

## Cambio de escala

**Resumen :** El desarrollo de bioprocesos generalmente se inicia a escala de laboratorio y se escala progresivamente a volúmenes mayores a nivel de planta piloto y, finalmente, a escala de producción. Los fenómenos de transporte dependen especialmente del aumento de escala, y fenómenos como la transferencia de oxígeno, la mezcla y la tensión de corte se alteran con la escala del proceso. Los cambios en estos parámetros alteran invariablemente el metabolismo microbiano, comprometiendo así parámetros cinéticos como el rendimiento y la productividad. El desafío de una ampliación exitosa es entonces retener la cinética óptima que se desarrolló a menor escala.

Para mantener el estado fisiológico óptimo del microorganismo a mayor escala, lo ideal es que todas las variables físicas y mecánicas permanezcan iguales a mayor escala. Desafortunadamente, esto no es posible y en la práctica, los rangos operativos de las variables físicas y mecánicas que definen el estado fisiológico preferido se mantienen a escala.

Algunos procedimientos de ampliación de escala tienden a ser en gran medida no sistemáticos. En su forma más simple, los procedimientos de ampliación se basan en prueba y error, utilizando datos históricos de equipos similares de una planta existente o, alternativamente, la multiplicación de elementos de un proceso existente. Lo primero lleva mucho tiempo y ninguno garantiza resultados óptimos. Por otro lado, modelos fundamentales de momento, masa y transferencia de calor. se han desarrollado para predecir el rendimiento a mayor escala. Sin embargo, estos pueden ser complicados y en algunos casos no necesariamente confiables para flujos turbulentos complejos.

Existen metodologías de ampliación de escala que son considerablemente menos complejas que los modelos de transferencia, pero que sin embargo proporcionan un enfoque sistemático. Uno de esos enfoques se basa en la evaluación de las diferencias en las constantes de tiempo características de cada fenómeno que tiene el potencial de controlar el desempeño a mayor escala. Por ejemplo, constantes de tiempo del mismo orden de magnitud para la transferencia de oxígeno y el consumo de oxígeno sugieren que la limitación de la transferencia de oxígeno probablemente sea problemática. Si, además, la constante de tiempo para la circulación del líquido es del mismo orden, entonces es probable que se produzcan gradientes de oxígeno, y así sucesivamente.

Otra metodología de aumento de escala, y posiblemente la mejor documentada, es aquella en la que se identifica la propiedad física o mecánica específica que es más crítica para el desempeño del proceso (denominada criterio de aumento de escala) y se mantiene constante durante el aumento de escala. Los criterios de ampliación más comúnmente identificados son la tasa de transferencia de oxígeno, la mezcla, el esfuerzo cortante y, en menor medida, el régimen de flujo. El criterio de ampliación de elección depende de las circunstancias específicas y el ingeniero de bioprocesos deberá utilizar su experiencia profesional para juzgar el criterio óptimo. Por ejemplo, un bioproceso con una alta demanda de oxígeno probablemente se ampliaría para mantener la tasa de transferencia de oxígeno establecida como óptima a pequeña escala, mientras que la ampliación de un bioproceso que utiliza hongos filamentosos sensibles al corte puede necesitar mantener la tensión de corte en el umbral. valor determinado a pequeña escala.

Cuando se utiliza un criterio de ampliación, la ampliación se lleva a cabo según el principio de similitud geométrica entre las escalas grande y pequeña. La similitud geométrica implica relaciones de aspecto idénticas del recipiente y sus partes internas en ambas escalas, es decir, las relaciones entre la altura del recipiente y la del recipiente.

El diámetro, la altura del recipiente hasta el diámetro del impulsor, etc., permanecen constantes a medida que se aumenta la escala. De esta manera, se puede evaluar el efecto de diferentes escalas comparando una longitud característica, digamos el diámetro del impulsor (D).

Si bien la similitud geométrica es un enfoque relativamente simple y sistemático, es axiomático que, si se debe mantener la similitud geométrica, los parámetros distintos del criterio de ampliación no permanecerán constantes en la ampliación.

