

# Escalado de la producción industrial de levadura de panificación usando dos reactores modelo y un bioreactor prototipo

Gastón Guerra, Bolívar Izurieta y María Augusta Paez

*Departamento de Ciencias de los Alimentos y Biotecnología (DECAB)*

gaston.guerra@epn.edu.ec

## Resumen

En este trabajo se desarrolló una investigación detallada para el proceso de escalado de la producción de levadura de panificación desde un reactor modelo de 2 litros hacia escalas superiores de 14 y 150 litros. Inicialmente, se debieron diseñar y construir los reactores modelo, con el objetivo de que tanto el sistema de agitación, aspersión de aire y sistema de enfriamiento permitan que se guarde similitud geométrica y dinámica con el prototipo. Se realizaron ensayos de fermentación tanto en los modelos como en el prototipo a diferentes combinaciones de velocidades de agitación y tasas de aireación, con la finalidad de analizar la influencia de la potencia por unidad de volumen y la velocidad superficial de aire en el  $k_La$  y por consiguiente desarrollar el modelo matemático de escalado. Los modelos de escalado correspondientes a las escalas de 2 y 14 litros cumplen con la correlación de Cooper, no así en el prototipo donde se modificó la correlación adicionándose una constante de  $7076,71 \text{ W/m}^3$ .

Se determinó que con un  $k_La$  de  $1,235 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  se produce la mayor productividad, luego de evaluar la región efectiva de escalado en la escala base de 2 litros. Luego de aplicar el protocolo de escalado y mediante ensayos de fermentación se verificó que al trabajar a 680 r/min y 3,5 L/min en el modelo de 2 litros; 440 r/min y 9,5 L/min en el modelo de 14 litros; y 200 r/min y 27,2 L/min en el prototipo es factible llevar a cabo un proceso de escalado exitoso manteniendo el valor del coeficiente de transferencia de oxígeno constante y logrando la máxima productividad en todas las escalas.

**Palabras claves:** Coeficiente de transferencia de oxígeno, escalado, protocolo, región efectiva.

## Abstract

This paper presents a detailed analysis of the scale-up process for the production of baker's yeast. Scale-up was implemented from a 2-liter to a 14 liter model, and thereon to a 150 liters prototype.

As the reactors which were used as models were not appropriate at the beginning, it was necessary to redesign their air distribution, agitation, and cooling systems to render them geometrically and dynamically similar to the prototype. Once redesigning was complete, fermentation trials were performed in both models and prototype. Aforementioned trials entailed different combinations of agitation speed and aeration rates in order to ascertain the influence the power input per unit volume and the superficial velocity of air would have upon the mass transport coefficient  $k_La$ . They were also intended to collect data to develop a mathematical model for the scale-up.

Upon analysis of the data it was found that the models for the 2 and 14 liters scales complied with the Cooper correlation, but that the prototype's correlation did not. On this account a constant value of  $7076,71 \text{ W/m}^3$  had to be added to the latter's correlation.

After evaluating the effective scale-up region on the basis of the 2 liters scale, it was determined that a  $k_La$  of  $1,235 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  obtained the highest productivity.

Applying the scale-up protocol developed during the course of this research to fermentation tests verified that working at 680 r/min and 3,5 L/min aeration rate in the 2 liters model; 440 r/min and 9,5 L/min aeration rate in 14-liter model; and 200 r/min and 27,2 L/min aeration in the 150 L prototype obtained a successful scale-up while maintaining constant oxygen transfer rate and maximizing productivity at all scales.

**Keywords:** Volumetric oxygen transfer coefficient, scale-up, protocol, effective scale-up region.

## 1 Introducción

El escalado constituye el proceso mediante el cual se logra exitosa puesta en marcha y la operación económica de una unidad a escala basándose, al menos en parte, en resultados de investigaciones realizadas a una escala más pequeña [9]. Esta definición, a pesar de considerarse todavía incompleta, es la más próxima a la concepción

actual. De tal manera que, para la aplicación del concepto de escalado, es imprescindible que el diseño del proceso tenga algún grado de incertidumbre y que por ello tenga que realizarse sobre la base de experimentos que se lleven a cabo a una escala inferior a la industrial.

Las presiones competitivas en la industria química y en la biotecnológica hacen más necesario contar con procedimientos de escalado rápidos y directos, desde los laboratorios en investigación y desarrollo, para poder acortar el tiempo que transcurre entre la concepción de un nuevo proceso y la puesta en marcha de la planta correspondiente a escala industrial.

Gran parte de los procesos biotecnológicos son aerobios y se llevan a cabo en reactores tipo tanque agitado, razón por la que se han desarrollado diversas investigaciones para comprender la teoría de escalado en este tipo de procesos.

