

MODELAJE Y SIMULACIÓN DE UN BIORREACTOR ENZIMÁTICO NO ISOTÉRMICO PARA UNA REACCIÓN SERIE-PARALELO

YAMILET SÁNCHEZ MONTERO¹, ALEXIS BOUZA² Y JENNY MONTBRUN-DI FILIPPO¹

¹Universidad Simón Bolívar, Departamento Procesos y Sistemas.
Caracas, Venezuela. e-mail: [ysanchez;montbrun]@usb.ve

²Universidad Simón Bolívar, Departamento Termodinámica y Fenómenos de Transferencia. e-mail: abouza@usb.ve

Recibido: febrero de 2008

Recibido en forma final revisado: marzo de 2011

RESUMEN

Se desarrolla el modelo matemático para un biorreactor de tipo flujo pistón no isotérmico para una reacción serie-paralelo catalizada enzimáticamente, considerando que las enzimas están coimmobilizadas y las reacciones siguen la cinética de tipo Michaelis-Menten. El modelo se fundamenta en el acoplamiento de la cinética de reacción propuesta, así como en los balances de masa y energía de la microcápsula y de la fase fluida. El modelo presentado es adimensionalizado, permitiendo obtener parámetros adimensionales característicos tales como Péclet, Biot y Damköhler. El modelo del biorreactor es resuelto a través de un método explícito de diferencias finitas implantado en un módulo de Visual Basic® en Excel®. Se realiza un análisis paramétrico del comportamiento del biorreactor y se obtienen como resultados que los mismos están dentro de lo esperado para un sistema físico de estas características. Adicionalmente, el modelo desarrollado es validado con datos reportados por la literatura especializada, obteniéndose un error promedio de 9,59% en el peor de los casos.

Palabras clave: Modelo matemático, Biorreactor, No-isotérmico, Enzima, Simulación.

MODELLING AND SIMULATION OF A NON-ISOTHERMAL ENZYMATIC BIOREACTOR FOR A SERIE-PARALEL REACTION

ABSTRACT

A model for a non-isothermal enzymatic bioreactor for a serie-paralel reaction is developed where the enzymes are coimmobilized and the reactions follow Michaelis-Menten kinetics. The model is based on the coupling of reaction kinetic and mass and energy balances for microcapsule and fluid phase. The model was reduced to the corresponding dimensionless form obtaining parameters such as Péclet, Biot and Damköhler. The model was solved using explicit numerical method of finite difference developed on a Visual Basic® module in Excel®. A parametric analysis of the bioreactor performance is made, and the results were expected for a physical system of these features. The model is validated with data reported by Ching *et al.* (1990) and the average error obtained was 9.59% in the worst case.

Keywords: Mathematical model, Bioreactor, No-isothermal, Enzyme, Simulation.

INTRODUCCIÓN

Un biorreactor se puede definir como un sistema que proporciona un medio ambiente controlado permitiendo el crecimiento eficaz de las células y la formación de un producto, el cual debe tener niveles óptimos de temperatura, pH, substrato, sales y oxígeno, para así convertir la materia prima en productos específicos de interés.

Las reacciones que ocurren dentro del biorreactor son catalizadas por enzimas, las cuales son proteínas que funcionan como aceleradores de las reacciones químicas en los sistemas biológicos. Una enzima puede formar enlaces cova-

lentes con una molécula mientras ocurre la transformación de la misma para luego, posteriormente, volver a su estado original una vez que el producto es liberado. Otra característica fundamental en la catálisis enzimática es que incrementa la velocidad, a la cual la reacción alcanza el equilibrio, esto implica que la catálisis incrementa la velocidad pero no cambia las propiedades termodinámicas del sistema con el cual está interactuando (Aiba *et al.* 1973; Shuler & Kargi, 1991).

El modelado de bioprocesos es una tarea compleja debido a que las reacciones biológicas son influenciadas por el ambiente químico (tales como los niveles de concentración

de nutrientes y productos) y por las condiciones físicas del proceso. El metabolismo y los mecanismos de regulación de muchos de estos sistemas biológicos aún no son totalmente comprendidos, por lo cual las descripciones matemáticas de los mismos deben ser simplificadas sin pérdida de información que permita el desarrollo de modelos adecuados para la simulación, diseño y optimización de bioprocesos.

Los antecedentes en el estudio del comportamiento de reacciones que se llevan a cabo en biorreactores con enzimas inmovilizadas, muestran la inexistencia de un modelo que reúna las diferentes complejidades de los procesos que ocurren en un biorreactor, así como de sistemas de control avanzado adaptados a los mismos.

En la literatura se pueden encontrar importantes avances en el área de modelado de procesos que han comenzado a impactar el desarrollo de los bioprocesos. Beg *et al.* (1996) presentan un estudio fluidodinámico en el cual la fase líquida es dividida en una región dinámica y una región estancada. El modelo propuesto considera flujo pistón con dispersión axial para la región dinámica y transferencia de masa entre la región estancada y la región dinámica de la fase líquida, en ausencia de reacción química.

En el trabajo de Hassan *et al.* (1996) se estudió el efecto de la forma de las microcápsulas sobre el desempeño de un reactor tubular empacado no isotérmico, en el cual se llevaba a cabo una reacción simple de primer orden siguiendo una cinética de Michaelis-Menten. En el trabajo se desarrolla un modelo no isotérmico que incluye balances de masa y energía tanto en la fase fluida como en la microcápsula, considerando flujo pistón con dispersión axial de calor y masa. Por otra parte, Indlekofer *et al.* (1996) desarrollaron un modelo para representar el comportamiento de un reactor de lecho fijo donde ocurría la reacción de racemic-2-metil-1-pentanol catalizada por lipasa. El modelo considera la transferencia de masa sólido-líquido, así como la difusión en el poro.

Nath & Chand (1996) realizaron un análisis cuantitativo de la transferencia de masa combinada con la reacción bioquímica. Así mismo, utilizaron un modelo de flujo pistón para representar el modelo del reactor para una reacción de primer orden de la conversión de azúcar en etanol utilizando células de *Saccharomyces cerevisiae* inmovilizadas. En el mismo año, Shieh & Barker (1996) estudiaron la hidrólisis de lactosa utilizando la enzima lactasa en un biorreactor separador cromatográfico contracorriente simulado. El sistema fue operado de manera continua y por carga, y los datos experimentales medidos fueron modelados a través de un reactor de mezcla completa para la operación continua.

Shiraishi *et al.* (1996) desarrollaron un método computacional para determinar el coeficiente de transferencia de masa en un biorreactor con enzimas inmovilizadas en un lecho empacado. El modelo propuesto plantea un reactor de tipo flujo pistón con una cinética de reacción del tipo Michaelis-Menten y considera, además, el efecto de la transferencia de masa en el sólido.

Miyakawa & Shiraisi (1997) estudiaron los efectos difusivos de película sobre los parámetros cinéticos aparentes en un reactor de lecho empacado con enzimas inmovilizadas en la superficie de un soporte no poroso. Para ello, se planteó un modelo de reactor tipo flujo pistón considerando la resistencia a la transferencia de masa en el sólido. Benthack *et al.* (2001), presentan un modelo de reactor tipo mezcla completa para el tratamiento de aguas residuales.

Xiu *et al.* (2001) desarrollaron un modelo matemático para un reactor de lecho fijo con enzimas inmovilizadas tomando en cuenta una cinética de reacción del tipo Michaelis-Menten acoplada con difusión intrapartícula, transferencia de masa externa y flujo pistón con dispersión axial.

Simon (2005) estudió el crecimiento de microorganismos en un reactor de lecho fijo y para ello utilizó un modelo de reactor de tipo flujo pistón con dispersión axial isotérmico, utilizando una cinética de reacción (de crecimiento) de segundo orden. En el mismo año Al-Muftah & Abu-Reesh (2005), desarrollaron un modelo matemático de un reactor de lecho fijo para la reacción de hidrólisis de lactosa. En el desarrollo del modelo se tomó en cuenta los efectos de transferencia de masa interno y externo, de manera exotérmica.

Berendsen *et al.* (2007) estudiaron la resolución exotérmica de 1-metoxi-2-propanol con vinil acetato catalizada por *Candida antártica* lipasa B inmovilizada en un reactor de lecho empacado. El modelo desarrollado es de tipo flujo pistón con dispersión axial de masa y calor, tanto en la fase fluida como en la microcápsula.

Como puede observarse, los modelos encontrados en la literatura corresponden a casos específicos que difícilmente pueden ser extrapolados a otras condiciones o esquemas de procesos, o que fueron desarrollados para reacciones simples que ocurrían de manera isotérmica, donde sólo se considera las transferencias de masa en la fase fluida y en la microcápsula. En algunos casos, se despreciaron los efectos de la transferencia de masa y los modelos del reactor correspondían a flujo pistón. En otros casos, si bien se planteaban los balances de energía y de masa considerando las resistencias a la transferencia de masa en la fase fluida y en la microcápsula, la aplicación correspondía a una reacción simple muy específica.

En este trabajo se desarrolla un modelo matemático de un biorreactor de tipo flujo pistón con dispersión axial de masa y calor, no isotérmico para una reacción serie-paralelo catalizada enzimáticamente. Dicho modelo también es expresado en términos de variables y números adimensionales para simplificar su resolución numérica y para posteriormente realizar un análisis de sensibilidad paramétrica.

