

SIMULADOR SEMIFÍSICO DE BASE FENOMENOLÓGICA PARA LA PRODUCCIÓN DE LEVADURA A ESCALA PILOTO

Karol Julieta Gallardo Burbano^a, Edison Andrés Acosta Zamora^b

^a Estudiante Ingeniería Bioquímica

^b Profesor Departamento de Ingeniería Bioquímica

Universidad Icesi

Resumen: En este trabajo se presenta un Modelo Semifísico de Base Fenomenológica (MSBF) del proceso de producción de levadura adaptado a las especificaciones del biorreactor batch de 40L que se encuentra en planta piloto de la Universidad Icesi. Para la obtención del MSBF se sigue una metodología de diez pasos, que se basa en el principio de conservación, fenómenos de transporte y cinética del proceso. Considerando la glucosa como fuente de carbono y la presencia de oxígeno como segundo sustrato. Adicionalmente, se realiza una simulación con melaza para observar el comportamiento del modelo con una fuente de carbono diferente y un mayor número de datos. Las simulaciones se llevan a cabo haciendo uso de MATLAB. Finalmente, se observa que el modelo no logra predecir adecuadamente la producción de biomasa y el consumo de sustrato. Sin embargo, las tendencias de las curvas del modelo en comparación a los datos de Sobieszuk *et al.* se acercan. Por lo anterior, se brindan recomendaciones con el propósito de tener una mejor proximidad del modelo a datos reales que se puedan llegar a obtener de la producción de biomasa de levadura en el equipo de interés.

Palabras clave: Simulador Semifísico de Base Fenomenológica, Biomasa, Biorreactor Batch, *Saccharomyces cerevisiae*.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de modelos matemáticos, cada vez más detallados y precisos, ha sido posible debido a los crecientes avances en tecnología, especialmente en la capacidad de cómputo. Esto ha contribuido a usarlos en el diseño, optimización, control y diagnóstico de bioprocesos [1]. Además, el mundo actual exige un mejoramiento en los procesos, teniendo en cuenta la reducción de experimentación innecesaria y costos relacionados [2]. Tal es el caso de los modelos matemáticos involucrados en la producción de levadura, teniendo en cuenta que en los últimos años se han realizado diferentes simuladores que representan la dinámica del crecimiento celular en configuración batch, fed-batch y continuo, como los presentados por Richelle *et al.* [3], que indica una producción de levadura en fed-batch y propone una coordinación del consumo de nitrógeno y glucosa, Luna *et al.* [4] presenta un modelo en configuración fed-batch, que emplea glucosa como fuente de carbono. Henson [5] propuso un modelo dinámico de un reactor en continuo, usando glucosa como sustrato y Serio *et al.* [6] propone un modelo que representa la producción de levadura en configuración batch, fed batch y continuo.

Aunado, la biomasa de levadura tiene múltiples aplicaciones en diferentes campos como en la producción de bebidas

alcohólicas, panadería, farmacéutica, biocombustibles, entre otros[7]–[12]. Según Serio *et al.* [6], se estima que se producen varios millones de toneladas al año en todo el mundo. Asimismo, Parapouli *et al.* [10] menciona que, en el mercado mundial, la tasa de crecimiento anual entre 2013 y 2018 fue de 8,8% y solo en la industria europea de la levadura se produce un millón de toneladas al año. Es por esa significancia comercial que se ha visto la necesidad de mejorar y tener un mayor control en el proceso de producción. Ante lo mencionado, se puede utilizar los modelos matemáticos como una herramienta que permita una mayor comprensión del bioproceso. Especialmente se puede emplear un modelo semifísico de base fenomenológica (MSBF).

Un MSBF es el punto intermedio entre los modelos empíricos y fenomenológicos, el cual permite superar las limitaciones presentadas por estos últimos, algunas de estas son el requisito de conocimiento detallado de todos los modelos, falta de precisión, entre otros [1], [2], [13]. En ese mismo contexto, la estructura de un MSBF permite representar las dinámicas del proceso y las relaciones que existen entre ellas [13]. Puesto que, se muestra a través de balances de materia, energía y cantidad de movimiento. Junto con ecuaciones que permiten describir los parámetros del modelo, estas ecuaciones son denominadas constitutivas [14].

Finalmente, este trabajo tiene como propósito presentar un MSBF, que describa las dinámicas y comportamiento del proceso de producción de biomasa de levadura, y se aproxime a las condiciones del biorreactor batch de 40 L, que se encuentra disponible en planta piloto de la Universidad Icesi. Lo anterior, con la intención de brindar una herramienta de entrenamiento y que permita a investigadores y estudiantes, el estudio de la producción de levadura en el equipo mencionado. Por lo anterior, se planteó seguir la metodología propuesta por Alvarez *et al.* [13], [14] para la obtención de MSBF.

CONSTRUCCIÓN DE MODELO SEMIFÍSICO DE BASE FENOMENOLÓGICA

En este trabajo se sigue la metodología propuesta por Alvarez *et al.* [13], [14], para la construcción de un MSBF. La cual consiste en 10 pasos, como se muestra a continuación:

1. Elaborar una descripción verbal y un diagrama de proceso que se complementen.

La producción de levadura se lleva a cabo empleando *Saccharomyces cerevisiae*, en un biorreactor batch de acero inoxidable 316, con aireación y salida de gases continuamente. El equipo cuenta con un intercambiador de calor, una carcasa, por donde pasa agua de enfriamiento, pues el bioproceso es exotérmico, lo cual requiere de un control de temperatura para mantener una condición óptima para el crecimiento de levadura, en este caso a 30°C [7]. Para la agitación, el biorreactor cuenta con una propela tipo Rushton, que proporciona una mejor homogenización al medio, así como una mayor transferencia de masa y oxígeno [15], [16].

