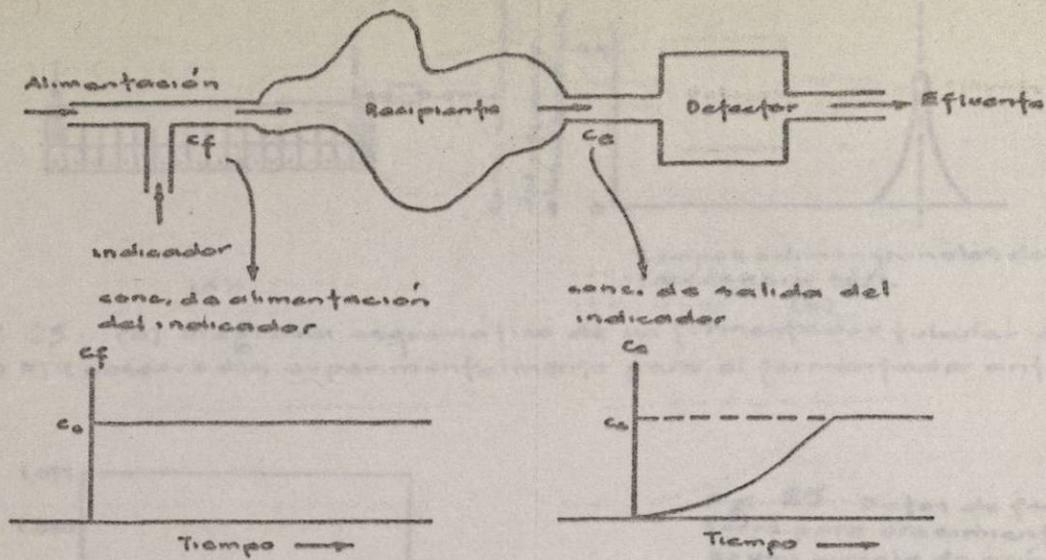


Fig. 20 Diagrama esquemático mostrando la medición experimental (curva F) a un indicador de entrada.

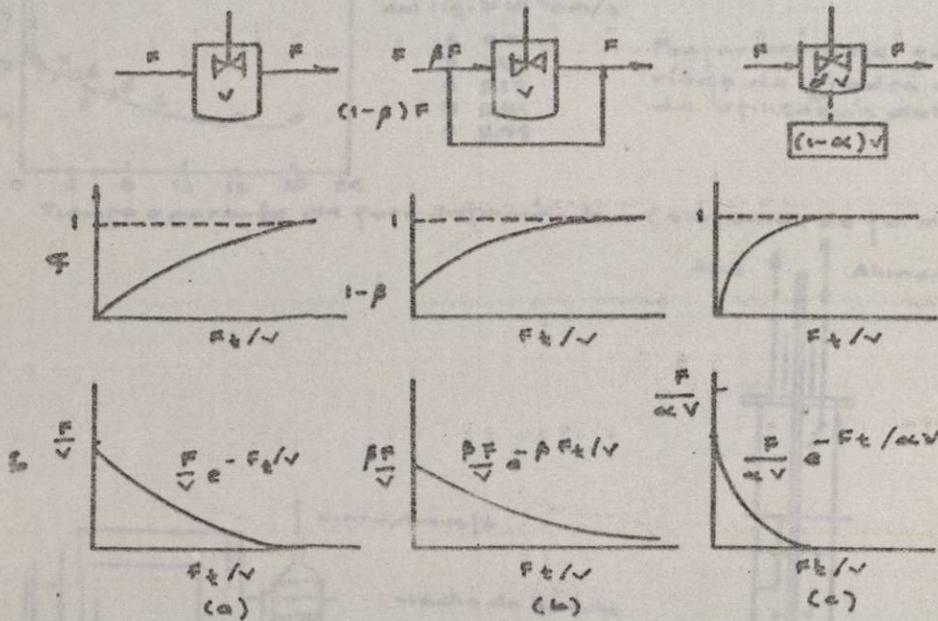


Fig. 21 F y G (funciones) para (a) un TRAC ideal, (b) un TRAC con bypassing, y (c) un TRAC con zona muerta.