DESARROLLO DEL MODELO MATEMÁTICO

El biorreactor que se va a modelar corresponde a un reactor de tipo flujo pistón con dispersión axial en donde el perfil de concentraciones del sustrato y de los productos a lo largo del mismo, dependerá de variables de operación, tales como temperatura y pH.

El modelo que represente el comportamiento dinámico del biorreactor debe incluir el comportamiento cinético (enzimático) y el del reactor como tal (fenomenológico). El acoplamiento de ambos modelos, sujeto al menor número de consideraciones posibles, debe proveer una buena exactitud en un tiempo de cómputo aceptable.

Modelo cinético

La reacción a estudiar es del tipo serie-paralelo (ecuación 1), la cual ocurre dentro de una microcápsula de geometría esférica de radio R con características enzimáticas y que actúa como catalizador para promover la reacción (figura 1). En todo momento se supondrá que los sustratos se distribuyen homogéneamente en la referida microcápsula.

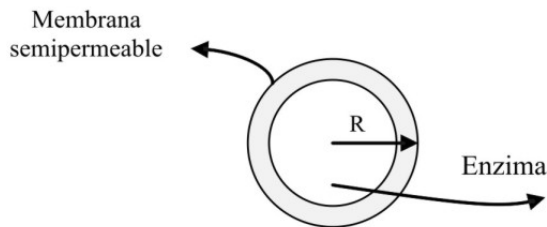
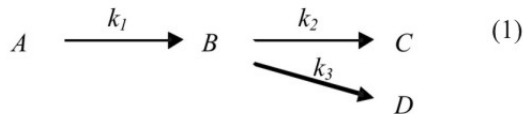
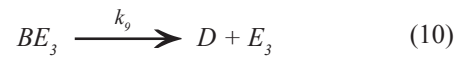
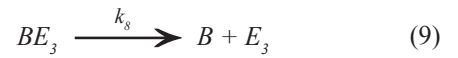
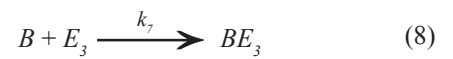
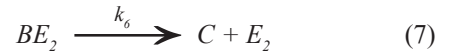
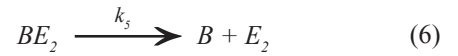
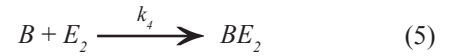
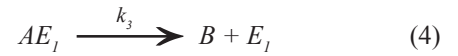
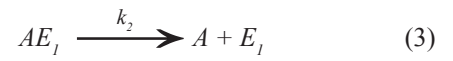


Figura 1. Microcápsula enzimática esférica de radio R

Cada una de las reacciones involucradas será descrita como una cinética del tipo Michaelis-Menten de la siguiente manera:



La concentración total de cada enzima dentro del biorreactor puede expresarse como:

$$[Et_1] = [E_1] + [AE_1] \quad (11)$$

$$[Et_2] = [E_2] + [BE_2] \quad (12)$$

$$[Et_3] = [E_3] + [BE_3] \quad (13)$$

Despejando la concentración de enzima que está libre del complejo enzima-sustrato se tiene:

$$[E_1] = [Et_1] - [AE_1] \quad (14)$$

$$[E_2] = [Et_2] - [BE_2] \quad (15)$$

$$[E_3] = [Et_3] - [BE_3] \quad (16)$$

A partir de estas reacciones se obtiene la velocidad de reacción de cada una de las especies involucradas:

$$r_A = -k_1[A][E_1] + k_2[AE_1] \quad (17)$$

$$r_{AE_1} = k_1[A][E_1] - k_2[AE_1] - k_3[AE_1] = 0 \quad (18)$$

$$r_B = -k_3[AE_1] - k_4[B][E_2] + k_5[BE_2] - k_7[B][E_3] + k_8[BE_3] \quad (19)$$

$$r_{BE_2} = k_4[B][E_2] - k_5[BE_2] - k_6[BE_2] = 0 \quad (20)$$

$$r_{BE_3} = k_7[B][E_3] - k_8[BE_3] - k_9[BE_3] = 0 \quad (21)$$

$$r_C = k_6[BE_2] \quad (22)$$

$$r_D = k_9[BE_3] \quad (23)$$

Tomando la ecuación (14) y sustituyéndola en la ecuación (18) se obtiene:

$$k_1[A]([Et_1] - [AE_1]) - k_2[AE_1] - k_3[AE_1] = 0 \quad (24)$$

Despejando la concentración del complejo de A y la enzima se tiene:

$$(k_2 + k_3 + k_1[A])[AE_1] = k_1[A][Et_1] \quad (25)$$

$$[AE_1] = k_1[A][Et_1] / \{k_2 + k_3 + k_1[A]\} \quad (26)$$

Dividiendo el numerador y el denominador por k_1 se obtiene:

$$[AE_1] = [A][Et_1] / \{[A] + km_A\} \quad (27)$$

donde:

$$km_A = (k_2 + k_3) / k_1 \quad (28)$$

De igual forma se puede obtener expresiones similares para los demás complejos:

$$[BE_2] = [B][Et_2] / \{[B] + km_{B1}\} \quad (29)$$

$$km_{B1} = (k_5 + k_6) / k_4 \quad (30)$$

$$[BE_3] = [B][Et_3] / \{[B] + km_{B2}\} \quad (31)$$

$$km_{B2} = (k_8 + k_9) / k_7 \quad (32)$$

siones de las concentraciones de enzima libre $[E_1]$, $[E_2]$ y $[E_3]$ de las ecuaciones (14) a (16) y (27) a (32):

$$[E_1] = km_A[Et_1] / \{[A] + km_A\} \quad (33)$$

$$[E_2] = km_{B1}[Et_2] / \{[B] + km_{B1}\} \quad (34)$$

$$[E_3] = km_{B2}[Et_3] / \{[B] + km_{B2}\} \quad (35)$$

Conociendo la expresión de la concentración de la enzima libre y de los complejos enzima-substrato $[AE_1]$, $[BE_2]$ y $[BE_3]$, se puede obtener la expresión de la velocidad de reacción de cada especie:

$$r_A = -k_3[A][Et_1] / \{[A] + km_A\} \quad (36)$$

$$r_B = \frac{k_3[A][Et_1]}{[A] + km_A} - \frac{k_6[B][Et_2]}{[B] + km_{B1}} - \frac{k_9[B][Et_3]}{[B] + km_{B2}} \quad (37)$$

$$r_C = k_6[B][Et_2] / \{[B] + km_{B1}\} \quad (38)$$

$$r_D = k_9[B][Et_3] / \{[B] + km_{B2}\} \quad (39)$$

Balance de masa y energía

Para el desarrollo del modelo matemático del biorreactor de lecho empacado se considera que el mismo posee una geometría tubular, tal y como se muestra en la figura 2.

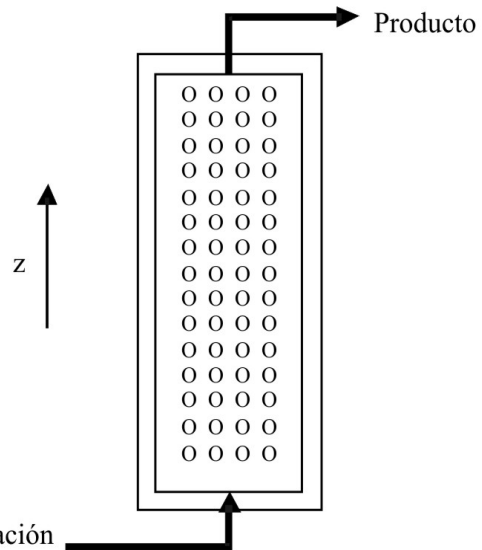


Figura 2. Reactor tubular de lecho empacado con microcápsulas enzimáticas

Reagrupando y sustituyendo se pueden obtener las expre-

Adicionalmente, se hicieron las siguientes suposiciones (Aiba *et al.* 1973; Shuler & Kargi, 1992; Hassan *et al.* 1996; Nath & Chand, 1996):

- i. La temperatura de la pared del biorreactor es constante e igual a la temperatura de alimentación
- ii. La resistencia a la transferencia de masa y calor a través de la membrana que recubre a las enzimas es despreciable
- iii. La reacción entre el sustrato y la enzima sigue una cinética del tipo Michaelis-Menten, sin inhibición del producto ni del sustrato
- iv. Todas las propiedades físicas y de transporte se consideran constantes. Generalmente en los sistemas reactivos enzimáticos las reacciones involucradas son débilmente exotérmicas o endotérmicas, lo cual conlleva a variaciones de la temperatura poco significativas
- v. Los niveles de actividad dentro de la microcápsula son uniformes. La concentración de enzimas dentro de la microcápsula es constante en cada punto de la misma
- vi. La distribución de las microcápsulas dentro del biorreactor es uniforme
- vii. No hay perfiles de concentración radial dentro del biorreactor
- viii. La caída de presión a lo largo del biorreactor es despreciable. Este tipo de sistemas generalmente son reactores verticales que operan bajo la modalidad de flujo descendente en donde la pérdida de carga no es un parámetro de importancia
- ix. La desactivación térmica de las enzimas es despreciable (válido sólo si se trabaja a una temperatura inferior a la temperatura de desactivación)
- x. Las enzimas no compiten entre sí