El trabajo realizado por Shukla [14] se destaca por el estudio detallado de la influencia del agitador en el escalado de la bio-transformación de levadura basado en un  $k_{La}$  constante. Wong et al., 2003 emplea diferentes correlaciones que le permiten desarrollar un escalado basado no solamente en un  $k_{La}$  constante sino también mantener el flujo de aire por unidad de volumen constante. Otras investigaciones complementarias como el trabajo de Hensiriak 1997 acerca de la influencia de la dispersión de micro-burbujas con la finalidad de mejorar la transferencia de oxígeno en el bioreactor durante el escalado y el análisis de la influencia de la potencia por unidad de masa en la hidrodinámica del bioreactor desarrollado por Wernersson y Tragardh [18].

A pesar de los estudios realizados, y considerando que el enfoque de la ingeniería en los procesos biotecnológicos se sigue centrando en la transferencia de oxígeno, los investigadores no han logrado generalizar una base eficaz para el desarrollo de un proceso de escalado exitoso.

En la actualidad, muchos ingenieros bioquímicos todavía practican el escalado como si se tratara de una ciencia oculta o una especie de arte negro, en el que tratan de mantener constante la tasa de aireación asegurando únicamente que ésta se encuentre en valores muy por debajo de las condiciones de inundación del sistema de agitación.

El presente trabajo plantea como objetivo y reto la manipulación de las condiciones de operación, velocidad de agitación y tasa de aireación, aprovechando su influencia sobre el  $k_{La}$  mediante la correlación empírica de Cooper [5]. Y adicionalmente proporciona un protocolo de escalado para la producción de levadura de panificación desde una escala de 2 litros hacia una de 14 y 150 litros.

## 2 Material y métodos

### 2.1 Material

Todos los reactivos químicos empleados para la preparación del medio de cultivo y sustrato para el crecimiento de la levadura de panificación fueron de calidad analítica.

En los procesos fermentativos se empleó la variedad de levadura *saccharomyces cerevisiae* en su presentación comercial de 250 gramos de levadura de panificación marca Levapan con una humedad aproximada de 8%.

Para la determinación del coeficiente volumétrico  $k_{La}$  se utilizó un electrodo polarográfico esterilizable marca Mettler Ingold, modelo InPro 6800 de 120 mm de altura de inmersión.

La medición de la viscosidad para el estudio reológico del medio de fermentación se realizó mediante un viscosímetro de Ubbelohde para líquidos marca Cannon modelo A781.

Y, la medición del crecimiento de la levadura en el medio de fermentación se realizó mediante la absorbancia con un espectrofotómetro de luz visible marca Thermo Spectronic, modelo 4001.

### 2.2 Métodos

#### 2.2.1 Diseño de los Reactores Modelo

El diseño de los reactores modelo de 2 y 14 litros se realizó con base a la estructura, diseño y disposición del sistema de agitación, aspersion de aire y sistema de transferencia de calor del prototipo BIOLAFITTE.

Para el diseño del sistema de agitación múltiple se aplicaron las relaciones de similitud geométrica estándar para el escalado de fermentadores de tipo tanque agitado que se presentan en la Figura 1, de acuerdo con los valores estandarizados de Quintero [13].

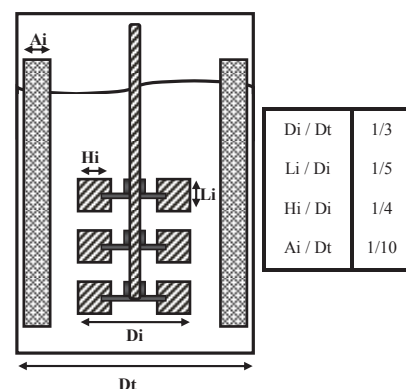


Figura 1. Relaciones de similitud geométrica estándar para un bioreactor.

Para el diseño del aspersion de aire se determinó el diámetro de orificio que da origen a una burbuja cuyo diámetro asegura que el coeficiente de transferencia de oxígeno sea óptimo para el proceso, al considerar como

tiempo de convergencia el tiempo que el sistema se demora en alcanzar la concentración de saturación de oxígeno disuelto.

Con la finalidad de relacionar el diámetro del orificio con el diámetro de la burbuja en reactores tipo tanque agitado, se aplicó el modelo esférico de una fase desarrollado por Chuang y Goldschmidt [4]. Este modelo se aplica cuando el líquido fluye en dirección paralela a la dirección de formación de la burbuja, bajo condiciones de flujo constante de aireación, y permite predecir el volumen y tiempo de desprendimiento de la burbuja formada desde el orificio.

