

**DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE CÁLCULO EN EXCEL Y ASPEN
HYSYS PARA LA SIMULACIÓN DE BIOREACTORES BATCH**

JOSE URIEL CAMACHO GONZÁLEZ

JESSICA TATIANA QUIROGA DÍAZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOQUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2017

**DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE CÁLCULO EN EXCEL Y ASPEN
HYSYS PARA LA SIMULACIÓN DE BIOREACTORES BATCH**

**JOSE URIEL CAMACHO GONZÁLEZ
JESSICA TATIANA QUIROGA DÍAZ**

**Trabajo de Grado para optar el título de
Ingeniero Químico**

Director

**IVÁN DARÍO ORDÓÑEZ SEPÚLVEDA
Ingeniero Químico**

Codirector

**LILIANA DEL PILAR CASTRO MOLANO
Ingeniera Química, Ph.D.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOQUÍMICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
BUCARAMANGA**

2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por habernos permitido culminar esta etapa de nuestras vidas, dando el primer paso de muchas metas que anhelamos cumplir; a todos los profesores que nos acompañaron durante el proceso académico, pero principalmente a nuestro director, quién con su experiencia y sus grandes capacidades intelectuales, siempre estuvo dispuesto de la mejor manera, para orientarnos y marcar el camino de esta gran ilusión.

A nuestra codirectora PhD. Lilibian del Pilar Castro, porque sus habilidades y destrezas en los temas de bioprocesos, nos permitió superar los obstáculos que se presentaron durante el desarrollo del proyecto.

Al ingeniero Fausto Enrique Rueda Correa por su ayuda y sus aportes en programación para el desarrollo de la herramienta.

DEDICATORIAS

Quiero dedicar este logro personal, primero a Dios, por permitirme cumplir mi sueño de ser Ingeniero Químico, a mis padres y a mi hermana por apoyarme en cada momento de mi carrera, a mi bisabuela quién fue el motor para llegar a la meta, a mi compañera Jessica por su colaboración en el proyecto y a todos aquellos que de alguna u otra manera estuvieron siempre conmigo apoyándome y dándome fuerzas para continuar.

URIEL.

A mis dos grandes amores: Mis padres Isaac y Mary, quienes en este largo camino, estuvieron siempre conmigo, brindándome su apoyo incondicional, ellos son la luz que ilumina mi camino cada día, y quienes nunca me dejan desfallecer, siempre me impulsaron para lograr este gran sueño, que también es su sueño. A mis abuelas, por sus oraciones y bendiciones. A mis amigos y colegas que durante la carrera me brindaron su amistad sincera. A mis hermanitos y hermanitas (las bolitas), que siempre me enviaron su buena vibra desde la distancia y me impulsaban con sus consejos. A mi compañero y amigo Uriel por su paciencia, comprensión y apoyo en el desarrollo del proyecto, su dedicación fue pieza clave.

Jessica

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	14
1. FORMULACIÓN DEL PROYECTO	15
1.1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	15
1.2 OBJETIVOS	16
1.2.1 Objetivo General.	16
1.2.2 Objetivos específicos.	16
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 MODELOS CINÉTICOS	19
2.1.3 Inhibición no competitiva	21
2.1.4 Monod con metabolismo endógeno.	22
2.1.5 Contois	22
2.1.6 Haldane.	23
2.2 PROGRAMAS Y SIMULADORES COMERCIALES DE PROCESOS QUÍMICOS	23
3. METODOLOGÍA	26
4. RESULTADOS	30
5. CONCLUSIONES	38
6. RECOMENDACIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Tipos de bioreactores.	18
Figura 2. Desarrollo de la metodología.	26
Figura 3. Algoritmo de solución para los balances de masa.	27
Figura 4. Algoritmo de solución para el cálculo de una batería de reactores.	28
Figura 5. BIOBATCH. Interfaz de condiciones iniciales.	30
Figura 6. BIOBATCH. Resultados al final del proceso.	30
Figura 7. BIOBATCH. Gráficas del proceso.	31
Figura 8. Gráfica de biomasa vs tiempo para el modelo de Monod.	32
Figura 9. Gráfica sustrato vs tiempo para el modelo de Monod.	32
Figura 10. Gráfica producto vs tiempo para el modelo de Contois.	33
Figura 11. Gráfica biomasa vs tiempo para el modelo de Haldane.	34
Figura 12. Gráfica de sustrato vs tiempo para el modelo de Haldane.	35
Figura 13. Gráfica de biomasa vs tiempo para el modelo de Monod con metabolismo endógeno.	36
Figura 14. Gráfica de sustrato vs tiempo para el modelo de Monod con metabolismo endógeno.	36

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Programas y simuladores comerciales de procesos químicos.	24
Tabla 2. Parámetros cinéticos para el modelo de Monod.	31
Tabla 3. Parámetros cinéticos para el modelo de Contois.	33
Tabla 4. Parámetros cinéticos para el modelo de Haldane.	34
Tabla 5. Parámetros cinéticos modelo de Monod con metabolismo endógeno.	35
Tabla 6. Errores en los resultados de BIOBATCH vs literatura científica.	37

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. INTERFAZ GRÁFICA	46
Anexo B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: ESTUDIANTES DE BIOPROCESOS II Y ANÁLISIS DE PROCESOS	50
Anexo C. FORMATO DE ENCUESTA SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LOS AMBIENTES DE APRENDIZAJE.	52
Anexo D. RESULTADOS DE LA ENCUESTA SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LOS AMBIENTES DE APRENDIZAJE.	54
Anexo E. FORMATO DE ENCUESTA DE SATISFACCIÓN Y ACEPTACIÓN DE BIOBATCH.	58
Anexo F. RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE ACEPTACIÓN Y SATISFACCIÓN.	60
Anexo G. EJERCICIO DE APLICACIÓN.	64
Anexo H. ECUACIONES PARA LA BATERIA DE REACTORES.	67
Anexo I. MANUAL DEL USUARIO.	68

RESUMEN

TÍTULO: DESARROLLO DE UNA HERRAMIENTA DE CÁLCULO EN EXCEL Y ASPEN HYSYS PARA LA SIMULACIÓN DE BIOREACTORES BATCH.*

AUTORES: JOSE URIEL CAMACHO GONZÁLEZ
JESSICA TATIANA QUIROGA DÍAZ**

PALABRAS CLAVES: Bioreactores batch, batería de reactores, modelos cinéticos, simulación.

BIOBATCH es una herramienta de cálculo en Excel y Aspen Hysys cuyo principal propósito es complementar el estudio y aprendizaje en las áreas de la academia y la ingeniería aplicada donde intervenga el análisis y la simulación de bioreactores tipo batch; realizar todos los experimentos necesarios para saber cómo se comportan los microorganismos a diferentes condiciones de operación durante un proceso sería costoso e ineficiente, es por esto que el desarrollo de simuladores es de gran importancia para incrementar el interés y el estudio de los procesos biológicos. La solución de los balances de masa y los modelos cinéticos de bioreactores típicos de literatura científica, la programación de la interfaz en MS Excel y la conexión con Hysys hacen de BIOBATCH una herramienta computacional útil y amigable para simular una planta de procesos bioquímicos en Aspen Hysys. Además proporciona los resultados en forma de tablas y gráficos sobre la cantidad de biomasa, sustrato y producto consumidos y generados en unidades de gramos sobre litro para un proceso batch. BIOBATCH reporta los resultados con un error promedio del 5% con respecto a la literatura científica, lo que evidencia la efectividad y precisión en el cálculo y solución de los modelos cinéticos planteados en este proyecto de grado.

* Trabajo de grado.

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química. Director Iván Ordóñez Sepúlveda. Ingeniero Químico. Codirectora Liliana del Pilar Castro Molano. PhD en Ingeniería Química.

ABSTRACT

TITLE: DEVELOPMENT OF A CALCULATION TOOL IN EXCEL AND ASPEN HYSYS FOR THE SIMULATION OF BATCH BIOREACTORS.*

AUTHORS: JOSE URIEL CAMACHO GONZÁLEZ
JESSICA TATIANA QUIROGA DÍAZ**

KEY WORDS: Batch bioreactors, reactor battery, kinetic models, simulation.

BIOBATCHE is a calculation tool in Excel and Aspen Hysys whose main purpose is to complement study and learning in the areas of academia and applied engineering where the analysis and simulation of bioreactors batch type; To perform all the necessary experiments to know how the microorganisms behave to different conditions of operation during a process would be expensive and inefficient, that is why the development of simulators is of great importance to increase the interest and the study of the biological processes. The solution of mass balances and kinetic models of bioreactors typical of scientific literature, the programming of the interface in MS Excel and the connection with Hysys make of BIOBATCHE a useful and friendly computational tool to simulate a plant of biochemical processes in Aspen Hysys. It also provides results in the form of tables and graphs on the amount of biomass, substrate and product consumed and generated in units of grams per liter for a batch process. BIOBATCHE reports the results with an average error of 5% with respect to the scientific literature, which evidences the effectiveness and precision in the calculation and solution of the kinetic models proposed in this degree project.

* Trabajo de grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ingenierías Físicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química. Director Iván Ordóñez Sepúlveda. Ingeniero Químico. Codirectora Liliana del Pilar Castro Molano. PhD en Ingeniería Química.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la tecnología ha permitido satisfacer y beneficiar todas las áreas del conocimiento, entre las que se puede destacar los bioprocesos y la biotecnología. En el amplio campo de estudio que estas áreas tienen se puede destacar el uso de catalizadores biológicos para favorecer los procesos industriales. [1].

Realizar todos los experimentos necesarios para saber cómo se comportan los microorganismos evaluando las diferentes situaciones que se pueden presentar durante un proceso sería costoso e ineficiente, por lo que la comunidad científica y la academia han enfocado su interés en el desarrollo de simuladores que complementen el estudio de las ciencias aplicadas y la ingeniería. Como ya es sabido, la clave de cualquier bioproceso es un bioreactor y encontramos ejemplos de éxito donde la simulación computacional de estos equipos está ofreciendo un aporte importante en su desarrollo: Rangel et. al (2001) [2] simuló sobre una hoja electrónica modelos matemáticos para bioreactores y su solución numérica, luego Hernández et. al (2009) [3] implementó una extensión adicional para la simulación de reactores batch en Aspen Hysys, y finalmente tenemos el caso de Rueda et al (2015) [4] quién diseñó una herramienta de cálculo en Excel y Aspen Hysys llamada BIOSIM para la simulación y el diseño básico de bioreactores en continuo.

En este orden de ideas, el presente trabajo de tesis se ha dedicado a elaborar un programa llamado BIOBATCH, un simulador en un ambiente de hoja de cálculo para bioreactores tipo batch que le permitirá al usuario hacer dos cosas: a) estimar la cantidad de biomasa, sustrato y producto al final del proceso y b) llevar al ambiente de un software comercial como Aspen Hysys un modelo de batería de bioreactores batch y poderlo vincular allí otras operaciones unitarias y equipos de procesos convencionales.

1. FORMULACIÓN DEL PROYECTO

1.1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Las herramientas informáticas ofrecen a los estudiantes de ingeniería una manera de simplificar el estudio de los procesos industriales, ejemplo de ellos son los simuladores comerciales como Aspen Hysys, SuperPro Designer, Chemcad, entre otros. Sin embargo, es necesario resaltar que no todos los simuladores disponibles en el mercado cuentan con las características suficientes para simular bioreactores batch. Ejemplo de ello es Aspen Hysys, el simulador más popular dentro de la comunidad de ingenieros químicos, pero que no permite simular bioreactores, y su base de datos es limitada al momento de ingresar compuestos como la biomasa; estas dos falencias impiden que en Aspen Hysys se pueda simular una planta química con bioprocesos. Aunque en la actualidad en SuperPro Designer, otro simulador de creciente popularidad, es posible simular un bioreactor y vincularlo con un lenguaje de programación como VBA (Visual Basic for Applications) de MS Excel, su acceso es limitado por el costo de su licencia y porque no incluye la simulación rigurosa de muchas operaciones típicas de las plantas químicas. Tanto Aspen Hysys como SuperPro Designer cuentan con características para modelar, diseñar y optimizar procesos químicos, pero es un hecho la necesidad de programar y desarrollar nuevas herramientas que complementen y diversifiquen las opciones para la academia y la industria.

De acuerdo a lo anterior, es necesario diseñar una herramienta como BIOBATCH, que sea accesible y de fácil de uso, que permita que los estudiantes e ingenieros complementen el estudio y la práctica de las áreas de conocimiento en las que interviene el análisis y simulación de bioreactores batch.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo General.

Elaborar una herramienta de cálculo en Excel y Aspen Hysys que permita la simulación de bioreactores discontinuos.

1.2.2 Objetivos específicos.

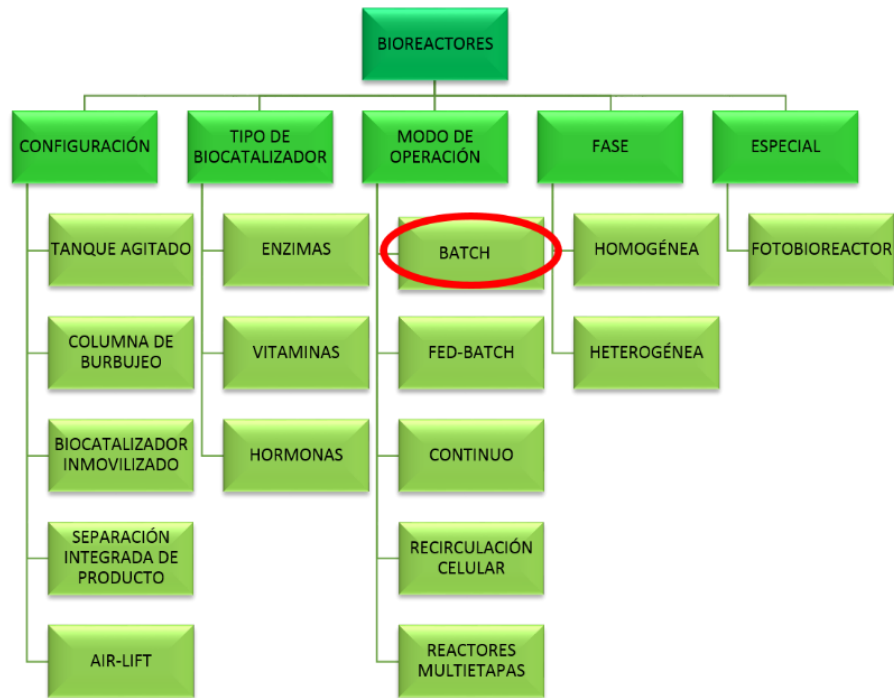
- Crear una herramienta de simulación Excel y Aspen Hysys para complementar el estudio de las áreas del conocimiento, en las que intervenga el análisis y simulación de bioreactores batch.
- Validar la exactitud y precisión de la herramienta obtenida con datos de la literatura.
- Evaluar la competencia práctica de la herramienta por parte de estudiantes de ingeniería y personal docente.

2. MARCO TEÓRICO

Dentro de la esencia multidisciplinaria de la biotecnología, el uso de los microorganismos para la producción a gran escala implica el uso de cualquier técnica que utilice organismos vivos o algunas de sus partes para fabricar o modificar productos [5]; es por esto que la ingeniería química es una de las áreas de la ciencia que ofrece una verdadera fuente de conocimientos en procesos, equipos y tecnologías para lograr dicho fin [6].

De acuerdo a la clasificación de la Figura 1, en este trabajo de tesis se estudió el bioreactor tipo batch, equipo caracterizado por operar con una carga de microorganismos que requieren cierta cantidad de sustrato inicial para sus funciones de crecimiento, mantenimiento y formación de producto; el proceso batch finaliza cuando se suspende el contacto entre los reactivos (microorganismos y sustrato) o cuando el sustrato se consume totalmente, quien por lo general es el reactivo límite. Esta forma de cultivo es usada tanto en el laboratorio como a escala industrial. Otra característica de los bioreactores discontinuos es el diseño ya sea en serie o paralelo, a lo que se denomina comúnmente como una batería de reactores. La configuración de una batería de bioreactores permite operar una planta completa en forma continua a pesar que la operación de cada reactor de la batería sea discontinua.

Figura 1. Tipos de bioreactores.



Las consideraciones típicas para los balances de un reactor batch son:

- Volumen constante
- Sistema cerrado en masa
- Mezcla perfecta
- La concentración final de biomasa depende del rendimiento y de la cantidad de sustrato limitante

Balance para la biomasa:

$$\textit{Entra} - \textit{Sale} + \textit{Reacciona} = \textit{Acumula}$$

$$r_x = \frac{dx}{dt} \quad (1)$$

$$r_x = \mu * x \quad (2)$$

$$\mu * x = \frac{dx}{dt} \quad (3)$$

Balance para el sustrato:

$$\text{Entra} - \text{Sale} + \text{Reacciona} = \text{Acumula}$$

$$-r_s = \frac{ds}{dt} \quad (4)$$

$$-r_s = q_s * X \quad (5)$$

$$q_s = \left(\frac{\mu}{Y_{x/s}} + \frac{q_p}{Y_{p/s}} + m_s \right) \quad (6)$$

Reemplazando (5) en (4)

$$-r_s = \left(\frac{\mu}{Y_{x/s}} + \frac{q_p}{Y_{p/s}} + m_s \right) * X \quad (7)$$

Y luego (6) en (3)

$$\left(\frac{\mu}{Y_{x/s}} + \frac{q_p}{Y_{p/s}} + m_s \right) * X = -\frac{ds}{dt} \quad (8)$$

Balance para el producto:

$$\text{Entra} - \text{Sale} + \text{Reacciona} = \text{Acumula}$$

$$r_p = \frac{dp}{dt} \quad (9)$$

$$q_p * X = \frac{dp}{dt} \quad (10)$$

2.1 MODELOS CINÉTICOS

Para el análisis y la simulación de los bioreactores tipo batch es necesario considerar la cinética de crecimiento microbiano, no obstante la dificultad para modelar exactamente su comportamiento y obtener modelos simples hace necesario el planteamiento de suposiciones generales [7]. El modelo más sencillo matemáticamente y quién mejor representa las reacciones biológicas es el modelo no estructurado y este se basa en las siguientes consideraciones:

- La población de microorganismos se asume como una unidad homogénea, ignorando la estructura interna de éstos y sus interacciones.
- La concentración celular se expresa como masa de células secas por unidad de volumen (gramos/litro).
- El medio se formula de manera que solo un componente (sustrato) sea limitante de la velocidad de reacción. Los demás componentes están presentes en concentraciones lo suficientemente altas para evitar el efecto de cambios pequeños sobre la velocidad de reacción.
- El bioreactor mantiene un nivel constante de condiciones ambientales tales como pH, temperatura y concentración de oxígeno disuelto [8].

Entre los modelos no estructurados se destacan los siguientes:

2.1.1 Monod. La ecuación de Monod representa la variación general de la velocidad de crecimiento con la concentración de sustrato [9], enunciado mediante la siguiente expresión:

$$\mu = \mu_{max} * \frac{S}{K_S+S} [h^{-1}] \quad (11)$$

Donde $\mu [h^{-1}]$ hace referencia a la velocidad de crecimiento, S [g/l] es la cantidad de sustrato, $K_S [g/l]$ representa la afinidad de los organismos por el sustrato. En el modelo de Monod la velocidad específica de crecimiento y desaceleración de un cultivo discontinuo, depende de la concentración de nutrientes existentes en el medio [10].

2.1.2 Inhibición competitiva. La inhibición competitiva puede ser por sustrato o por producto, y tal como su nombre lo indica, un inhibidor competitivo es un compuesto que compite con un sustrato natural de una enzima por el sitio activo del sustrato. Tal inhibidor es casi siempre similar estructuralmente al sustrato natural y, por imitación, se fija a la enzima impidiendo la actividad catalítica. La inhibición

competitiva es reversible y puede ser superada aumentando la concentración de sustrato. La efectividad de un inhibidor competitivo viene determinada por las afinidades relativas que tiene la enzima por el sustrato y el inhibidor; se debe tener en cuenta que el inhibidor no es reactivo, si lo fuera sería un sustrato alternativo competitivo [11]. La expresión para la inhibición por producto competitiva es:

$$\mu = \frac{\mu_{max} * S}{K_S * \left(1 + \frac{P}{K_P}\right) + S} \quad [h^{-1}] \quad (12)$$

μ_{max} = Velocidad máxima de crecimiento microbiano [h^{-1}].

S= Concentración de sustrato [g/l].

P= Concentración de producto [g/l].