Balance de masa en la microcápsula y en la fase fluida

Considerando la ley de conservación de masa en coordenadas esféricas para un fluido contenido en el interior de un elemento de volumen en un determinado instante de tiempo, suponiendo que la densidad y la difusividad son constantes, que los efectos convectivos son despreciables y que sólo existen efectos difusivos en la dirección radial, se puede obtener la expresión general de transferencia de masa del compuesto i dentro de la microcápsula:

$$\frac{\partial C_{pi}}{\partial t} = D_{pi} \left[\frac{\partial^2 C_{pi}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \right] + r_i \quad (40)$$

Sustituyendo las velocidades de reacción correspondientes del sustrato (A), del intermediario (B) y de los productos (C y D) (ecuaciones 36 a 39), se obtiene:

$$\frac{\partial C_{pA}}{\partial t} = D_{pA} \left[\frac{\partial^2 C_{pA}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{pA}}{\partial r} \right] - \frac{k_3 C_{pA} C_{Et_1}}{C_{pA} + km_A} \quad (41)$$

$$\frac{\partial C_{pB}}{\partial t} = D_{pB} \left[\frac{\partial^2 C_{pB}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{pB}}{\partial r} \right] - \frac{k_3 C_{pA} C_{Et_1}}{C_{pA} + km_A} - \frac{k_6 C_{pB} C_{Et_2}}{C_{pB} + km_{B1}} - \frac{k_9 C_{pB} C_{Et_3}}{C_{pB} + km_{B2}} \quad (42)$$

$$\frac{\partial C_{pC}}{\partial t} = D_{pC} \left[\frac{\partial^2 C_{pC}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{pC}}{\partial r} \right] - \frac{k_6 C_{pB} C_{Et_2}}{C_{pB} + km_{B1}} \quad (43)$$

$$\frac{\partial C_{pD}}{\partial t} = D_{pD} \left[\frac{\partial^2 C_{pD}}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial C_{pD}}{\partial r} \right] - \frac{k_9 C_{pB} C_{Et_3}}{C_{pB} + km_{B2}} \quad (44)$$

Las condiciones de borde en el centro ($r = 0$) y en la superficie ($r = r_p$) de la microcápsula son:

$$r = 0, \quad \left. \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (45)$$

$$r = r_p, \quad \left. D_{pi} \frac{\partial C_{pi}}{\partial r} \right|_{r=r_p} = K_i \left(C_{bi} - C_{pi} \right)_{r=r_p} \quad (46)$$

$$i = A, B$$

donde: K_A y K_B son los coeficientes de transferencia de masa para los compuestos A y B respectivamente en la interfase sólido-líquido.

Las expresiones correspondientes a la ecuación de continuidad en la fase fluida para los compuestos A, B y C, se obtienen partiendo de la ecuación de continuidad en coordenadas cilíndricas, y considerando sólo los efectos difusivos y convectivos en la dirección longitudinal del biorreactor, y la transferencia de masa entre la microcápsula y la fase fluida:

$$\varepsilon \frac{\partial C_{bA}}{\partial t} = D_{zA} \varepsilon \frac{\partial^2 C_{bA}}{\partial z^2} - u_z \frac{\partial C_{bA}}{\partial z} - (1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) K_A \left(C_{bA} - C_{pA} \Big|_{r=r_p} \right) \quad (47)$$

$$\varepsilon \frac{\partial C_{bB}}{\partial t} = D_{zB} \varepsilon \frac{\partial^2 C_{bB}}{\partial z^2} - u_z \frac{\partial C_{bB}}{\partial z} - (1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) K_B \left(C_{bB} - C_{pB} \Big|_{r=r_p} \right) \quad (48)$$

$$\varepsilon \frac{\partial C_{bC}}{\partial t} = D_{zC} \varepsilon \frac{\partial^2 C_{bC}}{\partial z^2} - u_z \frac{\partial C_{bC}}{\partial z} - (1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) K_C \left(C_{bC} - C_{pC} \Big|_{r=r_p} \right) \quad (49)$$

$$\varepsilon \frac{\partial C_{bD}}{\partial t} = D_{zD} \varepsilon \frac{\partial^2 C_{bD}}{\partial z^2} - u_z \frac{\partial C_{bD}}{\partial z} - (1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) K_D \left(C_{bD} - C_{pD} \Big|_{r=r_p} \right) \quad (50)$$

Las condiciones de borde a la entrada y salida del biorreactor:

$$r = r_p, \begin{cases} D_{zA} \varepsilon \frac{\partial C_{bA}}{\partial z} \Big|_{z=0} = -u_z \left(C_{bA} \Big|_{z=0} - C_{bA} \Big|_{z=0^+} \right) \\ C_{bB} \Big|_{z=0} = 0; \quad C_{bC} \Big|_{z=0} = 0; \quad C_{bD} \Big|_{z=0} = 0; \end{cases} \quad (51)$$

$$z = L, \begin{cases} \frac{\partial C_{bi}}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0; \quad i = A, B, C, D \end{cases} \quad (52)$$

Balance de energía en la microcápsula y en la fase fluida

Partiendo de la ecuación de conservación de energía en coordenadas esféricas y suponiendo que las propiedades físicas del fluido son constantes, que los gradientes de velocidad son despreciables (de forma que la disipación viscosa puede despreciarse), y despreciando la transferencia de calor en dirección angular para tomar en cuenta sólo la contribución en la dirección radial, se obtiene:

$$\rho_E c_{PE} \frac{\partial T_p}{\partial t} = k \left(\frac{\partial^2 T_p}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial T_p}{\partial r} \right) + \dot{q} \quad (53)$$

La generación de calor \dot{q} dependerá de la velocidad de reac-

ción de cada compuesto, y en este caso se supone que todas las reacciones son exotérmicas. De esta manera se tiene que la temperatura en la microcápsula es una función del tiempo y el radio de la partícula como:

$$\rho_E c_{PE} \frac{\partial T_p}{\partial t} = k \left(\frac{\partial^2 T_p}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \frac{\partial T_p}{\partial r} \right) + \left(\frac{k_3 C_{pA} C_{Et1}}{C_{pA} + km_A} \right) (-\Delta H_1) + \left(\frac{k_6 C_{pB} C_{Et2}}{C_{pB} + km_{B1}} \right) \cdot (-\Delta H_2) + \left(\frac{k_9 C_{pB} C_{Et3}}{C_{pB} + km_{B2}} \right) (-\Delta H_3) \quad (54)$$

Las condiciones de borde en el centro y en la superficie de la partícula son:

$$r = 0, \begin{cases} \frac{\partial T_p}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0 \end{cases} \quad (55)$$

$$r = r_p, \begin{cases} k \frac{\partial T_p}{\partial r} \Big|_{r=r_p} = h \left(T_b - T_p \Big|_{r=r_p} \right) \end{cases} \quad (56)$$

En cuanto al balance de energía en la fase fluida, se considera la variación de la temperatura en la dirección longitudinal, además de tomar en cuenta la transferencia de calor entre la fase fluida y la microcápsula, así como de la fase fluida y la pared del reactor, junto con las condiciones de borde a la entrada y salida del biorreactor son:

$$\varepsilon \rho_b c_{pb} \frac{\partial T_b}{\partial t} = k_z \varepsilon \frac{\partial^2 T_b}{\partial z^2} - u_z \rho_b c_{pb} \frac{\partial C_{bA}}{\partial z} - h(1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) \left(T_b - T_p \Big|_{r=r_p} \right) - \frac{2}{R_r} h_w (T_b - T_w) \quad (57)$$

$$z = 0, \begin{cases} k_z \varepsilon \frac{\partial T_b}{\partial z} \Big|_{z=0^+} = -u_z \rho_b c_b \cdot \left(T_b \Big|_{z=0} - T_b \Big|_{z=0^+} \right) \end{cases} \quad (58)$$

$$z = L, \begin{cases} \frac{\partial T_b}{\partial z} \Big|_{z=L} = 0 \end{cases} \quad (59)$$

Adimensionalización del modelo

El modelo matemático del biorreactor está conformado por las ecuaciones diferenciales parciales con sus respectivas condiciones de borde dadas por las ecuaciones (41) a (52) y (54) a (59). Para facilitar su resolución, el mismo se adimensionaliza a través de la definición de una serie de parámetros, los cuales se definen en la tabla 1. A continuación