La resolución de este modelo se realizó de acuerdo al método iterativo descrito en Harris y Tan [11]; Chen y Tan [2]. En este método se evalúan los elementos interfaciales en toda la superficie de la burbuja, cuyo esquema se muestra en la figura a continuación:

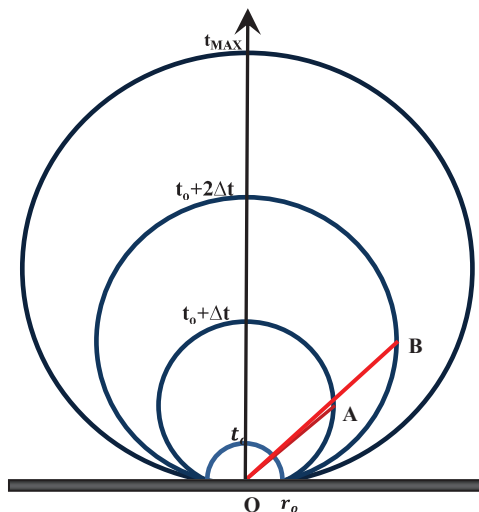


Figura 2. Esquema del elemento interfacial del modelo esférico de formación de la burbuja desde el orificio.

Finalmente, para el diseño de la chaqueta de enfriamiento, se formuló un balance general de energía en el sistema de producción de levadura de panificación. Y con el objetivo de estimar el espesor de la chaqueta por la que circula agua de enfriamiento se implementó la simulación del proceso en el reactor modelo de 2 litros mediante el programa Visual Basic Applications de MS Excel TM.

Para determinar el espesor del reactor modelo de 14 litros se aplicó el criterio de escalado que establece que si el calor generado por unidad de masa en el proceso es el mismo en la escala de laboratorio y piloto, entonces el calor retirado por unidad de masa también será el mismo en ambas escalas.

### 2.2.2 Obtención del Modelo de Escalado

El modelo de escalado constituye la relación entre los parámetros de escalado: potencia por unidad de volumen y velocidad superficial de aireación y el coeficiente de

transferencia de oxígeno. Este modelo está descrito por la ecuación (1), que es la correlación de Cooper y es la más empleada en los casos de sistemas de fermentación con comportamiento reológico newtoniano.

$$k_L a = C \cdot \left( \frac{P}{V} \right)^\alpha (Vs)^\beta \quad (1)$$

Para la obtención del modelo de escalado se formuló un diseño experimental factorial mixto de  $4 \times 2 \times 3$ , cuyo implementación requirió realizar procesos fermentativos por triplicado en el prototipo y en los modelos, evaluando—en cada uno de ellos—la influencia de la velocidad de agitación en cuatro niveles y la tasa de aireación en dos niveles sobre el  $k_L a$ .

En la Tabla 1 se presentan los niveles aludidos. Se debe añadir que su selección se realizó tomando en cuenta las condiciones permisibles de operación de los módulos de control en el prototipo y en los modelos, así como los valores reportados en bibliografía para procesos de escalado en reactores de similar capacidad a los utilizados, para asegurar que el sistema trabaje en régimen turbulento y que las fuerzas de corte no afecten el microorganismo ni la calidad del producto final.

Factor	Prototipo	Modelo 2 litros	Modelo 14 litros
Velocidad de Agitación [rpm]	200	550	400
	300	650	600
	400	750	600
	500	820	700
Tasa de Aireación [VVM]	0,24	1,47	0,74
	0,47	2,06	1,24

Tabla 1. Niveles de velocidad de agitación y tasa de aireación del diseño experimental.

### 2.2.3 Determinación del $k_L a$

El coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno se determinó de acuerdo al método dinámico de dos etapas propuesto por Taguchi y Humphrey [16].

Este método utiliza la respuesta transitoria que ocurre a causa de los cambios de concentración de oxígeno disuelto. La tasa de cambio de la concentración se describe mediante la ecuación (2) que hace referencia al balance de oxígeno durante la fermentación batch.

$$\frac{dC_L}{dt} = k_L a \cdot (C_L^* - C_L) - Q_{O_2} \cdot X \quad (2)$$

En la primera etapa del método se suspendió el suministro de aire al reactor, observándose la consecuente disminución de la concentración debido a la respiración celular. En esta etapa se trabajó con una concentración de

oxígeno disuelto superior a 0,13 ppm que es la concentración crítica para la levadura de panificación y que garantiza que la población microbiana no se deteriore por la falta de oxígeno.

En la segunda etapa del método se reinició el suministro de aire, con lo cual fue posible determinar la tasa de transferencia de oxígeno al reactor mediante la integración de la siguiente ecuación:

$$\ln \left( \frac{C - C_{L0}}{C - C_L} \right) = k_L a \cdot (t_2 - t_1). \quad (3)$$

El coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno se representa como la pendiente de la recta  $[(C - C_{L0}) / (C - C_L)]$  versus  $(t_2 - t_1)$ .

### 2.2.4 Protocolo de Escalado

Para verificar el modelo de escalado y confirmar si al mantener constante el  $k_L a$  en las tres escalas es posible reproducir los resultados y obtener la mayor productividad se desarrolló un protocolo de escalado.

El protocolo de escalado es el conjunto de procedimientos consecutivos que se presentan en forma de diagrama ANSI en la Figura 3.

