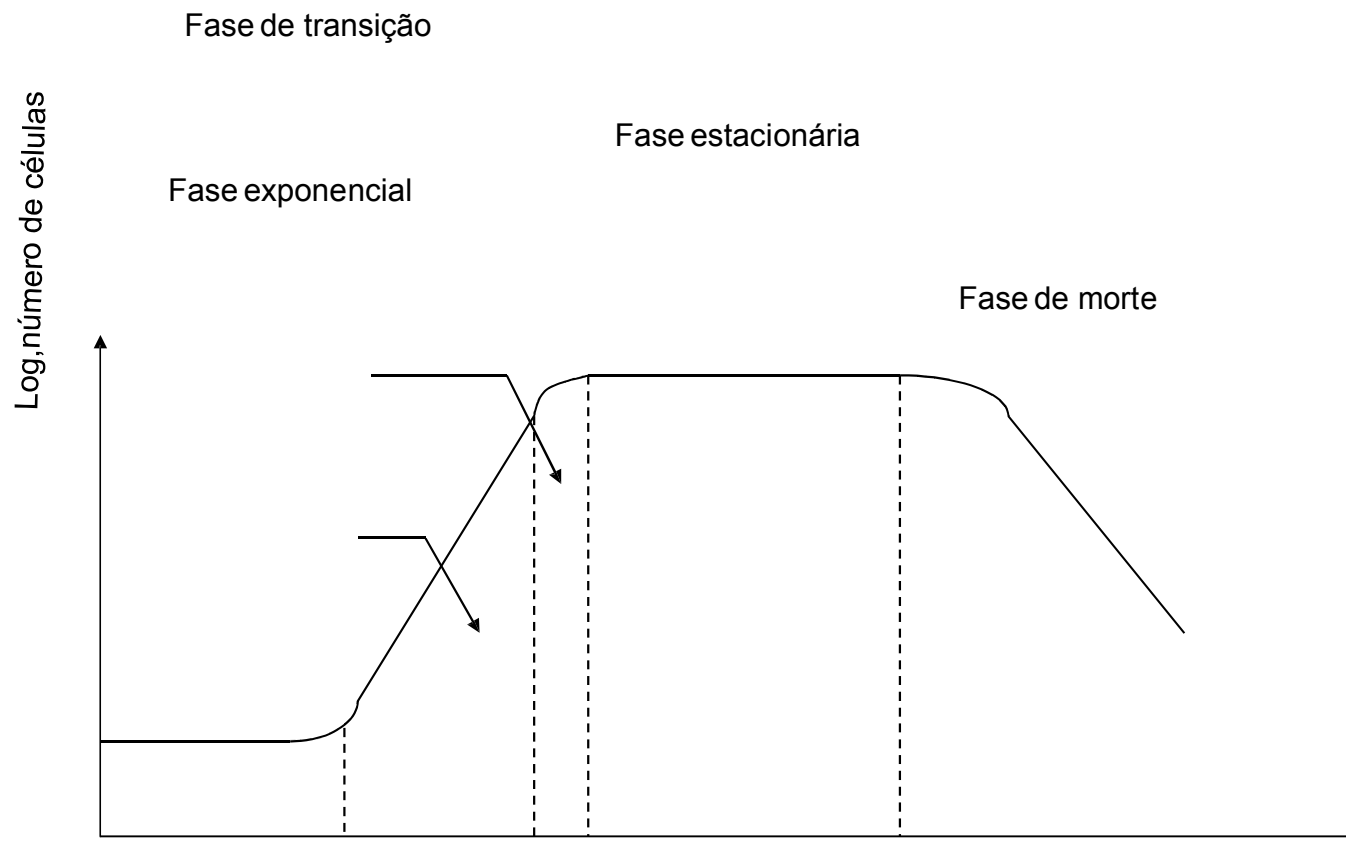


CINÉTICA:

- A cinética de um bioprocesso consiste na análise da evolução dos valores de concentração de um ou mais componentes do sistema produtivo, em função do tempo do bioprocesso. Entende-se como componentes, o microrganismo (biomassa), os produtos do processo (metabólitos) e os nutrientes ou substratos que compõem o meio de cultura.
- X - Biomassa
- S - Substrato
- P - Produto P
- t Tempo

Cinética



Cinética

- **Biorreatores**
- Denomina-se biorreatores, reatores bioquímicos, reatores biológicos, os reatores químicos nos quais ocorre uma série de reações químicas catalisadas por biocatalisadores que podem ser enzimas, ou células vivas (microbianas, animais ou vegetais).