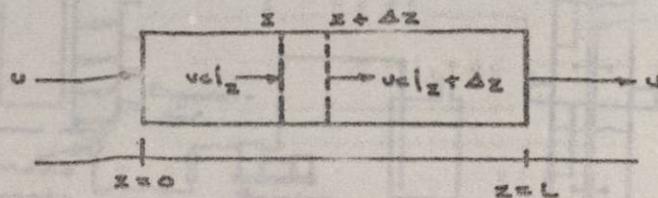


Fig. 22
Reactor de flujo tapón

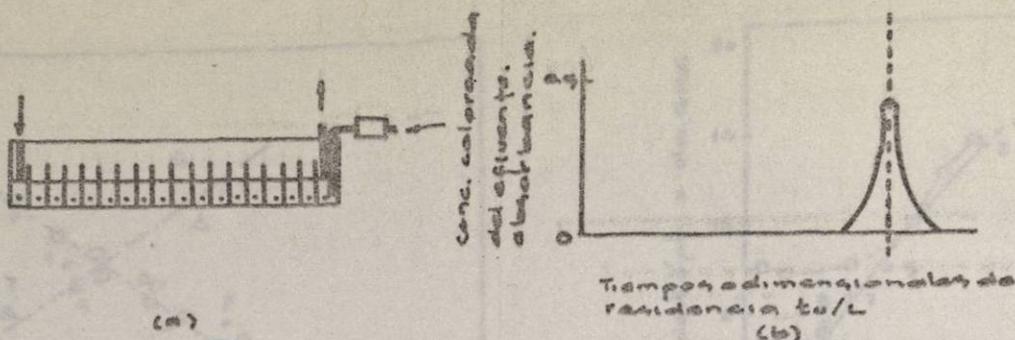


Fig. 23 (a) Diagrama esquemático de un fermentador tubular aerado. (b) DTR observadas experimentalmente para el fermentador anterior.

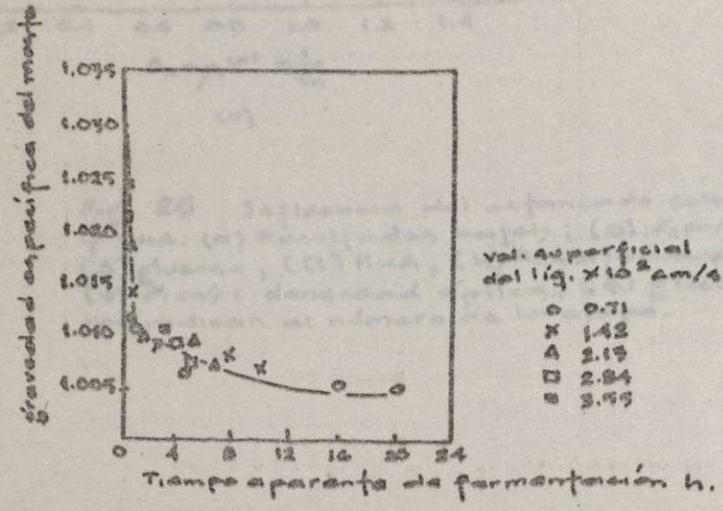


Fig. 25 Datos de fermentador de tierra para crecimiento de levadura en una mezcla de azúcar, muestra un grado inicial rápido de utilización de sustrato. Posteriormente seguido por un período de grados mucho más bajos de utilización del sustrato.

Tiempo aparente de fermentación h. (sistemas de fermentación de tierra).