K_S = Constante de saturación de Monod [g/l].

K_P = Concentración de producto inhibitoria [g/l].

2.1.3 Inhibición no competitiva. De igual manera, esta se puede presentar tanto para el sustrato como para el producto. En este caso el inhibidor no tiene relación estructural con el sustrato, el inhibidor se une a la enzima en un sitio no activo independiente al que se une el sustrato, y diferente del centro activo de la enzima [11]. La expresión para la inhibición por producto no competitiva es:

$$\mu = \frac{\mu_{max}}{\left(1 + \frac{K_S}{S}\right) * \left(1 + \frac{P}{K_P}\right)} \quad [h^{-1}] \quad (13)$$

μ_{max} = Velocidad máxima de crecimiento microbiano [h^{-1}].

S= Concentración de sustrato [g/l].

P= Concentración de producto [g/l].

K_S = Constante de saturación de Monod [g/l].

K_P = Concentración de producto inhibitoria [g/l].

2.1.4 Monod con metabolismo endógeno. Esta expresión parte del modelo de Monod mencionado inicialmente, añadiendo un término denominado coeficiente de muerte celular (K_d), el cual puede resultar del agotamiento del sustrato, de la producción de metabolitos tóxicos, o de la introducción de algún material contaminante en el medio ambiente de la célula. La ecuación que representa el modelo de Monod con metabolismo endógeno es la siguiente:

$$\mu = \mu_{max} * \frac{S}{K_S + S} - K_d \text{ [h}^{-1}\text{]} \quad (16)$$

μ_{max} = Velocidad máxima de crecimiento microbiano [h^{-1}].

S= Concentración de sustrato [g/l].

K_S = Constante de saturación de Monod [g/l].

K_d = Constante de muerte celular [h^{-1}].

2.1.5 Contois. En esta ecuación se tiene una constante de saturación (K_S) proporcional a la concentración de células (X), que describe el crecimiento de sustrato limitado a altas densidades de células. De acuerdo con esta ecuación, la tasa de crecimiento específico disminuye con la disminución de las concentraciones de sustrato y, finalmente, se vuelve inversamente proporcional a la concentración de células en el medio [12]. La ecuación del modelo de Contois es:

$$\mu = \mu_{max} * \frac{S}{K_S * X + S} \text{ [h}^{-1}\text{]} \quad (17)$$

μ_{max} = Velocidad máxima de crecimiento microbiano [h^{-1}].

S= Concentración de sustrato [g/l].

X= Concentración de biomasa [g/l].

K_S = Constante de saturación de Monod [g/l].

2.1.6 Haldane. En la auto inhibición, la degradación del sustrato es disminuida por la elevada concentración del mismo y la mayoría de la veces se debe a que los complejos enzima-sustrato que se forman ya no sufren posterior degradación. La variedad de posibles inhibidores y sus diferentes efectos sobre los microorganismos solo afecta a una enzima que participa en la oxidación del sustrato; en tal caso el consumo de dicho sustrato se reduce; en otros el inhibidor afecta alguna función general de la célula, como respiración y puede inducir a la muerte celular [13]. Dicho esto, la cinética de biodegradación suele presentarse con el modelo de Haldane-Andrews planteado mediante el siguiente modelo:

$$\mu = \frac{\mu_{max} * S}{K_s + S + \left(\frac{S^2}{K_I}\right)} \text{ [h}^{-1}\text{]} \quad (18)$$

μ_{max} = Velocidad máxima de crecimiento microbiano [h⁻¹].

S= Concentración de sustrato [g/l].

K_s= Constante de saturación de Monod [g/l].

K_i= Constante de Haldane [g/l].

2.2 PROGRAMAS Y SIMULADORES COMERCIALES DE PROCESOS QUÍMICOS

La conveniencia práctica de las herramientas computacionales y los métodos algorítmicos, ha ganado gran interés en la solución de problemas en la academia y la industria, ya que permiten automatizar tareas repetitivas y aplicar los conceptos teóricos [14]. Algunos de los programas disponibles ya sean en versión paga o gratuita son:

Tabla 1. Programas y simuladores comerciales de procesos químicos.

Software	Descripción	Simulador/ Diseñador	Aplicado a Bioprocesos	Principales operaciones unitarias	Áreas de aplicación
Polymath	Permite hacer ajuste de curvas, resolver ecuaciones diferenciales ordinarias, no lineales, algebraicas [15].	Diseñador	NO	N/A	Ingenierías, matemáticas aplicadas.
Matlab	Lenguaje diseñado para la computación técnica, matemática, procesamiento de datos y el desarrollo de algoritmos [16].	Simulador Diseñador	SI	N/A	Ingenierías, matemáticas aplicadas y otras ciencias básicas como química y física.
Fortran	Lenguaje de programación desarrollado con el objetivo de poder escribir programas de cómputo científico en un lenguaje de alto nivel, en lugar de tener que recurrir a lenguaje de máquina o ensamblador [17].	Diseñador	NO	N/A	Ingenierías, matemáticas aplicadas y otras ciencias básicas como química y física.
SuperPro Designer	Permite modelar procesos de tratamiento, fabricación y evaluación, realizando un análisis económico y de impacto ambiental [18].	Simulador	SI	Separación, reacción cinética, cambio de fase, cromatografía, intercambiadores de energía.	Ingeniería de procesos químicos y biológicos, y manufactura.

Chemcad	Contiene una extensa base de datos de componentes químicos, y una biblioteca de datos termodinámicos para modelar procesos continuos, discontinuos y semi-discontinuos [19].	Simulador	NO	Reactores, intercambiadores de calor, operaciones de separación.	Petroquímica, química e ingeniería de procesos.
Biowin	Se utiliza para diseñar, mejorar y optimizar las plantas de tratamiento de aguas residuales, mediante la caracterización, eliminación biológica de nutrientes (BNR) y estudios cinéticos, enlazando los modelos de procesos biológicos, físicos y químicos [20].	Simulador	SI	Bioreactores, tanques de almacenamiento y separadores.	Microbiología, bioprocesos, ingeniería ambiental.
Aspen Hysys	Ofrece una variedad de herramientas para construir y optimizar procesos [21].	Simulador	NO	Reactores, intercambiadores de calor, operaciones de separación.	Petroquímica, química, ingeniería de procesos.

N/A: No aplica

3. METODOLOGÍA

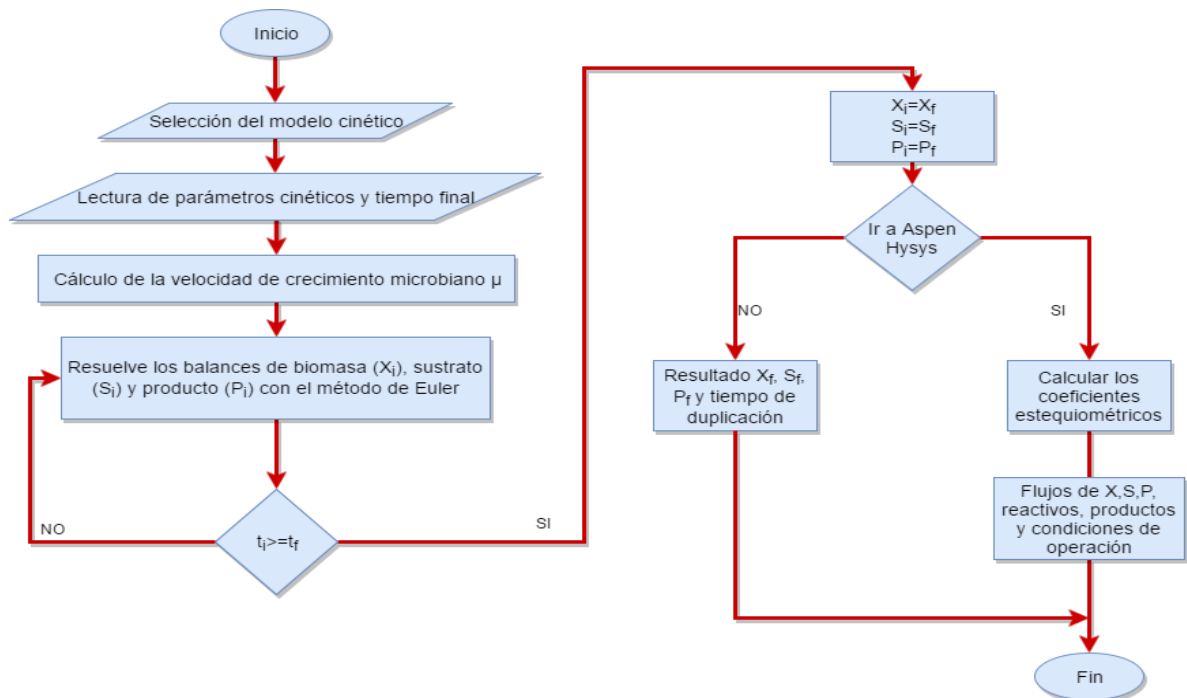
Figura 2. Desarrollo de la metodología.



Para cumplir con los objetivos planteados en el desarrollo de este proyecto se formularon una serie de pasos mencionados en la Figura 2, comenzando por evaluar estadísticamente la población para luego realizar la encuesta (ver anexo B) sobre la percepción de los ambientes de aprendizaje en las materias de Bioprocesos y Análisis de Procesos Químicos (ver Anexo D). Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos, libros y manuales para seleccionar los modelos cinéticos, el método numérico para resolver los balances de masa, las condiciones de operación de los bioreactores batch, entre otros temas. Se definió MS Excel como el ambiente de programación para desarrollar toda la interfaz por ser un software que hace parte de la suite de MS Office, disponible para cualquier persona que tenga un computador o Tablet, es ampliamente utilizado ya que permite armar todo tipo de fórmulas, manipular datos numéricos, crear tablas o gráficos; además cuenta con un módulo de desarrollo llamado macros, capaz de automatizar cálculos, programar funciones y desarrollar algoritmos basándose en códigos de programación a partir de un lenguaje llamado VBA (Visual Basic Applications).

Para la herramienta BIOBATCH se plantearon en hojas electrónicas los 6 modelos cinéticos no estructurados mencionados en el capítulo 2.1 dentro de la solución de los balances de biomasa, sustrato y producto siguiendo el algoritmo de la figura 3 y aplicando el método de Euler con 10,000 iteraciones se resuelve el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Este método por su simplicidad, permite ejemplificar el funcionamiento y las técnicas de los métodos más precisos [22].

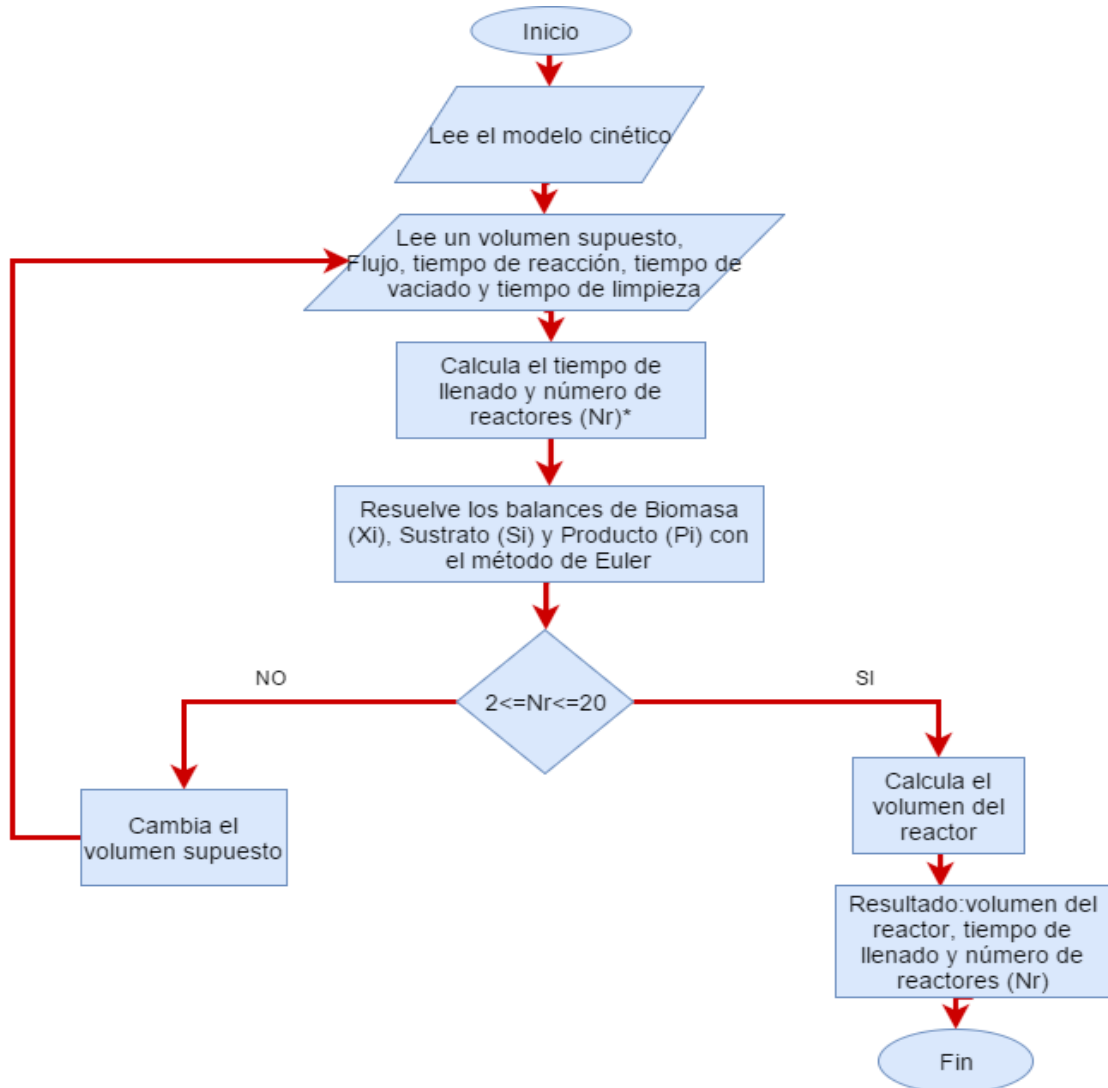
Figura 3. Algoritmo de solución para los balances de masa.



*Parámetros cinéticos de cada modelo mencionados en el capítulo 2.1.

Adicional a esto y conociendo la funcionalidad de un bioreactor batch dentro de una planta química, se implementó el algoritmo de cálculo de una batería de reactores en paralelo que permite estimar la cantidad de reactores que se requieren en una planta y al mismo tiempo simular el funcionamiento de la batería de reactores a medida que avanza el tiempo mediante visualización gráfica.

Figura 4. Algoritmo de solución para el cálculo de una batería de reactores.



*Las fórmulas para el cálculo del tiempo de llenado y el número de reactores están disponibles en el anexo H.

A la par con la interfaz se fueron desarrollando los códigos de ejecución de BIOBATCH usando el lenguaje de programación de Visual Basic de Excel para generar funciones y cálculos más eficientes. Para darle un ambiente más agradable y personalizar la herramienta, se estructuraron entonces una serie botones tales como guardar, importar, copiar, ayuda, entre otros, que le permitirán una fácil

navegación y una gama de opciones amigables sobre el tratamiento y análisis de los datos (anexo A).

Debido a la necesidad de contar con bioreactores en Aspen Hysys y poder vincular éstos a otras operaciones unitarias, se programó entonces un código en lenguaje Visual Basic donde se plantearon las mismas ecuaciones de balance de masa, los mismos modelos cinéticos y el balance de energía para completar la simulación de una batería de bioreactores en paralelo. Para esto también fue necesario crear una hoja de cálculo donde se le solicita al usuario la estequiometría del proceso para los casos en los que sea anaerobio, aerobio, el microorganismo presente solo crecimiento o formación de producto, y así determinar todos los componentes que ingresan al proceso. Es necesario aclarar que al ser un proceso batch no tiene entradas ni salidas, pero para poder desarrollarse en Aspen Hysys se simula como si fuera una batería de reactores.

En cuanto a la validación se resolvieron 4 ejemplos de literatura científica. Para evaluar la herramienta por parte de los estudiantes, se realizó una presentación en el CENTIC donde se desarrolló un ejercicio que permitiera llevar el modelo de la batería a Aspen Hysys para vincular operaciones de calentamiento y separación al proceso; demostrando la conexión entre la interfaz de MS Excel con el entorno de simulación. Además los estudiantes resolvieron un ejercicio práctico donde se familiarizaron con el programa y luego respondieron una encuesta de aceptación y satisfacción (anexo F).

Para facilitar el manejo de BIOBATCH se redactó un manual para el usuario donde se especifican todas las funciones del programa, errores posibles en la ejecución de las macros, instrucciones de manejo de los botones y toda la orientación necesaria para ejecutar esta herramienta (anexo H).

4. RESULTADOS

De la encuesta sobre la percepción de los ambientes de aprendizaje en las asignaturas de Bioprocesos y Análisis de Procesos es importante destacar que los estudiantes sienten dificultades al momento de diseñar bioreactores y además desconocen cuales programas de cómputo los simulan. Dicho esto, los estudiantes afirman en un 87,2 % que el uso de nuevas herramientas de cómputo incentivarían y promoverían el estudio de las materias de carrera como las mencionadas (anexo D). Atendiendo a estas consideraciones se confirma la necesidad de crear BIOBATCH, desde la figura 5 hasta la figura 7 se observa la interfaz gráfica donde se presentan los resultados del cálculo de la cantidad de biomasa, sustrato y producto en un proceso batch.

Figura 5. BIOBATCH. Interfaz de condiciones iniciales.

CONDICIONES INICIALES DEL PROCESO

MODELO DE CONTOIS		
VARIABLE	VALOR	UNIDADES
Tiempo de operac	72,00	h
μ_{max}	0,084	h^{-1}
Biomasa(X_0)	2,12	g/L
Sustrato(S_0)	240,00	g/L
$Y_{x/s}$	0,14	g biomasa/g sustrato
K_s	213,60	g/L
$Y_{p/s}$	0,42	g producto/g sustrato
q_p	0,43	h^{-1}
m_s	0,00	h^{-1}
Temperatura	25,00	$^{\circ}C$
pH	5,00	-
Microorganismo	<i>S. cerevisiae</i>	-
No es posible iniciar este proceso a finales, ya que el balance de masa no cierra.		
Error promedio	8,75%	-

Figura 6. BIOBATCH. Resultados al final del proceso.

Resultado al final del proceso			
Biomasa X[g/L]	Sustrato S[g/L]	Producto P[g/L]	Tiempo de duplicación t_d [h]
4,56	0,00	93,60	0,00

Figura 7. BIOBATCH. Gráficas del proceso.



Para verificar que BIOBATCH proporciona resultados confiables, se seleccionaron de la literatura 4 artículos científicos, con los cuales se hace una comparación de los datos con respecto a los proporcionados por BIOBATCH. Para Monod, se tiene el modelo de crecimiento de *Echerichia coli* con los parámetros cinéticos de la tabla 2 obtenidos por D Balash sin considerar mantenimiento ni formación de producto [23].

Tabla 2. Parámetros cinéticos para el modelo de Monod.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	0,5	g/L
Sustrato inicial	10	g/L
Tiempo de operación	3	horas
μ_{max}	0,895	h^{-1}
K_s	0,0387	g/L
$Y_{x/s}$	0,52	g/g

Fuente: BARBERA [23].

Los resultados del modelo de Monod se presentan en las figuras 8 y 9.

Figura 8. Gráfica de biomasa vs tiempo para el modelo de Monod.