Biorreatores

- **I. Reatores em fase aquosa (bioprocesso submerso)**
- **I.1 Células/enzimas livres**
- Reatores agitados mecanicamente
- Reatores agitados pneumaticamente
- Coluna de bolhas (“bubble column”) Reatores “air-lift”
- Reatores de fluxo pistonado (“plug-flow”)
- **I.2 Células/enzimas imobilizadas em suporte**
- Reatores com leito fixo Reatores com leito fluidizado Outras concepções
- **I.3 Células/enzimas confinadas entre membranas**
- Reatores com membranas planas
- Reatores de fibra oca (“hollow-fiber”)
-

Biorreatores

- **II. Reatores em fase não-aquosa (bioprocesso semi-sólido)**
- Reatores estáticos (reatores com bandeja)
Reatores com agitação (tambor rotativo)
Reatores com leito fixo
- Reatores com leito fluidizado gás-sólido

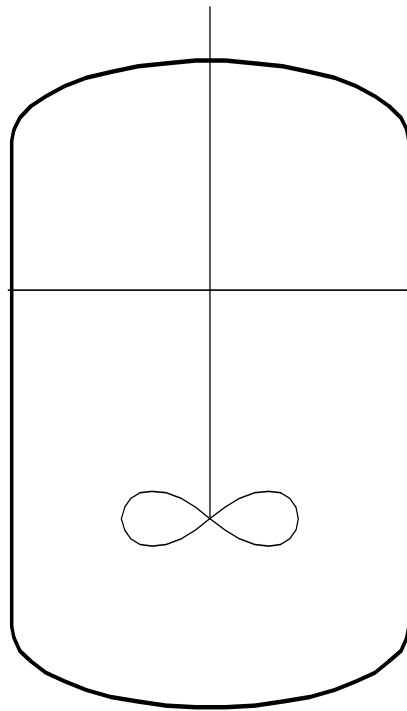
Biorreatores

- Biorreatores ideais → Mistura completa.
- Esta condição é verdadeira para reatores de laboratório e mesmo em reatores de escala piloto, dependendo do processo.
- Condições em que a hipótese não pode ser considerada: **crescimento de fungos filamentosos**, de organismos que produzem **polímeros extracelulares** → fluidos não-newtonianos

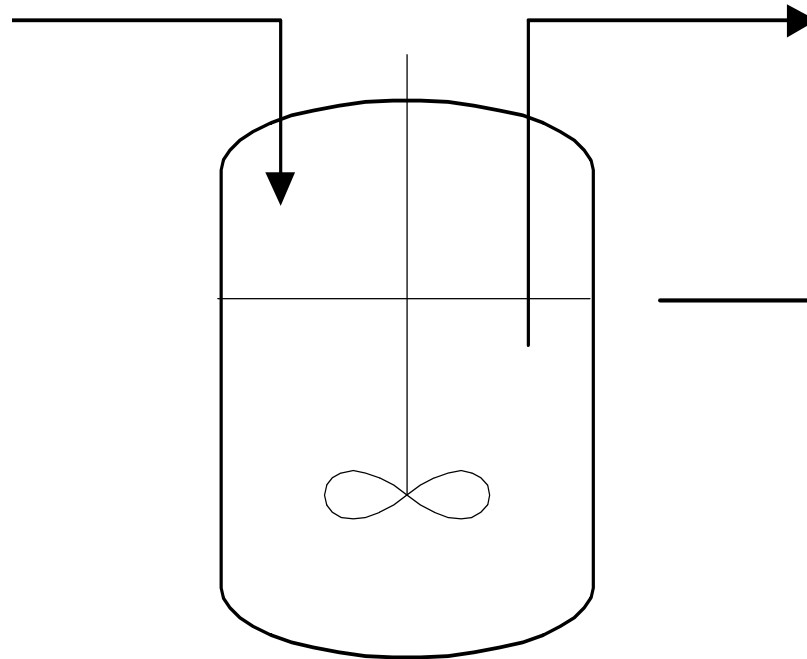
Biorreatores

- **Supor Mistura Completa é importante porque:**
- **tais reatores permitem condições bem definidas para estudos cinéticos;**
- **tais modelos são utilizados frequentemente com sucesso razoável mesmo quando as condições necessárias não são completamente satisfeitas;**
- **serve como passo inicial para o estudo de configurações de mistura não-ideal.**