Tabla 1. Parámetros adimensionales

$\tilde{t} = \frac{u_z t}{L\varepsilon}$	$\alpha_i = \frac{LK_i}{u_z} (1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right)$ $i = A, B, C, D$	$\alpha_i = \frac{C_{bj0} R}{\rho_E c_{pE} E_1} (-\Delta H_k)$
$\tilde{z} = \frac{z}{L}$	$\beta_i = \frac{L\varepsilon D_{pi}}{u_z r_p^2} \quad i = A, B, C, D$	$\beta_1 = \frac{Lk\varepsilon}{u_z r_p^2 \rho_E c_{pE}}$
$\tilde{r} = \frac{r}{r_p}$	$Da_i = \frac{L\varepsilon C_{Ej0} k_{k0}}{C_{bA0} u_z}$ $i = A, B, C, D; \quad j = 1, 2, 3; \quad k = 3, 6, 9$	$H = h(1 - \varepsilon) \left(\frac{3}{r_p} \right) \frac{L}{u_z \rho_b c_{pb}}$
$\tilde{T}_p = \frac{T_p}{E_1 / R}$	$Pe_{mi} = \frac{Lu_z}{D_{zi} \varepsilon} \quad i = A, B, C, D$	$\tilde{k}m_i = \frac{km_i}{C_{bA0}} \quad i = A, B1, B2$
$\tilde{T}_b = \frac{T_b}{E_1 / R}$	$Bi_{mi} = \frac{K_i r_p}{D_{pi}} \quad i = A, B, C, D$	$Pe_h = \frac{Lu_z \rho_b c_{pb}}{k_z \varepsilon}$
$\tilde{C}_{bi} = \frac{C_{bi}}{C_{bA0}}$	$\tilde{C}_{Eti} = \frac{C_{Eti}}{C_{Et0}} = 1$	$Bi_h = \frac{hr_p}{k}$
$\tilde{C}_{pi} = \frac{C_{pi}}{C_{bA0}}$	$k_i = k_{i0} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right); \quad i = 1, 2, 3$	

se presenta el sistema de ecuaciones diferenciales que conforman el modelo adimensional junto con sus condiciones de borde.

$$\frac{\partial \tilde{C}_{pA}}{\partial \tilde{t}} = \beta_A \left[\frac{\partial^2 \tilde{C}_{pA}}{\partial \tilde{r}^2} + \left(\frac{2}{\tilde{r}} \right) \frac{\partial \tilde{C}_{pA}}{\partial \tilde{r}} \right] - \tilde{C}_{pA} \tilde{C}_{Et10} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right) - Da_1 \frac{\tilde{C}_{pA} \tilde{C}_{Et10} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pA} + \tilde{k}m_A} \quad (60)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{pB}}{\partial \tilde{t}} = \beta_B \left[\frac{\partial^2 \tilde{C}_{pB}}{\partial \tilde{r}^2} + \left(\frac{2}{\tilde{r}} \right) \frac{\partial \tilde{C}_{pB}}{\partial \tilde{r}} \right] + \tilde{C}_{pA} \tilde{C}_{Et1} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right) + Da_1 \frac{\tilde{C}_{pA} \tilde{C}_{Et1} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pA} + \tilde{k}m_A} - Da_2 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et2} \exp\left(-\frac{E_2}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{k}m_{B1}} - Da_3 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et3} \exp\left(-\frac{E_3}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{k}m_{B2}} \quad (61)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{pC}}{\partial \tilde{t}} = \beta_C \left[\frac{\partial^2 \tilde{C}_{pC}}{\partial \tilde{r}^2} + \left(\frac{2}{\tilde{r}} \right) \frac{\partial \tilde{C}_{pC}}{\partial \tilde{r}} \right] + \tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et2} \exp\left(-\frac{E_2}{E_1 \tilde{T}_p}\right) + Da_2 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et2} \exp\left(-\frac{E_2}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{k}m_{B1}} \quad (62)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{pD}}{\partial \tilde{t}} = \beta_D \left[\frac{\partial^2 \tilde{C}_{pD}}{\partial \tilde{r}^2} + \left(\frac{2}{\tilde{r}} \right) \frac{\partial \tilde{C}_{pD}}{\partial \tilde{r}} \right] + \tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et3} \exp\left(-\frac{E_3}{E_1 \tilde{T}_p}\right) + Da_3 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et3} \exp\left(-\frac{E_3}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{k}m_{B2}} \quad (63)$$

$$\tilde{r} = 0, \quad \left. \frac{\partial \tilde{C}_{pi}}{\partial \tilde{r}} \right|_{\tilde{r}=0} = 0 \quad (64)$$

$$\tilde{r} = 1, \quad \left. \frac{\partial \tilde{C}_{pi}}{\partial \tilde{r}} \right|_{\tilde{r}=1} = Bi_{mi} \left(\tilde{C}_{bi} - \tilde{C}_{pi} \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \quad (65)$$

$i = A, B, C, D$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{bA}}{\partial \tilde{t}} = \frac{I}{Pe_{mA}} \frac{\partial^2 \tilde{C}_{bA}}{\partial \tilde{r}^2} - \frac{\partial \tilde{C}_{bA}}{\partial \tilde{r}} - \alpha_A \left(\tilde{C}_{bA} - \tilde{C}_{pA} \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \quad (66)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{bB}}{\partial \tilde{t}} = \frac{I}{Pe_{mB}} \frac{\partial^2 \tilde{C}_{bB}}{\partial \tilde{r}^2} - \frac{\partial \tilde{C}_{bB}}{\partial \tilde{r}} - \alpha_B \left(\tilde{C}_{bB} - \tilde{C}_{pB} \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \quad (67)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{bC}}{\partial \tilde{t}} = \frac{I}{Pe_{mC}} \frac{\partial^2 \tilde{C}_{bC}}{\partial \tilde{r}^2} - \frac{\partial \tilde{C}_{bC}}{\partial \tilde{r}} - \alpha_C \left(\tilde{C}_{bC} - \tilde{C}_{pC} \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \quad (68)$$

$$\frac{\partial \tilde{C}_{bD}}{\partial \tilde{t}} = \frac{I}{Pe_{mD}} \frac{\partial^2 \tilde{C}_{bD}}{\partial \tilde{r}^2} - \frac{\partial \tilde{C}_{bD}}{\partial \tilde{r}} - \alpha_D \left(\tilde{C}_{bD} - \tilde{C}_{pD} \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \quad (69)$$

$$\tilde{z} = 0, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{C}_{bA}}{\partial \tilde{z}} \Big|_{\tilde{z}=0} = -Pe_{mA} \\ \left(\tilde{C}_{bA} \Big|_{\tilde{z}=0} - \tilde{C}_{bA} \Big|_{\tilde{z}=0'} \right) \\ \tilde{C}_{bB} \Big|_{\tilde{z}=0} = 0; \tilde{C}_{bC} \Big|_{\tilde{z}=0} = 0; \tilde{C}_{bD} \Big|_{\tilde{z}=0} = 0 \end{array} \right. \quad (70)$$

$$\tilde{z} = 1, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{C}_{bi}}{\partial \tilde{z}} \Big|_{\tilde{z}=1} = 0 \\ i = A, B, C, D \end{array} \right. \quad (71)$$

$$\frac{\partial \tilde{T}_p}{\partial \tilde{t}} = \beta_1 \left[\frac{\partial^2 \tilde{T}_p}{\partial \tilde{r}^2} + \left(\frac{2}{\tilde{r}} \right) \frac{\partial \tilde{T}_p}{\partial \tilde{r}} \right] + Da_A \alpha_1 \frac{\tilde{C}_{pA} \tilde{C}_{Et1} \exp\left(-\frac{1}{\tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pA} + \tilde{km}_A} + Da_{B1} \alpha_2 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et2} \exp\left(-\frac{E_2}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{km}_{B1}} - \quad (72)$$

$$- Da_{B2} \alpha_3 \frac{\tilde{C}_{pB} \tilde{C}_{Et3} \exp\left(-\frac{E_3}{E_1 \tilde{T}_p}\right)}{\tilde{C}_{pB} + \tilde{km}_{B2}} \quad (73)$$

$$\tilde{r} = 0, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{T}_p}{\partial \tilde{r}} \Big|_{\tilde{r}=0} = 0 \end{array} \right. \quad (73)$$

$$\tilde{r} = 1, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{T}_p}{\partial \tilde{r}} \Big|_{\tilde{r}=1} = Bi_h \left(T_b - T_p \Big|_{\tilde{r}=1} \right) \end{array} \right. \quad (74)$$

$$\frac{\partial \tilde{T}_b}{\partial \tilde{t}} = \frac{I}{Pe_h} \frac{\partial^2 \tilde{T}_b}{\partial \tilde{r}^2} - \frac{\partial \tilde{T}_b}{\partial \tilde{z}} \quad (75)$$

$$- H \left(\tilde{T}_b - \tilde{T}_p \Big|_{\tilde{r}=1} \right) - St \left(\tilde{T}_b - \tilde{T}_w \right)$$

$$\tilde{z} = 0, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{T}_b}{\partial \tilde{z}} \Big|_{\tilde{z}=0'} = -Pe_h \left(\tilde{T}_b \Big|_{\tilde{z}=0} - T_b \Big|_{\tilde{z}=0'} \right) \end{array} \right. \quad (76)$$

$$\tilde{z} = 1, \left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \tilde{T}_b}{\partial \tilde{z}} \Big|_{\tilde{z}=1} = 0 \end{array} \right. \quad (77)$$

Para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales que conforman el modelo adimensional junto con sus condiciones de borde (ecuaciones 60 a 77), se reemplazaron las derivadas parciales por aproximaciones en diferencias finitas y utilizando un método explícito se resolvieron simultáneamente todas las ecuaciones espaciales para cada instante de tiempo a través de un módulo de Visual Basic® programado en Excel®. Luego se realizó un análisis de independencia de malla variando el número de nodos temporales, el número de nodos longitudinales del reactor y el número de nodos radiales de la partícula. Los resultados indicaron que para un número de nodos temporales de 4500, un número de nodos longitudinales de 50 y un número de nodos radiales de 10, es suficiente para declarar la independencia de malla.