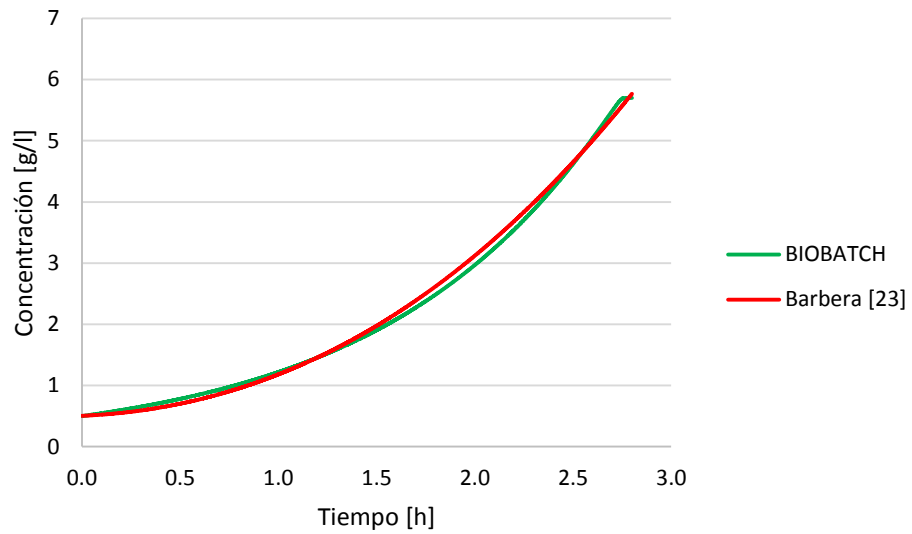
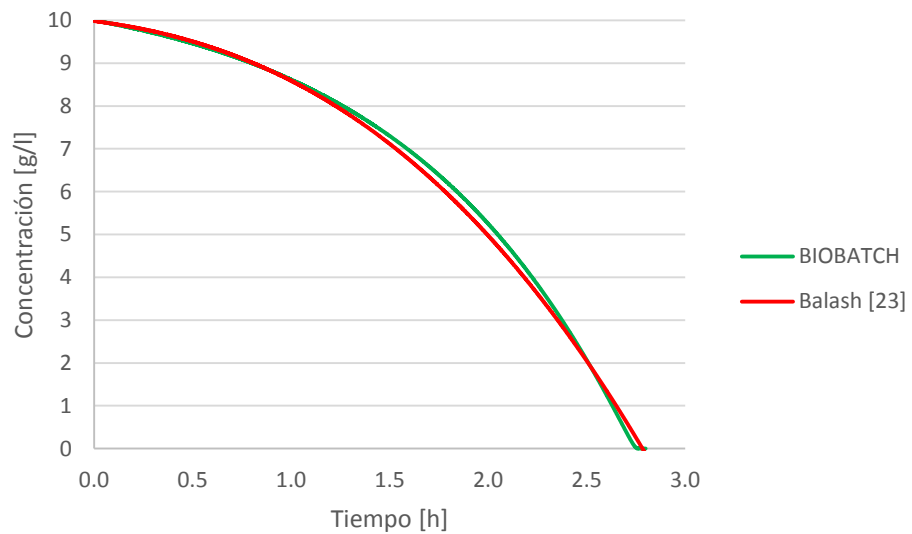


Figura 9. Gráfica sustrato vs tiempo para el modelo de Monod.



Para el modelo de Contois, se tomaron los datos de la producción de etanol por *Saccharomyces cerevisiae* cuyos parámetros cinéticos se muestran en la tabla 3 [24]:

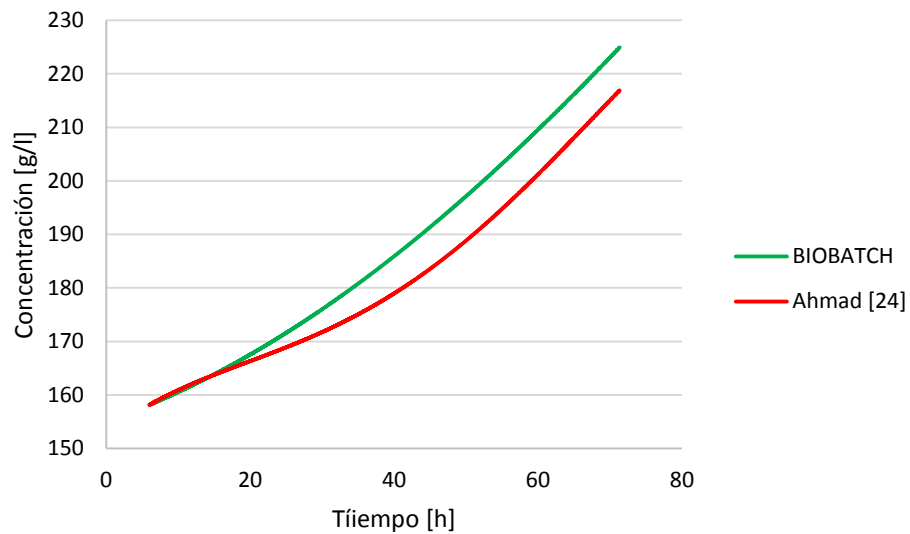
Tabla 3. Parámetros cinéticos para el modelo de Contois.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	2,12	g/L
Sustrato inicial	240	g/L
Tiempo de operación	72	horas
μ_{max}	0,084	h^{-1}
K_s	213,6	g/L
$Y_{x/s}$	0,136	g/g
$Y_{p/s}$	0,4216	g/g
q_p	0,4277	h^{-1}

Fuente: AHMAD [24].

Los resultados del modelo de Contois se evidencian en la figura 10.

Figura 10. Gráfica producto vs tiempo para el modelo de Contois.



En el modelo de Haldane los parámetros cinéticos encontrados para la biodegradación del fenol por *Pseudomonas putida* DSM 548 en un reactor batch fueron [25]:

Tabla 4. Parámetros cinéticos para el modelo de Haldane.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	0,01	mg/L
Sustrato inicial	23,4	mg/L
Tiempo de operación	8	horas
μ_{max}	0,436	h^{-1}
K_s	6,19	mg/L
K_i	54,1	mg/L

Fuente: MONTEIRO, [25]

Los resultados del modelo de Haldane pueden ser comparados en las figuras 11 y 12.

Figura 11. Gráfica biomasa vs tiempo para el modelo de Haldane.

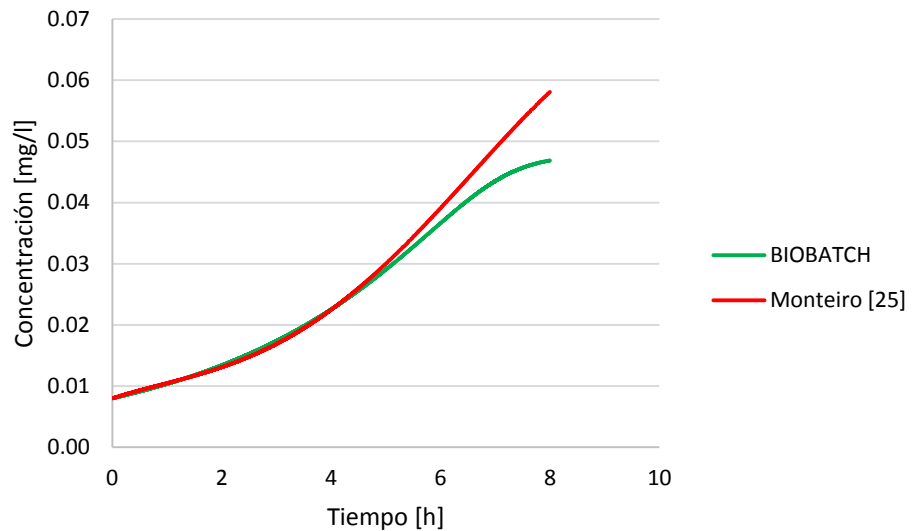
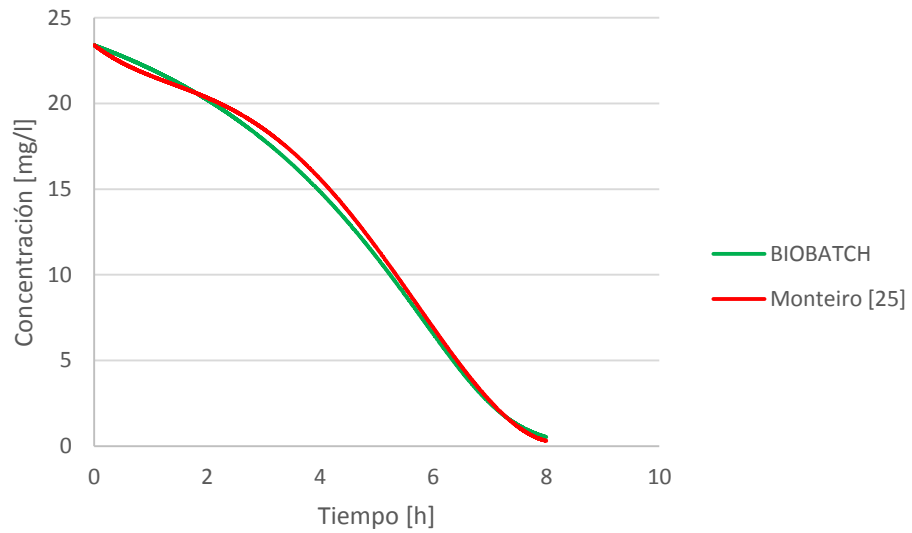


Figura 12. Gráfica de sustrato vs tiempo para el modelo de Haldane.



Para el modelo de Monod con metabolismo endógeno se tienen los siguientes parámetros cinéticos mencionados en la tabla 5 [26]:

Tabla 5. Parámetros cinéticos modelo de Monod con metabolismo endógeno.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	0,5	g/L
Sustrato inicial	10	g/L
Tiempo de operación	4	horas
μ_{max}	0,35	h^{-1}
K_s	0,1	g/L
$Y_{x/s}$	0,15	g/g
K_d	0,02	h^{-1}

Fuente: MOSER [26].

Los resultados para el modelo de Monod con metabolismo endógeno se observan en las figuras 13 y 14.

Figura 13. Gráfica de biomasa vs tiempo para el modelo de Monod con metabolismo endógeno.

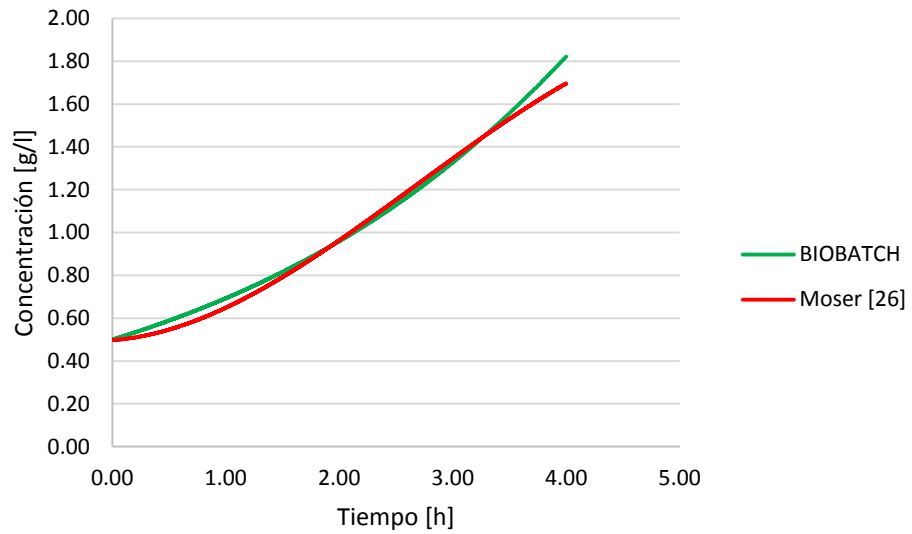
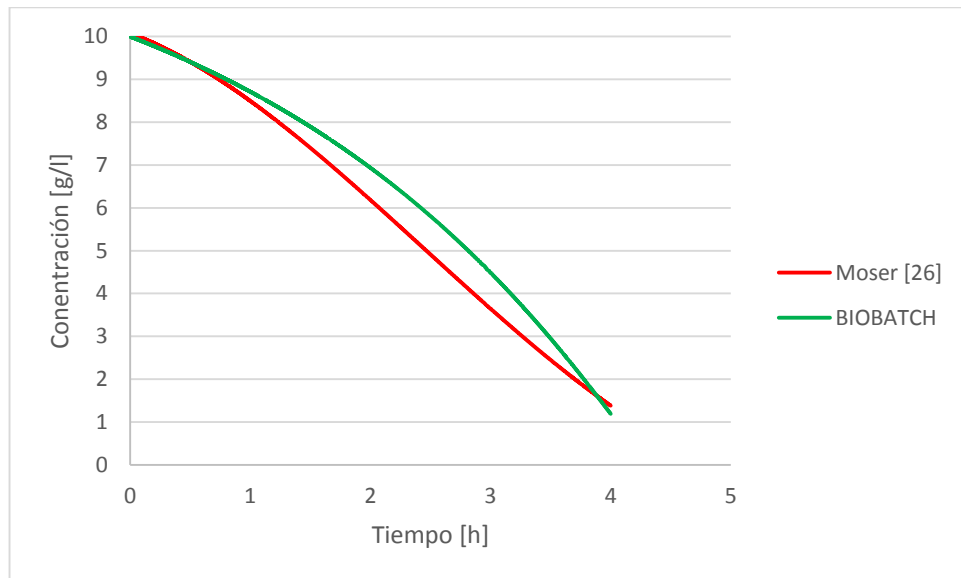


Figura 14. Gráfica de sustrato vs tiempo para el modelo de Monod con metabolismo endógeno.



Los errores entre BIOBATCHE y los resultados reportados en literatura se presentan en la tabla 6:

Tabla 6. Errores en los resultados de BIOBATCH vs literatura científica.

Modelo	Error promedio para la Biomasa	Error promedio para el Sustrato	Error promedio para el producto
Monod	5%	5,08%	N/A
Contois	N/A	N/A	2,77%
Haldane	4,67%	5,53%	N/A
Monod con metabolismo endógeno	3,42%	7,71%	N/A

N/A: No aplica

Los errores obtenidos se consideran aceptables y las posibles fuentes de error pueden ser: a) en la lectura de los datos reportados en literatura; ya que la percepción óptima entre una persona y otra varía al momento de reportar los datos b) la no cuantificación de todos los compuestos que se generan como producto de la reacción durante los experimentos reportados en literatura.

Para corroborar que BIOBATCH será útil y que los estudiantes hagan uso de ella, se realizó una muestra pública del software en el CENTIC el 23 de Enero en la sala 2-8 en los horarios de 12 a 2 pm para el grupo L1 de Análisis de Procesos y para el grupo H1 de Bioprocesos II en el horario de 6 a 8 pm; En estas dos sesiones se realizó el ejercicio para el modelo de Contois, llevando la corriente de producto de una batería de reactores batch a un equipo de calentamiento, y posteriormente a una torre de destilación flash para separar el etanol del agua (anexo G); se presentó a los estudiantes el entorno de simulación con cada una de las operaciones visualizando la opción de simular una planta bioquímica sin necesidad de trasladar manualmente los datos de un simulador a otro. Por último se practicó una nueva encuesta para conocer la satisfacción y aceptación de la herramienta. Se obtuvo resultados favorables según la encuesta (anexo F) ya que los alumnos consideran que para el estudio de las asignaturas de Análisis de Procesos y Bioprocesos, BIOBATCH es una herramienta útil, amigable y creativa, y por lo tanto en un 100% la recomendarían con sus compañeros y profesores.

5. CONCLUSIONES

Se diseñó la herramienta BIOBATCHE, con el fin de ser difundida entre la comunidad educativa, demostrando que la implementación de recursos computacionales incentivan el estudio de las materias de carrera tales como Bioprocesos y Análisis de Procesos Químicos.

A partir de la validación de la herramienta se demostró que los datos proporcionados por BIOBATCHE con respecto a los datos de la literatura son válidos para simular bioreactores batch, ya que los modelos resueltos no exceden un porcentaje de error promedio del 5%.

Se presentó la herramienta donde fue reconocida y aceptada por parte de los estudiantes, quienes manifestaron su satisfacción ya que les facilita cálculos, reporta resultados en tablas y gráficos y es sencilla de ejecutar en cualquier computador que tenga instalado Excel y Hysys.

6. RECOMENDACIONES

Es importante destacar que la lectura del manual del usuario, es esencial para conocer todas las funciones, botones y accesos con los que cuenta BIOBATCHE, ya que así podrá familiarizarse con los ejemplos que se plantean y empezar a probar diferentes ejercicios y alternativas.

En cuanto a los artículos y revistas consultadas, la mayoría no contaban con todos los parámetros cinéticos completos, o no reportaban todos los datos medidos de productos secundarios, nutrientes, macronutrientes, CO₂, entre otros, que son importantes para poder hacer un cierre de balance de masa fundamental para Aspen Hysys. Por lo tanto, se sugiere a la comunidad investigativa que en próximas publicaciones se tenga un anexo con dichos datos.

Se invita a la Escuela de Ingeniería Química para que difunda e incluya BIOBATCHE en un servidor público, para que los estudiantes y docentes conozcan esta herramienta y hagan uso de ella.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] GARCÍA. Mariano. QUINTERO Rodolfo. LÓPEZ Agustín. Biotecnología alimentaria: Impacto de la biotecnología en la nutrición. México: limusa, 2004.13p.
- [2] RANGEL JARA, Hermes. PRADILLA, María Adelaida. BURGOS, Claudia Viviana. Bioreactores: Modelos matemáticos y su simulación sobre una hoja electrónica. En: Revista Ingeniería e investigación. No. 48. (Dic, 2001) p.20-23.
- [3] HERNÁNDEZ REAÑO, Edwin Javier. MEJÍA SANDOVAL, Lilibeth. Elaboración de una herramienta para la simulación de reactores batch en Aspen Hysys. 2009, 48p. Trabajo de grado (Ingeniero Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de ingenieras fisicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química.
- [4] RUEDA CORREA, Fausto Enrique. RÍOS LÓPEZ, Katherine del Rosario. Diseño e implementación de una herramienta de cálculo en Excel y Aspen Hysys para la simulación de bioreactores en continuo. 2015, 79p. Trabajo de grado (Ingeniero Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de ingenieras fisicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química.
- [5] TRESGUERRES. A. Jesús. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ. Vicente. NAVAS SERRANO. Víctor. Biotecnología aplicada a la medicina: Introducción a la biotecnología y generalidades sobre cultivos celulares. Madrid: Díaz de Santos S.A., 2003. 141p.
- [6] BENÍTEZ BURRACO, Antonio. Avances recientes en Biotecnología vegetal e ingeniería genética de plantas: Mejora clásica y mejora biotecnológica. España: reverté, 2005. 13p.
- [7] DUARTE TORRES, Alberto. Evaluación de los parámetros cinéticos de la ecuación de Monod. En: Ingeniería e investigación. Vol 33, (1996); p.123-138.
- [8] ALMUDENA ALCÓN, Martín. Desarrollo de modelos cinéticos para bioprocesos: Aplicación a la producción de Xantano. Madrid. 1999, 471p. Trabajo de grado

(Doctor).Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ingeniería Química.

[9] MATA ÁLVAREZ, Juan. COSTA LÓPEZ, José. Reactores bioquímicos: La ecuación de velocidad biológica (EVB). España: reverté, 2002. 84p.

[10] DORAN, M. Pauline. Principios de ingeniería de los bioprocesos: Reacciones homogéneas. Zaragoza: acribia, 1998. 279p.

[11] BRADLEY ARMSTRONG, Frank. BENNETT PETER. Tomás. BIOQUÍMICA: Proteínas IV: Enzimas. España: reverté, 1982, 123p.

[12] SHULER L. Michael. KARGI. Fikret. Bioprocess Engineering Basic Concepts: How cells grow. Segunda edición. Estados Unidos: prentice hall, 2002, 177p.

[13] GARCÍA MELO, José Alberto. Biodegradación de fenol en un reactor discontinuo de alimentación secuenciada. Pachuca de Soto, 2007, 97. Trabajo de grado (Licenciado en Química). Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de ciencias básicas e ingenierías. Centro de investigaciones químicas.

[14] RANGEL JARA, Hermes. PRADILLA, María Adelaida. BURGOS, Claudia Viviana. Bioreactores: Modelos matemáticos y su simulación sobre una hoja electrónica. En: Revista Ingeniería e investigación. No. 48.(Dic, 2001) p.20-23.

[15] FOGLER, Scott. Elementos de ingeniería de las reacciones químicas: Paquetes de software E, Tercera edición. México: pearson educación, 2001, 936p.

[16] GILAT, Amos. Matlab una introducción con ejemplos prácticos: Introducción, Segunda edición. España: reverté, 2006, 1p.