Existe la posibilidad de que los cambios en estos parámetros afecten negativamente a la fisiología microbiana a gran escala. Se debe tener en cuenta la magnitud del efecto de los parámetros alterados antes de que se pueda implementar el criterio de ampliación.

En este apunte, se desarrolla la metodología de cambio de escala basada en el mantenimiento de criterios de ampliación seleccionados según la similitud geométrica. Los criterios de ampliación incluirán: tasa de transferencia de oxígeno, mezcla, esfuerzo cortante y régimen de flujo. Los aumentos en el aporte de energía para mantener el criterio deseado a mayor escala se calculan en cada caso y, además, se calcula y evalúa cuantitativa y cualitativamente el efecto de mantener constante el criterio específico sobre los demás parámetros. A modo de cuantificar el efecto de los distintos criterios de ampliación de escala sobre los distintos parámetros de ampliación de escala, el ejemplo de ampliación de escala de 10 L a 10 m<sup>3</sup>. Se examinará la escala.

**Palabras clave:** similitud geométrica, criterios de escalado, requerimiento de energía, mezcla, esfuerzo cortante, régimen de flujo.

### 1 Cambio de escala con tasa de transferencia de oxígeno constante

Con frecuencia, la ampliación de los bioprocesos aeróbicos se ejecuta sobre la base del mantenimiento de una OTR constante (Sección 8.1), de modo que el proceso no se vea limitado por el transporte de oxígeno a las células. Normalmente se utiliza  $K_L a$  en lugar de OTR como parámetro de diseño, siendo la solubilidad una constante en el sistema bajo consideración.

Varias relaciones empíricas relacionan  $K_L a$  a la agitación (en términos de potencia por unidad de volumen, P/V) y a la aireación (en términos de velocidad superficial del aire,  $V_s$ ) similar a la Ecuación 9.1.

$$K_L a = (P/V)^\alpha (V_s)^\beta$$

Los valores de las constantes empíricas  $\alpha$  y  $\beta$  diferirán dependiendo de la dinámica de fluidos, las propiedades del fluido y la escala bajo la cual se realizó el experimento, por lo que los valores absolutos son de poca relevancia aquí. Sin embargo, en general se ha demostrado que la dependencia de  $K_L a$  en P/V es considerablemente más pronunciada que en  $V_s$ . De hecho, un umbral  $V_s$  valor de 0,6 a 0,8 vvm<sup>2</sup> existe, por encima del cual un aumento en  $V_s$  logrará un aumento insignificante en  $K_L a$  y sirven únicamente para

desperdiciar aire y/o generar espuma. Esto no sólo predispone a la humectación y contaminación de los filtros de aire, sino que también tiene el potencial de afectar negativamente la cinética de producción. Por lo tanto,  $K_L a$  a menudo se relaciona empíricamente solo con P/V y, como consecuencia, mantener una OTR constante equivale a mantener un P/V constante. P/V se define entonces como el criterio de ampliación que debe mantenerse constante si se quiere mantener la OTR de pequeña escala a gran escala.

### 1.1 Efecto sobre los requisitos de energía

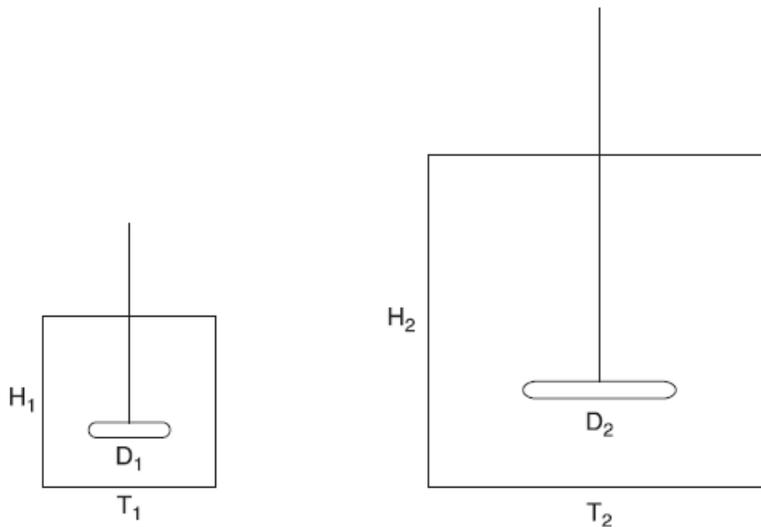
Para mantener las características de transferencia de oxígeno, es evidente que la entrada de energía en la escala mayor (designada 2) sería mayor que en la escala más pequeña (designada 1). Para cuantificar el aumento en la entrada de energía requerida en la escala mayor, se iguala  $P/V$  en cada escala, lo que lleva a la Ecuación 9.2.