Por otro lado, en el medio de cultivo se requiere de una fuente de carbono, nitrógeno y fósforo, siendo estos compuestos importantes para el crecimiento celular, no obstante, en este trabajo solo se tendrá en cuenta la fuente de carbono. Siendo en este caso la glucosa, un sustrato de fácil asimilación por la levadura [15]. Cabe mencionar que, a nivel industrial se suele utilizar melaza, que contiene 45-55% de azúcares fermentables, siendo algunos de estos la sacarosa, glucosa y fructosa [17].

Además, en la producción de biomasa de levadura se desea mantener un alto rendimiento de crecimiento celular, lo cual se ve afectado cuando existe una alta concentración de glucosa, aun cuando hay presencia de oxígeno. Lo mencionado, es conocido como efecto Crabtree [18]. Donde la levadura realiza un metabolismo fermentativo, favoreciendo la producción de etanol. Si bien, hay algunas cepas de *S. cerevisiae* más tolerantes que otras, en reacciones con presencia de oxígeno, se ha demostrado que la tasa de crecimiento específico disminuye a medida que se aumenta la concentración de azúcar [15]. Por lo anterior, se busca mantener una concentración baja de glucosa y una buena tasa de oxigenación. [7], [18].

En la **Figura 1**, se representa el diagrama del biorreactor batch, en donde el medio e inóculo son añadidos al sistema en el comienzo del proceso, luego es cerrado y los productos se

descargan cuando el proceso es completado [19]. Las flechas discontinuas representan aquello que es cargado y descargado al inicio y final del proceso. Mientras que, las flechas más oscuras y continuas representan lo que entra y sale constantemente al equipo.

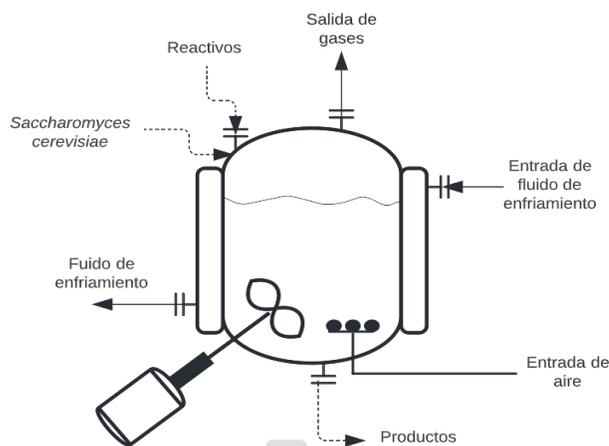


Figura 1. Diagrama de biorreactor Batch.

2. Fijar Nivel de detalle para el modelo de acuerdo a su utilización: ¿Qué preguntas contestará el modelo?

El MSBF que se elabora en este documento pretende contestar la pregunta: ¿El modelo logra predecir el comportamiento de la generación de biomasa y consumo de sustrato para la producción de levadura en el biorreactor batch de 40L ubicado en planta piloto de la Universidad Icesi?

Con el modelo se desea predecir el comportamiento del crecimiento de levadura *S. cerevisiae*, el consumo de la fuente de carbono y oxígeno. Estas variables serán consideradas como las de mayor interés. Aunque, se tendrá en cuenta la temperatura del caldo de fermentación. Considerando que está relacionada con el favorecimiento de las reacciones que permiten el crecimiento celular [15].

Por lo anterior, en el modelo de este trabajo se tendrán en cuenta las siguientes suposiciones y consideraciones: No se considera muerte celular o mantenimiento, el oxígeno será suministrado en el flujo de aire que entra al reactor, en el intercambiador de calor no se considera cambios en el volumen, las concentraciones de cualquier componente del caldo son iguales en cualquier punto dentro del equipo, el flujo de entrada y salida de oxígeno será continuo, el coeficiente de transferencia de masa volumétrico ($k_L a$) tiene en cuenta la concentración de biomasa de *S. cerevisiae* y el uso de una turbina tipo Rushton.

3. Definir tanto sistemas de proceso (SdeP) sobre el proceso que se modelará como los exija el nivel de

detalle y representar la relación de todos los SdeP en un diagrama de bloques.

Para la producción de biomasa de levadura en el biorreactor batch, se toma dos sistemas de proceso. El primero es el fluido dentro del reactor y el segundo es el fluido contenido en el intercambiador de calor, en este caso el agua de enfriamiento en la carcasa. En la **Figura 2** se presenta el diagrama del reactor con los SdeP.

La interacción que existe entre los sistemas de proceso mencionados anteriormente es energética, pues se da a través de la transferencia de calor entre el líquido en el biorreactor y el fluido en el intercambiador. En la **Figura 3** se representa tal interacción mediante un diagrama de bloques.

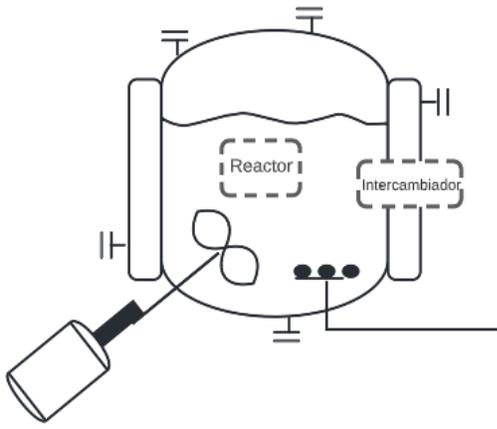


Figura 2. Diagrama de sistemas de proceso en el reactor.