[17] ALCUBIERRE, Miguel. Introducción a Fortran. [en línea]. <
http://pelusa.fis.cinvestav.mx/tmatos/LaSumA/LaSumA2_archivos/Supercomputo/Fortran.pdf> [citado 23 de octubre de 2016]

- [18] Intelligen, Inc. Products. SuperPro Designer [en línea]. <http://www.intelligen.com/superpro_overview.html> [citado el 21 de octubre de 2016].
- [19] Chemstations. User guide. [en línea]. <http://www.chemstations.com/content/documents/CHEMCAD_6_User_Guide_-_online.pdf> [citado el 22 de octubre de 2016]
- [20] EnviroSim associates Ltd. BioWIN [en línea]. <<http://envirosim.com/products/biowin>> [citado el 18 de octubre de 2016].
- [21] AspenTech. Optimize Hydrocarbon Processes [en línea]. <<http://www.aspentech.com/products/aspens-hysys/>> [citado el 18 de octubre de 2016].
- [22] DOUGLAS J, Faires. BURDEN L. Richard. Análisis numérico: Problemas de valor inicial para ecuaciones diferenciales ordinarias, Séptima edición. international Thomson editores, 2002, 256p.
- [23] BARBERA, Eduardo. Ingeniería de los procesos con microorganismos: Simulación de bioreactores y modos de operación. Alemania: editorial académica española, 2012, 103p.
- [24] AHMAD, Farah. TARIQ JAMEEL, Ahmad. Study of growth kinectic and modeling of etanol production by Saccharomyces cerevisiae. En: African Journal of Biotechnology. Vol 16. (Dic, 2011); 18842-18846.
- [25] MONTEIRO, Álvaro. BOAVENTURA, Rui. RODRIGUEZ, Alirio. Phenol biodegradation by Pseudomonas putida DSM 548 in a batch reactor. En: Biochemical engineering journal. Vol 6. (Mar.2000); p.45-49.
- [26] MOSER, A. STEINER, W. The influence of the term k_d for endogenous metabolismo n the evaluation of Monod kinectis for biotechnological processes. En: Springer-Verlag. Vol 1. (1975); p.281-289.

BIBLIOGRAFÍA

AHMAD, Farah. TARIQ JAMEEL, Ahmad. Study of growth kinectic and modeling of etanol production by *Saccharomyces cerevisiae*. En: African Journal of Biotechnology. Vol 16. (Dic, 2011); 18842-18846.

ALCUBIERRE, Miguel. Introducción a Fortran. [en línea]. <http://pelusa.fis.cinvestav.mx/tmatos/LaSumA/LaSumA2_archivos/Supercomputo/Fortran.pdf> [citado 23 de octubre de 2016].

ALMUDENA ALCÓN, Martín. Desarrollo de modelos cinéticos para bioprocesos: Aplicación a la producción de Xantano. Madrid. 1999, 471p. Trabajo de grado (Doctor).Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Ingeniería Química.

AspenTech. Optimize Hydrocarbon Processes [en línea]. <<http://www.aspentech.com/products/aspens-hysys/>> [citado el 18 de octubre de 2016].

BARBERA, Eduardo. Ingeniería de los procesos con microorganismos: Simulación de bioreactores y modos de operación. Alemania: editorial académica española, 2012, 103p.

BENÍTEZ BURRACO, Antonio. Avances recientes en Biotecnología vegetal e ingeniería genética de plantas: Mejora clásica y mejora biotecnológica. España: reverté, 2005. 13p.

BRADLEY ARMSTRONG, Frank. BENNETT PETER. Tomás. BIOQUÍMICA: Proteínas IV: Enzimas. España: reverté, 1982, 123p.

Chemstations. User guide. [en línea]. <http://www.chemstations.com/content/documents/CHEMCAD_6_User_Guide_-_online.pdf> [citado el 22 de octubre de 2016].

DORAN, M. Pauline. Principios de ingeniería de los bioprocesos: Reacciones homogéneas. Zaragoza: acribia, 1998. 279p.

DOUGLAS J, Faires. BURDEN L. Richard. Análisis numérico: Problemas de valor inicial para ecuaciones diferenciales ordinarias, Séptima edición. international Thomson editores, 2002, 256p.

DUARTE TORRES, Alberto. Evaluación de los parámetros cinéticos de la ecuación de Monod. En: Ingeniería e investigación. Vol 33, (1996); p.123-138.

EnviroSim associates Ltd. BioWIN [en línea]. <<http://envirosim.com/products/biowin>> [citado el 18 de octubre de 2016].

FOGLER, Scott. Elementos de ingeniería de las reacciones químicas: Paquetes de software E, Tercera edición. México: pearson educación, 2001, 936p.

GARCÍA. Mariano. QUINTERO Rodolfo. LÓPEZ Agustín. Biotecnología alimentaria: Impacto de la biotecnología en la nutrición. México: limusa, 2004.13p.

GARCÍA MELO, José Alberto. Biodegradación de fenol en un reactor discontinuo de alimentación secuenciada. Pachuca de Soto, 2007, 97. Trabajo de grado (Licenciado en Química). Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de ciencias básicas e ingenierías. Centro de investigaciones químicas.

GILAT, Amos. Matlab una introducción con ejemplos prácticos: Introducción, Segunda edición. España: reverté, 2006, 1p.

HERNÁNDEZ REAÑO, Edwin Javier. MEJÍA SANDOVAL, Lilibeth. Elaboración de una herramienta para la simulación de reactores batch en Aspen Hysys. 2009, 48p. Trabajo de grado (Ingeniero Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de ingenieras fisicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química.

Intelligen, Inc. Products. SuperPro Designer [en línea]. <http://www.intelligen.com/superpro_overview.html> [citado el 21 de octubre de 2016].

MATA ÁLVAREZ, Juan. COSTA LÓPEZ, José. Reactores bioquímicos: La ecuación de velocidad biológica (EVB). España: reverté, 2002. 84p.

MONTEIRO, Álvaro. BOAVENTURA, Rui. RODRIGUEZ, Alirio. Phenol biodegradation by *Pseudomonas putida* DSM 548 in a batch reactor. En: Biochemical engineering journal. Vol 6. (Mar.2000); p.45-49.

MOSER, A. STEINER, W. The influence of the term k_d for endogenous metabolism in the evaluation of Monod kinetics for biotechnological processes. En: Springer-Verlag. Vol 1. (1975); p.281-289.

RANGEL JARA, Hermes. PRADILLA, María Adelaida. BURGOS, Claudia Viviana. Bioreactores: Modelos matemáticos y su simulación sobre una hoja electrónica. En: Revista Ingeniería e investigación. No. 48.(Dic, 2001) p.20-23.

RUEDA CORREA, Fausto Enrique. RÍOS LÓPEZ, Katherine del Rosario. Diseño e implementación de una herramienta de cálculo en Excel y Aspen Hysys para la simulación de bioreactores en continuo. 2015, 79p. Trabajo de grado (Ingeniero Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de ingenierías físicoquímicas. Escuela de Ingeniería Química.

SHULER L. Michael. KARGI. Fikret. Bioprocess Engineering Basic Concepts: How cells grow. Segunda edición. Estados Unidos: prentice hall, 2002, 177p.

TRESGUERRES. A. Jesús. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ. Vicente. NAVAS SERRANO. Víctor. Biotecnología aplicada a la medicina: Introducción a la biotecnología y generalidades sobre cultivos celulares. Madrid: Díaz de Santos S.A., 2003. 141p.

Anexo A. INTERFAZ GRÁFICA

A continuación se encuentra cada una de las hojas de cálculo que el usuario visualiza al abrir y ejecutar BIOBATCH.

Figura 1. Interfaz gráfica de bienvenida y selección de modelo cinético a utilizar



Figura 2. Interfaz gráfica: Condiciones Iniciales. Gráficas del proceso general.

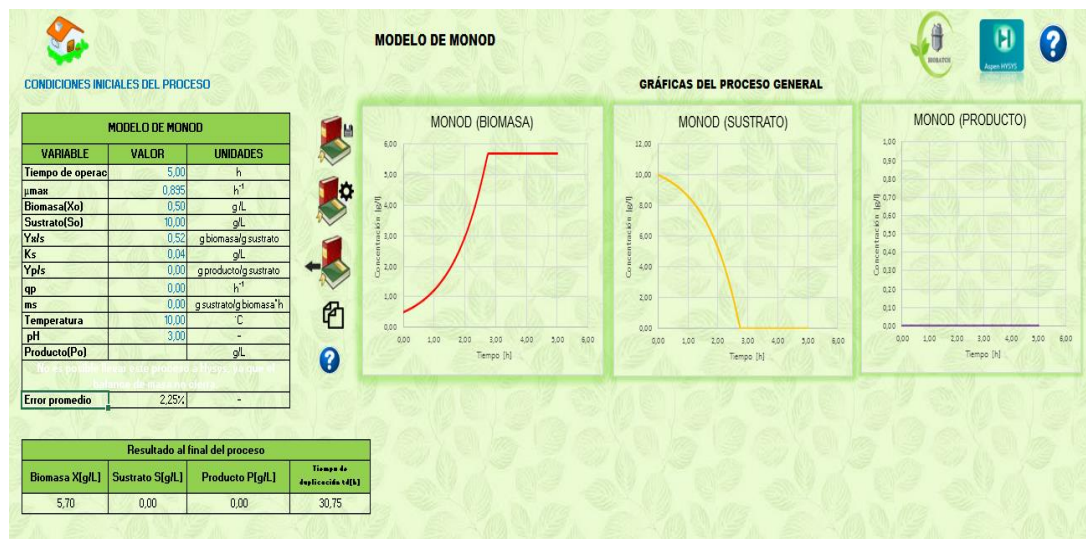


Figura 3. Interfaz gráfica: Condiciones Iniciales. Gráficas del proceso por rangos de tiempo.

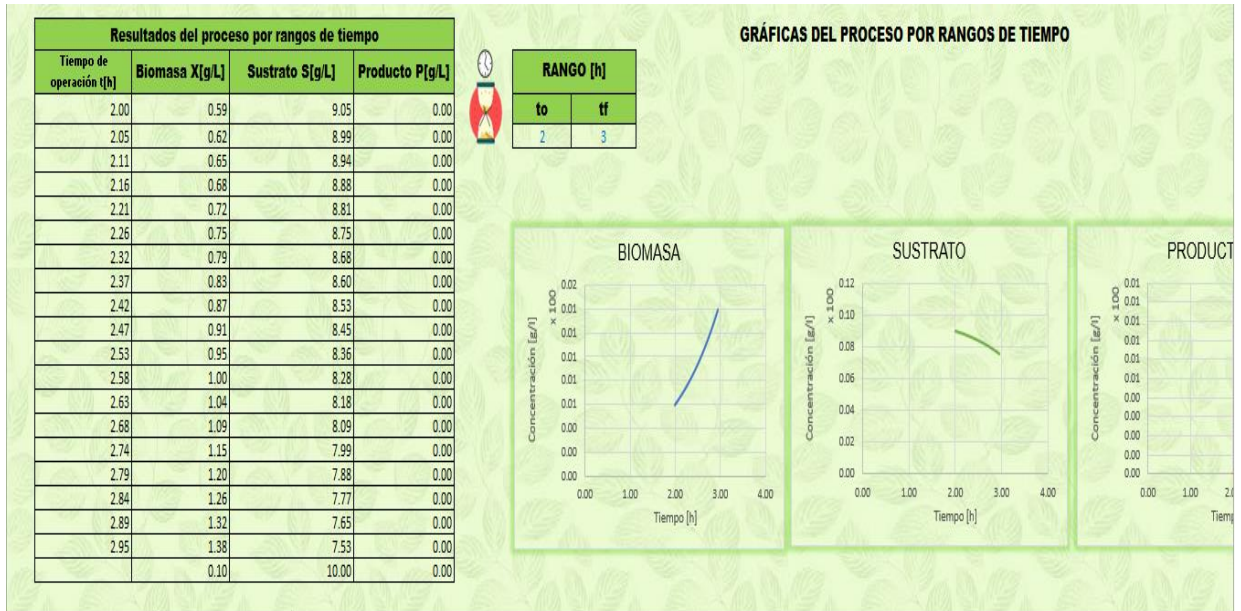


Figura 4. Interfaz gráfica. Batería de reactores. Condiciones iniciales y resultados.



Figura 5. Interfaz gráfica. Estequiometría.

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS

Estequiometría
 $1 \text{ Sustrato} + a \text{ O}_2 + b \text{ Base nitrogenada} \longrightarrow c \text{ Biomasa} + d \text{ CO}_2 + e \text{ H}_2\text{O} + f \text{ Producto Principal} + g \text{ Productos secundarios}$

Tipo de reacción: Crecimiento Microbiano Formación de Producto

COMPONENTE	C	H	O	N
Sustrato	6	12	6	0
Base nitrogenada	0	3	0	1
Biomasa	1	1,79	0,5	0,2
Dióxido de Carbono	1	0	2	0
Agua	0	2	1	0
Producto Principal	2	6	1	0
Productos Secundarios	1	4	1	0

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS	
b	0.19990
c	0.99550
d	1.66817
e	0.97733
f	1.65000
g	0.03633

Datos complementarios		mol/mol
Yx/s	Rendimiento	0.996
Yp/s	Rendimiento	1.65


 **Calcular** 

Figura 6. Interfaz gráfica. Ir a Hysys.

DATOS PARA HYSYS

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPUESTO
Sustrato	Dextrose
Producto principal	Ethanol
Producto secundario	Methanol
Fuente de Nitrogeno	Amonnia
MODELO	Contois

 **IR A HYSYS** 

NOTA 1: Para poder llevar los datos a Hysys es necesario que en la hoja de ESTEQUIOMETRÍA ingrese los datos que allí se solicitan

BIOMASA	
Dato	Valor
Peso Molecular (g/mol)	24.59
Formula Química	CH _{1,7900} 5N _{0,2}
Calor de Formación (KJ/Kmol)	1.00E+07

Condiciones de Operación Corriente de Alimentación	
Dato	Valor
Temperatura (°C)	25.00
Presión (atm)	1.00

NOTA 2: Tenga presente que el nombre de cada uno de los componentes (Sustrato, producto principal, producto secundario y fuente de nitrógeno) deben ingresarse en inglés.

Figura 7. Interfaz gráfica. Acerca de.



Anexo B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: ESTUDIANTES DE BIOPROCESOS II Y ANÁLISIS DE PROCESOS

Se realizó un análisis estadístico, para identificar la población a la cual se le evaluaría la percepción de los ambientes de aprendizaje para las asignaturas de Bioprocesos y Análisis de Procesos Químicos y la posterior encuesta de satisfacción sobre la herramienta BIOBATCH. El tamaño de la muestra se describe mediante la siguiente ecuación

$$n = \frac{N * \sigma^2 * Z^2}{(N-1) * e^2 + \sigma^2 * Z^2}$$

Donde:

n= Tamaño de la muestra.

N= Tamaño de la población que equivale a 43, teniendo en cuenta profesores y estudiantes que ya vieron la materia de Bioprocesos y actualmente cursan Análisis de procesos Químicos.

σ = Desviación estándar de la población, por referencia se usó un valor constante de 0,5*.

Z= Valor obtenido mediante niveles de confianza. Es un valor constante asumido con 95% de confianza que equivale a 1.96.

e= Límite aceptable de error muestral, se utilizó un valor del 5% (0,05) **

* S. Aguilar-Barojas, "Formulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud", Salud en Tabasco, n.o 11, pp. 1-2, 2005. [En línea]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=48711206>. Último acceso: 8 noviembre, 2015.

**L. A. Castro-Camargo, S. B. George-Bracho, H. Ratiga-Fandiño, E. J. Vera-Mercado, L. P. CastroMolano, "Evaluación de la problemática ambiental en poblaciones marginales: caso de estudio en institución educativa del departamento de Santander, Colombia", Ingeniería Solidaria, vol. 12, n.o 19, pp. 81-97, abril 2016.

Reemplazando estos valores en la ecuación:

$$n = \frac{43*0,5^2*1,96^2}{(43-1)*0,05^2+0,5^2*1,96^2}$$

n= 38,7 aproximando a 39. Por lo tanto a 39 personas es necesario aplicarles las dos encuestas.

Anexo C. FORMATO DE ENCUESTA SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LOS AMBIENTES DE APRENDIZAJE.

Encuesta sobre la percepción de los ambientes de aprendizaje para las asignaturas de Bioprocesos y Análisis de Procesos Químicos

Lo invitamos a que responda las siguientes preguntas:

***Obligatorio**



1. Durante la carrera, ha utilizado algún programa diferente a Hysys, Matlab, Fortran, Scilab, Polymath *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- Otro: _____

2. Se le ha facilitado el uso de los programas mencionados anteriormente *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- Un poco
- No los he utilizado

3. Conoce algún programa que permita simular bioreactores y vincularlo con otras operaciones unitarias? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- Otro: _____

4. Considera que el uso de nuevas herramientas de cómputo incentivan y promueven el estudio de las materias de carrera? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- Posiblemente
- Es indiferente

5. En un rango de 1 a 5 que tan complejos considera que son los temas de Diseño y simulación de Reactores para Bioprocesos? *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor mas bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor mas alto

6. ¿Qué materias considera usted que deberían tener opciones mas didácticas de aprendizaje? *

Selecciona todas las que correspondan.

- Diseño de Reactores
- Bioprocesos
- Análisis de Procesos
- Control de Procesos
- Operaciones unitarias

7. ¿Cuáles temas considera que poseen mayor dificultad en la materia de Bioprocesos? *

Marca solo un óvalo.

- Estequiometría del crecimiento microbiano: Balances de materia, coeficientes de rendimiento y balance de electrones
- Determinación de parámetros cinéticos
- Diseño y Operación de Bioreactores
- Operaciones Unitarias para la recuperación de Bioproductos

8. ¿Cuáles temas considera que poseen mayor dificultad en la materia de Análisis de Procesos? *

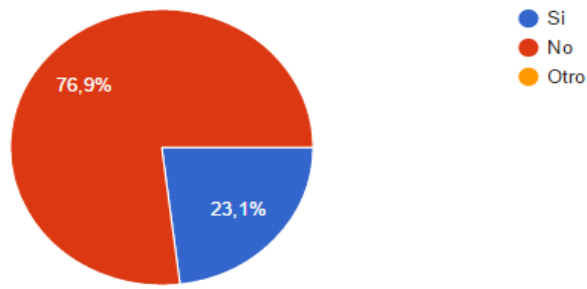
Marca solo un óvalo.

- Diagramas de procesos
- Diseño de procesos
- Integración energética
- Capacidad de la planta
- Estimación de Costos

Anexo D. RESULTADOS DE LA ENCUESTA SOBRE LA PERCEPCIÓN DE LOS AMBIENTES DE APRENDIZAJE.

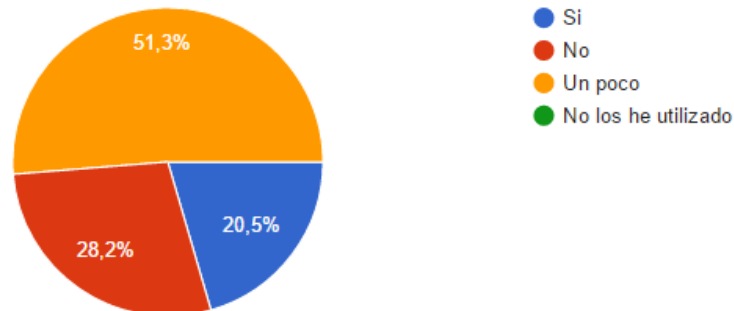
Durante la carrera, ha utilizado algún programa diferente a Hysys, Matlab, Fortran, Scilab, Polymath

(39 respuestas)



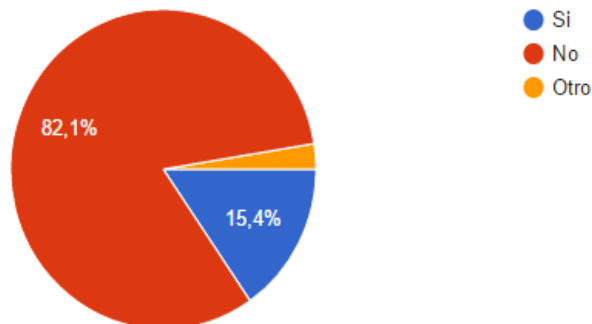
Se la ha facilitado el uso de los programas mencionados anteriormente

(39 respuestas)



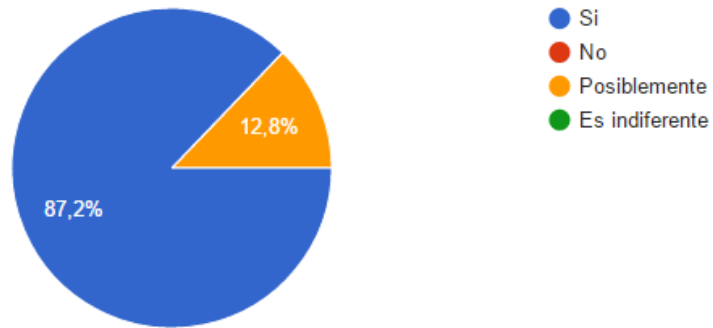
Conoce algún programa que permita simular bioreactores y vincularlo con otras operaciones unitarias?