$$P_2 = P_1 \frac{V_2}{V_1} \quad [9.2]$$

El aumento de potencia se define frecuentemente en términos del aumento del diámetro del impulsor. Para calcular esto, primero es necesario determinar la relación entre la relación de volumen y el diámetro del impulsor de recipientes geoméricamente similares. La relación de volumen de los dos recipientes geoméricamente similares en la Figura 9.1 viene dada por la Ecuación 9.3. Y, dado que la similitud geométrica implica la Ecuación 9.4, la Ecuación 9.3 se puede escribir como Ecuación 9.5.3

$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{\pi T_2^2 H_2 / 4}{\pi T_1^2 H_1 / 4} = \frac{T_2^2 H_2}{T_1^2 H_1} \quad [9.3]$$

$$H_1 = \frac{T_1 H_2}{T_2} \quad [9.4]$$



Vasos geoméricamente similares:  $H_2/T_2 = H_1/T_1$ ;  $H_2/D_2 = H_1/D_1$

$$\frac{V_2}{V_1} = \frac{T_2^2 H_2 T_2}{T_1^2 H_2 T_1} = \left(\frac{T_2}{T_1}\right)^3 = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^3 \quad [9.5]$$

La relación de volumen en la Ecuación 9.2 puede luego sustituirse con la relación de diámetro del impulsor equivalente en la Ecuación 9.5 para producir el aumento de potencia requerido a gran escala en términos de la relación de diámetro del impulsor (Ecuación 9.6).

$$P_2 = P_1 \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^3 \quad [9.6]$$

Así, por ejemplo, un aumento de volumen de 10 l a 10 m<sup>3</sup> representa un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor (Ecuación 9.5). Según la ecuación 9.6, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor requerirá un aumento de 1000 veces en el aporte de energía para mantener las características de transferencia de oxígeno a gran escala.

Cuando las características de transferencia de oxígeno permanecen constantes en el aumento de escala, dicho aumento en el aporte de energía en el aumento de escala obviamente afectará otros parámetros. El efecto sobre los parámetros más comúnmente preocupantes en el aumento de escala con transferencia constante de oxígeno se cuantifica a continuación para la mezcla (Sección 9.1.2), el esfuerzo cortante (Sección 9.1.3) y el régimen de flujo (Sección 9.1.4).

## 1.2 Efecto sobre la mezcla

El rendimiento de la mezcla se caracteriza por los tiempos de mezcla, donde el tiempo de mezcla es el tiempo necesario para alcanzar un grado específico de homogeneidad después de un cambio de sistema. En consecuencia, el efecto de la mezcla en el aumento de escala se puede cuantificar examinando la relación de los tiempos de mezcla en las dos escalas.

Tiempo de mezcla ( $t_{metro}$ ) se define como la relación entre el volumen de líquido y la tasa de flujo volumétrico de líquido (o bomba) del impulsor. ( $V/Q$ ). Para definir  $Q$  en términos de parámetros físicos y/o mecánicos se utiliza el número de bombeo adimensional ( $Q/(ND^3)$ ). Al igual que todos los números adimensionales, el número de bombeo comprende variables que, cuando se agrupan, forman una nueva variable que no tiene unidades dimensionales y que es insensible a la escala.