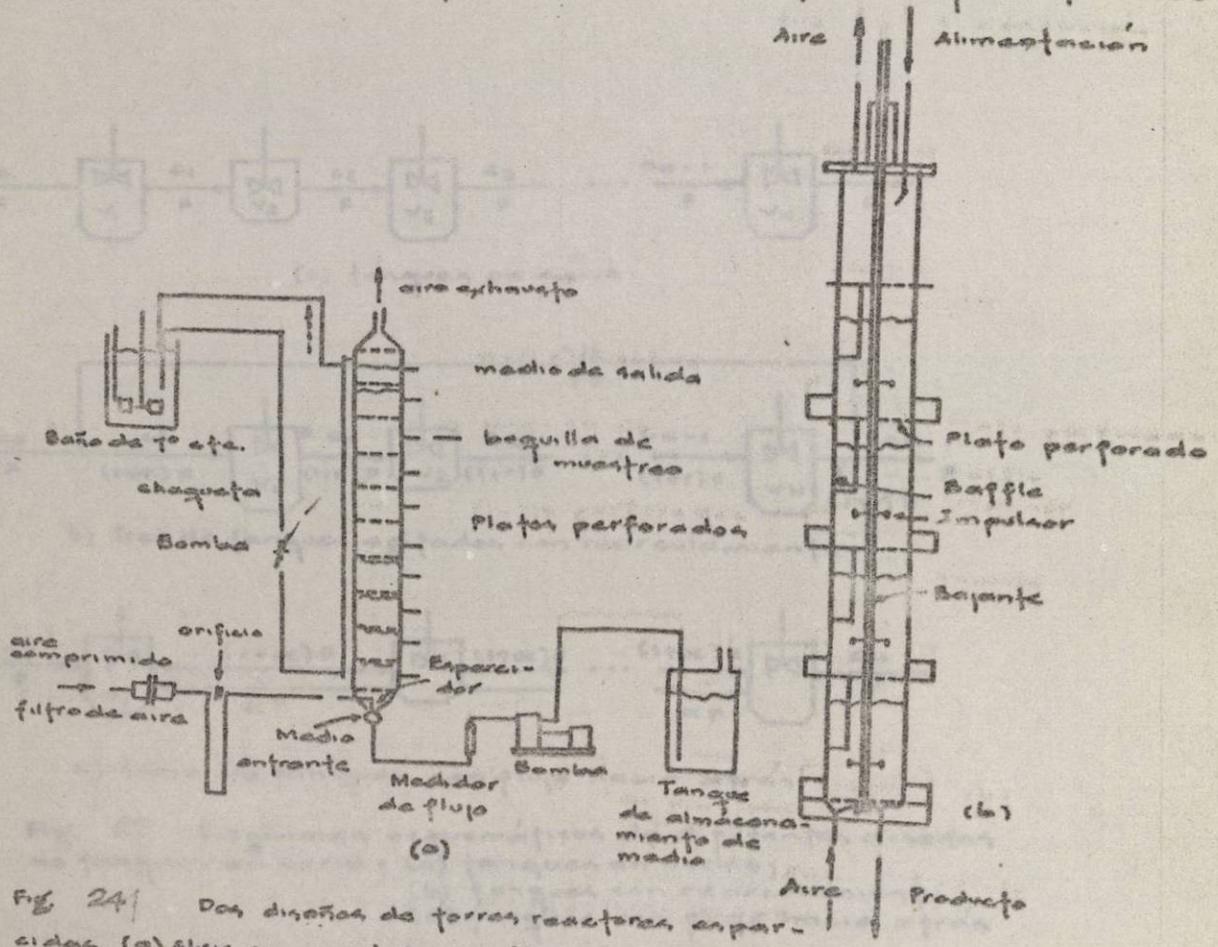


Fig. 24 Dos diseños de torres reactores, en serie. (a) flujo en paralelo gas-líquido y platos perforados; (b) impulsoras internas, contacto contracorriente y un líquido bajante.