La aplicación del protocolo permitió la determinación de las condiciones de operación: velocidad de agitación y tasa de aireación con las que se ejecutaron procesos fermentativos en las escalas de 2, 14 y 150 litros; respectivamente y que se muestran en la Tabla 2.

Escala	Velocidad de agitación [rpm]	Flujo de aire [L/min]
Prototipo	200	27,25
Modelo 2 litros	680	3,50
Modelo 14 litros	440	9,50

**Tabla 2.** Condiciones de operación para la verificación del modelo de escalado.

Los parámetros propios del proceso tales como la composición del sustrato, la concentración de la levadura, el tamaño del inóculo y los valores de pH y temperatura fueron los mismos con los que se llevaron a cabo los procesos fermentativos para la obtención del modelo de escalado.

## 3 Análisis

### 3.1 Diseño de los reactores modelo

Con referencia al diseño del sistema de agitación, a continuación en la Tabla 3, se presentan las dimensiones de los agitadores disco-turbina de cuatro paletas correspondientes a los modelos.

Parámetro	Modelo 14 litros	Modelo 2 litros
Diámetro del agitador (Di)	7,32 cm	3,72 cm
Ancho de la paleta (Hi)	1,83 cm	0,93 cm
Alto de la paleta (Li)	1,46 cm	0,74 cm
Diámetro del disco del agitador	4,73 cm	2,41 cm

**Tabla 3.** Dimensiones de los agitadores disco-turbina pertenecientes a los modelos.

Además cabe destacar que se evidencia que la distancia entre agitadores es 1,3 veces el diámetro del agitador, lo que garantiza una mezcla efectiva de acuerdo al rango de 1,0 a 1,5 establecido por Doran [6]. Esto se debe a que si los agitadores están muy separados se forman zonas sin agitación, y si por el contrario están demasiado juntos se producirán corrientes de flujo que interfieren unas con otras e interrumpen la circulación.

Las dimensiones de los aspersores de aire de tubería perforada se muestran en la Tabla 4, además de la presión de aire a la entrada que se usó en los experimentos, valores calculados mediante el modelo de formación de la burbuja.

Parámetro	Prototipo	Modelo 14 litros	Modelo 2 litros
Longitud de conducción	7,00 cm	3,5 cm	1,8 cm
Diámetro de la conducción	0,8 cm	0,4 cm	0,4 cm
Diámetro del orificio	1,2 mm	1,3 mm	1,3 mm
Número de orificios	18	4	4
Presión de entrada	-	15 psi	20psi

**Tabla 4.** Dimensiones del aspersor de aire en las escalas modelo.

Finalmente se presentan las dimensiones de la chaqueta de enfriamiento en los reactores modelo. De su observación es posible constatar que, a pesar de que el volumen de operación aumenta significativamente de una escala a otra, el espesor de la chaqueta no aumenta, esto se debe a que este parámetro de diseño influye únicamente en el tiempo de estabilización del sistema después del arranque.

Parámetro	Prototipo	Modelo 2 litros	Modelo 14 litros
Altura chaqueta	47,6 cm	17,3 cm	34,0 cm
Espesor chaqueta	2,44 cm	1,21 cm	1,42 cm
Espesor de la pared	—	1,59 mm	1,6 mm
Volumen	3,0 L	0,8 L	2,6 L

Tabla 5. Dimensiones de las chaquetas de los modelos y del prototipo.

### 3.2 Análisis de la Viscosidad del Medio de Fermentación

La variación de la viscosidad del medio con respecto al tiempo en los procesos fermentativos en el prototipo se presenta en la Figura 4.