El número de bombeo se ha correlacionado con otro número adimensional, el número de Reynolds ( $D^2 n \rho / \mu$ )<sup>4</sup> cuyo valor define el régimen de flujo (laminar, turbulento o intermedio), donde  $D$  se refiere al diámetro del impulsor. Se ha demostrado que el número de bombeo es constante en los números de Reynolds asociados con un régimen de flujo totalmente turbulento. Dado que invariablemente se experimenta flujo turbulento en biorreactores agitados, se puede suponer que el número de bombeo es constante y, por tanto, que  $Q$  es proporcional a  $ND^3$ . Utilizando esta proporcionalidad, la relación de los tiempos de mezcla entre las escalas pequeña y grande se puede escribir como la Ecuación 9.7.

$$\frac{t_{m1}}{t_{m2}} = \frac{\frac{V_1}{Q_1}}{\frac{V_2}{Q_2}} = \frac{\frac{V_1}{N_1 D_1^3}}{\frac{V_2}{N_2 D_2^3}} = \frac{V_1 N_2 D_2^3}{V_2 N_1 D_1^3} \quad [9.7]$$

Para la similitud geométrica, la relación de volumen es igual a la relación correspondiente del cubo de los diámetros del impulsor (Ecuación 9.5), por lo que la Ecuación 9.7 se convierte en la Ecuación 9.8. Por tanto, los tiempos de mezclado y, por tanto, el rendimiento de mezclado, pueden cuantificarse directamente en términos de la relación inversa de las velocidades de rotación en las dos escalas.

$$\frac{t_{m1}}{t_{m2}} = \frac{N_2}{N_1} \quad [9.8]$$

La relación de las velocidades de rotación se obtiene de otro número adimensional, el número de potencia ( $P/N^3 D^5 \rho$ ) que, similar al número de bombeo, es constante durante condiciones turbulentas. Un número de potencia constante implica que  $P$  es proporcional a  $N^3 D^5$  tal que se aplica la ecuación 9.9. Dado que en condiciones de transferencia de oxígeno constante, la relación del cubo de los diámetros del impulsor es igual a la relación de la potencia de entrada (Ecuación 9.6), la ecuación 9.9 se puede reordenar para dar la ecuación 9.10.

$$\frac{P_2}{P_1} = \frac{N_2^3 D_2^5}{N_1^3 D_1^5} \quad [9.9]$$

$$\frac{N_2}{N_1} = \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^{2/3} \quad [9.10]$$

Esta expresión predice que cuando se utiliza la transferencia de oxígeno como criterio de ampliación de escala, no se pueden mantener las mismas características de mezcla. A medida que aumenta el diámetro del impulsor, la eficiencia de mezcla disminuirá según  $1/D^{2/3}$ , o dicho de otra manera, el tiempo de mezcla aumentará en  $D^{2/3}$ . A modo de ilustración, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor daría como resultado un aumento de 4,6 veces en el tiempo de mezclado.

Durante las operaciones de aumento de escala, la velocidad de rotación a menudo se reduce, independientemente del criterio de aumento de escala. Esto se debe en parte a la sobremezcla típica a pequeña escala. Por lo tanto, la velocidad de rotación más baja del reactor más grande no compromete necesariamente la eficiencia de mezcla, ya que todavía se puede proporcionar una mezcla adecuada, a pesar del aumento en el tiempo de mezcla. Sin embargo, en fluidos viscosos o no newtonianos, o cuando los sustratos sólidos deben mantenerse en suspensión (por ejemplo, reactores de lodo), una disminución en la capacidad de mezcla bien puede afectar el rendimiento.