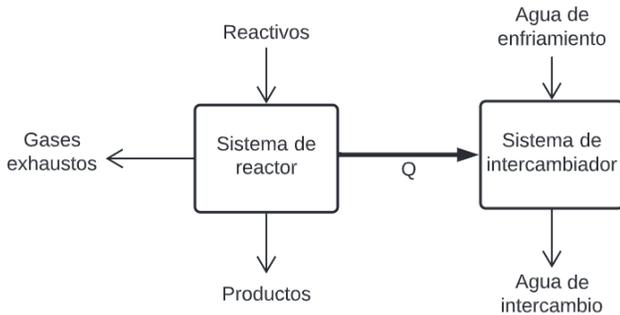


Figura 3. Diagrama de bloques de los sistemas de proceso.

4. Aplicar el Principio de Conservación sobre cada uno de los SdeP.

En este paso se tiene en cuenta las consideraciones y supuestos mencionados en el paso 2. Con los cuales se plantea las ecuaciones dinámicas de balance de masa por componente y energía.

El balance de masa para biomasa se indica en la **ecuación 1**. Donde se representa la formación de biomasa [20].

$$\frac{dX}{dt} = \mu X \quad (1)$$

El balance de masa de glucosa está representado por la **ecuación 2** [20], Cabe mencionar que, tanto para las **ecuaciones 1 y 2** no se considera muerte celular y mantenimiento.

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{\mu X}{Y_{x/s}} \quad (2)$$

El Balance de oxígeno esta dado en la **ecuación 3**. Como se mencionó en el paso 2, el flujo de aireación como la salida de gases será continuo. Por otra parte, el rendimiento de consumo de oxígeno depende del sustrato empleado, en este caso es glucosa.

$$\frac{dO_2}{dt} = \frac{1}{V_g} [F_g(O_{2in} - O_2) + K_l a(O_2^* - O_2)V - Y_{ox} \mu X] \quad (3)$$

El balance de energía se observa en la **ecuación 4**. Esta, se encuentra en función de la acumulación de energía, el calor generado y el calor consumido [2], [21].

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{\rho C_p V} [Q_{rxn} - Q_{int} + Q_{agitador}] \quad (4)$$

5. Seleccionar de las Ecuaciones Dinámicas de Balance (EDB) aquellas con información valiosa para cumplir con el objetivo del modelo.

Las ecuaciones (1) a (4) se consideran importantes y contiene información valiosa sobre la producción de levadura.

6. Definir para las EDB esenciales, los parámetros, las variables y las constantes conocidas en cada SdeP.

Las variables para las EDB son X, S, O₂ y T. Mientras que los parámetros que requieren de ecuaciones constitutivas son μ, K_la, Q_{rxn}, Q_{int}, Q_{agitador}. Por último, las constantes conocidas son V, V_g, Y_{x/s}, O₂^{*}, CO₂^{*}, Y_{ox}, ρ, C_p, ΔH_{rxn}.

7. Hallar ecuaciones constitutivas que permitan calcular el mayor número de parámetros en cada Sistema de Proceso.

Para la cinética del modelo se emplea la ecuación de velocidad específica de crecimiento (μ) basada en el modelo de Tsao-Hanson, la cual considera la presencia de oxígeno como segunda sustancia que influye en el crecimiento celular [20]. En esta ecuación, se considera tanto la fuente de carbono como el oxígeno factores críticos para la producción de biomasa. Se representa en la **ecuación 5** [20], [22].

$$\mu = \frac{\mu_{max} S}{K_S + S} \frac{O_2}{K_{O_2} + O_2} \quad (5)$$

Otro parámetro del balance de masa que requiere de una ecuación constitutiva es el coeficiente volumétrico de transferencia de masa. La expresión fue planteada por Galaction *et al.* [23] en la cual se considera la biomasa del microorganismo (*S. cerevisiae*) y el cultivo en un tanque

agitado con turbina Rushton. Este parámetro se calcula con la **ecuación 6**.

$$kla = 52,44 \frac{V_s^{0,514}}{X^{0,702} \left(\frac{Pa}{V}\right)^{0,0762}} \quad (6)$$

Por otra parte, los parámetros que requieren de una ecuación constitutiva en el modelo son: El calor asociado a la reacción, que se encuentra dado por la **ecuación 7**, la cual, está directamente relacionada con la velocidad de consumo de sustrato y la entalpia de reacción [2], [21], [24].

$$Q_{rxn} = \frac{(-\Delta H_{rxn})V \mu X}{Y_{x/s}} \quad (7)$$

El calor asociado al intercambiador se representa en la **ecuación 8**. Este representa la transferencia de calor entre el fluido en el tanque de reacción y la chaqueta[2].

$$Q_{int} = UA(T - T_{ch}) \quad (8)$$

El coeficiente global de transferencia de calor (U) se puede calcular con la **ecuación 9**. Que se encuentra en función de las resistencias entre la chaqueta y el fluido en el biorreactor [2].