VALIDACIÓN DEL MODELO

A fin de validar el modelo se utilizaron los datos reportados por Ching *et al.* (1990), quienes estudiaron el desempeño de un biorreactor de lecho empacado inmovilizado para la fermentación continua de glucosa utilizando como enzima la *S. uvarum* para producir etanol. El reactor utilizado con las dimensiones dadas en la tabla 2 poseía una chaqueta de enfriamiento para mantener la temperatura en 30°C, y estaba empacado con microcápsulas inmovilizadas de 4 mm de diámetro. El sustrato era alimentado al reactor desde un tanque de almacenamiento que lo mantenía a una temperatura constante de 30°C. El flujo de alimentación es garantizado a través de una bomba peristáltica. La cinética de fermentación se rige por la ecuación siguiente en donde [S] representa el sustrato:

$$[Etanol] \text{ (kmol/s m}^3 \text{ gel)} = 9,83 \cdot 10^{-4} [S] \left(\frac{1,74 \cdot 10^{-1} + [S]}{\left([S] - 4,44 \cdot 10^{-1} \right)^2 + \frac{8,33 \cdot 10^{-1}}{[S]}} \right)^{-1} \quad (79)$$

En la tabla 3 se muestra la comparación entre los resultados experimentales reportados por Ching *et al.* (1990) y los obtenidos por el modelo propuesto. Como se puede observar, el modelo desarrollado presenta un error porcentual menor de 8,05% para el caso del etanol (corrida 2) y menor de 9,59% para la glucosa (corrida 2).

SIMULACIÓN Y ANÁLISIS PARAMÉTRICO

Para estudiar el comportamiento de la reacción en el biorreactor, se tomaron valores para los parámetros que caracterizan el sistema en base a estudios publicados en la literatura con reacciones enzimáticas en biorreactores co-inmovilizados no isotérmicos (Hassan *et al.* 1996; Bouza *et al.* 2000).

En la tabla 4 se presentan los valores de energías de activación para cada reacción; los valores seleccionados para los parámetros que caracterizan la transferencia de masa; los parámetros seleccionados que intervienen en la transferencia de calor en el sistema y los parámetros cinéticos. Todos los resultados presentados son adimensionales.

Tabla 2. Condiciones de reacción y dimensiones del reactor Ching *et al.* (1990)

Corrida	Concentración inicial del sustrato (10 ² kmol/m ³)	Flujo (10 ⁹ m ³ /s)	Diámetro del reactor (10 ² m)	Longitud del reactor (10 ² m)	Porosidad del lecho
1	3,9	6,0	1,57	4,4	0,55
2	6,1	6,0	1,57	4,3	0,56
3	7,8	6,0	1,57	4,1	0,55
4	55,6	91,7	2,60	10,5	0,50
5	55,6	250,0	2,60	10,5	0,50
6	58,3	34,7	2,60	18,5	0,56

Tabla 3. Comparación entre los valores experimentales reportados por Ching *et al.* (1990) y los obtenidos por el modelo desarrollado para el etanol y la glucosa

Corrida	[Etanol]exp (10 ² kmol/m ³)	[Etanol]mod (10 ² kmol/m ³)	%E _{Etanol}	[Glucosa]exp (10 ² kmol/m ³)	[Glucosa]mod (10 ² kmol/m ³)	%E _{Glucosa}
1	5,35	5,01	4,67	1,21	1,11	8,26
2	7,83	7,20	8,05	2,19	1,98	9,59
3	9,78	9,21	5,83	4,1	2,61	9,06
4	18,39	17,99	2,18	10,5	45,02	3,45
5	6,35	5,98	5,83	10,5	51,63	1,41
6	65,39	64,01	2,11	18,5	24,00	4,00

Tabla 4. Valores utilizados en la simulación

Parámetros de transferencia de calor adimensionales									
T _{ini}	0,065	T _w	0,090	Pe _h	5	St	0,1	Bi _h	0,54
H	2,88	β ₁	0,3	α ₁	0,015	α ₂ = α ₃	0,007		
Parámetros cinéticos adimensionales									
$\tilde{k}m_A$	0,5	$\tilde{k}m_{B1}$	0,5	$\tilde{k}m_{B2}$	0,25	\tilde{C}_{Et1}	1		
Da _A	2500000	Da _{B1}	2000000	Da _{B2}	1000000	\tilde{C}_{Et2}	1		
Energías de activación (cal/mol)									
E ₁	25000			E ₂ = E ₃			20000		
Parámetros de transferencia de masa adimensionales									
Pe _{mi} , i=A,B,C,D	10		α _A	2,88		α _i , i=B,C,D		1,50	
β _A	0,296		β _i , i=B,C,D	0,150		Bi _{mi} , i=A,B,C,D		0,54	

En las figuras 3 y 4 se muestra el comportamiento dinámico del biorreactor a través de la concentración de A a la salida y de la temperatura para las condiciones de simulación antes dadas. Se puede observar que la concentración de A inicialmente crece hasta alcanzar un máximo y luego disminuye hasta alcanzar el valor de estado estacionario. Esto se debe a que el transporte de A a través del reactor está influenciado por dos efectos: el primero debido al flujo de esta especie a través de la fase fluida y el segundo por el flujo de la misma desde la fase fluida hacia las partículas enzimáticas, seguido por la reacción química. En los primeros instantes de tiempo donde ocurre el llenado del reactor, alrededor de un tiempo adimensional de 12, los efectos convectivos predominan sobre los difusivos y los de la reacción química. Una vez que se alcanza esa máxima concentración comienza a prevalecer el flujo hacia el interior de la microcápsula en donde ocurre la reacción química que genera al componente B. Esto conduce a una disminución

de la concentración del sustrato hasta alcanzar condiciones de estado estacionario.

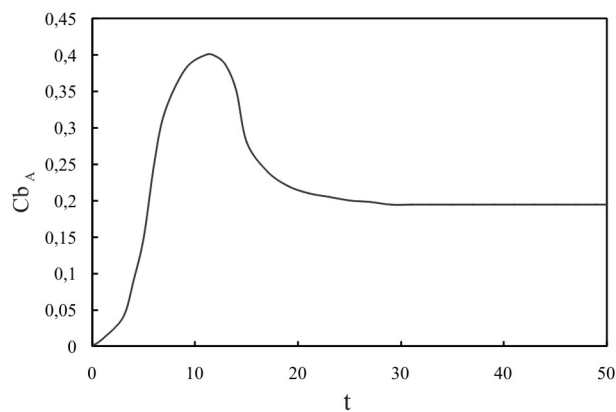


Figura 3. Variación de la concentración de A adimensional a la salida del biorreactor en función del tiempo adimensional

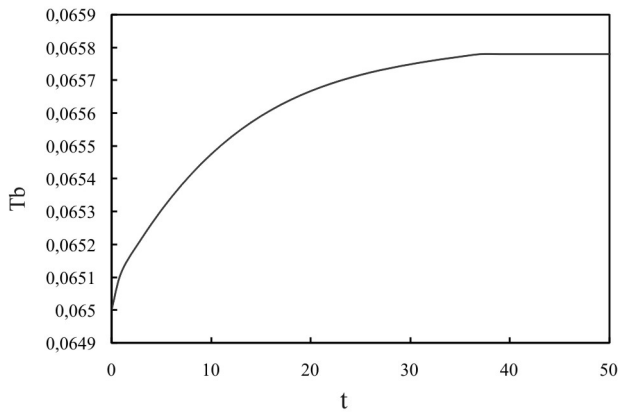


Figura 4. Variación de la temperatura adimensional de la fase fluida a la salida del biorreactor en función del tiempo adimensional

En el caso del perfil de temperatura adimensional en el reactor, la curva es monótona creciente y muestra un incremento de 1,23% aproximadamente con respecto a la temperatura de entrada. En los primeros instantes de tiempo adimensional, el gradiente de temperatura adimensional entre la fase fluida y la microcápsula es despreciable. A medida que transcurre el tiempo, el gradiente comienza a desarrollarse debido al carácter exotérmico de las reacciones involucradas.

También se puede observar que el biorreactor, bajo estas condiciones de simulación, alcanza el estado estacionario en un tiempo adimensional de aproximadamente 35. A partir de este número no se pueden hacer observaciones acerca de la velocidad de respuesta del sistema en virtud de que el tiempo real de establecimiento depende de la velocidad con la que se inyecta el fluido en el sistema, la porosidad generada por las microcápsula y de la longitud del reactor. Sin embargo, mientras menor sea este valor más rápido será el sistema.

Influencia del retromezclado sobre los perfiles de concentración y temperatura

El número de Péclet (Pe) en el modelo representa un número adimensional de transferencia de masa (Pe_m) o de calor (Pe_h). Cuando el Pe tiende a cero, la operación del biorreactor se aproxima a la de uno de mezclado perfecto, es decir, los efectos difusivos predominan sobre los efectos convectivos. Por el contrario, cuando el valor de Pe tiende a infinito, la operación corresponde a uno de flujo pistón, observándose que los efectos convectivos predominan sobre los efectos difusivos.