### 1.3 Efecto sobre el esfuerzo cortante

Dado que el corte máximo se experimenta a las velocidades más altas, y las velocidades más altas están asociadas con aquellas en la punta del impulsor, se supone que la velocidad punta del impulsor ( $ND$ ) proporcional al esfuerzo cortante ejercido sobre las células. Por tanto, la relación de tensión cortante en las diferentes escalas se puede cuantificar mediante la relación

correspondiente de ND. La relación de ND se puede determinar a partir de la proporcionalidad de P a  $N^3D^5$  de acuerdo con la Ecuación 9.9, que se puede reordenar a la Ecuación 9.11.

$$\frac{(ND)_2^3}{(ND)_1^3} = \frac{P_2 D_1^2}{P_1 D_2^2} \quad [9.11]$$

Dado que en condiciones de transferencia de oxígeno constante, la relación cúbica de los diámetros del impulsor es igual a la relación de la potencia de entrada (Ecuación 9.6), la Ecuación 9.11 se puede reorganizar a la Ecuación 9.12.

$$\frac{(ND)_2}{(ND)_1} = \left[ \frac{D_2^3 D_1^2}{D_1^3 D_2^2} \right]^{1/3} = \left[ \frac{D_2}{D_1} \right]^{1/3} \quad [9.12]$$

Esto significa que cuando se utiliza la transferencia de oxígeno como criterio de aumento de escala, a medida que aumenta el diámetro del impulsor, la tensión de corte aumentará según  $D^{1/3}$ . A modo de ilustración, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor daría como resultado un aumento de 2,2 veces en la tensión cortante. Para células sensibles al corte, esto puede resultar problemático. Sin embargo, en el caso de células más sólidas, puede que no sea así, y cada caso individual debe evaluarse según las circunstancias particulares.

#### 1.4 Efecto sobre el régimen de flujo

El impacto del cambio del régimen de flujo se puede evaluar mediante el impacto del cambio del número de Reynolds. Dado que el número de Reynolds es proporcional a  $ND^2$ , el efecto de un cambio en el régimen de flujo se puede cuantificar en términos de la relación de  $ND^2$  en las dos escalas. Utilizando esta proporcionalidad, la relación de los regímenes de flujo entre las escalas pequeña y grande se puede escribir como la Ecuación 9.13. Finalmente, la sustitución de la relación entre la relación de la velocidad de rotación y los diámetros del impulsor (Ecuación 9.10) produce la Ecuación 9.14. En consecuencia, a medida que D aumenta en la escala, la turbulencia aumenta a pesar de una disminución concomitante en N. Según la ecuación 9.14, un aumento de 10 veces en D, por ejemplo, resultará en un aumento de 21,5 veces en el número de Reynolds.

$$\frac{\text{Reynolds number}_2}{\text{Reynolds number}_1} = \frac{N_2 D_2^2}{N_1 D_1^2} \quad [9.13]$$

$$\frac{\text{Reynolds number}_2}{\text{Reynolds number}_1} = \frac{D_1^{2/3} D_2^2}{D_2^{2/3} D_1^2} = \left( \frac{D_2}{D_1} \right)^{4/3} \quad [9.14]$$

#### 2 Cambio de escala con mezcla constante

La mezcla adecuada es otro parámetro clave en los bioprocesos y, como tal, también se identifica comúnmente como el criterio de ampliación. Dado que la eficiencia de mezclado es proporcional a la velocidad de rotación durante el flujo turbulento (Ecuación 9.8), un tiempo de mezclado constante a escala es análogo a una velocidad de rotación constante ( $N_1 = N_2$ ).

### 2.1 Efecto sobre los requisitos de energía

La relación entre la velocidad de rotación y la potencia de entrada en un flujo turbulento viene dada por la Ecuación 9.9 que, cuando  $N_1 = N_2$ , se reduce a la Ecuación 9.15. Esto predice que para mantener las características de mezcla a mayor escala, se requiere un aumento extremadamente grande en la entrada de energía, es decir,  $D^5$ . Esto significa que un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor requeriría un aumento de 10 veces de la potencia de entrada para mantener los mismos tiempos de mezcla. Este aumento excepcionalmente grande en el consumo de energía sugiere que una

La aplicación de mantener una mezcla constante en sistemas geoméricamente similares puede ser poco realista.

$$\frac{P_2}{P_1} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5 \quad [9.15]$$

### 2.2 Efecto sobre la transferencia de oxígeno

Se esperaría que la transferencia de oxígeno aumentara si se utiliza el tiempo de mezcla como criterio de ampliación. Esto se puede ver fácilmente con el aumento relativo en el poder de  $D^5$  con mezcla constante en comparación con solo  $D^3$  con transferencia constante de oxígeno.