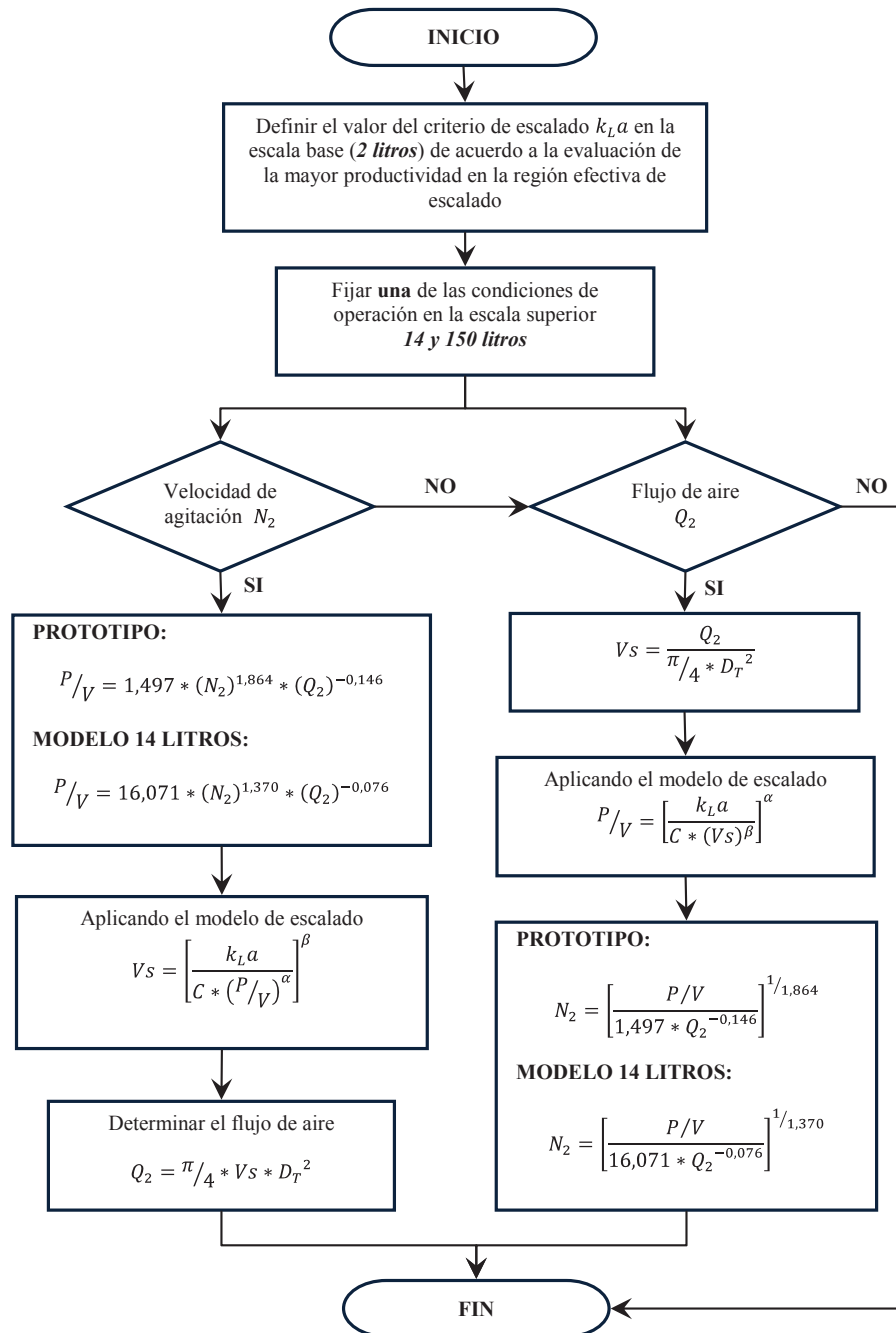


Figura 3. Protocolo de escalado para la determinación de las condiciones de operación.

Se encontró que el porcentaje de desviación con respecto al promedio fueron de 0,69 % para la combinación más baja, 0,58 % para la más alta y 1,04 % para la combinación más productiva. Lo cual permite confirmar que la viscosidad se mantiene constante, y por consiguiente que el comportamiento reológico del medio corresponde al de un fluido newtoniano, siempre que se trabaje con una concentración de levadura de 2,5 %.

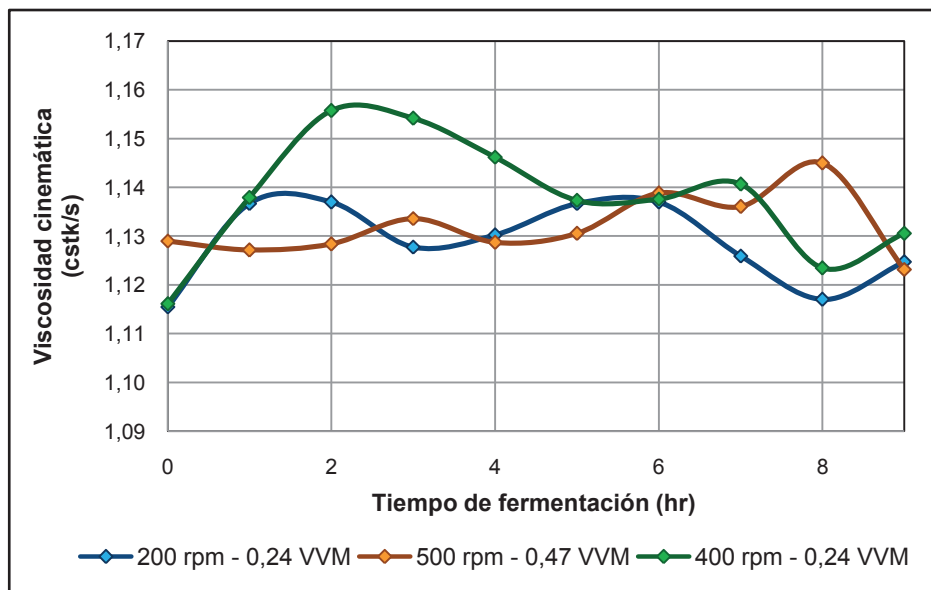
### 3.3 Influencia de la Potencia por Unidad de Volumen en el $k_L a$

En todas las escalas el coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno aumenta a medida que la potencia

por unidad de volumen se incrementa. Esto se debe a que al trabajarse con un sistema de agitación múltiple, la corriente de aire se desplaza desde el aspersionador hacia la punta del agitador donde la probabilidad de ruptura de las burbujas de aire es mayor.