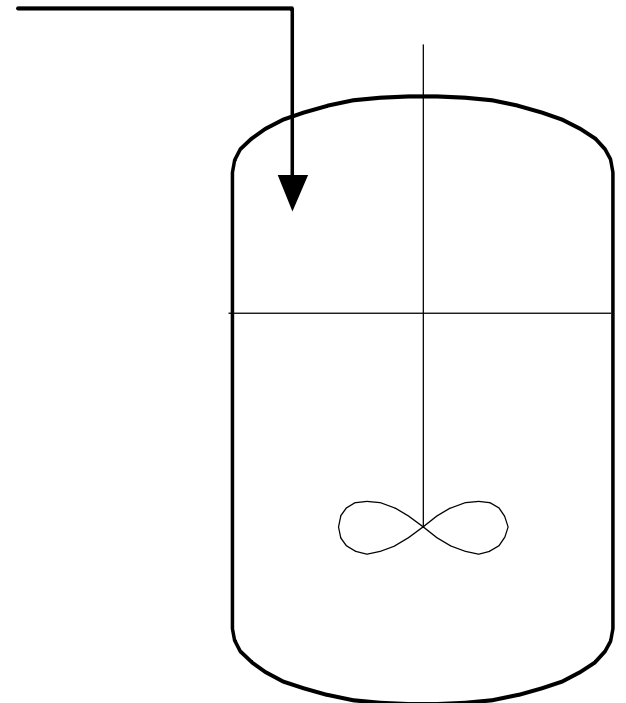
Biorreatores



Descontínuo

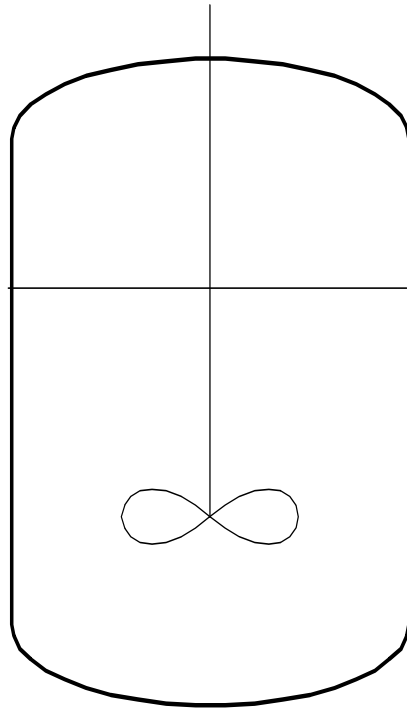


Contínuo

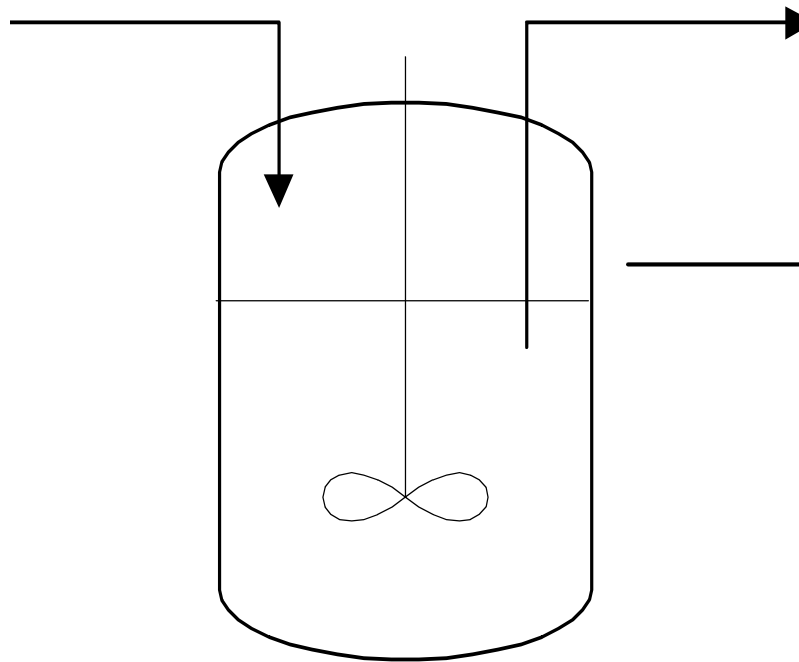


Descontínuo Alimentado

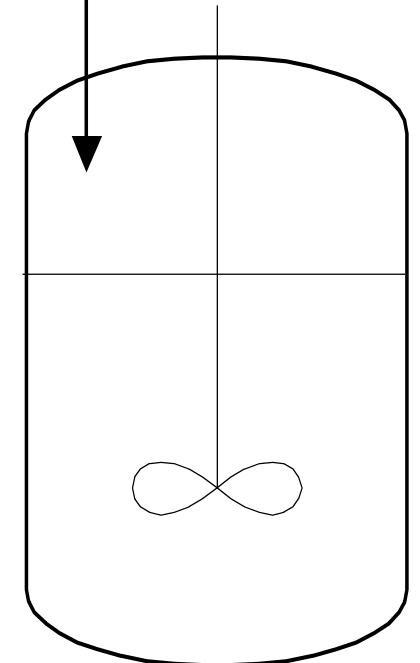
Biorreatores



Descontínuo
ou Batelada



Contínuo



Descontínuo Alimentado

Dos 3 sistemas:

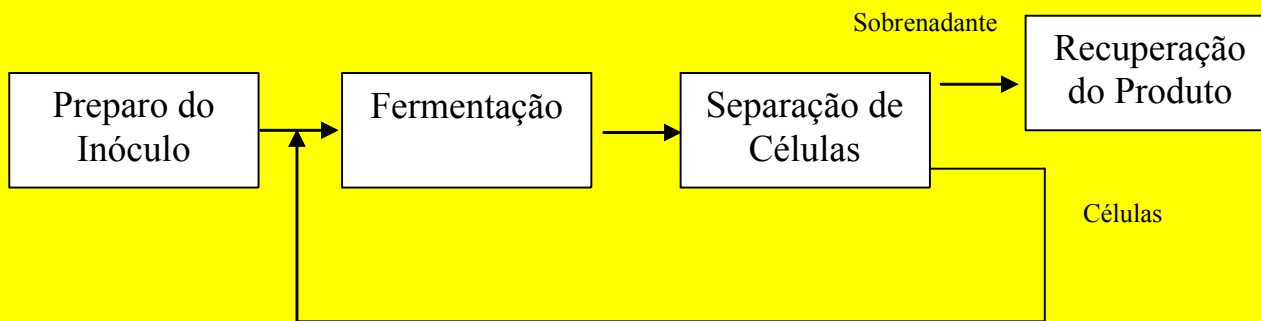
Reatores Descontínuo são o 2º mais utilizado;

Reatores Descontínuo Alimentado são os mais utilizados para produzir produtos biológicos;

Apesar dos reatores contínuos serem utilizados raramente para produção em larga escala, eles são vastamente utilizados em tratamento de efluentes.

Biorreatores

Processos em Batelada



Biorreatores

Definindo:

$Y_{P/S}$: *fator de conversão de substrato em produto ou fator de rendimento do produto em relação ao substrato [g de P/g de S].*

$$Y_{P/S} = \frac{\text{massa de produto obtido}}{\text{massa de substrato consumido}}$$

$$Y_{P/S} = \frac{\Delta P}{-\Delta S} = \frac{P - P_0}{S_0 - S} = \frac{dP/dt}{-dS/dt}$$

$Y_{X/S}$: *fator de conversão de substrato em células ou fator de rendimento de células em relação ao substrato [g de X/g de S].*

$$Y_{X/S} = \frac{\text{massa de células formada}}{\text{massa de substrato consumido}}$$

$$Y_{X/S} = \frac{\Delta X}{-\Delta S} = \frac{X - X_0}{S_0 - S} = \frac{dX/dt}{-dS/dt}$$

$Y_{P/X}$: *fator de rendimento do produto em relação à biomassa [g de P/g de X].*

$$Y_{P/X} = \frac{\text{massa de produto obtido}}{\text{massa de células formadas}}$$

$$Y_{P/X} = \frac{\Delta P}{-\Delta X} = \frac{P - P_0}{X - X_0} = \frac{dP/dt}{dX/dt}$$