(39 respuestas)



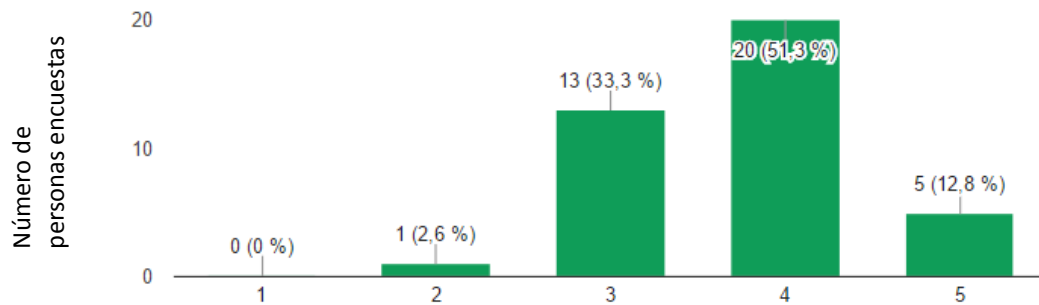
Considera que el uso de nuevas herramientas de cómputo incentivan y promueven el estudio de las materias de carrera?

(39 respuestas)



En un rango de 1 a 5 que tan complejos considera que son los temas de Diseño y simulación de Reactores para Bioprocesos

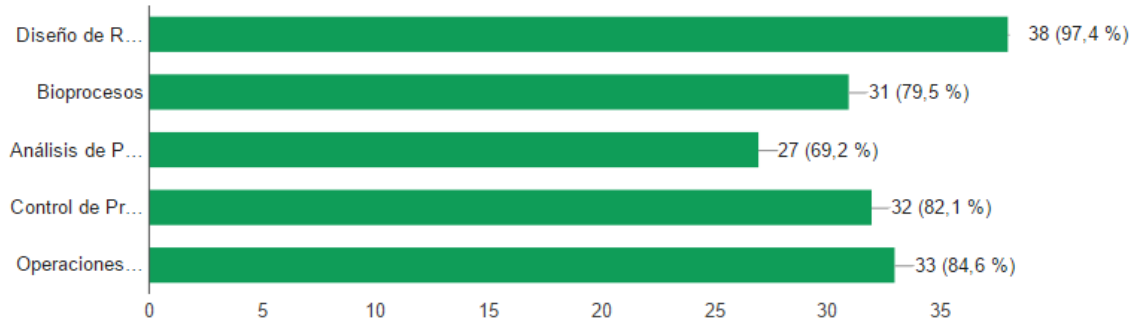
(39 respuestas)



Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto.

¿Qué materias considera usted que deberían tener opciones mas didácticas de aprendizaje?

(39 respuestas)

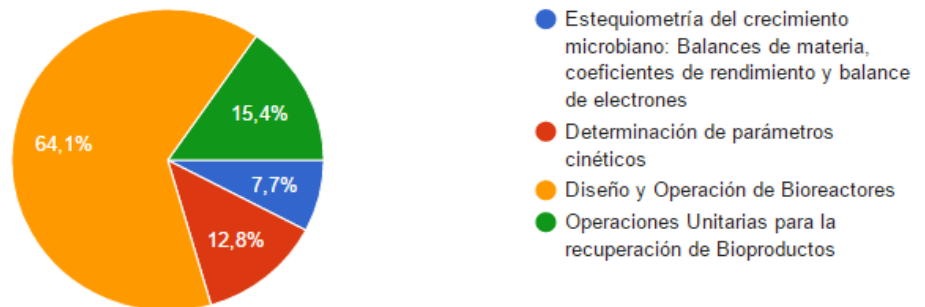


Eje de ordenadas: Asignaturas (Diseño de reactores, bioprocesos, análisis de procesos, control de procesos y operaciones unitarias).

Eje de abscisas: Número de personas encuestadas.

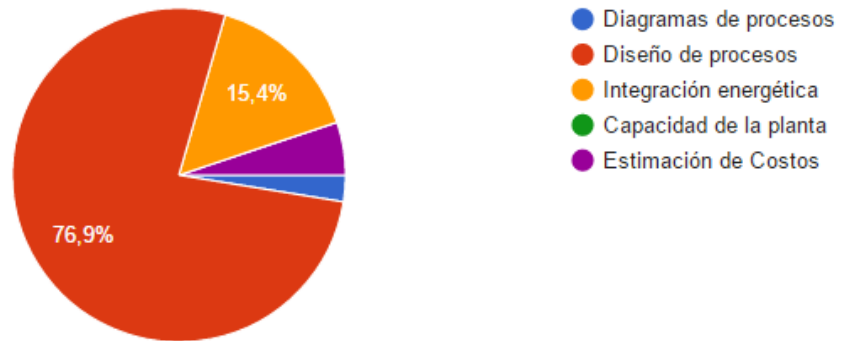
¿Cuáles temas considera que poseen mayor dificultad en la materia de Bioprocesos?

(39 respuestas)



¿Cuáles temas considera que poseen mayor dificultad en la materia de Análisis de Procesos?

(39 respuestas)



Anexo E. FORMATO DE ENCUESTA DE SATISFACCIÓN Y ACEPTACIÓN DE BIOBATCH.

Encuesta de Satisfacción y aceptación de la herramienta de cálculo y simulación BIOBATCH

Para nosotros es de gran ayuda la aprehensión que se tiene acerca de la herramienta computacional BIOBATCH y el impacto que esta puede generar en el estudio y análisis de los procesos químicos, por lo tanto lo invitamos a que responda las siguientes preguntas:

***Obligatorio**



1. ¿Qué tan fácil fue el manejo y la navegación a través de BIOBATCH? (Ir a través de los modelos cinéticos, batería de reactores, hysys, etc.) *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor más bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor más alto

2. ¿Conoce y sabe el significado de los datos de entrada que solicita la interfaz de BIOBATCH? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
 No
 Algunos

3. ¿Qué tan amigable y creativa considera que es la interfaz de BIOBATCH? *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor mas bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor más alto

4. ¿Qué tan útil considera que es BIOBATCH para el estudio de las asignaturas de análisis de procesos y bioprocesos? *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor más bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor más alto

5. ¿Considera que los modelos cinéticos planteados son suficientes para abarcar los procesos mas importantes de la academia y la industria? De lo contrario cual añadiría. *

Marca solo un óvalo.

Si

No

Otro:

6. ¿Qué tan claros son los resultados arrojados por BIOBATCH ? *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor más bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor más alto

7. ¿Cómo califica la herramienta en la obtención de respuestas rápidas y en la efectividad en los resultados ? *

Marca solo un óvalo.

	1	2	3	4	5	
El valor más bajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	El valor más alto

8. Recomendaría el programa BIOBATCH a sus compañeros y profesores? *

Marca solo un óvalo.

Si

No

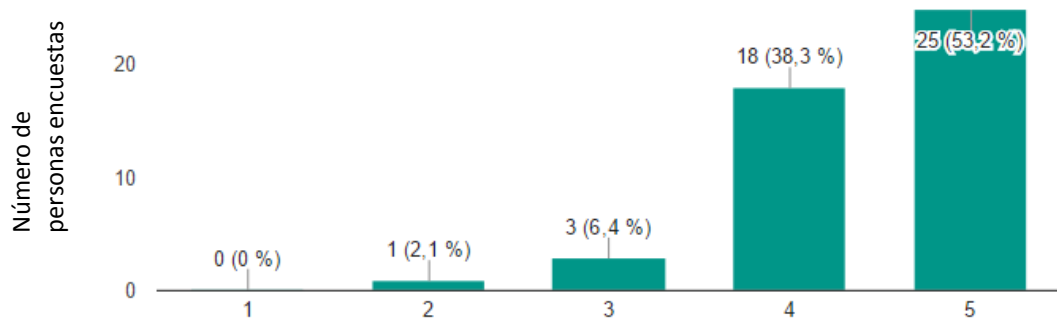
Otro:

9. Sugerencias: *

Anexo F. RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE ACEPTACIÓN Y SATISFACCIÓN.

¿Qué tan fácil fue el manejo y la navegación a través de BIOBATCH? (Ir a través de los modelos cinéticos, batería de reactores, hysys, etc.)

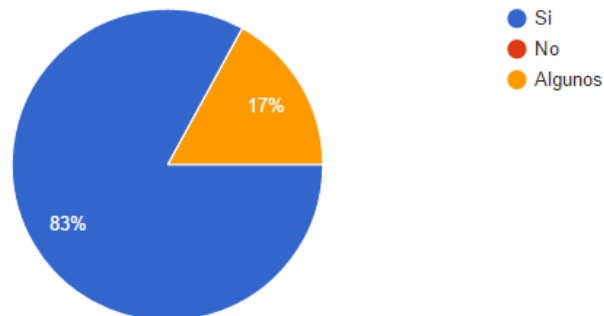
(47 respuestas)



Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto.

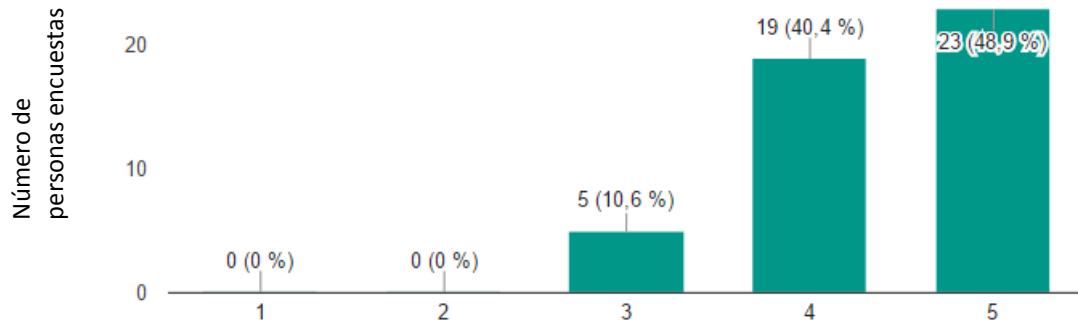
¿Conoce y sabe el significado de los datos de entrada que solicita la interfaz de BIOBATCH?

(47 respuestas)



¿Qué tan amigable y creativa considera que es la interfaz de BIOBATCH?

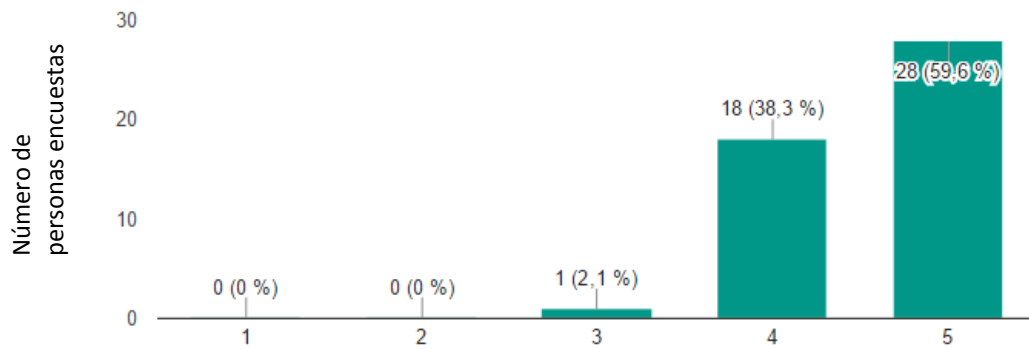
(47 respuestas)



Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto.

¿Qué tan útil considera que es BIOBATCH para el estudio de las asignaturas de análisis de procesos y bioprocesos?

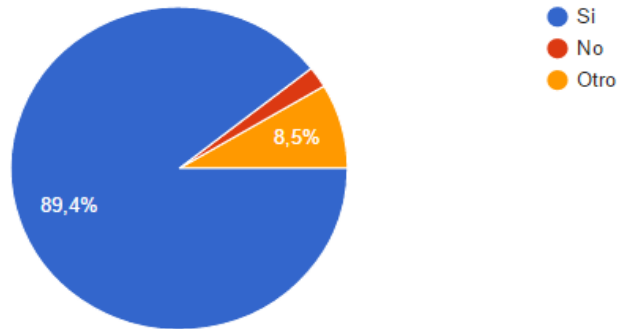
(47 respuestas)



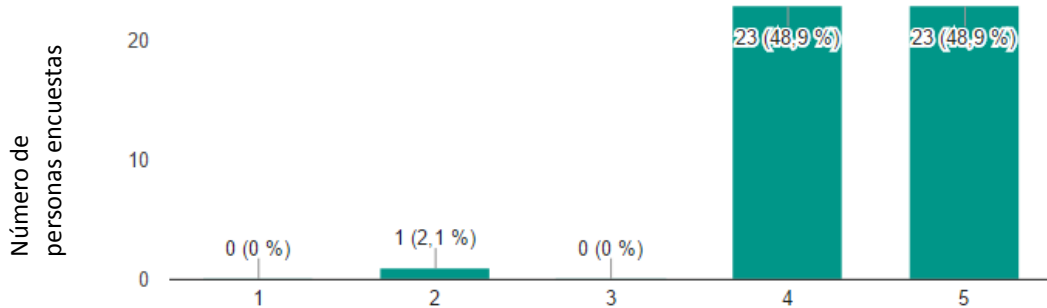
Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto.

¿Considera que los modelos cinéticos planteados son suficientes para abarcar los procesos mas importantes de la academia y la industria? De lo contrario cual añadiría.

(47 respuestas)



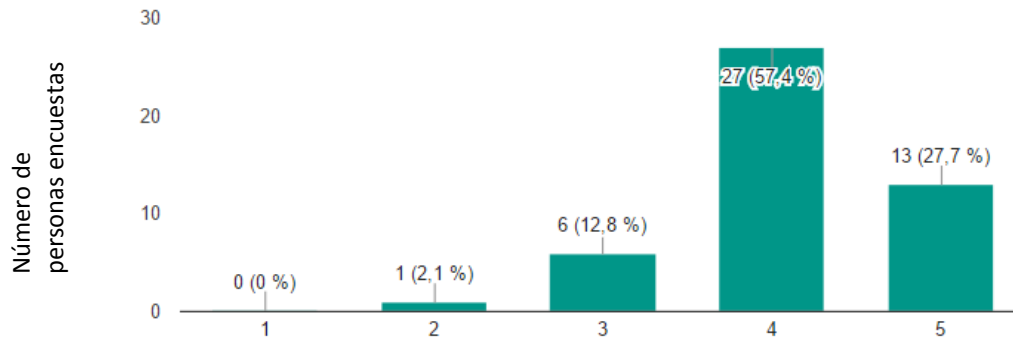
¿Qué tan claros son los resultados arrojados por BIOBATCH ? (47 respuestas)



Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto

¿Cómo califica la herramienta en la obtención de respuestas rápidas y en la efectividad en los resultados ?

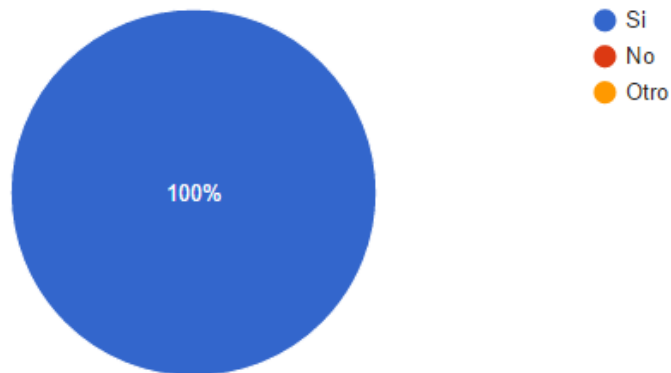
(47 respuestas)



Calificación de los encuestadores siendo 1 el valor más bajo y 5 el valor más alto

Recomendaría el programa BIOBATCH a sus compañeros y profesores?

(47 respuestas)



Anexo G. EJERCICIO DE APLICACIÓN.

Para el modelo de Contois, se tomaron los datos de la producción de etanol por *Saccharomyces cerevisiae*, como paso siguiente se desea separar la corriente de producto mediante un destilador flash.

Tabla 1. Parámetros cinéticos para el modelo de Contois

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	2,12	g/L
Sustrato inicial	240	g/L
Tiempo de operación	72	horas
Mmax	0,084	h ⁻¹
Ks	213,6	g/L
Yx/s	0,136	g/g
Yp/s	0,4216	g/g
Qp	0,4277	h ⁻¹

Fuente: AHMAD [21].

Primero es necesario ejecutar BIOBATCH.xls para conocer la cantidad de producto que se genera al final del proceso y compararla con los resultados de Hysys.

En la Hoja “Home” se seleccionó el modelo cinético:

Figura 1. Hoja electrónica “Home”



Figura 2. Condiciones iniciales del proceso

CONDICIONES INICIALES DEL PROCESO

MODELO DE CONTOIS		
VARIABLE	VALOR	UNIDADES
Tiempo de operación	72,00	h
μ_{max}	0,084	h^{-1}
Biomasa(X_0)	2,12	g /L
Sustrato(S_0)	240,00	g/L
$Y_{x/s}$	0,14	g biomasa/g sustrato
K_s	213,60	g/L
$Y_{p/s}$	0,42	g producto/g sustrato
q_p	0,43	h^{-1}
m_s	0,00	h^{-1}
Temperatura		$^{\circ}C$
pH		-
Producto(P_0)		g/L
Nota: para llevar este proceso a Hysys, se debe el balance de masa en forma de g/mol.		
Error promedio	8,75%	-

Se calcularon los coeficientes estequiométricos llenando las casillas con cada una las moles de cada uno de los componentes.

Figura 3. Coeficientes estequiométricos.

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS

Estequiometría
 $1 \text{ Sustrato} + a \text{ O}_2 + b \text{ Base nitrogenada} \longrightarrow c \text{ Biomasa} + d \text{ CO}_2 + e \text{ H}_2\text{O} + f \text{ Producto Principal} + g \text{ Productos secundarios}$

Tipo de reacción: Anaerobia Crecimiento Microbiano Formación de Producto

COMPONENTE	C	H	O	N
Sustrato	6	12	6	0
Base nitrogenada	0	3	0	1
Biomasa	1	1,79	0,5	0,2
Dióxido de Carbono	1	0	2	0
Agua	0	2	1	0
Producto Principal	2	6	1	0
Productos Secundarios	1	4	1	0

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS	
b	0.19990
c	0.99550
d	1.66817
e	0.97733
f	1.65000
g	0.03633

Datos complementarios		mol/mol
$Y_{x/s}$	Rendimiento	0.996
$Y_{p/s}$	Rendimiento	1.65

Verifique los datos de entrada que ha introducido en las casillas de este formulario de coeficientes estequiométricos para poder llevar el proceso a Hysys.

Calcular

El paso siguiente es dirigirse a la hoja "ir a Hysys" allí es necesario llenar las tablas que aparecen para luego vincular dichos datos Hysys mediante el ícono señalado.

Figura 4. “Ir a Hysys”

DATOS PARA HYSYS

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPUESTO
Sustrato	Dextrose
Producto principal	Ethanol
Producto secundario	Methanol
Fuente de Nitrógeno	Ammonia
MODELO	Contois

NOTA 1: Para poder llevar los datos a Hysys es necesario que en la hoja de ESTEQUIOMETRÍA ingrese los datos que allí se solicitan

BIOMASA	
Dato	Valor
Peso Molecular (g/mol)	24,5900
Formula Química	CH _{1,7900} 5NO _{0,2}
Calor de Fromación (KJ/Kmol)	1700000,0000

NOTA 2: Tenga presente que el nombre del compuesto ingresado en la tabla anterior debe estar en inglés.