En el perfil de concentración del intermediario ante variaciones del Pe_{mb} mostrado en la figura 5, se puede observar que la mayor variación de la concentración de B ocurre en

la primera mitad del reactor, presentándose un máximo a diferencia del perfil de concentración del substrato A. El aumento y disminución del perfil de concentración de B se puede explicar considerando que el intermediario se forma debido a la reacción del substrato A y la enzima, para luego reaccionar con otra enzima y producir los productos C y D, haciendo que su concentración disminuya. Como era de esperarse, la concentración del producto final C se incrementa a lo largo del reactor y su perfil aumenta a medida que el Pe_{mC} crece.

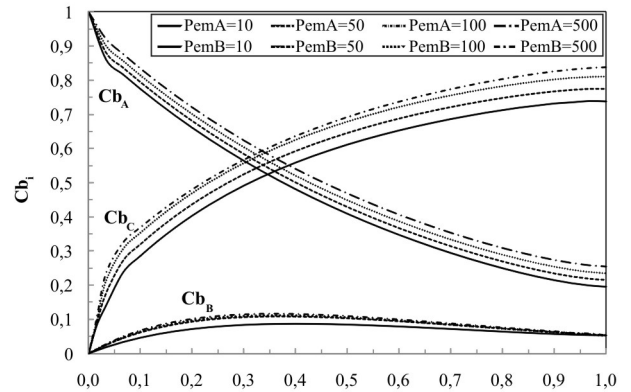


Figura 5. Perfiles de concentración de A, B y C a lo largo del biorreactor para variaciones de Pe_m

En la figura 6 se muestra como el Pe_h afecta el perfil de temperatura en la fase fluida a lo largo de la longitud del biorreactor, en donde se puede observar como el perfil evoluciona desde un sistema que se comporta como un biorreactor de flujo pistón ($Pe=500$) a un sistema que tiende a un comportamiento de tanque agitado ($Pe=5$).

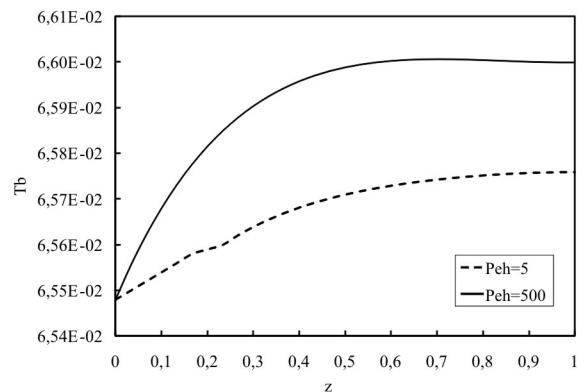


Figura 6. Perfil de temperatura en la fase fluida a lo largo del biorreactor para variaciones de Pe_h

Un valor tendiendo a infinito de Bi puede representar dos situaciones diferentes. La primera en la que la resistencia a la transferencia de calor por conducción en la microcápsula es muy alta, lo cual genera diferencias de temperatura importantes dentro de la misma; y la segunda, aquella en donde la resistencia a la transferencia de calor por convección en la superficie de la microcápsula es prácticamente nula.

Un valor tendiente a cero de Bi también puede representar dos situaciones diferentes y contrarias al caso anterior, respectivamente, es decir, aquel en donde la resistencia a la transferencia de calor por conducción en la microcápsula es prácticamente nula, lo cual conduce a que no exista un gradiente de temperatura en la misma; y la segunda, en donde la resistencia a la transferencia de calor por convección en la superficie de la microcápsula es muy alta generando importantes diferencias de temperatura entre la superficie de la microcápsula y la fase fluida. Este concepto puede extenderse por analogía a la transferencia de masa, en donde se tendrá la relación entre la resistencia a la transferencia de masa por difusión dentro de la partícula (r_p/D_{pi}) y la resistencia a la transferencia de masa convectiva en la superficie de la misma ($1/K_f$).

En la figura 7 se muestran los perfiles de concentración del intermediario a lo largo del biorreactor para variaciones del Bi_{mA} y Bi_{mB} ; en donde se puede observar que al aumentar el Bi_{mA} , el perfil de concentración del intermediario se incrementa ya que se está disminuyendo la resistencia a la transferencia de masa externa en la microcápsula, lo cual permite que la misma sea alcanzada con mayor facilidad por el sustrato, incrementando la conversión.

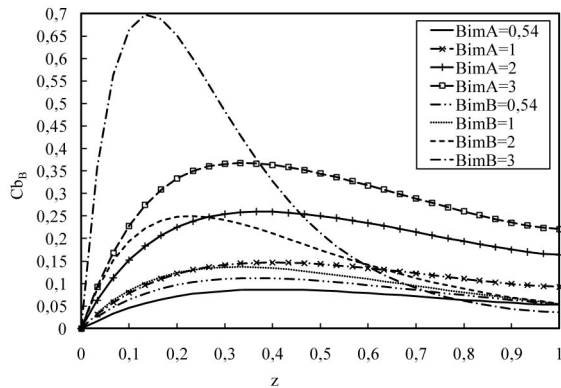


Figura 7. Perfil de concentración de B a lo largo del biorreactor para variaciones de Bi

Al variar el Bi del intermediario se observa que el perfil de concentración aumenta a medida que aumenta el Bi . Cuando el Bi es mayor que la unidad y va aumentando, la resistencia de transferencia de masa dentro de la partícula es mucho mayor que la resistencia de transferencia de masa en su capa límite; por lo que el intermediario tiende a salir con mayor facilidad de la microcápsula. Por otra parte, al difundir a través de la partícula, éste va reaccionando para producir C y D, lo que ocasiona la disminución de la concentración de B en la fase fluida. Mientras mayor es el Bi_m existe una menor resistencia de transferencia de masa entre la microcápsula y la fase fluida, generando un perfil mayor del intermediario en el biorreactor.

En la figura 8 se muestra el perfil de concentraciones del

producto C a lo largo del biorreactor ante variaciones del Bi_{mC} . Se puede observar que el perfil aumenta a medida que el Bi_m es mayor a la unidad, es decir, se incrementa a medida que la resistencia externa a la transferencia de masa se hace menos significativa. Ello facilita la transferencia desde la partícula hacia la fase fluida aumentando la concentración del producto, por lo que al incrementarse el Bi_m se obtiene una reacción más eficiente.

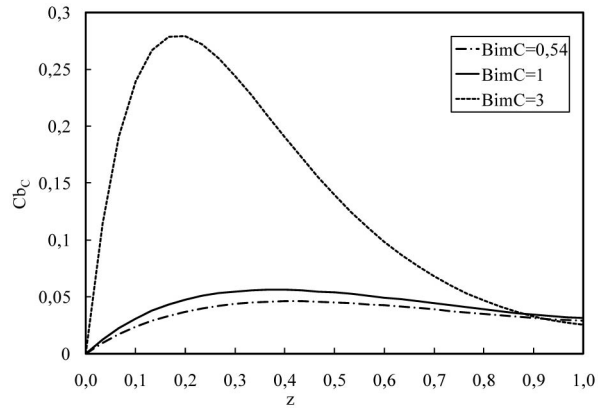


Figura 8. Perfil de concentración de C a lo largo del biorreactor para variaciones de Bi_{mC}

El perfil de concentraciones del sustrato a través de la microcápsula enzimática en donde ocurre la reacción de formación de B para variaciones del Bi_{mA} se presenta en la figura 9. Se puede observar que la concentración de A es mayor en la superficie y disminuye a medida que se acerca al centro, lo cual se debe a que a medida que A difunde en la partícula va reaccionando para dar lugar a B.

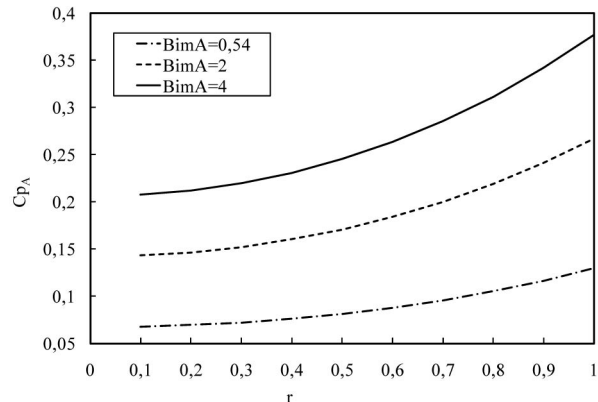


Figura 9. Perfil de concentración de A a lo largo de la microcápsula para variaciones de Bi_{mA}

Adicionalmente, la microcápsula presenta una resistencia a la transferencia de masa interna que se ve incrementada con Bi_m elevados, lo que provoca que el sustrato no pueda difundir fácilmente hacia el centro de la microcápsula. Para un Bi_m grande, el perfil de concentración de A es mayor dentro de la microcápsula debido a que la resistencia externa de transferencia de masa es menor y el sustrato tiene una mejor penetración en la microcápsula pero no difunde tan efectivamente como en el caso de un Bi_m más pequeño.

Para el caso del perfil de concentraciones de B a través de la microcápsula (figura 10) se observa que a medida que disminuye el Bi_{mB} , la pendiente del perfil disminuye. Esto se debe a que cuando el Bi_m aumenta, se incrementa la resistencia interna a la transferencia de masa, haciendo que el intermediario le sea más difícil difundir hasta la superficie de la microcápsula, por lo que se consume por reacción para formar los productos finales.