Pr: *produtividade volumétrica [g de P/Lh]*

$$Pr = \frac{\Delta P}{t_f} \quad t_f, \text{ tempo de fermentação}$$

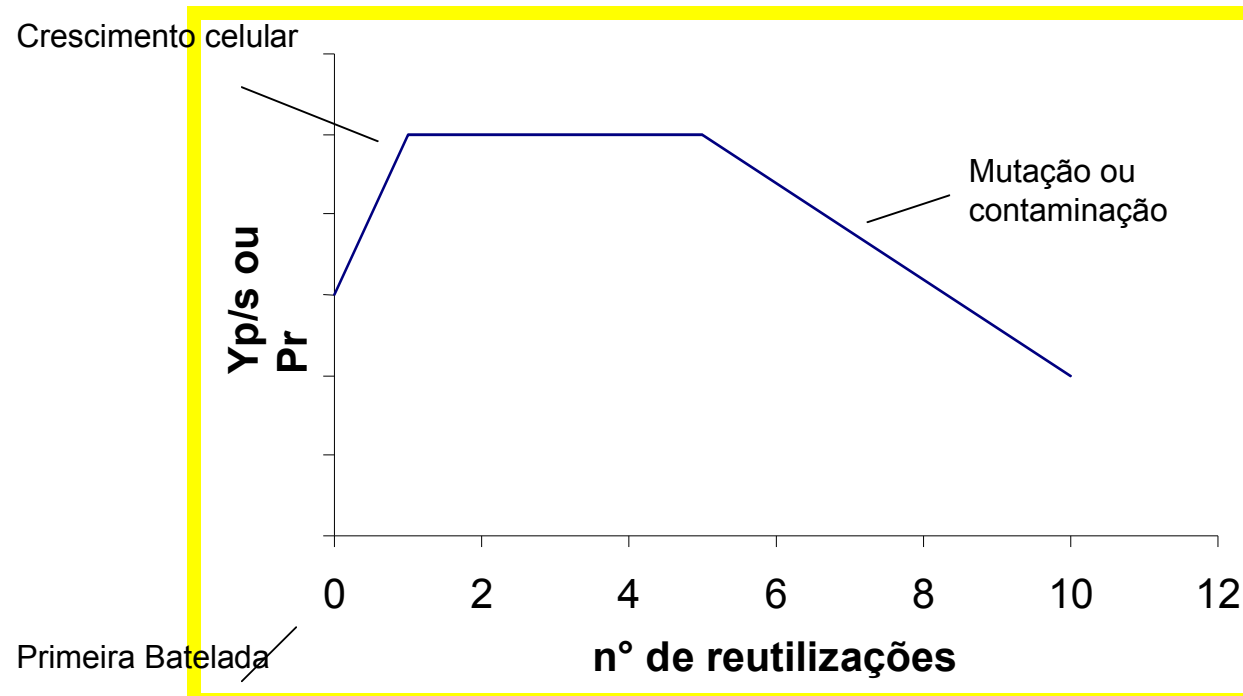
Biorreatores

- **Descontínuo simples**
- O principal problema desta forma de operar bioprocessos é decorrente de fenômenos de inibição pelo substrato, produto, ou outros metabólitos.
- Concentrações elevadas de substrato inibem o agente biológico. Este efeito está relacionado, em células vivas, a fenômenos osmóticos que resultam em plasmólise celular. As possíveis razões para o fenômeno são a repressão na síntese de enzimas e a desidratação dos sistemas enzimáticos, devida à perda de água da célula ou à inibição do transporte de nutrientes para o seu interior.
- É fato bem conhecido que a célula viva polui seu ambiente com produtos do seu metabolismo até fazer cessar o crescimento e, eventualmente, perder sua viabilidade, fenômeno conhecido como inibição pelo produto

Biorreatores

- **Descontínuo com recirculação de célula**
- Uma alternativa ao processo batelada simples é a recirculação de células, ou seja, ao se encerrar a batelada efetua-se a separação das células por centrifugação ou mesmo sedimentação no interior do próprio biorreator, enviando apenas o líquido fermentado para a recuperação do produto.;
- Com isso busca evitar o preparo de um novo inóculo para cada batelada, reduzindo custos e redução de tempo para a obtenção de altas concentrações de célula no reator.
- Esse processo é também conhecido como batelada repetida.

Biorreatores



$$\frac{d}{dt}[Vr \cdot c_i] = Vr \cdot r_i$$

$$\frac{dVr}{dt} = 0$$

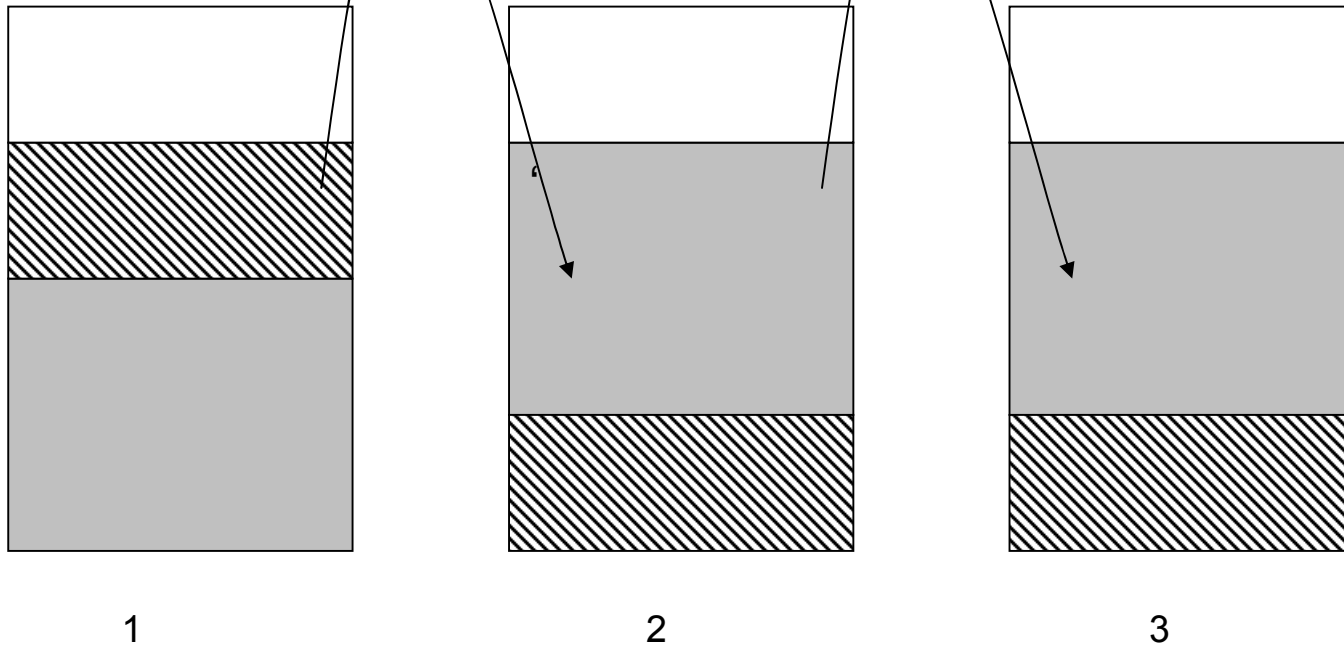
$$Vr \frac{dc_i}{dt} = Vr \cdot r_i$$

$$\frac{dc_i}{dt} = r_i \quad (1)$$

A vantagem da reutilização é que a fase lag é eliminada devido ao microorganismo já estar adaptado ao meio de cultivo.