Condiciones de Operación Corriente de Alimentación

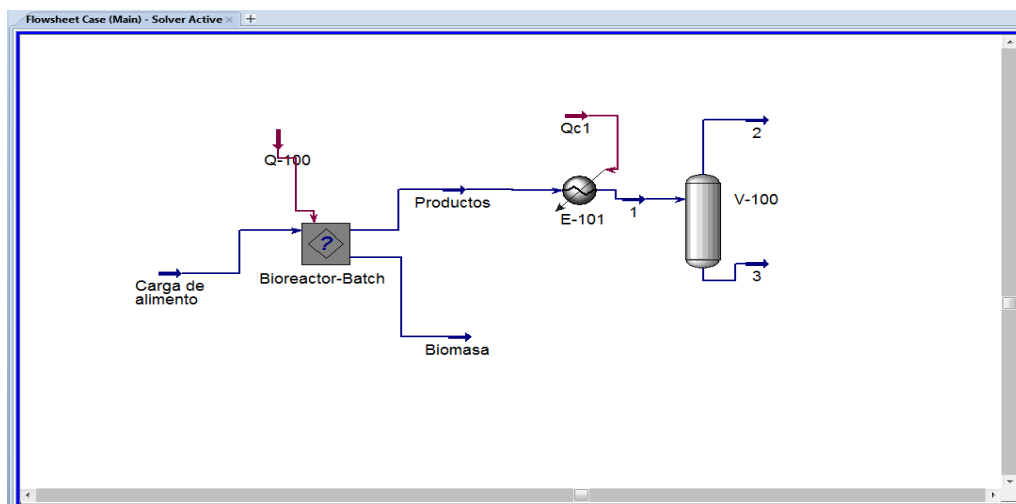
Dato	Valor
Temperatura (°C)	20,00
Presión (atm)	1,00

IR A HYSYS

Se abrirá una ventana donde usted debe dar clic en las opciones “Stop” y “Ok” las veces que sean necesarias.

A continuación se encontrará en el entorno de simulación de Hysys donde aparece el bioreactor simulado. Aquí ya tiene la opción de añadir otros equipos, en este caso se vinculó un equipo de calentamiento (calentador) el cual aumentó la temperatura de la corriente de producto para posteriormente ser llevada a un equipo de destilación flash donde se separó una parte de etanol del agua.

Figura 5. Entorno de simulación de Hysys.



Anexo H. ECUACIONES PARA LA BATERIA DE REACTORES.

Ecuación para el tiempo de llenado:

$$t_l = \frac{V_r}{F}$$

Donde:

t_l =Tiempo de llenado [h]

V_r =Volumen del reactor [m^3]

F =Flujo volumétrico [m^3/h]

Ecuación para número de reactores:

$$n_r = \frac{t_r + t_v + t_c}{t_l} + 1$$

n_r = Número de reactores

t_r =Tiempo de reacción [h]

t_v =Tiempo de vaciado [h]

t_c =Tiempo de limpieza [h]



MANUAL DEL USUARIO

HERRAMIENTA DE CÁLCULO PARA LA SIMULACIÓN DE BIOREACTORES BATCH

SIMULACIÓN

BATERIA DE
REACTORES

MODELOS CINÉTICOS

GRÁFICOS DEL
PROCESO

BASE DE DATOS

Universidad Industrial de
Santander

Escuela de Ingeniería
Química
2017

INTRODUCCIÓN

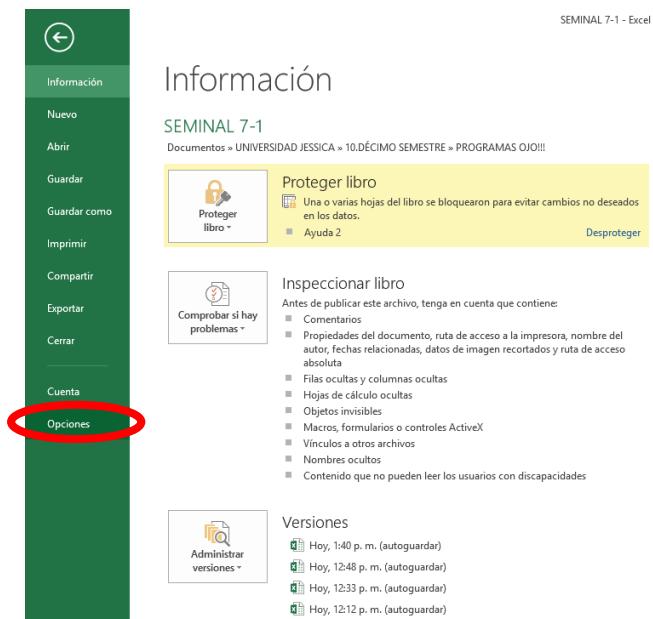
Este manual le permitirá al usuario sacar el mayor provecho utilizando todas las funciones de BIOBATCH; a partir de datos de entrada básicos para el cálculo de cada modelo cinético, podrá calcular la cantidad de biomasa, sustrato y producto al final de un proceso y posteriormente llevarlo a Aspen Hysys; además le proporciona la opción de conocer la cantidad de bioreactores que se necesitan en un proceso, de acuerdo a cierto volumen, visualizando el tiempo que este dura llenándose, reaccionando, vaciándose y limpiándose.

1. PASOS PARA EJECUTAR BIOBATCH

1.1 Para poder ejecutar el programa, primero es necesario seguir los siguientes pasos:

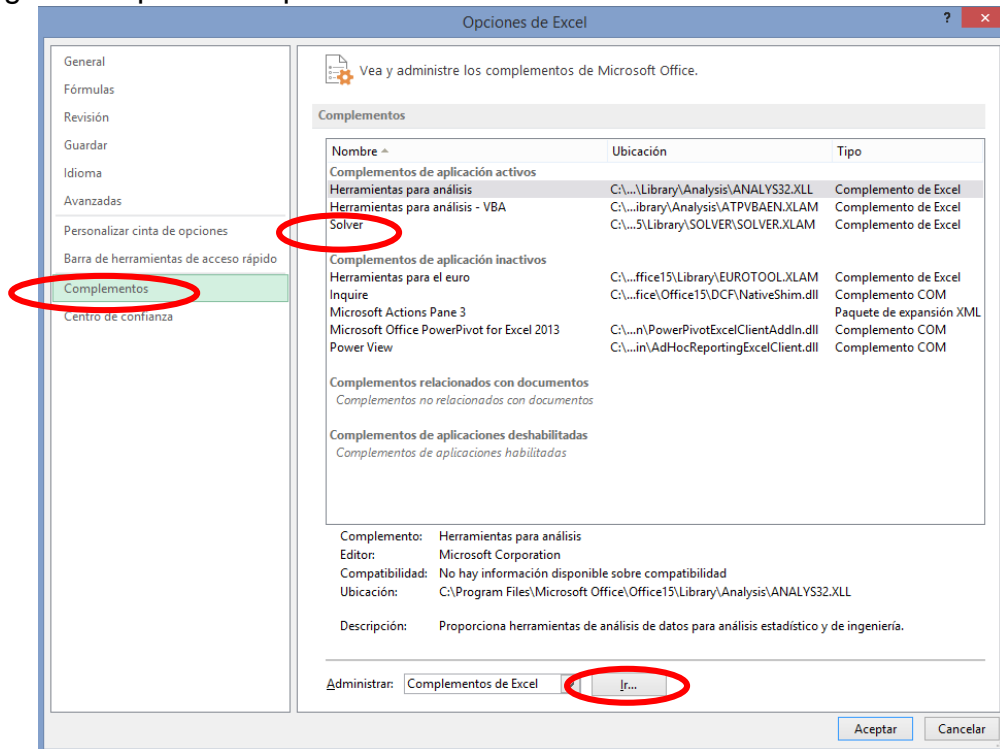
- Tener habilitado el complemento “Solver” dando clic en archivo y luego opciones

Figura 1. Opciones de Excel



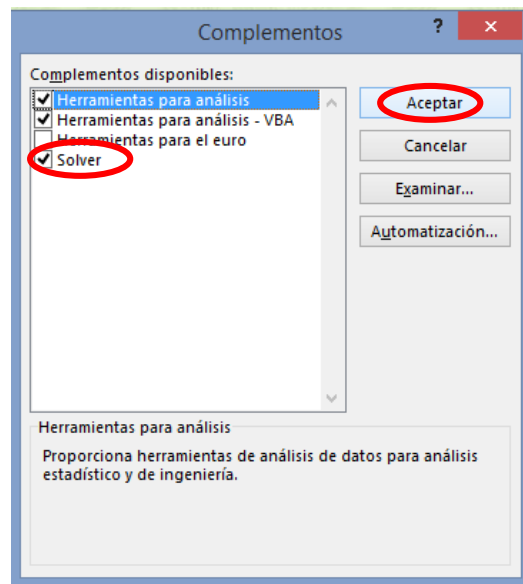
En la ventana Opciones de Excel, diríjase a complementos, seleccionar Solver y dar clic en Ir

Figura 2. Opción complemento de Excel.



A continuación chequear la opción Solver y luego aceptar

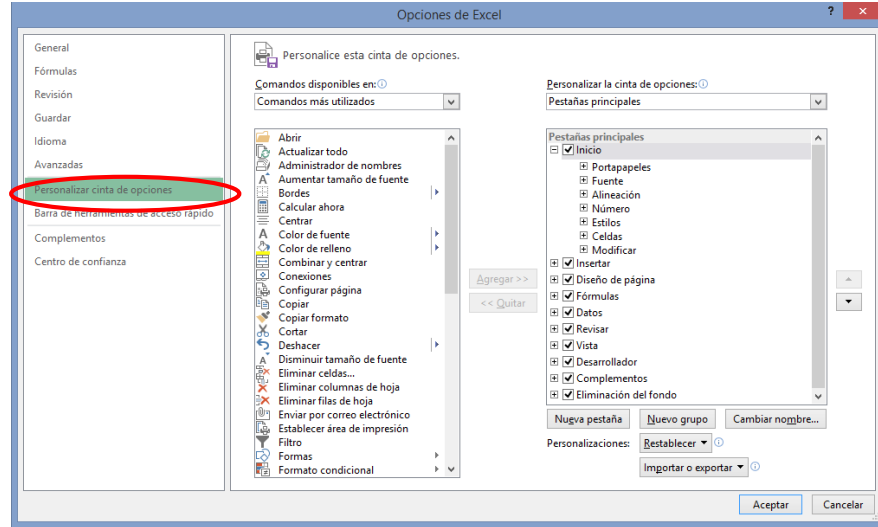
Figura 3. Ventana de activación del Solver.



Es necesario activar el “Desarrollador” siguiendo estas indicaciones:

- Archivo/Opciones/Personalizar cinta de opciones.

Figura 4. Ventana Personalizar cinta de opciones de Excel.

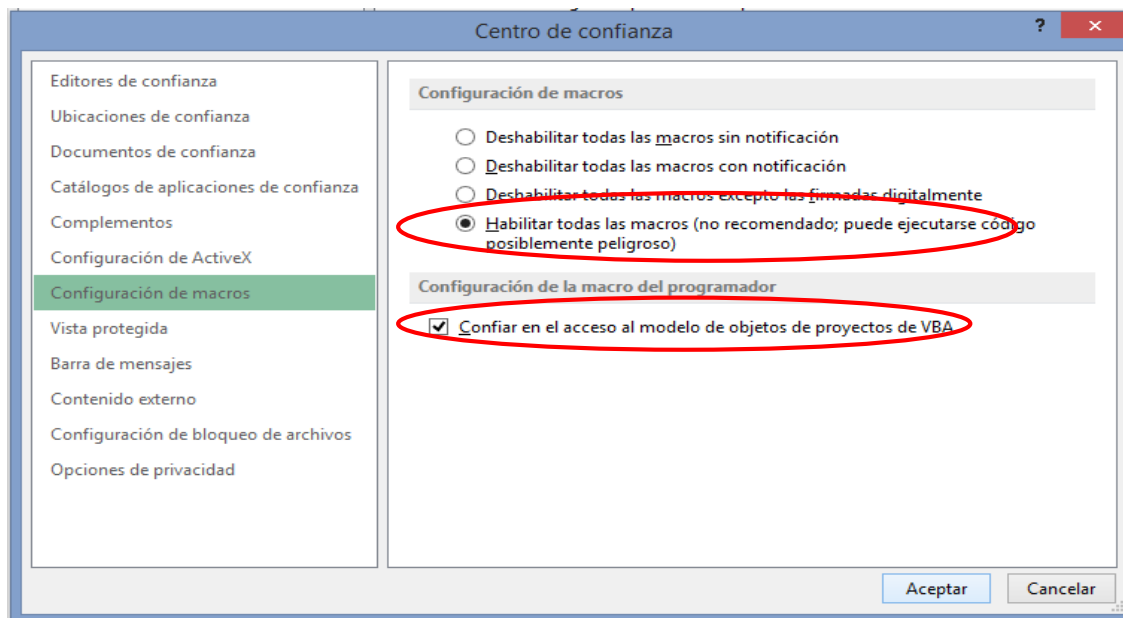


En esta ventana elegir en la parte izquierda de comandos disponible en la opción “Desarrollador” y agregar. A continuación se mostrará en la parte derecha de “Pestañas principales”, debe chequear la casilla del desarrollador y aceptar.

Esta opción será visible en la cinta de opciones del libro de Excel.

- Trasládese a archivo /opciones /centro de confianza /configuración del centro de confianza / configuración de macros.
- Allí seleccione la opción de Habilitar todas las macros y chequear la opción de confiar en el acceso al modelo de objetos de proyectos de VBA, y luego aceptar.

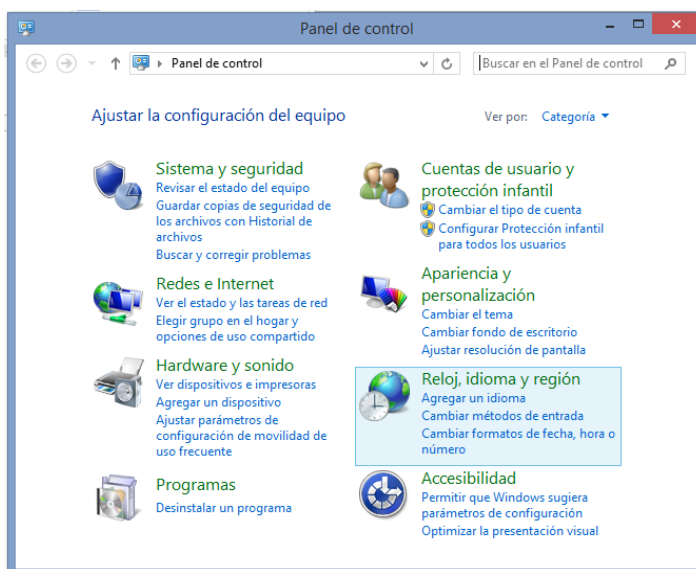
Figura 5. Ventana configuración de macros. Habilitar macros.



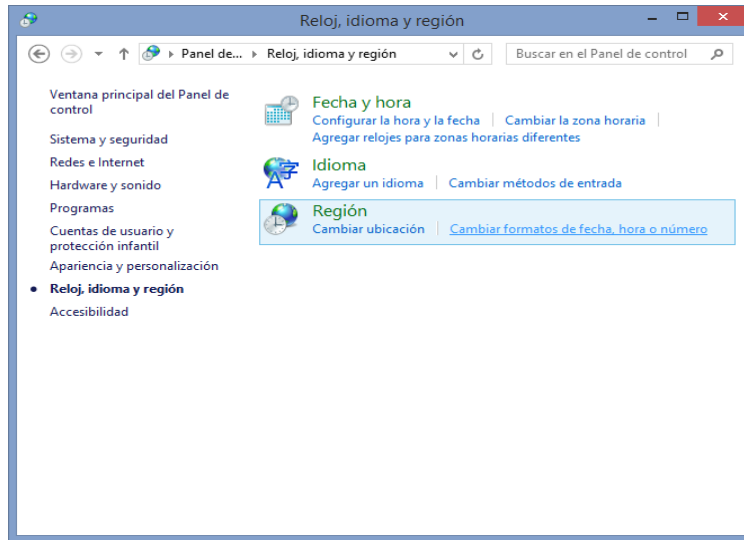
- En la carpeta donde tenga guardado el programa BIOBATCH dar clic derecho/propiedades/seguridad/editar. Aquí debe seleccionar el usuario y chequear la casilla permitir “Control total”, luego aceptar y aplicar cambios.

Posteriormente diríjase al panel de control de su computador dando clic en la opción de reloj, idioma y región.

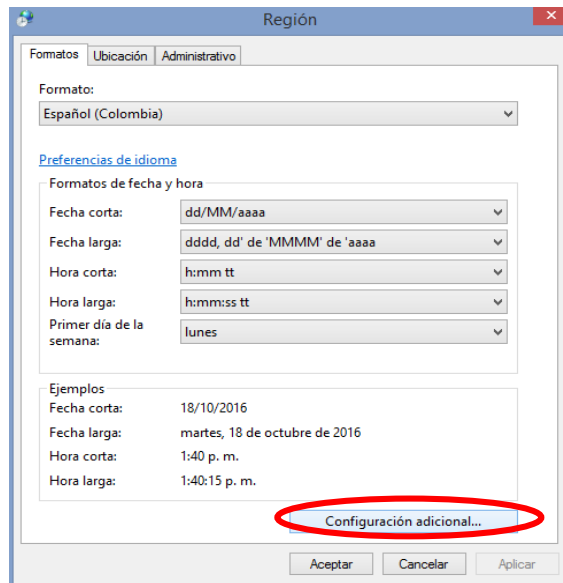
Figura 6. Panel de control.



- En la opción de región, dar clic en cambiar formatos de fecha, hora o número.
 Figura 7. Ventana Reloj, idioma y región.

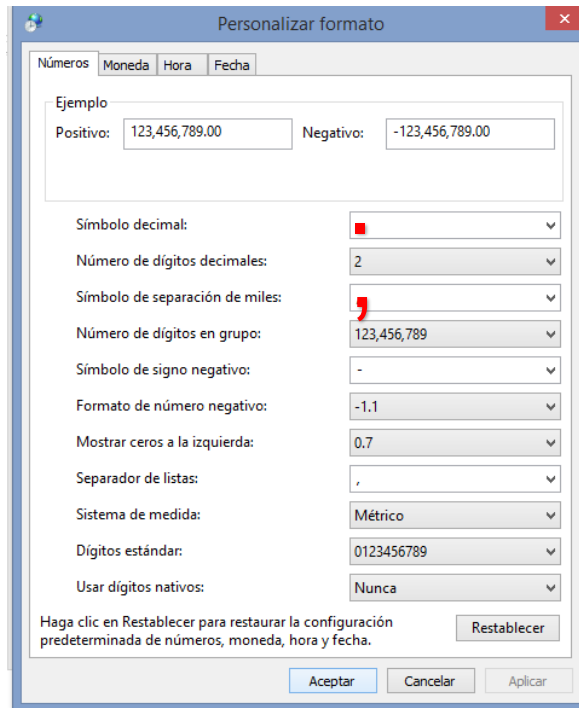


- Click en configuración adicional:
 Figura 8. Ventana Región.



- En la parte que aparece símbolo decimal se debe colocar punto (.), y en donde se muestra el símbolo de separación de miles escribir coma (,) /aplicar/aceptar.

Figura 9. Ventana Personalizar formato.



¿Cómo abrir BIOBATCh?

Después de los anteriores ajustes, diríjase a la carpeta donde tiene guardado el programa BIOBATCh, allí encontrará 4 archivos:

- BIOBATCh.xlsm (Excel).
- BIOBATCh.HSC (Aspen Hysys).
- Hysys.tlb (referencias).
- HysysDatos.txt (archive plano).

Cuando de clic sobre BIOBATCh.xlsm (Excel), aparecerá una ventana en la cual usted debe seleccionar la referencia llamada Hysys.tlb. Este paso es necesario para verificar que Aspen Hysys esté instalado y así evitar errores en la funcionalidad del programa ya sea por la versión de Hysys o por no tener dicho programa en el computador que va a ejecutar BIOBATCh.

A continuación se abrirá BIOBATCH, con toda su interfaz y sus funciones para que usted haga uso de ellas.

2. ¿CÓMO USAR LA HERRAMIENTA DE CÁLCULO BIOBATCH?

Al abrir BIOBATCH, usted encontrará una plataforma práctica, agradable y de fácil manejo, en la que podrá visualizar gráficas del proceso que esté trabajando, resultados numéricos en determinado rango de tiempo y al final del proceso.

En la primera hoja usted podrá elegir el modelo cinético a trabajar, dentro de los cuales usted encontrará:

- Modelo de Monod.
- Modelo de Monod con metabolismo endógeno.
- Modelo de Haldane.
- Modelo de Contois.
- Modelo de inhibición por producto competitivo.
- Modelo de inhibición por producto no competitivo.

Figura 10. Interfaz 1. “Home”.