Las figuras 11 y 12 muestran los perfiles de temperatura a lo largo del biorreactor y dentro de la microcápsula para variaciones del Bi de calor (Bi_h). En la figura 11 se observa cómo, en la primera mitad del biorreactor ($z < 0,5$) donde la reacción se lleva a cabo a mayor velocidad, se produce más energía, y al aumentar la resistencia a la transferencia de calor por convección en la superficie de la microcápsula, el perfil de temperatura se incrementa. Sin embargo, en la segunda mitad del biorreactor, la situación se invierte debido a que la reacción ocurre con menos velocidad generándose menos energía, y al aumentar la resistencia a la transferencia de calor por convección, el perfil de temperatura disminuye. La figura 12 muestra como al disminuir la resistencia interna a la transferencia de calor, el perfil de temperatura es más bajo, lo cual se debe a la facilidad que hay para que el calor se transfiera por conducción.

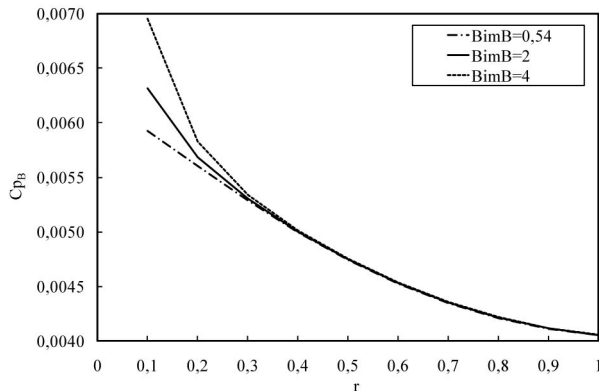


Figura 10. Perfil de concentración de B a lo largo de la microcápsula para variaciones de Bi_{mB}

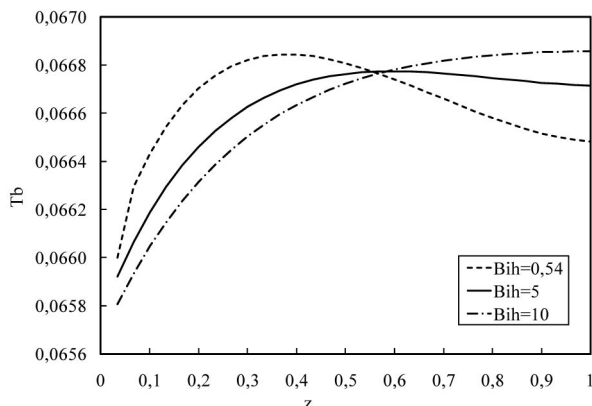


Figura 11. Perfil de temperatura a lo largo del biorreactor para variaciones de Bi_h

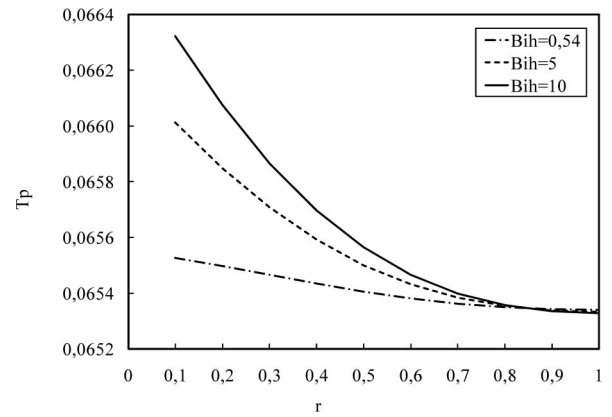


Figura 12. Perfil de temperatura a lo largo de la microcápsula para variaciones de Bi_h

Influencia de la velocidad de reacción sobre los perfiles de concentración y temperatura

El Damköhler (Da) es un número adimensional proporcional a la constante de reacción, y por ende, lo es a la velocidad de reacción. El valor elegido puede afectar la concentración obtenida de productos y por lo tanto, la conversión en el reactor. En la figura 13 se presenta el efecto de la velocidad de reacción sobre los perfiles adimensionales de concentración del intermediario. Se puede observar que al aumentar la velocidad de reacción para producir el intermediario (Da_A), lo cual se traduce en un incremento del consumo de sustrato, se produce una acumulación del intermediario aumentando su perfil de concentración.

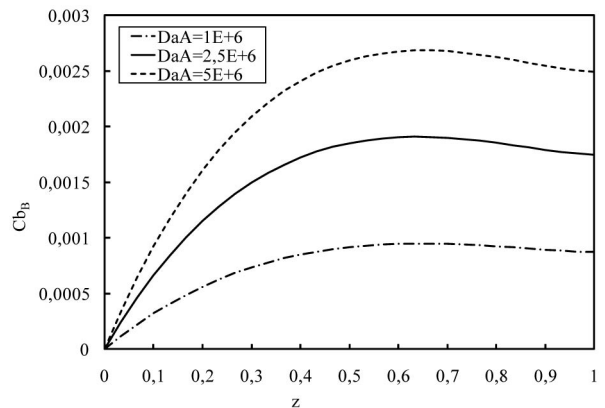


Figura 13. Perfil de concentración de B a lo largo del biorreactor para variaciones de Da_A

En la figura 14 se puede observar que la concentración de B a lo largo del biorreactor aumenta a medida que disminuye el Da_{B1} . Mientras mayor es el Da_{B1} mayor es la velocidad de reacción pero menor la velocidad de difusión, por lo que para valores de Da_{B1} muy altos existe una alta velocidad de reacción para la formación de C y D, y además, una pequeña velocidad para su difusión a través del biorreactor haciendo que la concentración de B sea menor. Por otro lado, cuando el valor del Da_{B1} es menor se consume menos cantidad de

B para formar los productos, y éstos difunden rápidamente hacia la fase fluida haciendo que la concentración de B sea mayor cuando Da_{B1} es menor.

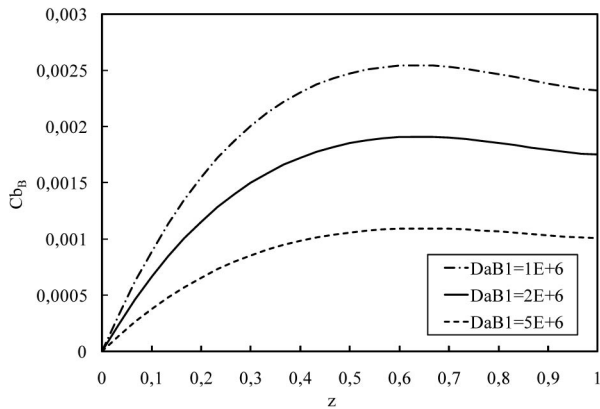


Figura 14. Perfil de concentración de B a lo largo del biorreactor para variaciones de Da_{B1}

En la figura 15 se observa como al incrementarse Da_{B1} , aumenta la velocidad de reacción para producir el producto deseado C y por lo tanto, su concentración en la fase fluida. Cuando Da_{B1} disminuye, la velocidad de difusión aumenta, pero la cantidad de C que se forma es pequeña debido a la disminución de la velocidad de reacción.

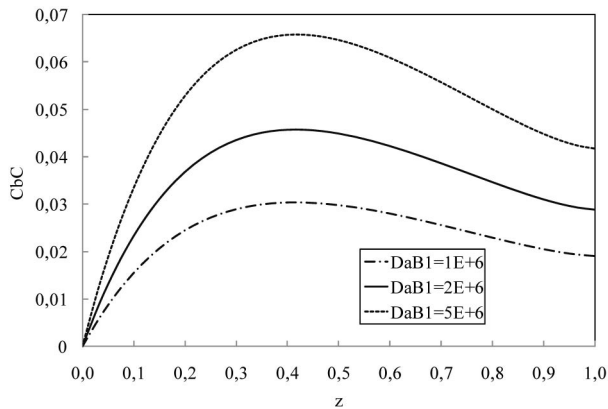


Figura 15. Perfil de concentración de C a lo largo de la biorreactor para variaciones de Da_{B1}

En la figura 16 se aprecia que la velocidad de reacción modifica el perfil de temperatura a lo largo de la longitud del biorreactor. Al aumentar Da_A aumenta la cantidad de calor generado debido al consumo del sustrato y del intermediario, lo que trae como consecuencia un incremento en la temperatura del biorreactor.

Finalmente, en la figura 17 se observa que al aumentar la velocidad de reacción para producir el producto deseado (Da_{B1}) el perfil de temperatura disminuye, debido a que el calor de reacción adimensional para la reacción $B \rightarrow C$ ($\alpha_2=0,007$) es menor que el calor de reacción adimensional para la reacción $A \rightarrow B$ ($\alpha_1=0,015$), por lo que favoreciendo la segunda reacción, se producirá menos energía, y por lo tanto, el perfil de temperatura será menor.