Esta característica inherente al disco-turbina hace que las burbujas se trasladen hacia las paletas, rompiéndose y provocando que a cualquier tiempo exista una cantidad mínima de burbujas que se dispersan por los costados del reactor.

Por otra parte, como se puede apreciar en la Figura 5, la tendencia general de la variación de  $k_L a$  en función de la velocidad de agitación es logarítmica en el prototipo, y en el caso de los modelos también, aunque cuasi lineal.



**Figura 4.** Variación de la viscosidad del medio para diferentes combinaciones de velocidad de agitación y tasa de aireación en los procesos realizados en el prototipo.

Esto se explica porque, en el prototipo se trabajó con velocidades de agitación superiores al límite mínimo para régimen turbulento en esa escala igual a 75 r/min, provocando que los incrementos del  $k_L a$  sean cada vez más pequeños (asintóticos). En los modelos, por el contrario, al trabajarse con velocidades de agitación cercanas a la velocidad mínima de operación en régimen turbulento, 480 r/min y 300 r/min para el reactor de 14 y 2 litros respectivamente, los incrementos en el  $k_L a$  son elevados respecto de la velocidad de agitación y por consiguiente con respecto a la potencia por unidad de volumen.

### 3.4 Cinética de Consumo de Oxígeno por Parte de la Población Microbiana

La cinética de consumo de oxígeno es la variación de la tasa específica de consumo de oxígeno de la población microbiana durante el proceso de fermentación. Se veri-

fico que, en todos los casos, la tasa específica de consumo de oxígeno exhibe un máximo más cercano a la primera hora de proceso que a la segunda, que corresponde al comienzo de la fase de crecimiento exponencial.

También puede constatar que, a partir de este punto, la tasa de consumo de oxígeno disminuye hasta que, hacia la quinta hora de fermentación, cuando la fase de crecimiento exponencial ha terminado, se podría considerar que adquiere un valor cuasi constante, que corresponde a una fase estacionaria en la que la velocidad de propagación de levadura disminuye en forma notable respecto de la anterior.

Además se constata que la tasa específica de consumo de oxígeno en el prototipo es siempre menor que en los modelos.

Esto sucede porque si bien la tasa específica de consumo aumenta cuando la productividad disminuye, esto es comparable únicamente cuando en escalas diferentes se trabaja con la misma tasa de aireación.

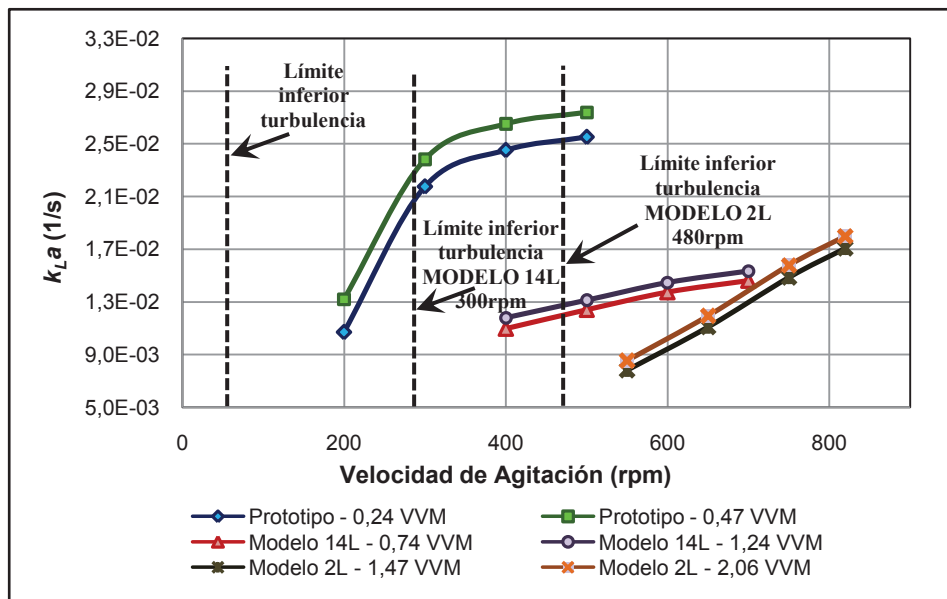


Figura 5. Variación del  $k_L a$  en función de la velocidad de agitación en el prototipo y en los modelos a dos tasas de aireación.