La relación de la potencia de entrada en condiciones de mezcla constante (Ecuación 9.15) se puede escribir en términos de características de transferencia de oxígeno o  $P/V$  (Ecuación 9.16). La similitud geométrica implica una relación entre  $V$  y  $D^3$  (Ecuación 9.5) que, cuando se sustituye en la Ecuación 9.16, produce la Ecuación 9.17.

Por lo tanto, un aumento de la transferencia de oxígeno con  $D^2$  se confirma la ampliación. Entonces, un aumento hipotético de 10 veces en el diámetro del impulsor daría como resultado un aumento de 10 veces de la transferencia de oxígeno si las características de mezcla permanecen constantes a medida que se aumenta la escala.

$$\frac{P_2/V_2}{P_1/V_1} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5 \frac{V_1}{V_2} \quad [9.16]$$

$$\frac{P_2/V_2}{P_1/V_1} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^5 \frac{D_1^3}{D_2^3} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^2 \quad [9.17]$$

### 2.3 Efecto sobre el esfuerzo cortante

Ciertamente habrá un aumento de corte cuando  $D$  aumenta en condiciones de  $N$  constante. Considerando la relación de esfuerzo cortante, o  $ND$ , en las diferentes escalas (Ecuación 9.11) e incorporando la relación entre la relación de potencia y la relación de diámetro del impulsor en condiciones de mezcla constante (Ecuación 9.15) da como resultado la Ecuación 9.18. Por lo tanto, el esfuerzo cortante aumenta con  $D$  con mezcla constante, lo que indica un aumento de 10 veces en el esfuerzo cortante que se coordina con un aumento de 10 veces en  $D$ .

$$\frac{N_2 D_2}{N_1 D_1} = \left[ \left( \frac{D_2}{D_1} \right)^5 \frac{D_1^2}{D_2^2} \right]^{1/3} = \frac{D_2}{D_1} \quad [9.18]$$

#### 9.2.4 Efecto sobre el régimen de flujo

El cambio en el régimen de flujo está representado por el cambio en el número de Reynolds según la Ecuación 9.13. Con mezcla constante, esto se reduce a la Ecuación 9.19 que predice un 10<sup>2</sup>-aumento de veces en el número de Reynolds para un hipotético aumento de 10 veces en D.

$$\frac{\text{Reynolds number}_2}{\text{Reynolds number}_1} = \left( \frac{D_2}{D_1} \right)^2 \quad [9.19]$$

### 3 Cambio de escala con esfuerzo cortante constante

Para células sensibles al corte, puede ser preferible aumentar la escala con tensión de corte constante. Luego, ND se define como el criterio de aumento de escala que debe mantenerse constante si se desea mantener el esfuerzo cortante a gran escala.

#### 3.1 Efecto sobre los requisitos de energía

Con ND constante, la correlación de potencia de la Ecuación 9.9 se reduce a la Ecuación 9.20, lo que indica que la potencia aumenta con el cuadrado del diámetro del impulsor cuando se utiliza la tensión cortante como criterio de aumento de escala. Así, por ejemplo, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor requerirá un aumento de 10 veces.2-aumento de veces en el aporte de energía.

$$\frac{P_2}{P_1} = \left( \frac{D_2}{D_1} \right)^2 \quad [9.20]$$

#### 3.2 Efecto sobre la transferencia de oxígeno

El efecto sobre la transferencia de oxígeno cuando el esfuerzo cortante se mantiene constante se puede cuantificar mediante la manipulación de la Ecuación 9.20 desde una relación de potencia a potencia por unidad de volumen, seguido de la sustitución de la relación entre el volumen y el diámetro para recipientes geoméricamente similares (Ecuación 9.5). Esto da la relación de las características de transferencia de oxígeno en términos de las relaciones de potencia por unidad de volumen (Ecuación 9.21).