Biorreatores

Sistema Por Cortes



- » Inicia a fermentação no biorreator 1;
- » Após Δt , parte do mosto de 1 é transferido para o biorreator 2 e o volume de ambos é completado com mosto novo;
- » Após Δt , parte do mosto de 2 é transferido para o biorreator 3 e o volume de ambos é completado com mosto novo. E assim sucessivamente...

Biorreatores

Descontínuo Alimentado

Caracterizam-se pela alimentação (intermitente ou contínua) de mosto ao fermentador.

Por que operar desta forma?

Manter baixos níveis de nutrientes para minimizar a repressão catabólica;

Adicionar precursores para os produtos desejados;

Adicionar componentes regulatórios, como indutores, em alguma etapa;

Estender a fase estacionária, pela adição de nutrientes.

Definindo: $F(t) \rightarrow$ vazão volumétrica da corrente de alimentação

$c_i(t) \rightarrow$ concentração do componente i na corrente de entrada

o balanço para o componente i será:

$$\frac{d}{dt}[Vr \cdot c_i] = Vr \cdot r_i + F(t) \cdot c_{if} \quad (2)$$

Se $\rho_{\text{alim}} = \rho_{\text{meio}} = \rho$

$$\frac{d}{dt}[\rho \cdot Vr] = \rho \cdot F(t)$$

Para ρ cte

$$\frac{d}{dt}[Vr] = F(t) \quad (3)$$

Biorreatores

Descontínuo Alimentado

Derivando a equação (2), e substituindo (3) em (1), vem

$$\frac{d}{dt}[c_i] = r_i + \frac{F(t)}{V_r} \cdot (c_{if} - c_i) \quad (4)$$

Se r_i é conhecido as equações (3) e (4) podem ser utilizadas para estudar diferentes estratégias de alimentação, $F(t)$, na performance do reator.

$$\frac{d}{dt} [V_r] = F(t)$$

Biorreatores

- **Descontínuo alimentado (“fed batch”)**
- Inicialmente se introduz o inoculo, ocupando um uma fração do volume útil da ordem de 10 a 20%, iniciando-se então a alimentação com o meio de cultura, a uma vazão adequada, sem ocorrer a retirada de líquido processado;
- Essa operação prolonga-se até o preenchimento do volume útil do reator, quando então inicia-se a retirada do caldo processado para a recuperação do produto.;
- Pode-se incluir a essas operações o reciclo de células a fim de se iniciar um novo período de alimentação.
- A alimentação pode ser constante ou intermitente, com vazões constantes ou não. Como também, pode-se variar a composição do meio de alimentação.
- O processo descontínuo alimentado pode ser dividido em dois grupos, baseados no fato de a adição de substrato ser ou não controlada por um mecanismo de retroalimentação.
- No modo de operação com controle por retroalimentação, o fornecimento de substrato pode ser controlado em função da concentração deste no meio (controle direto) ou em função de outros parâmetros (controle indireto) tais como densidade óptica, pH, quociente respiratório, e outros.