$$U = \frac{1}{\frac{1}{h_i} + \frac{e}{k_{metal}} + \frac{1}{h_e}} \quad (9)$$

Para el coeficiente convectivo de lado de la chaqueta, con un valor de Reynolds mayor a 10000 se puede estimar con la **ecuación 10** [2].

$$h_e = 0,81 \left(\left(\frac{D_e \dot{v} \rho_w}{\mu_w} \right)^{0,68} \right) \left(\left(\frac{C_{pw} \mu_w}{k_w} \right)^{\frac{1}{3}} \right) \left(\left(\frac{\mu_w}{\mu_{wwall}} \right)^{0,14} \right) \left(\frac{k_w}{D_e} \right) \quad (10)$$

Para valores de Reynolds menores a 2100, se puede estimar con la **ecuación 11** [2].

$$h_e = 1,86 \left(\left(\frac{D_e \dot{v} \rho_w}{\mu_w} \right)^{\frac{1}{3}} \right) \left(\left(\frac{C_{pw} \mu_w}{k_w} \right)^{\frac{1}{3}} \right) \left(\frac{D_e}{L} \right) \left(\left(\frac{\mu_w}{\mu_{wwall}} \right)^{0,14} \right) \left(\frac{k_w}{D_e} \right) \quad (11)$$

Para estimar el coeficiente convectivo interno se puede emplear la **ecuación 12** [2].

$$h_i = 0,54 \left(\left(\frac{D_i^2 \rho N}{\mu_m} \right)^{\frac{2}{3}} \right) \left(\left(\frac{C_{pm} \mu}{k_m} \right)^{\frac{1}{3}} \right) \left(\left(\frac{\mu_m}{\mu_{wwall}} \right)^{0,14} \right) \left(\frac{k_m}{D_i} \right) \quad (12)$$

En cuanto, al calor asociado al agitador es calculado mediante la **ecuación 13**. Está representa la potencia de agitación [2].

$$Q_{agitador} = N_p \rho N^3 D_i^5 \quad (13)$$

El número de potencia (N_p) es el resultado del esfuerzo que necesita el impulsor para contrarrestar la fricción que se genera entre el fluido en movimiento, las paredes y el fondo del tanque. Se calcula con la **ecuación 14** [25].

$$N_p = \left(\frac{Pa}{\rho N^3 D_i^5} \right) \quad (14)$$

8. Verificar los grados de libertad.

Se calcula los grados de libertad como la diferencia entre el número de ecuaciones y el número de incógnitas. En este trabajo se tiene las ecuaciones diferenciales de (1)-(4), y las ecuaciones constitutivas (5)-(8) y (13), resultando un total de 9 ecuaciones. Las incógnitas son X, S, O, T, μ , kla, Q_{rxn} , Q_{int} y $Q_{agitación}$. Por lo anterior, es posible decir que el modelo resulta coherente y con cero grados de libertad.

9. Obtener el modelo computacional o solución del modelo matemático.

La solución de las ecuaciones diferenciales y algebraicas del modelo se hizo empleando MATLAB, con el método de resolución ode45. Las condiciones para la simulación se determinaron con datos de literatura.

10. Validar el modelo para diferentes condiciones y evaluar su desempeño.

No fue posible la obtención de datos experimentales de la producción de levadura en el biorreactor Batch de 40L de planta piloto de la universidad Icesi. No obstante, se realizó una búsqueda de datos de literatura que permitiesen la validación del modelo.

SIMULACIÓN DE MODELO SEMIFÍSICO DE BASE FENOMENOLÓGICA

La simulación se llevó a cabo utilizando, las características del biorreactor batch de 40 L disponible en la planta piloto. El equipo está construido en acero inoxidable 316, cuenta con una carcasa por la cual pasa el agua de enfriamiento en este proceso, entre 15-20°C y la agitación del medio de cultivo se hace mediante una turbina tipo Rushton a 150 rpm [16].

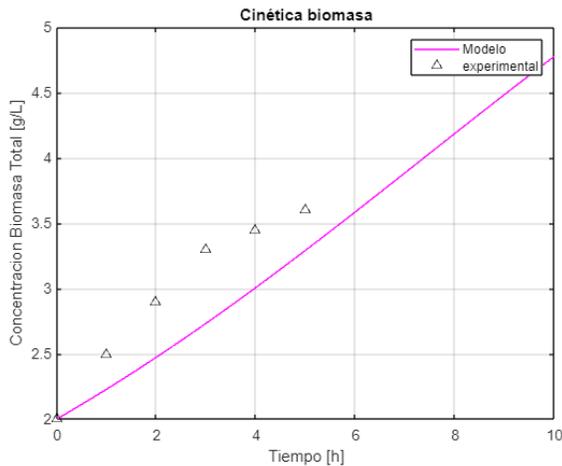
Por otro lado, dado que no se cuenta con datos reales de producción de levadura en el equipo de interés, se procede a utilizar datos encontrados en literatura. Estos se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 1. Datos de literatura empleados en la simulación.