Esta expresión predice una disminución en la transferencia de oxígeno cuando la tensión cortante se mantiene constante a medida que se aumenta la escala. (Esto es de esperarse ya que la tensión de corte aumenta con una transferencia de oxígeno constante.) La transferencia de oxígeno disminuye con 1/D de modo que un aumento de 10 veces en D daría como resultado una transferencia de oxígeno a gran escala de sólo 0,1 de la transferencia de oxígeno. a pequeña escala. Esto podría ser un problema real para los microorganismos sensibles al corte con una alta demanda de oxígeno y requiere enfoques innovadores para mejorar la transferencia de oxígeno sin aumentar el corte. Una de esas soluciones sería simplemente rociar aire enriquecido con oxígeno; otra sería

introducir un líquido inmiscible que tenga una alta afinidad para oxígeno (por ejemplo, aceite) como fase dispersa para proporcionar reservas de oxígeno entre los microorganismos.

$$\frac{P_2 / V_2}{P_1 / V_1} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^2 \frac{V_1}{V_2} = \left(\frac{D_2}{D_1}\right)^2 \left(\frac{D_1}{D_2}\right)^3 = \frac{D_1}{D_2} \quad [9.21]$$

### 3.3 Efecto sobre la mezcla

El efecto sobre la mezcla se puede calcular de forma muy sencilla ya que ND es constante. Por lo tanto, N es proporcional a 1/D y se sigue la ecuación 9.22. Por lo tanto, la mezcla se ve comprometida en la misma medida que la transferencia de oxígeno, es decir, se reduce al 0,1 de su eficiencia a pequeña escala para un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor.

Efectivamente, esto significa que el tiempo de mezclado se incrementaría 10 veces. Dependiendo de las circunstancias particulares, esto puede tener consecuencias graves. Por ejemplo, altas concentraciones de hongos filamentosos son comparativamente viscosos y pueden sufrir limitaciones inadecuadas de mezcla y transferencia de oxígeno, pero son sensibles al esfuerzo cortante debido a la rotura de las hifas. La ampliación de estos y otros bioprocesos similares es un desafío y debe llevarse a cabo con conocimiento.

$$\frac{N_2}{N_1} = \frac{D_1}{D_2} \quad [9.22]$$

### 3.4 Efecto sobre el régimen de flujo

El efecto de la tensión cortante como criterio de aumento de escala sobre el régimen de flujo se puede cuantificar a partir de la Ecuación 9.13 con ND constante. Esto da como resultado la Ecuación 9.23 que predice un aumento en el número de Reynolds proporcional al aumento en el diámetro del impulsor; por ejemplo, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor al aumentar la escala daría como resultado un aumento similar de 10 veces en el número de Reynolds. Por lo tanto, durante el aumento de escala se mantendría un régimen de flujo turbulento con corte constante.

$$\frac{\text{Reynolds number}_2}{\text{Reynolds number}_1} = \frac{D_2}{D_1} \quad [9.23]$$

## 4 Cambio de escala con régimen de flujo constante

El régimen de flujo se puede mantener constante en el aumento de escala manteniendo un número de Reynolds constante (aunque este criterio de aumento de escala se ha utilizado con menos frecuencia que otros parámetros).

### 4.1 Efecto del aumento de escala sobre los requisitos de energía

La relación de potencia (Ecuación 9.9) con ND<sup>2</sup> La constante se puede manipular en la ecuación 9.24, que predice una disminución en la potencia a escala con la inversa del diámetro del impulsor. Entonces, para un hipotético aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor, sólo se requeriría 0,1 de la entrada de energía a pequeña escala.

$$[9.24]$$

$$\frac{P_2}{P_1} = \frac{N_2^3 D_2^6 D_1}{N_1^3 D_1^6 D_2} = \left( \frac{N_2 D_2^2}{N_1 D_1^2} \right)^3 \frac{D_1}{D_2} = \frac{D_1}{D_2}$$

#### 4.2 Efecto del aumento de escala en la transferencia de oxígeno

Esta disminución en el requisito de energía con el régimen de flujo como criterio de aumento de escala ciertamente tendría un efecto adverso en la transferencia de oxígeno. Para calcular su efecto, la relación de potencia con  $ND^2$  constante (Ecuación 9.24) debe escribirse en términos de la relación de potencia por unidad de volumen (Ecuación 9.25).