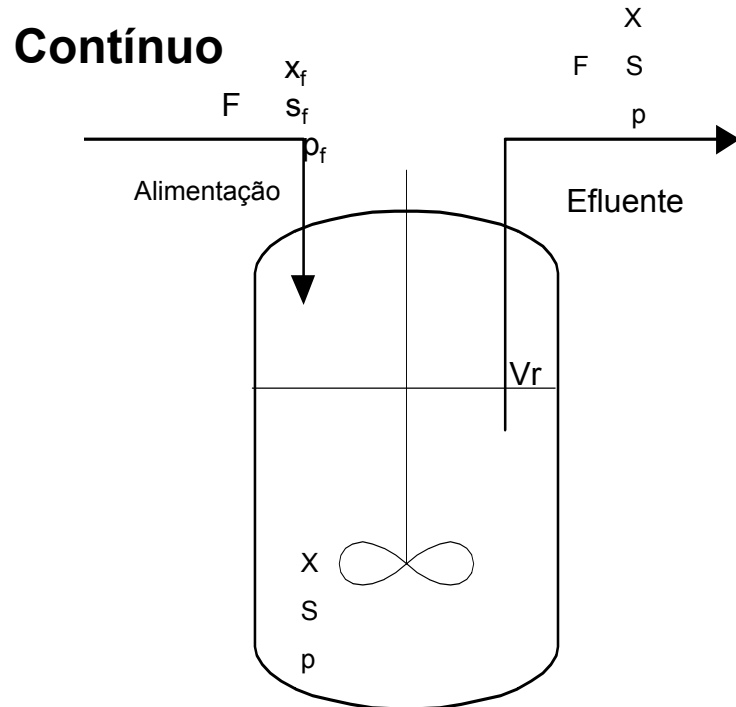
Biorreatores

- **Descontínuo alimentado (“fed batch”)**
- Inicialmente se introduz o inoculo, ocupando um uma fração do volume útil da ordem de 10 a 20%, iniciando-se então a alimentação com o meio de cultura, a uma vazão adequada, sem ocorrer a retirada de líquido processado;
- Essa operação prolonga-se até o preenchimento do volume útil do reator, quando então inicia-se a retirada do caldo processado para a recuperação do produto.;
- Pode-se incluir a essas operações o reciclo de células a fim de se iniciar um novo período de alimentação.
- A alimentação pode ser constante ou intermitente, com vazões constantes ou não. Como também, pode-se variar a composição do meio de alimentação.
- O processo descontínuo alimentado pode ser dividido em dois grupos, baseados no fato de a adição de substrato ser ou não controlada por um mecanismo de retroalimentação.
- No modo de operação com controle por retroalimentação, o fornecimento de substrato pode ser controlado em função da concentração deste no meio (controle direto) ou em função de outros parâmetros (controle indireto) tais como densidade óptica, pH, quociente respiratório, e outros.

Biorreatores

- **Semicontínuo**
- O sistema semicontínuo diferencia-se do descontínuo alimentado, pelo fato de se retirar o líquido processado e se proceder o preenchimento do reator a uma vazão muito elevada, de forma a imaginar que o reator esteja sendo preenchido instantaneamente;
- Ao final do novo ciclo, procede-se novamente à retirada de uma dada fração do volume, 30 a 60% e se preenche o reator instantaneamente;
- Na prática, para grandes volumes esse preenchimento contínuo não ocorre, recaindo no reator descontínuo alimentado;
- De qualquer forma, trata-se de uma técnica distinta, na qual está embutida a idéia a operação por choques de carga de substrato;
- Alertamos sobre a possibilidade de uso de misturas de conceito (descontínuo, contínuo, descontínuo alimentado), a fim de se conseguir o máximo de desempenho de um dado sistema biológico, reforçando a idéia sobre a enorme flexibilidade que dispõe para a operação de um biorreator.

Biorreatores



Vantagens:

As células podem ser mantidas em estado fisiológico e crescimento constantes.

A taxa de diluição pode ser ajustada pela mudança na vazão de alimentação;

Cultivo mais longo que a batelada;

Pequena produtividade no início da fermentação;

Permite que o cultivo seja acoplado a outras operações da planta, otimizando assim a produtividade total da planta;

Reatores e equipamentos associados menores, gerando menor custo e maior lucro;

Desvantagens:

Nem todos os produtos são bem produzidos em sistema contínuo. P. ex., para total desenvolvimento de sabor, algumas bebidas e alimentos requerem que os produtos celulares sejam liberados em diferentes fases do crescimento em batelada. Como a cultura contínua mantém as células no mesmo estado fisiológico o produto resultante é geralmente de qualidade inferior;

Maior risco de contaminação;

O uso de culturas contínuas para produção de produtos terapêuticos não é recomendado;

O processo em batelada é bem estabelecido e de fácil entendimento. Mudar de batelada para contínuo representa um grande risco, que a maioria dos empresários preferem não assumir.

Biorreatores

- **Contínuo**
- No processo contínuo procura-se estabelecer um fluxo contínuo de líquido através do reator, ou reatores dispostos em série;
- A operação de um sistema contínuo, constituído por vários reatores em série, no qual a alimentação de um dado reator da série é o efluente do reator anterior, visa o estabelecimento de diferentes condições nos vários biorreatores da série;
- O reator contínuo permite o reciclo de células;
- O líquido bioprocessado, efluente de um dado biorreator, pode ser submetido a um sistema de separação dos microrganismos, os quais podem ser retornados ao volume de reação, sendo líquido enviado para recuperação do produto;
- Em se tratando de reatores em série, essa operação pode ser efetuada em qualquer reator da série, retornando-se o microrganismo para o fermentador mais adequado.