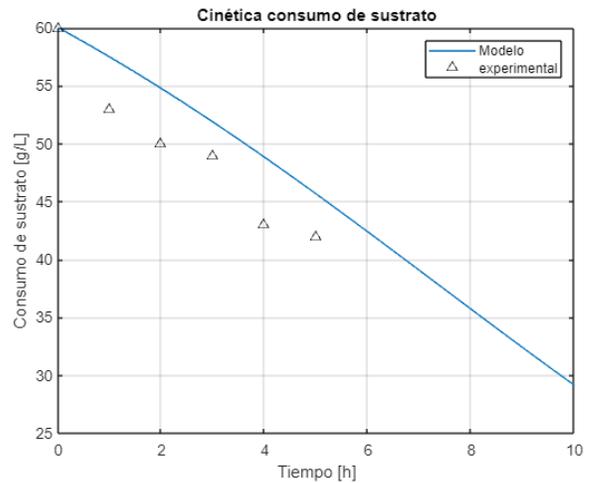
Nomenclatura	Valor	Unidades	Ref
μ_{max}	0,510	h^{-1}	[20]
K_s	213.6	g/L	[20]
K_o	0,0000877	g/L	[20]
Y_{xs}	0,09	g/g	[20]
ρ_w	999,19	g/L	[17]
ρ	1034	g/L	[17]
Y_{ox}	0,611	g/g	[20]

μ_m	0,0008714	Kg/(m*s)	[17]
μ_w	0.001003	Kg/(m*s)	[26]
μ_{wwall}	0,000798	Kg/(m*s)	[26]
C_p	2,8	J/(g*°C)	[17]
C_{pw}	4178	J/(Kg*°C)	[26]
ΔH_{rxn}	-239926.67	J/g	[27]
k_{metal}	13,4	W/(m*°C)	[26]
k_w	0,6	W/(m*°C)	[17]
k_m	0,62	W/(m*°C)	[26]

Las condiciones iniciales que se utilizaron para la simulación es una concentración de biomasa de 2 g/L, de sustrato de 60 g/L y de oxígeno de 0.0049 g/L [20]. Se desea mantener una temperatura de 30 °C en el medio y entre 15-20°C de agua de enfriamiento. En cuanto a la agitación, se mantiene a 150 rpm. Estas condiciones fueron tomadas de las experimentaciones hechas por Sobieszuk *et al.* [20], del cual, también se extrajo los datos de biomasa y sustrato. En cuanto a los datos de oxígeno no se logró realizar la validación, debido a la diferencia entre los datos de Sobieszuk *et al.* [20] y los arrojados por el modelo. Por otra parte, la temperatura no se tiene en cuenta en el documento de referencia. Sin embargo, se tiene en cuenta la tendencia de la gráfica arrojada por el modelo. Las simulaciones se presentan en las **gráficas 1 a 4**.

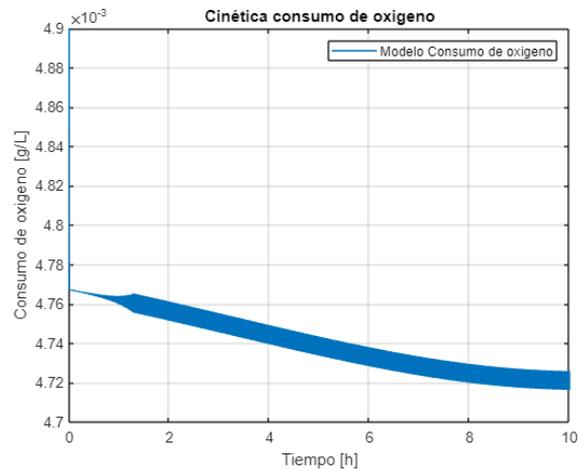


Gráfica 1. Producción de biomasa.

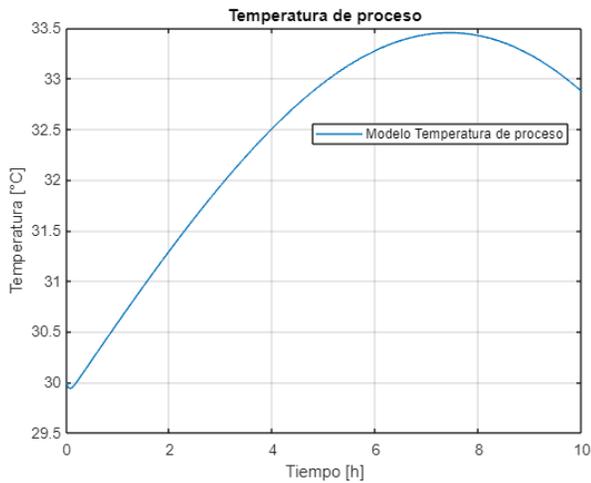


Gráfica 2. Consumo de sustrato.

En la **gráfica 1 y 2** se observa que el modelo planteado en este estudio no se ajusta a los datos experimentales empleados, por lo cual, no permite describir las dinámicas y comportamientos del proceso de producción de biomasa de levadura y que se aproxime a las condiciones del biorreactor batch. Además, esto indica que es necesario ajustar el modelo y añadir parámetros que permita mejorar la predicción del comportamiento de la generación de biomasa y consumo de sustrato, para que de esta forma se logre reducir el error promedio junto con la desviación de los datos.