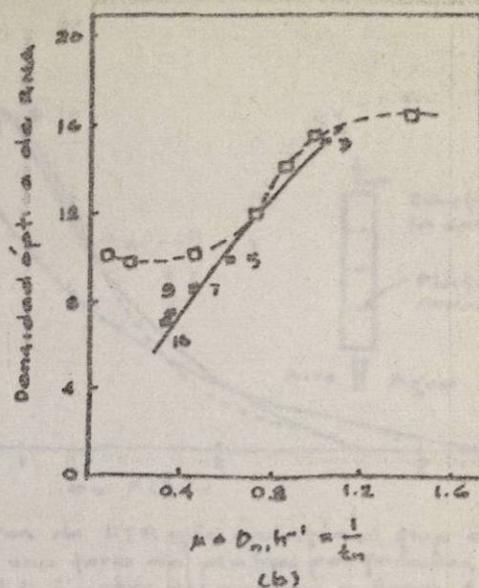
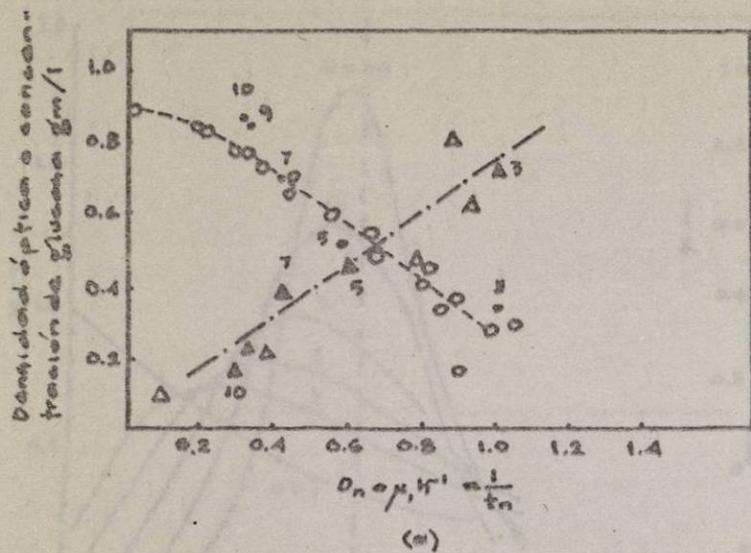
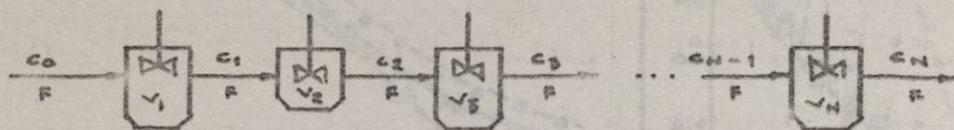
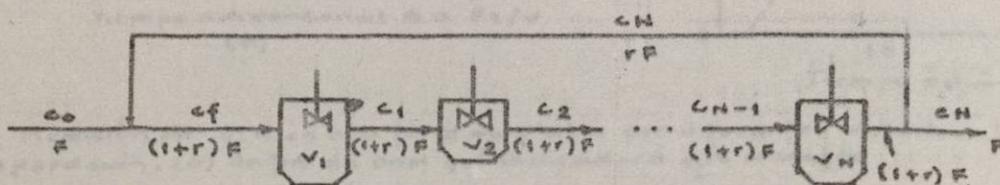


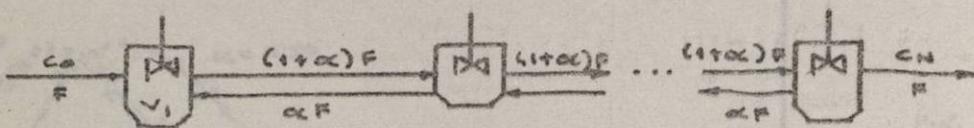
Fig. 26 Influencia del estancado sobre el sustrato, biomasa y RNA. (a) Resultados batch: (O) *S. coli* i densidad óptica, (Δ) glucosa, (\square) RNA, (b) Resultados de ferre fermentadora: (O) *S. coli* i densidad óptica, (Δ) glucosa, (\square) RNA. Los números indican el número de la etapa.



(a) tanques en serie



b) Tren de tanques agitados con recirculación



c) Serie de tanques con flujo hacia atrás

Fig. 27 Diagramas esquemáticos de diferentes diseños de tanques en serie; (a) tanques en serie; (b) tanques con recirculación; (c) tanques con flujo hacia atrás

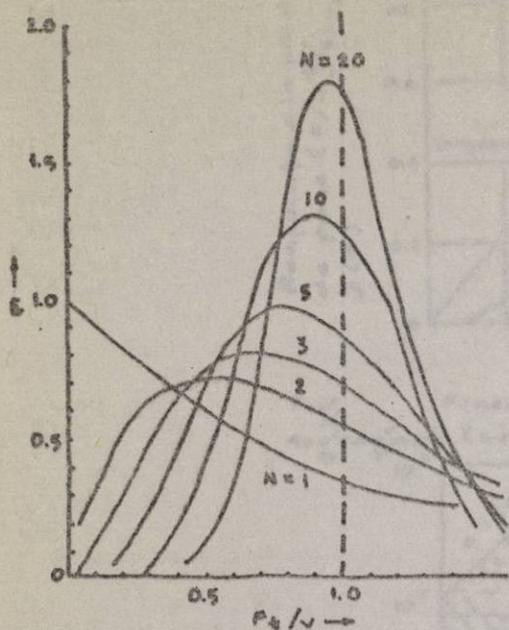


Fig. 28 DTRs para TRACs en series (V = volumen total del sistema, v = lúmenes individuales de reactores = V/N).