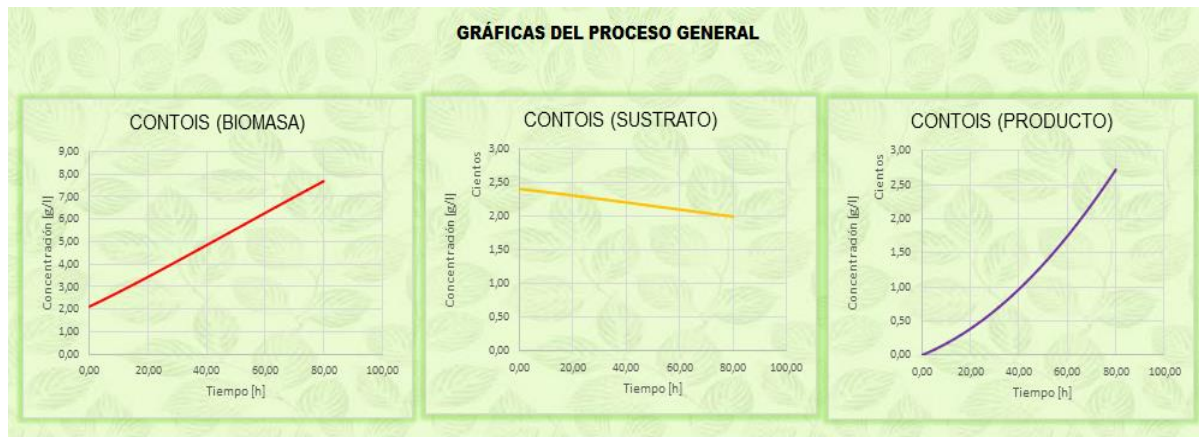


Figura 11. Interfaz 2. Condiciones iniciales.



En esta parte usted debe ingresar los datos que se solicitan de acuerdo al modelo cinético seleccionado, básicamente BIOBATCH requiere los parámetros cinéticos que dicho modelo utiliza, el tiempo de operación, el microorganismo, la temperatura, y el pH óptimos para el proceso. Inmediatamente se generan las gráficas de Biomasa, Sustrato y Producto al lado derecho la tabla de condiciones iniciales.

Figura 12. Interfaz 2. Condiciones iniciales.



El resultado de la cantidad de biomasa, sustrato y producto al final del proceso se visualiza en la siguiente tabla:

Figura 13. Interfaz 2. Condiciones iniciales.

Resultado al final del proceso			
Biomasa X[g/L]	Sustrato S[g/L]	Producto P[g/L]	Tiempo de duplicación td[h]
7,13	203,20	0,00	0,00

Aquí también podrá encontrar los siguientes botones:



GUARDAR: Esta opción le permitirá guardar parámetros cinéticos para su posterior uso. Se recomienda que los datos que ingrese sean de una fuente confiable. Al guardar cualquier parámetro preferiblemente llenar todos los registros solicitados por el programa.



EDITAR: Habilita los parámetros cinéticos ingresados anteriormente por el usuario, el cual podrá cambiar los valores en caso de error al ingresarlos, los que están en la base de datos por defecto no podrán ser editados.



IMPORTAR: Mediante este botón, el usuario podrá visualizar una Base de Datos, que contiene parámetros cinéticos confiables, y servirá como apoyo en caso de faltar algún parámetro de su proceso. Nota 1. Se debe tener en cuenta que algunos parámetros dependen tanto de la temperatura como del pH y que varían de acuerdo a estos valores.




COPIAR: Por medio de esta opción, se genera una copia de la hoja de trabajo, y así por ejemplo, poder comparar un proceso con otro a diferentes parámetros, condiciones, tiempos etc.



AYUDA 1: Lo llevará a una hoja de cálculo en la cual podrá encontrar la descripción de los parámetros cinéticos solicitados por el programa y sus respectivas unidades. Se visualiza así:






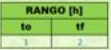


Figura 14.Ayuda 1.



VARIABLES	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
Tiempo	h	Hace referencia a la duración del proceso
μ_{max}	h^{-1}	Es la velocidad máxima de multiplicación o crecimiento que puede alcanzar el microorganismo bajo las condiciones dadas
Xo	g/L	Concentración de Biomasa (microorganismos, células) al inicio del proceso
S	g/L	Concentración de Sustrato limitante
Yx/s	g biomasa/g sustrato	Rendimiento de biomasa con respecto al sustrato//Biomasa producida por sustrato consumido
Ks	g/L	Constante de Saturación de Monod
K1	-	Constante de disociación o constante de equilibrio de fijación del Inhibidor al enzima
Kp	g/L	Concentración de producto inhibitoria
Kd	h^{-1}	Constante de muerte celular
P	g/L	Concentración de producto limitante
Yp/s	g producto/g sustrato	Rendimiento de producto con respecto al sustrato
qp	h^{-1}	Velocidad específica de formación de producto
ms	gSustrato/gBiomasa* h^{-1}	Coefficiente de mantenimiento
Temperatura	$^{\circ}C$	Es la condición de operación del proceso
pH	-	
μ	h^{-1}	Es la velocidad específica de crecimiento celular o aumento de concentración celular por unidad de tiempo.
Ki	g/L	Constante de Haldane

AYUDA 2: Aquí encontrará el significado de todos los botones que se enuncian anteriormente y las ecuaciones de los modelos cinéticos.


Figura 15. Ayuda 2.

	DESCRIPCIÓN
	HOME: Dando clic sobre él podrá volver al menú de inicio donde podrá elegir el modelo cinético que desee.
	AYUDA: Lo llevará a una hoja de cálculo en la cual podrá encontrar la descripción de los parámetros cinéticos solicitados por el programa y sus respectivas unidades.
	GUARDAR: Esta opción le permitirá guardar parámetros cinéticos para su posterior uso. Nota 1: se recomienda que los datos que ingrese sean de una fuente confiable. Nota 2: Al guardar cualquier parámetro preferiblemente llenar todos los registros solicitados por el programa.
	IMPORTAR: Mediante este botón, el usuario podrá visualizar una Base de Datos, que contiene parámetros cinéticos confiables y servirá como apoyo en caso de faltar algún parámetro de su proceso. Nota 1. Se debe tener en cuenta que algunos parámetros dependen tanto de T como del pH y que varían de acuerdo a estos valores.
	EDITAR: Esta opción, habilita los parámetros cinéticos ingresados anteriormente por el usuario, el cual podrá cambiar los valores en caso de error al ingresarlos.
	RANGO: En el cuadro mostrado podrá ingresar un intervalo de tiempo del proceso en estudio. Nota 1. to se refiere al tiempo inicial el cual no puede ser menor a cero ni mayor a tf. Nota 2. tf corresponde al tiempo final y este no puede ser mayor al tiempo total del proceso ingresado en las condiciones iniciales.
	COPIAR: Por medio de esta opción, se genera una copia de la hoja de trabajo, y así por ejemplo, poder comparar un proceso con diferentes parámetros, diferentes condiciones, diferentes tiempo etc.
	RANGO AUTOMÁTICO: Al dar click sobre este botón, se muestra en el cuadro rango el tiempo inicial y final del proceso total, pero el usuario podrá cambiar estos valores de acuerdo al tiempo que desee conocer.
X	Concentración de biomasa
S	Concentración de sustrato
P	Concentración de producto
td	Velocidad de crecimiento celular expresada como tiempo de duplicación

Modelo de Monod	Es el modelo más utilizado bajo las siguientes suposiciones: ausencia de inhibición, un único sustrato limitante y con capacidad de las células de reproducirse. $\mu = \mu_{max} * S / (K_s + S)$
Inhibición por producto competitivo	$\mu = \mu_{max} * S / (K_s * (1 + (P/K_p)) + S)$
Inhibición por producto no competitivo	$\mu = \mu_{max} / (1 + K_s/S) * (1 + P/K_p)$
Monod con metabolismo endógeno	$\mu = (\mu_{max} * S / (K_s + S)) - k_d$
Modelo de Haldane	$\mu = \mu_{max} * S / (K_s + S + S^2/K_i)$
Modelo de Contois	Modelo válido para altas concentraciones de biomasa. $\mu = \mu_{max} * S / (K_s * x) + S$
Resultados del proceso por rangos de tiempo	Aquí se muestran los resultados de acuerdo al rango que el usuario haya ingresado, se obtienen 20 datos, en los cuales se visualiza la cantidad de biomasa, sustrato y producto durante dicho tiempo.

Si se desplaza hacia la parte inferior de la hoja, podrá encontrar otra tabla en la que usted podrá ingresar el rango de tiempo que desea conocer acerca del proceso. Ejemplo: Si el proceso dura 5 horas, usted podrá saber los resultados ya sea, de la hora 1 a la 2, de la 2 a la 3, de la 2 a la 4 etc., en la combinación que desee sin exceder el tiempo de operación.

Figura 16. Interfaz 2. Condiciones iniciales.



RANGO [h]	
to	tf
2	3

Y en la parte izquierda observar la tabla de datos de la cantidad de biomasa, sustrato y producto en dicho rango.

Figura 17. Interfaz 2. Condiciones iniciales.

Resultados del proceso por rangos de tiempo			
Tiempo de operación t[h]	Biomasa X[g/L]	Sustrato S[g/L]	Producto P[g/L]
2.00	0.59	9.05	0.00
2.05	0.62	8.99	0.00
2.11	0.65	8.94	0.00
2.16	0.68	8.88	0.00
2.21	0.72	8.81	0.00
2.26	0.75	8.75	0.00
2.32	0.79	8.68	0.00
2.37	0.83	8.60	0.00
2.42	0.87	8.53	0.00
2.47	0.91	8.45	0.00
2.53	0.95	8.36	0.00
2.58	1.00	8.28	0.00
2.63	1.04	8.18	0.00
2.68	1.09	8.09	0.00
2.74	1.15	7.99	0.00
2.79	1.20	7.88	0.00
2.84	1.26	7.77	0.00
2.89	1.32	7.65	0.00
2.95	1.38	7.53	0.00
	0.10	10.00	0.00

Y de igual manera visualizar las gráficas de dicho rango.

Figura 18. Interfaz 2. Condiciones iniciales.



En la hoja “ESTEQUIOMETRÍA” podrá conocer la cantidad de reactivos y productos que reaccionan en el proceso, mediante el cálculo de los coeficientes estequiométricos de la siguiente reacción general:



Para posteriormente llevar a Aspen Hysys estos datos y simular el bioreactor incluyendo otras operaciones unitarias.

Figura 19. Interfaz 3. Estequiometria.

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS


Estequiometría
 $1 \text{ Sustrato} + a \text{ O}_2 + b \text{ Base nitrogenada} \longrightarrow c \text{ Biomasa} + d \text{ CO}_2 + e \text{ H}_2\text{O} + f \text{ Producto Principal} + g \text{ Productos secundarios}$

Tipo de reacción: Crecimiento Microbiano Formación de Producto

COMPONENTE	C	H	O	N
Sustrato	6	12	6	0
Base nitrogenada	0	3	0	1
Biomasa	1	1,79	0,5	0,2
Dióxido de Carbono	1	0	2	0
Agua	0	2	1	0
Producto Principal	2	6	1	0
Productos Secundarios	1	4	1	0

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS	
b	0.19990
c	0.99550
d	1.66817
e	0.97733
f	1.65000
g	0.03633

Datos complementarios		mol/mol
Y _{x/s}	Rendimiento	0.996
Y _{p/s}	Rendimiento	1.65

“Ir a Hysys” cumple una sencilla función, solicitar el nombre del sustrato, producto principal y producto secundario en inglés, ya que son datos requeridos en las corrientes de Hysys y su base de datos esta en este idioma. Debe tener presente que esta opción sólo está disponible en Aspen Hysys V8.8 y versiones posteriores.

Antes de dar clic en el ícono de Hysys tenga presente los siguientes pasos:

- En la carpeta BIOBATCH se copia el archivo HysysDatos.txt.
- Diríjase al Disco C/ Archivos de programa (x86)/ Aspen Tech/ Aspen Hysys V8.8/Cases
- En esta última carpeta (Cases) debe pegar el archivo txt.

Este paso solo se ejecuta la primera vez que vaya a utilizar la extensión de Aspen Hysys, después podrá dar clic sin ningún problema.

Figura 20. Interfaz 4. Ir a Hysys.

DATOS PARA HYSYS

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPUESTO
Sustrato	
Producto principal	
Producto secundario	
Fuente de Nitrogeno	
MODELO	Contois

IR A HYSYS

NOTA 1: Para poder llevar los datos a Hysys es necesario que en la hoja de ESTEQUIOMETRÍA ingrese los datos que allí se solicitan

BIOMASA	
Dato	Valor
Peso Molecular (g/mol)	
Formula Química	
Calor de Fromación (KJ/Kmol)	

Condiciones de Operación Corriente de Alimentación	
Dato	Valor
Temperatura (°C)	
Presión (atm)	

NOTA 2: Tenga presente que el nombre del compuesto ingresado en la tabla anterior debe estar en inglés.

A continuación se abrirá una ventana donde usted debe dar clic en las opciones “Stop” y “Ok” las veces que sean necesarias, por los cálculos que genera el solver.

Figura 21. Ventana Debugging Sub Execute.

Debugging Sub Execute() of Bioreactor-Batch

Name: [] Type: Code Only Macro: []

Tag: MLEChar

Is Variable Calculate Only

Immediate
Watch
Stack

Proc: Execute

```
ActiveObject.EnergyFeedsName = "Energia"  
ActiveObject.EnergyFeedsActive = True  
  
ActiveObject.EnergyProductsName = "Energy"  
ActiveObject.EnergyProductsActive = False  
  
End Sub  
Sub Execute ()
```

Paused

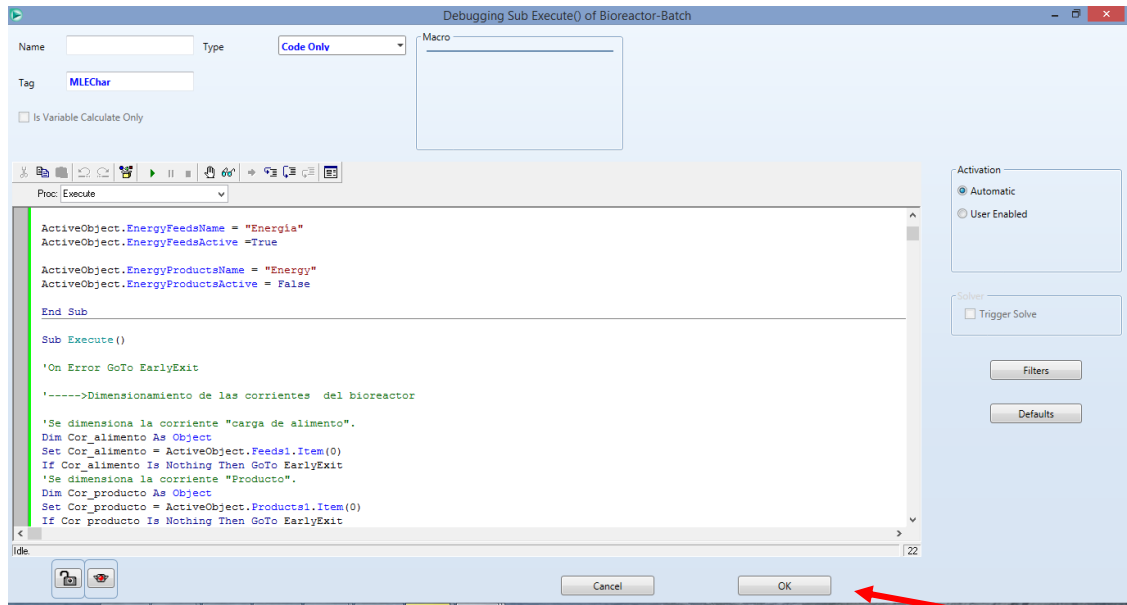
Activation:
 Automatic
 User Enabled

Solver:
 Trigger Solve

Filters
Defaults

Stop Run

Figura 21. Ventana Debugging Sub Execute.



Esta ventana Debugging sub Execute pertenece a la unidad de operación del bioreactor.

Al encontrarse en el entorno de simulación de Hysys podrá cambiar en cualquiera de las corrientes las condiciones de operación. Pero tenga en cuenta que en la corriente de alimento del bioreactor si usted cambia algún dato le va a generar la ventana Debugging sub Execute.

En la hoja "Batería de Reactores", aparece una tabla de condiciones iniciales, aquí debe ingresar el volumen del reactor, flujo, tiempo de vaciado, tiempo de limpieza, y seleccionar el mismo modelo cinético que escogió anteriormente en la hoja "Home". Debe tener presente que el programa por defecto adopta el mismo tiempo de reacción que usted escribió como tiempo de operación en la hoja de "Condiciones iniciales".

Figura 22. Interfaz 5. Batería de Reactores.

BATERÍA DE REACTORES

Condiciones Iniciales



Variable	Valor	Unidades
Volumen supuesto	7	m ³
Flujo	1	m ³ /h
Tiempo de reacción	5	h
Tiempo de vaciado	1	h
Tiempo de limpieza	1	h
Modelo cinético	Monod	

En la parte inferior, se presenta una tabla de resultados en las que se muestra el tiempo de llenado, el número de reactores que se requiere para la batería, un parámetro de ajuste para el volumen y el volumen del reactor ajustado. Todo con sus debidas unidades.

Figura 23. Interfaz 5. Batería de Reactores.

Resultados

Variable	Valor	Unidades
Tiempo de Llenado	7	h
Número de reactores	2	-
Parámetro de ajuste	0	-
Volumen de cada reactor	11	m ³

Al dar clic en el botón ejecutar, inmediatamente se comienza a llenar la gráfica de la parte derecha, a la par con el histograma y la gráfica, donde se puede observar cómo crece la Biomasa, Sustrato y Producto durante el tiempo de reacción. Y cómo a medida que un reactor se llena, el otro reacciona, otro se vacía y así sucesivamente.

Figura 24. Interfaz 5. Batería de Reactores.

No. De reactores	NIVEL(vr)	Estado	tiempo de reacción(tr)	tiempo de limpieza(tl)	tiempo total	Porcentaje de avance
1	7.38250336	llenando			1 99.32885906	67.11%
2		11 reaccionando	8.053691275		1 99.329	100.00%

Figura 25. Interfaz 5. Batería de Reactores.

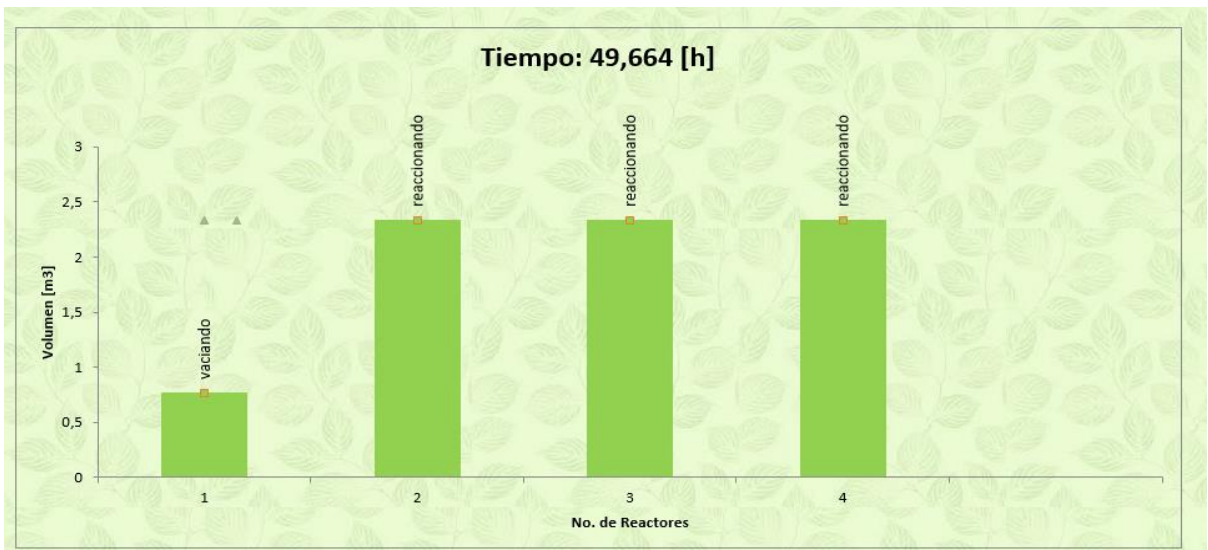
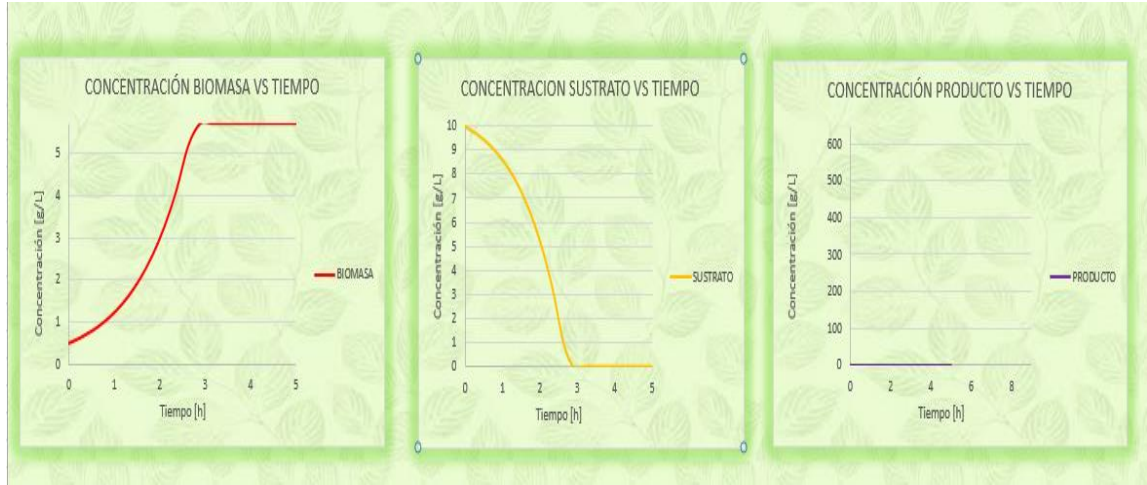
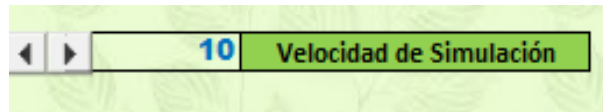


Figura 26. Interfaz 5. Batería de Reactores.