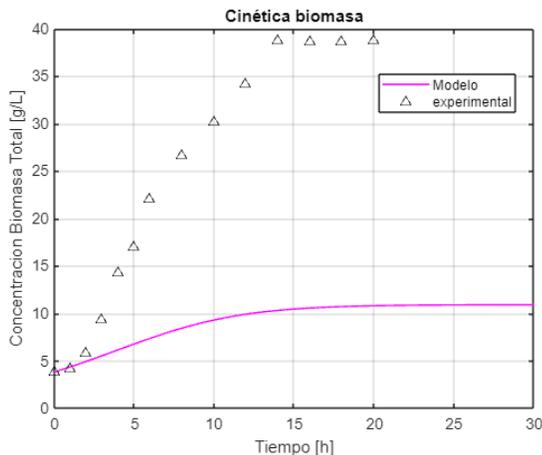
Gráfica 3. Consumo de Oxígeno



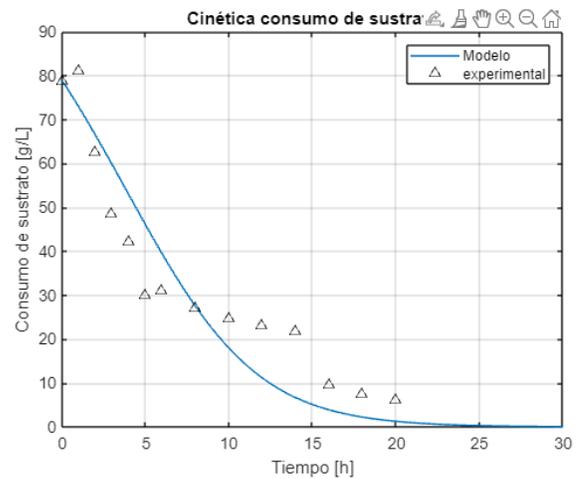
Gráfica 4. Cambio de temperatura en el medio

En la simulación de oxígeno se presenta una caída rápida de la concentración y posteriormente sigue bajando de manera más lenta y con oscilaciones. Tal tendencia se aleja de lo esperado. En cuanto al cambio de la temperatura en el medio, representada en la **Gráfica 4** se observa un aumento de la temperatura y posteriormente vuelve a bajar. Esta subida se debe al calor generado por la reacción, dado que la producción de biomasa de *S.cerevisiae* es exotérmica [27].

Por motivos de comparación para la formación de biomasa y consumo de sustrato, se realizó una simulación con otros datos de literatura, en este caso se considera la melaza como fuente de carbono. Los experimentos realizados por Fajardo y Sarmiento [15] presentan un mayor número de puntos para la validación de la concentración de biomasa y sustrato, en comparación con la simulación anterior. En este caso K_o , tienen un valor de 0.09 mg/L[20].

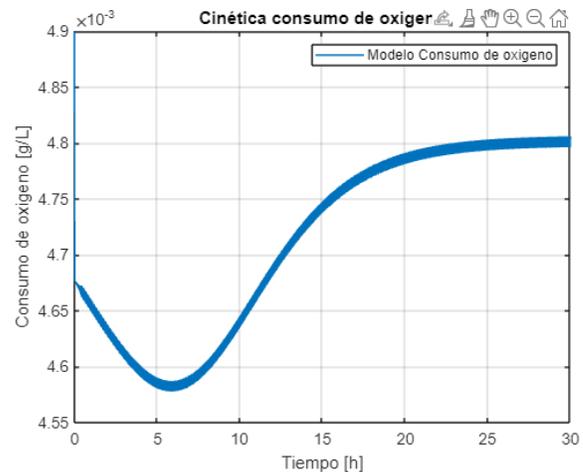


Gráfica 5. Producción de biomasa con datos melaza.



Gráfica 6. Consumo de sustrato con datos melaza.

En la **gráfica 5** se observa que el modelo y los datos obtenidos de [15], se alejan bastante, puesto que la concentración de biomasa alcanza hasta 12 g/L aproximadamente, mientras que en los datos de referencia llegan hasta 40 g/L aproximadamente. Esto se puede generar debido a la diferencia de los valores de Y_{xs} , K_s y μ_{max} , dado que estos dependen de la cepa de levadura, el historial de crecimiento, condiciones de cultivo y concentración de sustrato [18]. Por otra parte, en la **gráfica 6**, el modelo es más cercano a los datos experimentales. Sin embargo, el modelo no representa bien los datos experimentales. Cabe mencionar que la melaza está compuesta por sacarosa, fructosa y glucosa, mientras que el modelo solo considera la glucosa.



Gráfica 6. Consumo de oxígeno con datos melaza.

Con respecto a la simulación de oxígeno, se observa una caída rápida de 4,9 mg/L hasta 4,68 mg/L aproximadamente. Lo cual desvía el modelo de la tendencia esperada. Posteriormente se presenta una disminución lenta de la concentración, con oscilaciones cortas, hasta aproximadamente la hora 6 y luego sube hasta llegar a un estado estacionario. Esto se Puede deber

al crecimiento de biomasa y posteriormente, a la saturación de las células con oxígeno [20] .

ANÁLISIS DE RESULTADOS

los resultados arrojados de la simulación al ser basados en literatura no son igualmente confiables o válidos que los resultados obtenidos en una simulación realizada en el biorreactor batch de planta piloto. Esto se debe a las diferentes condiciones en que se realizan los experimentos de la literatura utilizada, ocasionando de esta manera la desviación de los valores de parámetros, variables y constantes utilizadas en el modelo.

Por otro lado, no se considera la producción de etanol en el modelo. Este compuesto puede ser tomado como sustrato por la levadura o generar inhibición [15] . En otras palabras, se puede presentar el efecto diauxico o una inhibición por producto, esto último también depende de la cepa con la que se trabaje puesto que hay unas más tolerantes al etanol que otras. Igualmente, tampoco se consideró el nitrógeno, el cual es un compuesto importante en la formación de células nuevas, dado que en la célula se encuentra formando parte esencial de las proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos [15].

En ese mismo orden de ideas, la simplificación y la suposición de distintas condiciones en el modelo también pudieron afectar el ajuste de este a los datos experimentales obtenidos de literatura. Un ejemplo es no considerar la muerte y mantenimiento celular.