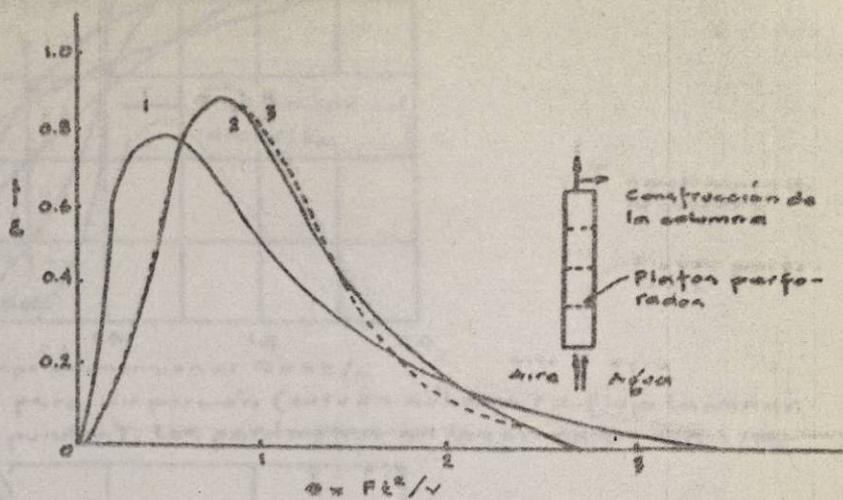


Fig. 29 Datos de DTR que muestra el flujo característico de una torre de platos perforados, en paralelo. (1) Diámetro del orificio = 3mm, fracción del área del plato = 0.0381, (2) Diámetro del orificio 2mm, fracción del área = 0.4975, (3) modelo calculado de cuatro tanques reactores TRAC's en serie.

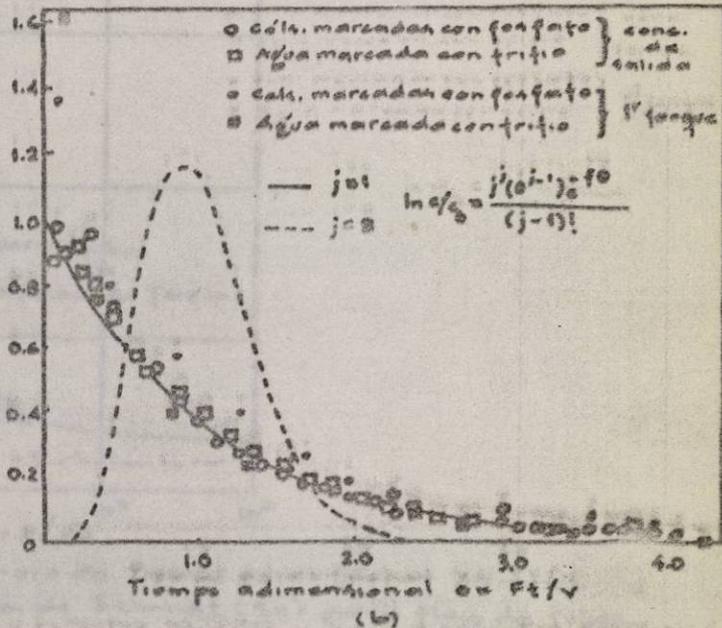
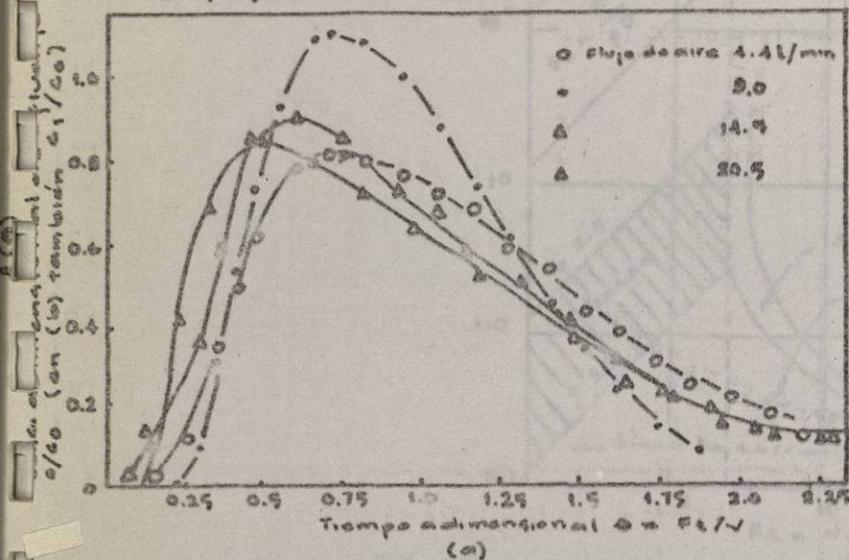