### 3.5 Modelo de Escalado

Los modelos de escalado tanto para el prototipo como para los reactores modelo se presentan a continuación:

Valor	Prototipo	Modelo 14 litros	Modelo 2 litros
$c$	$1,061 \times 10^{-3}$	$5,784 \times 10^4$	$7,819 \times 10^{-11}$
$\alpha$	0,411	0,358	1,569
$\beta$	0,177	0,133	0,228
$R^2$	0,832	0,997	0,993

Tabla 6. Constantes y coeficientes del modelo de escalado.

Los coeficientes de regresión para los modelos son mayores a 0,99, lo que demuestra que en el caso de los modelos se satisface la relación de Cooper.

En el caso del prototipo el coeficiente de regresión es bajo. Por esta razón fue necesario modificar la expresión mediante la adición de una constante adicional, como se indica en la ecuación siguiente:

$$k_L a = 0,015 \cdot \left( \frac{P}{V} + 7076,71 \right)^{0,144} \cdot (Vs)^{0,157} \quad (4)$$

Este ajuste a la ecuación de Cooper, que aquí se propone, hace que el coeficiente de regresión aumente a 0,991. La justificación de este ajuste, obedece a que, a diferencia de lo que sucede en los modelos, el aspersor de aire del prototipo gira conjuntamente con el sistema de agitación, provocando el by-pass de una fracción de las burbujas a través de la periferia del reactor, sin que pasen hacia través de la zona de agitada, que es donde se produce la ruptura de las mismas.

La constante propuesta es  $7076,71 \text{ W/m}^3$ , y representa la potencia adicional por unidad de volumen que

se requeriría para romper las burbujas que circunvalan la zona de agitación en el prototipo, que es el factor que afecta su coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno.

### 3.6 Análisis de la productividad en el proceso de escalado

Para analizar la productividad en las tres escalas, se procedió a evaluar la cinética de crecimiento microbiano, obteniéndose los resultados de la manera que se muestran en la Figura 6, bajo las condiciones de operación que se determinaron al aplicar el protocolo de escalado.

De la figura anterior se puede apreciar que, al comparar el perfil de crecimiento microbiano en las tres escalas, la concentración de levadura difiere ligeramente sólo durante las fases de adaptación y de disminución de la velocidad de propagación, que se refieren a la primera hora y al periodo comprendido entre la sexta y octava hora respectivamente.

Esto se debe a dos factores:

- 1) El origen de la levadura de panificación, que aunque fue de igual procedencia comercial, no fue la misma, porque se trató de diferentes lotes; y
- 2) La adición de antiespumante, que hubo de incrementarse durante la sexta y séptima horas, lo que afectó la medición de la absorbancia, que fue la manera en que se determinó la concentración de levadura.

A pesar de estas pequeñas discrepancias los resultados de la verificación pueden considerarse satisfactorios. Adicionalmente, en la Tabla 7 se presentan los parámetros que describen la cinética de crecimiento de la levadura.

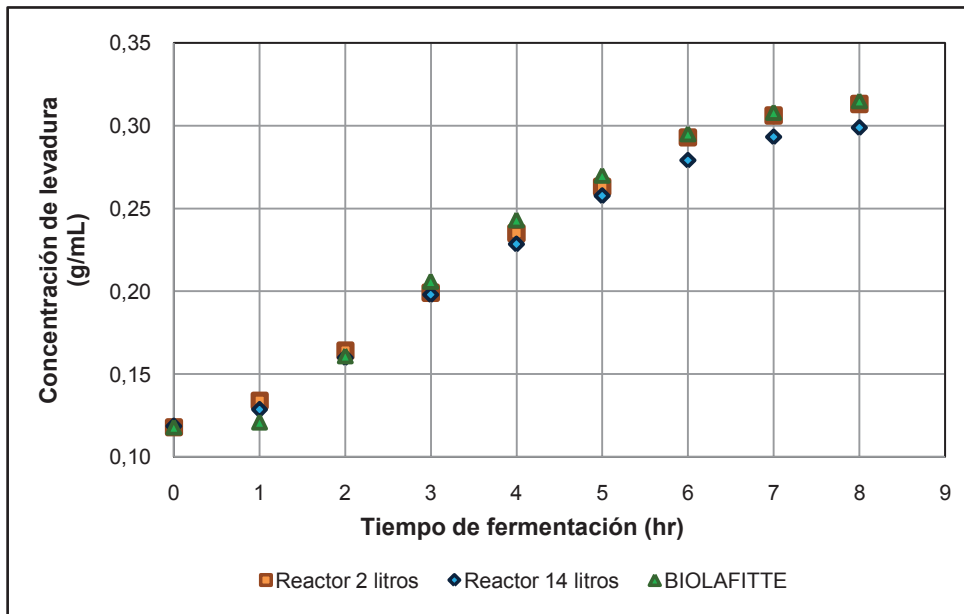


Figura 6. Crecimiento de levadura de panificación durante el proceso de escalado para el prototipo y los modelos de 2 y 14 litros.