CONCLUSIONES

El modelo se construyó según las características del biorreactor batch disponible en planta piloto de la Universidad Icesi, siguiendo la metodología para la obtención de un modelo semifísico de base fenomenológica propuesta por [13], [14]. Por otra parte, no fue posible predecir el comportamiento de la producción de levadura y consumo de sustrato, debido a que las gráficas obtenidas del modelo no se ajustan a los datos experimentales encontrados en la literatura empleada. Adicionalmente, no es posible asegurar que el modelo presente o no, un ajuste adecuado a datos reales que se obtengan de la experimentación en el biorreactor batch de la planta piloto.

RECOMENDACIONES

Según lo mencionado, se recomienda considerar la producción de etanol y una fuente de nitrógeno para tener una mayor aproximación a la realidad en las predicciones de formación de biomasa y consumo de sustrato. Asimismo, se recomienda que los parámetros importantes para la cinética sean estimados de la producción de levadura en el equipo de interés.

BIBLIOGRAFIA

- [1] C. Gómez, Y. Calderón, and H. Alvarez, "BUILDING PHENOMENOLOGICAL BASED SEMI-PHYSICAL MODELS: FERMENTATION PROCESS CASE," 2008. https://www.researchgate.net/publication/262755980_BUILDING_PHENOMENOLOGICAL_BASED_SEMI-PHYSICAL_MODELS_FERMENTATION_PROCESS_CASE (accessed Sep. 25, 2021).
- [2] F. A. Ortega, O. A. Pérez, and E. A. López, "Modelo Semifísico de Base Fenomenológica del Proceso Continuo de Fermentación Alcohólica," *Información tecnológica*, vol. 27, no. 1, pp. 21–32, 2016, doi: 10.4067/S0718-07642016000100004.
- [3] A. Richelle, P. Fickers, and P. Bogaerts, "Macroscopic modelling of baker's yeast production in fed-batch cultures and its link with trehalose production," *Computers & Chemical Engineering*, vol. 61, pp. 220–233, Feb. 2014, doi: 10.1016/J.COMPHEMENG.2013.11.007.
- [4] M. F. Luna and E. C. Martínez, "Optimal design of dynamic experiments in the development of cybernetic models for bioreactors," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 136, pp. 334–346, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.CHERD.2018.05.036.
- [5] M. A. Henson, "Dynamic modeling and control of yeast cell populations in continuous biochemical reactors," *Computer and Chemical Engineering*, 2003, doi: 10.1016/S0098-1354(03)00046-2.
- [6] M. di Serio, E. de Alteriis, P. Parascandola, and E. Santacesaria, "A general kinetic and mass transfer model to simulate the baker's yeast growth in bioreactors," *Catalysis Today*, vol. 66, no. 2–4, pp. 437–445, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0920-5861(00)00644-1.
- [7] L. Durango, V. Villegas, and F. O. Carvajal, "Evaluación y escalamiento de la producción de levaduras nativas tipo *Saccharomyces* spp. A nivel de laboratorio," 2007.
- [8] R. Gómez-Pastor, R. Pérez-Torrado, E. Garre, and E. Matallana, "Recent Advances in Yeast Biomass Production," *Biomass - Detection, Production and Usage*, Sep. 2011, doi: 10.5772/19458.
- [9] T. Kurz, "Mathematically Based Management of *Saccharomyces* sp. Batch Propagations and Fermentations," *Technischen Universität München*, 2002. Accessed: Sep. 22, 2021. [Online]. Available: <https://d-nb.info/967532078/34>