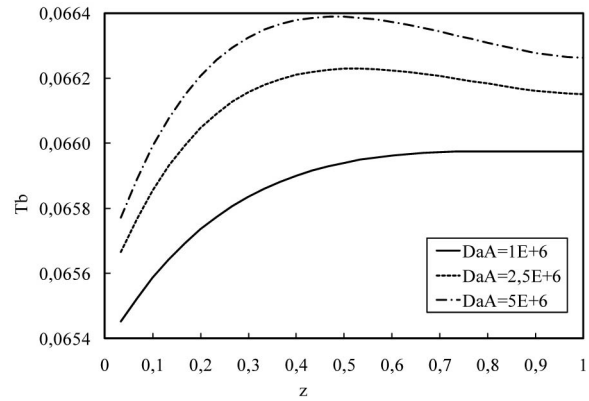


Figura 16. Perfil de temperatura a lo largo del biorreactor para variaciones de Da_A

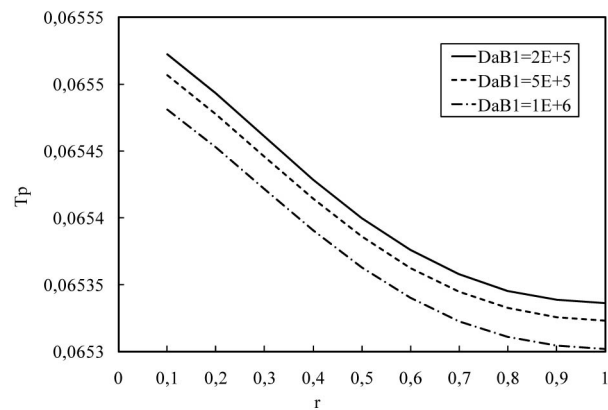


Figura 17. Perfil de temperatura a lo largo de la microcápsula para variaciones de Da_{B1}

CONCLUSIONES

En este trabajo se formuló un modelo matemático de un biorreactor no isotérmico con dispersión axial de masa y de calor a lo largo de su longitud, tomando en consideración la difusión dentro y fuera de las microcápsulas, para una reacción serie-paralelo. El modelo obtenido fue validado con datos publicados por Ching *et al.* (1990) con un error promedio en el peor de los casos de 9,59%. Las ecuaciones que modelan los fenómenos que ocurren en el biorreactor se adimensionalizaron con el fin de obtener parámetros adimensionales característicos de tales procesos. Las variaciones de dichos parámetros (Péclet, Biot y Damköhler) y en la resolución del modelo, permiten observar sus efectos sobre los perfiles de concentración del sustrato, intermediario y productos final, además de establece condiciones óptimas de operación. Las observaciones de los resultados obtenidos estuvieron dentro de lo esperado para un sistema físico de estas características.

LISTA DE SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

A	substrato
B	intermediario
B_{i_h}	número adimensional Biot de calor (-)
$B_{i_{mi}}$	número adimensional Biot de masa de i (-)
C	producto
C_{bi}	concentración del compuesto i en el fluido del biorreactor (M / L^3)
$C_{E_{ti}}$	concentración de la enzima i en la microcápsula (M / L^3)
CE_{i0}	concentración inicial de la enzima i en la microcápsula (M / L^3)
c_{pb}	calor específico a presión constante del fluido de bulto del biorreactor ($L^2 / t^2 T$)
c_{pe}	calor específico a presión constante de la solución enzimática ($L^2 / t^2 T$)
C_{pi}	concentración en la partícula del compuesto i (L / t)
Da_i	número de Damköhler del compuesto i (-)
D_{pi}	difusividad efectiva del compuesto i en la partícula (L^2 / t)
D_{zi}	coeficiente de dispersión axial del componente i (L^2 / t)
E_i	enzima i
h	coeficiente de película de transferencia de calor en la interfase sólido-líquido ($M / t^3 T$)
H	número adimensional (-)
h_w	coeficiente de película del fluido para la transferencia de calor hacia la pared del biorreactor ($M / t^3 T$)
k	conductividad térmica intrapartícula ($M L / t^3 T$)
K_i	coeficiente de transferencia de masa para el compuesto i en la interfase sólido-líquido (L / t)
k_i	constante de la velocidad de la reacción i ($1 / T$)
km_i	constante de Michaelis-Menten (M / L^3)
k_z	conductividad térmica del fluido ($M L / t^3 T$)
Pe_{mi}	número adimensional Péclet de masa de i (-)
Pe_h	número adimensional Péclet de calor (-)
\dot{q}	flujo de calor producido o consumido por reacción química por unidad de volumen ($M / L t^3$)

r	longitud radial (L) o dirección radial
r_i	velocidad de aparición o desaparición del elemento i ($M / L^3 t$)
r_p	radio de la microcápsula (L)
R_r	radio interno del biorreactor (L)
St	número adimensional de Stanton (-)
t	tiempo (t)
T_b	temperatura del fluido de bulto del biorreactor (T)
T_p	temperatura de la solución enzimática dentro de la microcápsula (T)
T_w	temperatura de la pared del biorreactor (T)
u_i	velocidad del fluido en la dirección i (L / t)
z	longitud del biorreactor (L) o dirección axial

Griegas

α_i	calor de reacción adimensional en la Ec. (73) (-) o número adimensional de las Ecs. (67) a (70) (-)
β_i	número adimensional de las Ecs. (61) a (64) y (73) (-)
ε	Porosidad (-)
ρ_E	densidad de la solución enzimática (M / L^3)
ρ_b	densidad del fluido de bulto del biorreactor (M / L^3)

Símbolos

\sim	adimensional
[I]	concentración de I (M / L^3)

REFERENCIAS

- AIBA, S., HUMPHREY, A. E. MILLIS, N. F. (1973). *Biochemical Engineering*, (2da. Ed.). New York: Academic Press, Inc. 11-37, 78-127, 393-413.
- AL-MUFTAH, A.E., ABU-REESH, I. M. (2005). *Effects of internal mass transfer and product inhibition on a simulated immobilized enzyme-catalyzed reactor for lactose hydrolysis*. Biochem. Eng. J. 23(2); 139-153.
- BEG, S. A., HASSAN, M. M., NAQVI, M. S. M. (1996). *Hydrodynamics and mass transfer in a cocurrent packed column: A theoretical study*. Chem. Eng. J. 63; 93-103.

- BENTHACK, C., SRINIVASAN, B., BONVIN, D. (2001). *An optimal operating strategy for fixed-bed bioreactors used in wastewater treatment*. Biotechnol. Bioeng. 72(1); 34-40.
- BERENDSEN, W.R., LAPIN, A., REUSS, M. (2007). *Non-isothermal lipase-catalyzed kinetic resolution in a packed bed reactor: Modeling, simulation and miniplant studies*. Chem. Eng. Sci. 62(9); 2375-2385.
- BOUZA, V. A. L., SÁNCHEZ, M. Y., REVOLLAR, CH., S. R. (2000). *Modelaje y simulación de un biorreactor con microcápsulas coinmovilizadas*. Proceedings V Jornada de Sistemas de Instrumentación y Control & IV Jornadas Panamericanas de Automatización (CD), Caracas, Venezuela, Mayo.
- BRAHIM, S., NARINESINGH, D., GUISEPPI-ELIE, A. (2002). *Kinetics of glucose oxidase immobilized in p(HEMA)-hydrogel microspheres in a packed-bed bioreactor*. J. Mol. Catal. B: Enzym. 10(1); 69-80.
- CHING, C.B., TEO, W.K., CHU, K.H. (1990). *Performance analysis of an immobilized yeast packed-bed reactor for ethanol fermentation*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 47; 345-355.
- HASSAN, M.M., ATIQULLAH, M., BEG, S.A., CHOWDHURY, M.H.M. (1996). *Effects of enzyme microcapsule shape on the performance of a nonisothermal packed-bed tubular reactor*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 66(1); 41-55.
- INDLEKOFER, M., BROTZ, F., BAUER, A., REUSS, M. (1996). *Stereoselective bioconversions in continuously operated fixed bed reactors: Modeling and process optimization*. Biotechnol. Bioeng. 52(4); 459-471.
- MIYAKAWA, H., SHIRAISHI, F. (1997). *A film diffusional effect on the apparent kinetic parameters in packed-bed immobilized enzyme reactors*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 69(4); 456-462.
- NATH, S., CHAND, S. (1996). *Mass transfer and biochemical reaction in immobilized cell packed bed reactors: Correlation of experiment with theory*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 66; 286-292.
- SHIEH, M. T., BARKER, P. E. (1996). *Combined bioreaction and separation in a simulated counter-current chromatographic bioreactor-separator for hydrolysis of lactose*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 66; 265-278.
- SHIRAISHI, F., HIROMITSU, M., HASEGAWA, T., KASAI, S. (1999). *A computational method for determination of the mass-transfer coefficient in packed-bed immobilized enzyme reactors*. J. Chem. Technol. Biotechnol. 66; 405-413.
- SHULER, M.L., KARGI, F. (1991). *Bioprocess Engineering. Basic Concepts* (1era. Edic.). EEUU: Prentice Hall College Div. 61-96.
- SIMON, L. (2005). *Observing Biomass Concentration in a fixed-bed bioreactor*. Chem. Eng. Commun. 192(3); 272-285.
- SONNLEITNER, B. (2000). *Instrumentation of Biotechnical Processes. Adv. Biochem. Eng./Biotechnol.* Springer Beling/Heidelberg. 66; 1-64, Enero.
- XIU, G.-H., JIANG, L., LI, P. (2001). *Mass-transfer limitations for immobilized enzyme catalyzed kinetic resolution of racemate in a fixed-bed reactor*. Biotechnol. Bioeng. 74(1); 29-39.