Parámetro	Modelo 2 litros	Modelo 14 litros	Prototipo
Concentración inicial [g/ml]	0,118	0,118	0,118
Tasa de crecimiento [hr <sup>-1</sup> ]	0,158	0,157	0,161
Concentración final [g/ml]	0,263	0,258	0,267

Tabla 7. Parámetros de cinética de crecimiento microbiano durante el proceso de escalado.

## 4 Conclusiones

El diseño del sistema de agitación y de aspersión de aire, permite que los modelos guarden similitud geométrica y dinámica con el prototipo, ya que fueron diseñados de tal manera que se alcance un tamaño de burbuja que asegure un coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno óptimo.

El coeficiente volumétrico de transferencia de oxígeno está influenciado mayormente por la agitación en el caso de los modelos, y en el caso del prototipo por la aireación. Esto se debe a la diferencia que existe entre el proceso de dispersión y ruptura de las burbujas de aire por parte del sistema de agitación.

Este trabajo demuestra que el protocolo de escalado desarrollado es idóneo, y sirve para escalar el proceso de producción de levadura de panificación de la escala de 2 litros a las escalas de 14 y 150 litros.

## Referencias

- [1] Brodkey, R. *Transport Phenomena: A Unified Approach*. Editorial Mc. Graw Hill, Nueva York, Estados Unidos, 1988, pp. 383, 385.
- [2] Chen, W. y Tan, R. *Theoretical Analysis of Bubble Formation in a Co-Flowing Liquid*. Journal of Chemical Engineering of Japan, 2002, 35 (10), 952.
- [3] Choudhury, S., Utiger, L. y Riesen, R. *Heat transport in agitated vessels: scale-up methods*. Mettler Toledo Publications, 2007, 24(4), 18.
- [4] Chuang, S. y Goldschmidt, V. *Bubble formation due to a submerged capillary tube in quiescent and co-flowing streams*. Journal of Basic Engineering, 2007, 92 (1), 705.
- [5] Cooper, C., Fernstrom, G. y Miller S. *Performance of agitated gas-liquid contactors*. Industrial Engineering Chemistry Journal, 36 (2), 504.
- [6] Doran, P. *Principios de Ingeniería de los Bioprocesos*. Editorial Acribia, Zaragoza, España, 1995, pp. 146-161, 207-222.
- [7] García, F. y Gomez, E. *Bioreactor scale-up and oxygen transfer rate in microbial processes: An overview*. Journal of Biotechnology Advances, 2009, 27 (2), 153.
- [8] Gill, N., Appleton, M., Baganz, F. y Lye, G. *Quantification of Power Consumption and Oxygen Transfer Characteristics of a Stirred Miniature Bioreactor for Predictive Fermentation Scale-up*. Biotechnology and Bioengineering Journal, 2008, 100 (6), 1144.



- [9] Gonzalez, R. *Principios Básicos de Escalado*. Editorial Universitaria, La Habana, Cuba, 2000, pp. 11-36, 70-87.
- [10] Gutiérrez, H. y De la Vara, R. *Análisis y Diseño de Experimentos*. Segunda edición, Editorial Mc. Graw Hill, México D.F, México, 2008, pp. 128, 133.
- [11] Harris, I. y Tan, R. *A model for non-spherical bubble growth at a single orifice*. Chemical Engineering Science, 1986, 41(12), 3 175.
- [12] Hishman, N. y Alam, Z. *Scale-up of Stirred and Aerated Bioengineering Bioreactor base on constant Mass Transfer Coefficient*. Teknologi Malaysia Journal, 2005, 43 (2), 95.
- [13] Quintero, R., 1981. *Ingeniería Bioquímica teoría y aplicaciones*. 1ra. Edición, Editorial Alhambra, México D.F, México, 1981, pp. 91, 99.
- [14] Shukla, V., Parasu, U., Kulkarni, P. y Pandit, A. *Scale-up of biotransformation process in stirred tank reactor using dual impeller bioreactor*. Biochemical Engineering Journal, 2001, 8 (1), 19.
- [15] Stanbury, P., Whitaker, A. y Hall, S. *Principles of fermentation technology* 2da. Edición, Editorial Butterworth-Heinemann, Londres, Reino Unido, 1995, pp. 245-259.
- [16] Taguchi, H. y Humprey, A. *Dynamic measurement of volumetric oxygen transfer coefficient in fermentation system*. Fermentation Technology, 1966, 44 (3), 881.
- [17] Van't Riet, K. y Tramper, J. *Basic Bioreactor Design* Editorial Marcel Dekker, Nueva York, Estados Unidos, 1991, pp. 167-177.
- [18] Wernersson, E. y Tragardh, C. *Scale-up of Rushton turbine-agitated tanks*. Chemical Engineering Science, 1999, 54 (19), 4245.