- [10] M. Parapouli, A. Vasileiadis, A.-S. Afendra, and E. Hatziloukas, "Saccharomyces cerevisiae and its industrial applications," *AIMS Microbiology*, vol. 6, no. 1, p. 1, 2020, doi: 10.3934/MICROBIOL.2020001.
- [11] C. Suárez, N. Garrido, and A. Guevara, "LEVADURA SACCHAROMYCES CEREVISIAE Y LA PRODUCCIÓN DE ALCOHOL," 2016.
- [12] É. D. Vieira, M. da G. S. Andrietta, and S. R. Andrietta, "Yeast biomass production: a new approach in glucose-limited feeding strategy," *Brazilian Journal of Microbiology*, vol. 44, no. 2, pp. 551–558, 2013, doi: 10.1590/S1517-83822013000200035.
- [13] H. Alvarez, "Diseño Simultáneo de Proceso y Control. Uso de efectos dinámicos en Ingeniería de Procesos.," Universidad Nacional de Colombia, Medellín, 2010.
- [14] H. Alvarez, R. Lamanna, P. Vega, and S. Revollar, "Metodología para la Obtención de Modelos Semifísicos de Base Fenomenológica Aplicada a una Sulfitadora de Jugo de Caña de Azúcar," *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*, vol. 6, pp. 10–20, Jun. 2009.
- [15] E. Fajardo and S. Sarmiento, "EVALUACIÓN DE MELAZA DE CAÑA COMO SUSTRATO PARA LA PRODUCCIÓN DE Saccharomyces cerevisiae," Pontificia Universidad Javeriana, Bogota, 2007. Accessed: Jun. 12, 2022. [Online]. Available: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/8279/tesis26.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [16] DIDA CONTROL, "Manual de operación y mantenimiento."
- [17] M. Franco, "DISEÑO DE UN BIOREACTOR PARA LA PRODUCCIÓN DE LEVADURA (Saccharomyces cerevisiae) DE PANIFICACIÓN, UTILIZANDO COMO SUSTRATO MELAZA PARA LA EMPRESA PANIFICADORA LEFSKI-PAN'.,," Riobamba, 2019.
- [18] M. Ji, Y. Miao, J. Y. Chen, Y. You, F. Liu, and L. Xu, "Growth characteristics of freeze-tolerant baker's yeast Saccharomyces cerevisiae AFY in aerobic batch culture," *Springerplus*, vol. 5, no. 1, pp. 1–13, Dec. 2016, doi: 10.1186/S40064-016-2151-3/TABLES/3.
- [19] P. M. Doran, *Bioprocess Engineering Principles*, Second. 2013.
- [20] P. Sobieszuk, A. Strzyżewska, and K. Ulatowski, "Investigation of the possibility of culturing aerobic yeast with oxygen nanobubble addition and evaluation of the results of batch and semi-batch cultures of Saccharomyces cerevisiae," *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, vol. 159, p. 108247, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.CEP.2020.108247.
- [21] D. Grau and L. Puigjaner, "ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE REACTORES DISCONTINUOS Y SEMICONTINUOS: MODELIZACIÓN Y COMPROBACIÓN EXPERIMENTAL," UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA, 1999.
- [22] M. Pilarek and K. Dąbkowska, "MODELLING OF A HYBRID CULTURE SYSTEM WITH A STATIONARY LAYER OF LIQUID PERFLUOROCHEMICAL APPLIED AS OXYGEN CARRIER," *Chemical and Process Engineering*, vol. 2016, no. 1, pp. 149–158, doi: 10.1515/cpe-2016-0014.
- [23] A. I. Galaction, D. Cascaval, C. Oniscu, and M. Turnea, "Prediction of oxygen mass transfer coefficients in stirred bioreactors for bacteria, yeasts and fungus broths," *Biochemical Engineering Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 85–94, Aug. 2004, doi: 10.1016/J.BEJ.2004.02.005.
- [24] M. García, R. Hurtado, N. Garrido, F. Domenech, and N. Garrido, "Metodología para la modelación matemática de procesos. Caso de estudio, la fermentación alcohólica," *ICIDCA. Sobre los derivados de la caña de Azúcar*, vol. 45, pp. 37–47, 2011, Accessed: Apr. 17, 2022. [Online]. Available: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223122251005>
- [25] V. Castillo, "DISEÑO Y CÁLCULO DE UN AGITADOR DE FLUIDOS," Universidad del Bío-Bío, 2013.
- [26] Y. Cengel and A. Ghajar, *Transferencia de calor y masa*. 2011.
- [27] E. Felix, O. Clara, and A. O. Vincent, "Thermodynamic Characterization of Saccharomyces cerevisiae Catalyzed Fermentation of Cane Sugar," *Open Journal of Physical Chemistry*, vol. 04, no. 01, pp. 21–25, 2014, doi: 10.4236/OJPC.2014.41004.

ANEXOS

Nomenclatura

μ : Velocidad específica de crecimiento: h^{-1}

μ_{max} : Velocidad específica máxima: h^{-1}

X: Concentración biomasa: g/L

S: Concentración de sustrato: g/L

O_2 : Concentración de oxígeno en el medio: g/L

T: Temperatura del medio: °C

$Y_{x/s}$: Rendimiento biomasa sustrato: g/g

V: Volumen de líquido: L

V_g : Volumen de gas: L

F_g : Flujo de entrada del gas: L/h

Kla : Coeficiente volumétrico de transferencia de masa: h^{-1}

Y_{ox} : Coeficiente de rendimiento de oxígeno en biomasa: g/g

C_p : Calor específico del medio: J/(g°C)

ρ : Densidad del medio: g/L

Q_{rxn} : Calor asociado a la reacción: J/h

Q_{int} : Calor asociado al intercambiador: J/h

$Q_{agitador}$: Calor asociado a la agitación: J/h

K_s : Coeficiente de saturación de sustrato: g/L

K_o : Coeficiente de saturación de oxígeno: g/L

V_s : Velocidad superficial del aire: m/s

P_a : Consumo de energía para mezcla de caldos aireados: W

U: Coeficiente global de transferencia de calor: W/(m²°C)

A: Área de transferencia de calor: m²

h_i : Coeficiente convectivo de transferencia de calor del lado del biorreactor: W/(m² °C)

h_e : Coeficiente convectivo de transferencia de calor: W/(m² °C)

K_{metal} : Conductividad térmica del metal del biorreactor: W/(m°C)

e: Espesor metálico del biorreactor: m

T_{ch} : Temperatura del fluido en la chaqueta: °C

D_e : Diámetro equivalente de la chaqueta: m

ρ_w : Densidad del fluido en la chaqueta: g/L

D_i : Diámetro del agitador: m

N: Velocidad del agitador: s⁻¹

v: Velocidad del líquido en la chaqueta: m/s

C_{pw} : Calor específico del fluido en la chaqueta: J/(Kg°C)

μ_w : Viscosidad absoluta del líquido en la chaqueta: Kg/(m s)

k_w : Conductividad térmica del fluido en la chaqueta: W/(m°C)

μ_{wwall} : Viscosidad absoluta del líquido en la chaqueta evaluada a la temperatura de la pared: Kg/(m s)

L: Altura de la chaqueta: m

D_T : Diámetro del biorreactor: m

N_p : Numero de potencia