En la parte superior del histograma, se encuentra una opción llamada velocidad de simulación, donde usted puede aumentar o disminuir la percepción óptica de llenado, reacción, vaciado y limpieza de la batería de reactores. Si desea ver que el histograma se muestre lento, debe aumentar el valor de la velocidad de simulación máximo hasta 100; Si por el contrario desea percibir de forma rápida el histograma, disminuya dicho valor hasta 0.

Figura 27. Interfaz 5. Batería de Reactores.



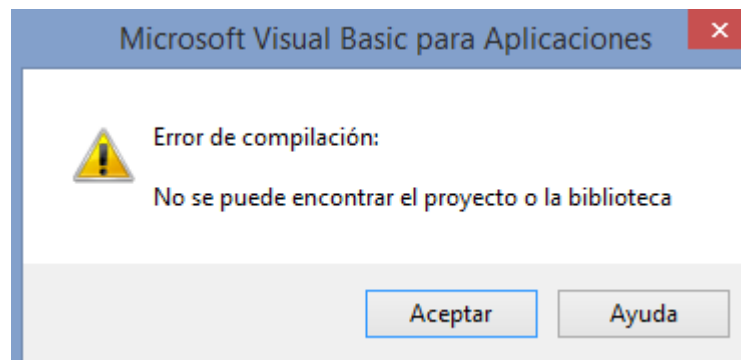
En la hoja “Acerca de” podrá conocer los correos electrónicos de las personas que desarrollaron la herramienta BIOBATCH, y si durante su uso y aplicación se genera alguna inquietud podrá comunicarse con ellos y su duda será atendida.

Figura 28. Interfaz 6. Acerca de.



3. POSIBLE ERROR QUE SE PUEDE GENERAR EN LA EJECUCIÓN DE BIOBATCHE:

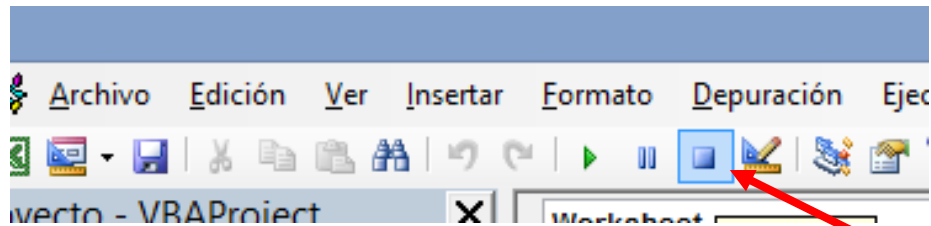
Figura 29. Ventana Error de compilación.



Este error se presenta cuando se agrega una librería de Hysys de una versión posterior a la que se tiene instalada en su computador o si usted no tiene instalada ninguna versión de Hysys. Para resolver este problema de clic en aceptar y siga los siguientes pasos:

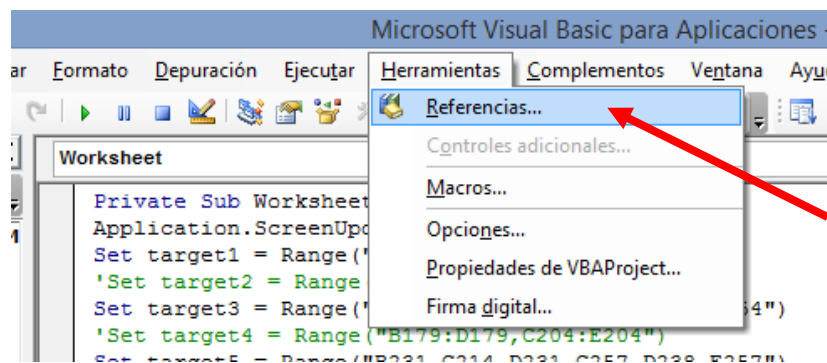
-Detenga el depurador

Figura 30. Stop



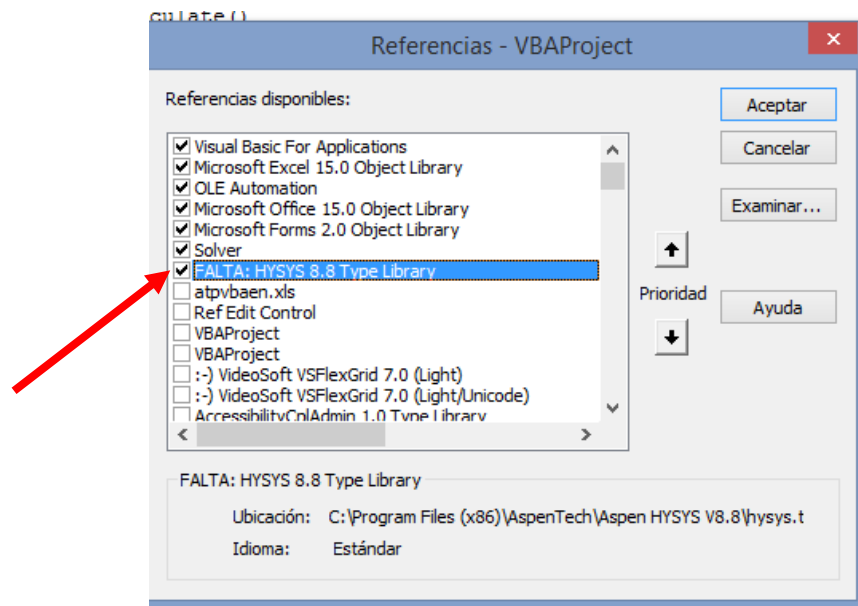
-Diríjase a:

Figura 31.Herramientas/ Referencias.



-En la siguiente opción deshabilite "FALTA HYSYS 8.8 Type library"

Figura 32.Ventana Referencias.



-Ahora debe buscar el Type library de Hysys de acuerdo a la versión que usted tenga.

4. RECOMENDACIONES

- Tenga presente que BIOBATCH solo trabaja con las unidades establecidas en cada una de las hojas de trabajo, por lo tanto si el usuario tiene los datos en otras unidades se le recomienda hacer la conversión para que sus resultados sean los deseados.
- Para los cálculos de la batería de reactores, el número mínimo de reactores es 2 y el máximo es 20.

A continuación se describen los ejemplos desarrollados por la herramienta BIOBATCH.

5. EJERCICIOS

1. Para el modelo de Contois, se tomaron los datos de la producción de etanol por *Saccharomyces cerevisiae*, como paso siguiente se desea separar la corriente de producto mediante un destilador flash.

Tabla 1. Parámetros cinéticos para el modelo de Contois.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	2,12	g/L
Sustrato inicial	240	g/L
Tiempo de operación	72	horas
μ_{max}	0,084	h^{-1}
K_s	213,6	g/L
$Y_{x/s}$	0,136	g/g
$Y_{p/s}$	0,4216	g/g
q_p	0,4277	h^{-1}

Fuente: AHMAD [21]

Primero es necesario ejecutar BIOBATCH.xls para conocer la cantidad de producto que se genera al final del proceso y compararla con los resultados de Hysys.

En la Hoja "Home" se seleccionó el modelo cinético:

Figura 1. "Home"



Figura 2. Condiciones Iniciales

CONDICIONES INICIALES DEL PROCESO

MODELO DE CONTOIS		
VARIABLE	VALOR	UNIDADES
Tiempo de operación	72,00	h
μ_{max}	0,084	h^{-1}
Biomasa(X_0)	2,12	g /L
Sustrato(S_0)	240,00	g/L
$Y_{x/s}$	0,14	g biomasa/g sustrato
K_s	213,60	g/L
$Y_{p/s}$	0,42	g producto/g sustrato
q_p	0,43	h^{-1}
m_s	0,00	h^{-1}
Temperatura		$^{\circ}C$
pH		-
Producto(P_0)		g/L
No es posible llevar este proceso a Hysys, ya que el balance de masa no cierra.		
Error promedio	8,75%	-

Se calcularon los coeficientes estequiométricos llenando las casillas con las moles de cada uno de los componentes.

Figura 3. Coeficientes estequiométricos

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS

Estequiometría
 $1 \text{ Sustrato} + a \text{ O}_2 + b \text{ Base nitrogenada} \rightarrow c \text{ Biomasa} + d \text{ CO}_2 + e \text{ H}_2\text{O} + f \text{ Producto Principal} + g \text{ Productos secundarios}$

Tipo de reacción: Crecimiento Microbiano Formación de Producto

COMPONENTE	C	H	O	N
Sustrato	6	12	6	0
Base nitrogenada	0	3	0	1
Biomasa	1	1,79	0,5	0,2
Dióxido de Carbono	1	0	2	0
Agua	0	2	1	0
Producto Principal	2	6	1	0
Productos Secundarios	1	4	1	0

COEFICIENTES ESTEQUIOMÉTRICOS	
b	0.19990
c	0.99550
d	1.66817
e	0.97733
f	1.65000
g	0.03633

Datos complementarios		mol/mol
Yx/s	Rendimiento	0.996
Yp/s	Rendimiento	1.65

El paso siguiente es dirigirse a la hoja “ir a Hysys” allí es necesario llenar las tablas que aparecen para luego vincular dichos datos Hysys mediante el ícono señalado.

Figura 4. “Ir a Hysys”

DATOS PARA HYSYS

COMPONENTE	NOMBRE DEL COMPUESTO
Sustrato	Dextrose
Producto principal	Ethanol
Producto secundario	Methanol
Fuente de Nitrogeno	Ammonia
MODELO	Contois

NOTA 1: Para poder llevar los datos a Hysys es necesario que en la hoja de ESTEQUIOMETRÍA ingrese los datos que allí se solicitan

BIOMASA	
Dato	Valor
Peso Molecular (g/mol)	24,5900
Formula Quimica	CH1,7900,5N0,2
Calor de Fromación (KJ/Kmol)	1700000,0000

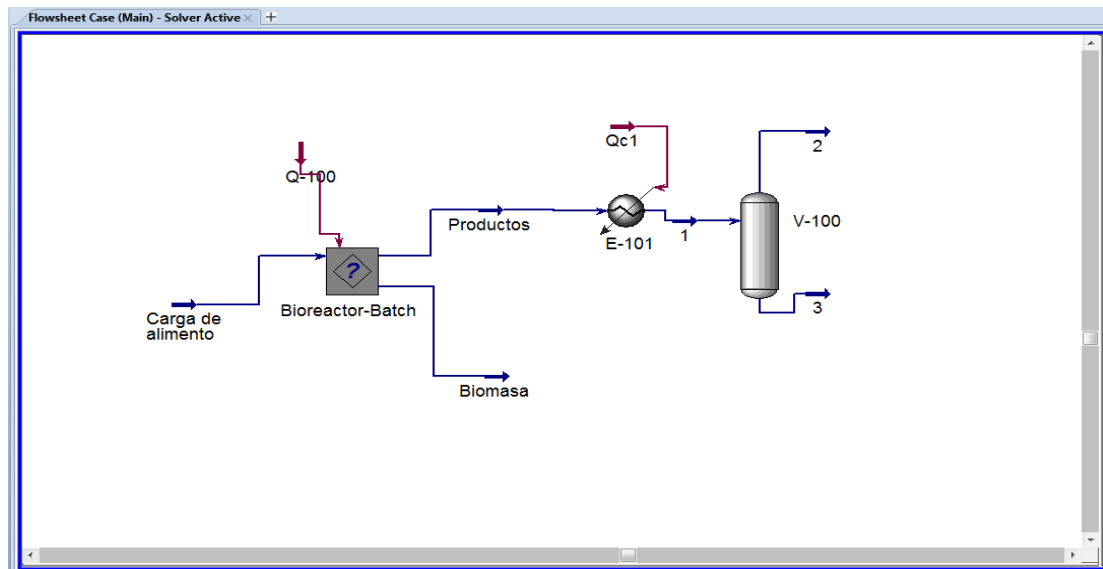
NOTA 2: Tenga presente que el nombre del compuesto ingresado en la tabla anterior debe estar en inglés.

Condiciones de Operación Corriente de Alimentación	
Dato	Valor
Temperatura (°C)	20,00
Presión (atm)	1,00

Se abrirá una ventana donde usted debe dar clic en las opciones “Stop” y “Ok” las veces que sean necesarias.

A continuación se encontrará en el entorno de simulación de Hysys donde aparece el bioreactor simulado. Aquí ya tiene la opción de añadir otros equipos, en este caso se vinculó un equipo de calentamiento (calentador) el cual aumentó la temperatura de la corriente de producto para posteriormente ser llevada a un equipo de destilación flash donde se separó una parte de etanol del agua.

Figura 5. Entorno de simulación de Hysys.



2. Para Monod, se tiene el modelo de crecimiento de *Echerichia coli* con los parámetros obtenidos por D Balash, sin considerar mantenimiento ni producción de producto.

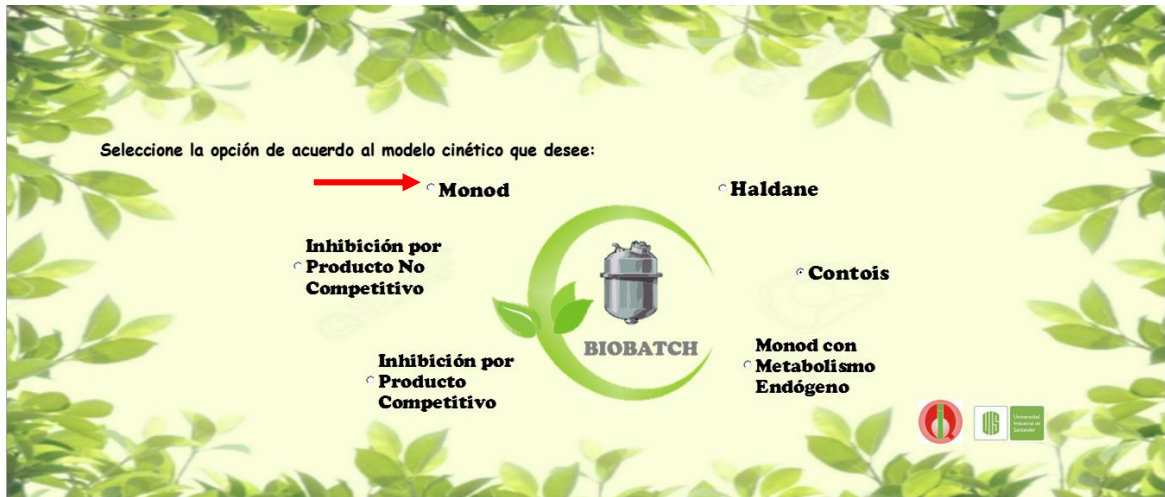
Tabla 2. Parámetros cinéticos del modelo de Monod.

Parámetro	Valor	Unidad
Biomasa inicial	0,5	g/L
Sustrato inicial	10	g/L
Tiempo de operación	5	horas
μ_{max}	0,895	h^{-1}
K_s	0,0387	g/L
$Y_{x/s}$	0,52	g/g

Fuente: BARBERA [20]

En la hoja “Home” seleccione el modelo cinético utilizado en el proceso, en este caso Monod:

Figura 6. “Home”



Se deben ingresar todos los datos requeridos en la hoja de condiciones iniciales:

Figura 7. Condiciones iniciales.

CONDICIONES INICIALES DEL PROCESO

MODELO DE MONOD		
VARIABLE	VALOR	UNIDADES
Tiempo de operación	5,00	h
μ_{max}	0,895	h^{-1}
Biomasa(X_0)	0,50	g /L
Sustrato(S_0)	10,00	g/L
$Y_{x/s}$	0,52	g biomasa/g sustrato
K_s	0,04	g/L
$Y_{p/s}$	0,00	g producto/g sustrato
q_p	0,00	h^{-1}
m_s	0,00	g sustrato/g biomasa*h
Temperatura	10,00	$^{\circ}C$
pH	3,00	-
Producto(P_0)		g/L
No es posible llevar este proceso a fin: se que el balance de masa no se cumple		
Error promedio	2,25%	-

A continuación podrá conocer el resultado del proceso en la siguiente tabla:

Figura 8. Resultados al final del proceso

Resultado al final del proceso			
Biomasa X[g/L]	Sustrato S[g/L]	Producto P[g/L]	Tiempo de duplicación td[h]
5,70	0,00	0,00	30,75

Como se puede observar todo el sustrato se consume y no hay formación de producto porque el proceso solo está enfocado en crecimiento microbiano.

Al mismo tiempo podrá visualizar las gráficas de biomasa vs tiempo y sustrato vs tiempo.

Figura 9. Resultado gráfico de la biomasa vs tiempo

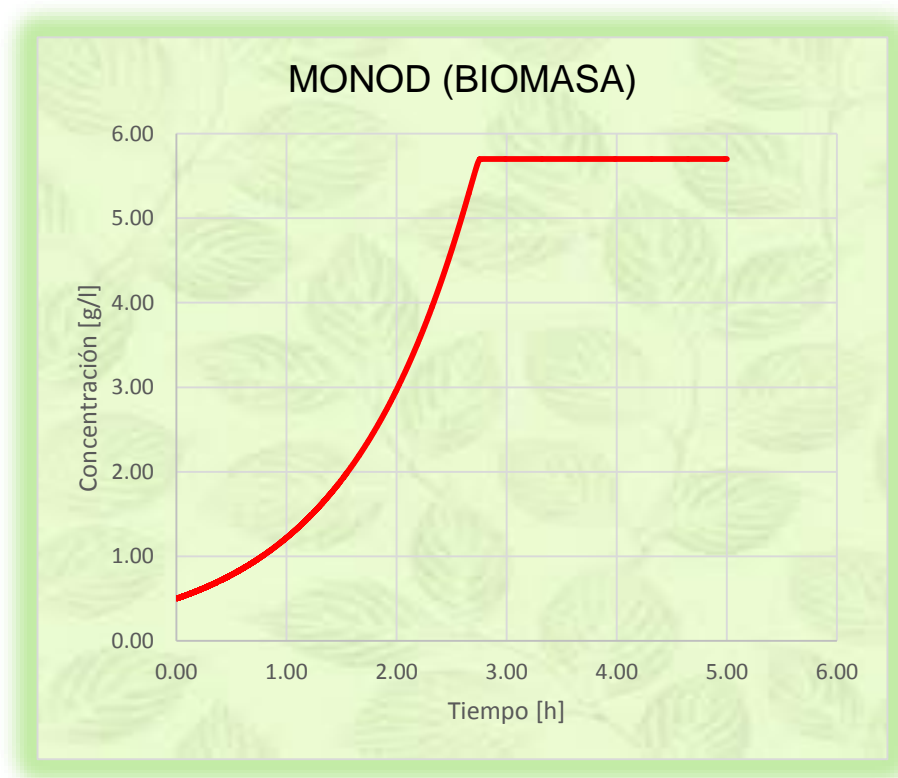


Figura 10. Resultados gráficos de sustrato vs tiempo