Fig. 30 Medición de DTR en una torre de platos por diferentes métodos y bajo diferentes condiciones de operación. (a) datos de una gel indicadora que muestra

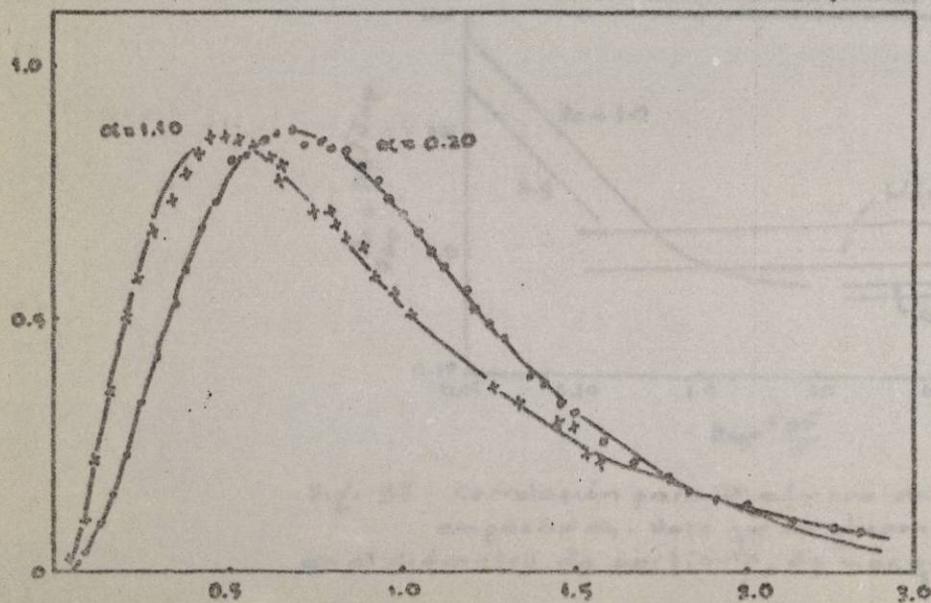


Fig. 31 Dos mediciones experimentales de DTR (puntos + y .) para el sistema de torre de la Fig. 24a para el modelo de la Fig. 24b Hay cuatro etapas.

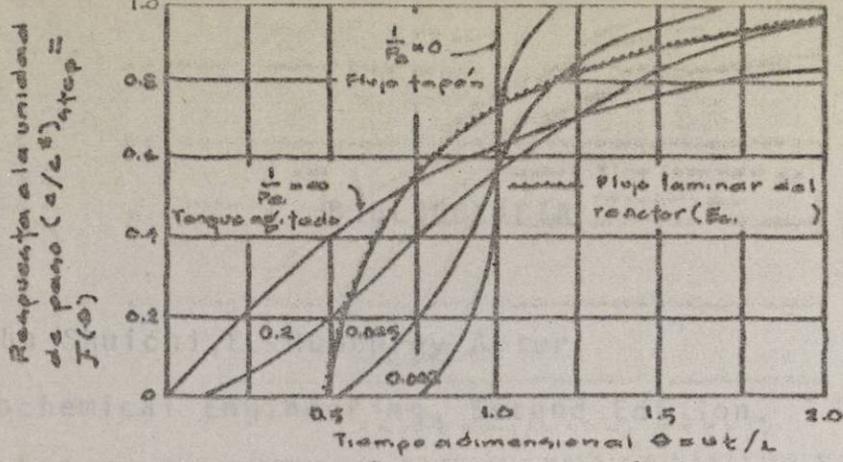


Fig. 29. Funciones F para dispersión (curvas sólidas) y flujo laminar agregado (curva con puntos). Los parámetros en las primeras son $1/Pe$.