Entonces, como era de esperar, la transferencia de oxígeno es extremadamente baja a gran escala, siendo sólo  $1/D^4$  de eso a pequeña escala. La cuantificación de la transferencia de oxígeno a escala en términos de un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor muestra que la transferencia de oxígeno es de solo  $10^{-4}$  de eso a pequeña escala. Esta es una señal de alerta para advertir que no se debe considerar el aumento de escala con un régimen de flujo constante para un bioproceso aeróbico.

$$\frac{P_2/V_2}{P_1/V_1} = \frac{D_1 V_1}{D_2 V_2} = \frac{D_1 D_1^3}{D_2 D_2^3} = \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^4 \quad [9.25]$$

#### 4.3 Efecto del aumento de escala en la mezcla

En condiciones de régimen de flujo constante a escala,  $ND^2$  es constante y  $N$  es proporcional a  $1/D^2$ , por lo que se aplica la ecuación 9.26. Esto predice una disminución en la mezcla. Aquí la disminución es considerable y la mezcla a gran escala disminuyó  $10^2$ - doblar con un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor. Esta disminución es un orden de magnitud mayor que la experimentada durante el aumento de escala con transferencia de oxígeno o cizallamiento constante como criterio de aumento de escala. Por lo tanto, la mezcla a gran escala puede no ser suficiente para una transferencia adecuada del sustrato, o para una suspensión adecuada de partículas y pueden aparecer bolsas de sólidos y fluidos sin mezclar.

$$\frac{N_2}{N_1} = \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^2 \quad [9.26]$$

#### 4.4 Efecto de la ampliación sobre el estrés puro

El efecto sobre el esfuerzo cortante se evalúa fácilmente multiplicando la ecuación 9.26 por la relación del diámetro del impulsor para determinar el rendimiento. Ecuación 9.27. Esto muestra una disminución en el esfuerzo cortante al aumentar la escala; por ejemplo, un aumento de 10 veces en el diámetro del impulsor da como resultado una disminución de 10 veces en la tensión cortante.

$$\frac{N_2 D_2}{N_1 D_1} = \left( \frac{D_1}{D_2} \right)^2 \frac{D_2}{D_1} = \frac{D_1}{D_2} \quad [9.27]$$

Considerando únicamente el esfuerzo cortante, el mantenimiento del régimen de flujo a mayor escala parece ventajoso. Pero debe recordarse que esta ventaja se logra a expensas de serios compromisos en las características de mezcla y transferencia de oxígeno. En general, la ampliación

utilizando el número de Reynolds como criterio de ampliación no se considera una propuesta viable.

#### 5 Notas

1. Una constante de tiempo se define como el tiempo necesario después de un cambio de paso para que la concentración alcance  $0,63 (1 - e^{-1})$  de su valor inicial. Por ejemplo, un cambio de primer orden en la concentración de oxígeno tiene una constante de tiempo igual al recíproco  $K_L a$ . (La derivación queda a cargo del lector).
2. vvm= volumen de aire por volumen de líquido por minuto. Se proporciona un rango de vvm porque se aplica un vvm más bajo a una velocidad de agitación más baja.
3. En sistemas geoméricamente similares, el volumen es proporcional a  $D^3$  mientras que el área es proporcional a  $D^2$ . Por lo tanto, la relación superficie/volumen disminuye a medida que se aumenta la escala. Esto puede afectar los bioprocesos donde el crecimiento de la pared es significativo, especialmente si las células que se adhieren a las superficies tienen un metabolismo alterado con respecto al de las células sumergidas.
4. Desarrollado por Osborne Reynolds (1843–1912).
5. Recordar que bajo condiciones constantes de transferencia de oxígeno,  $P/V$  es constante.