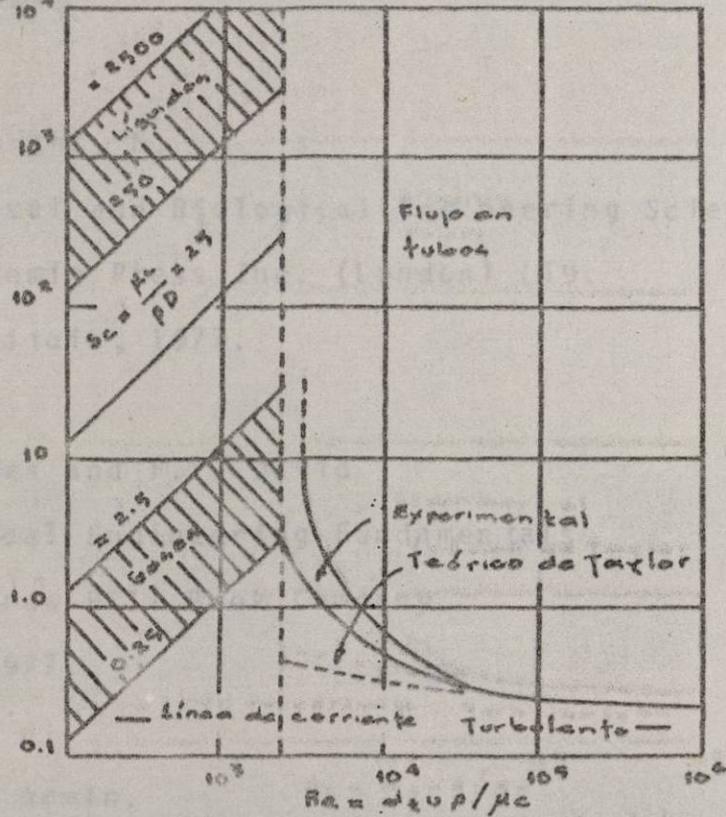


Fig. 32 correlación para el número de Peclet axial (Pe) en términos del número de Reynolds (Re) y No. de Schmidt (Sc) para flujo de tubos.

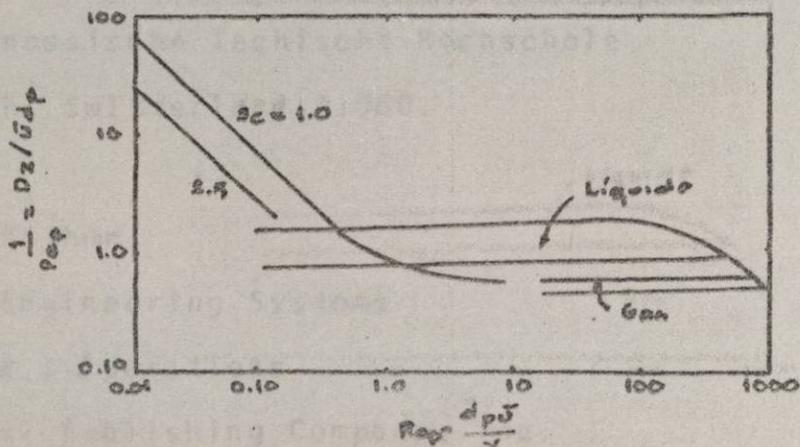


Fig. 33 Correlación para el número de Peclet axial Pe para flujo en empacadas. Note que los grupos dimensionales están basados en el diámetro de partícula, d_p más que en el diámetro de la tubería etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Aiba Shuichi, E. Humphrey Artur.
Biochemical Engineering, Second Edition.
Ed. Academic Press.
Japan, 1973.
2. Blakebrought, N.
Biochemical and Biological Engineering Science.
Ed. Academic Press Inc. (London) LTD.
Great Britain, 1977.
3. E.B. James and F.P. David
Biochemical Engineering Fundamentals
Ed. Mc Graw-Hill Book Company.
U.S.A. 1977.
4. Fiechter Armin.
Batch and continuous, culture of micorbial cells.
Mikrobiologisches Institut
Eidgenossische Technische Hochschule
Zurich, Swtzerland, 1980.
5. W.F. Arthur
Food Engineering Systems
Volume 1-Operations
The Avi Publishing Company, Inc.
Conecticut, U.S.A. 1976.