Biorreatores

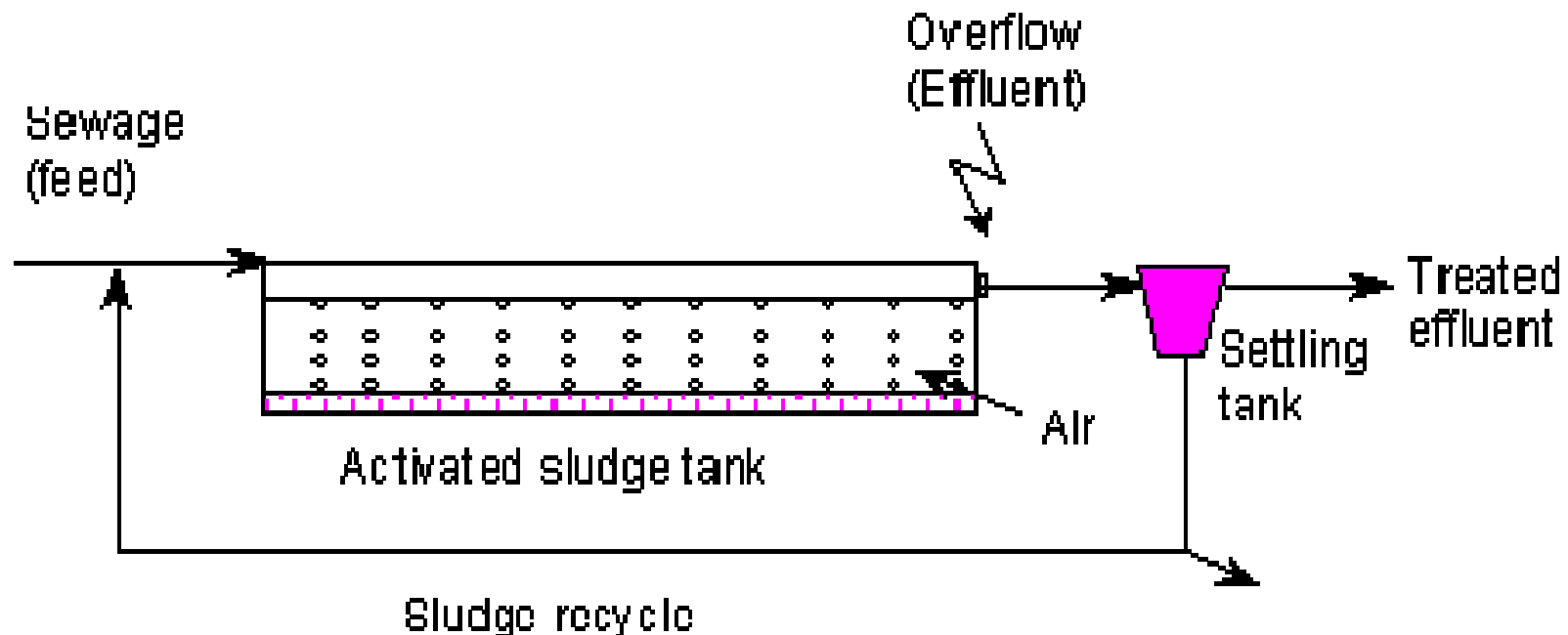
- **Vantagens e desvantagens do processo contínuo em relação ao processo descontínuo**
- As principais vantagens apresentadas pelo processo contínuo, em relação ao descontínuo, tradicional, são decorrentes da operação em estado estacionário, podendo-se destacar:
- aumento da produtividade do processo, em virtude de uma redução dos tempos mortos ou não produtivos;
- obtenção de caldo bioprocessado uniforme, o que facilita o projeto das operações unitárias de recuperação e purificação do produto de interesse (downstream);
- manutenção das células em um mesmo estado fisiológico;
- possibilidade de associação com outras operações contínuas na linha de produção;
- maior facilidade no emprego de controles avançados;
- menor necessidade de mão de obra.

Biorreatores

- **Vantagens e desvantagens do processo contínuo em relação ao processo descontínuo**
- Entretanto, ao lado das inúmeras vantagens apontadas, o processo contínuo apresenta também algumas desvantagens ou problemas práticos como por exemplo:
- maior investimento fixo na planta;
- possibilidade de ocorrência de mutação genética espontânea, resultando da seleção de mutantes menos produtivos;
- maior possibilidade de ocorrência de contaminação, por se tratar de um sistema essencialmente aberto, necessitando de manutenção de condições de assepsia nos sistemas de alimentação e retirada de meio;
- dificuldade de manutenção de homogeneidade no reator, quando se trabalha com baixas vazões, ou quando o caldo adquire comportamento pseudoplástico, como é o caso do cultivo de fungos filamentosos;
- Dificuldade de operação em estado estacionário em determinadas situações (formação de espuma, crescimento do microrganismo nas paredes do reator, ou ainda nos sistemas de entra e saída de líquido).

Biorreatores

- A principal aplicação é no tratamento de efluentes (plantas de lodo ativado, digestores e tanques anaeróbios). São bastante utilizados nesta área porque:
1. como não há exigência de culturas puras não existe problema com contaminação;
 2. os reatores contínuos têm sido largamente utilizados e o seu uso não é considerado um risco;
 3. como o volume de processamento é muito grande, o uso de batelada não seria prático.



Biorreatores

- Biorreatores em sistema contínuo também pode ser operado com células imobilizadas ou para catálise enzimática Também pode ser operado com células imobilizadas ou para catálise enzimática;
- Os sistemas com agentes imobilizados têm como principal característica o uso de algumas estruturas físicas de confinamento que obriga os agentes do bioprocessos a permanecerem em uma região particular do biorreator;
- A opção entre as formas solúvel e imobilizada de uso de uma enzima ou célula;
- Depende da natureza do processo de conversão e da estabilidade operacional das duas formas.

Biorreatores

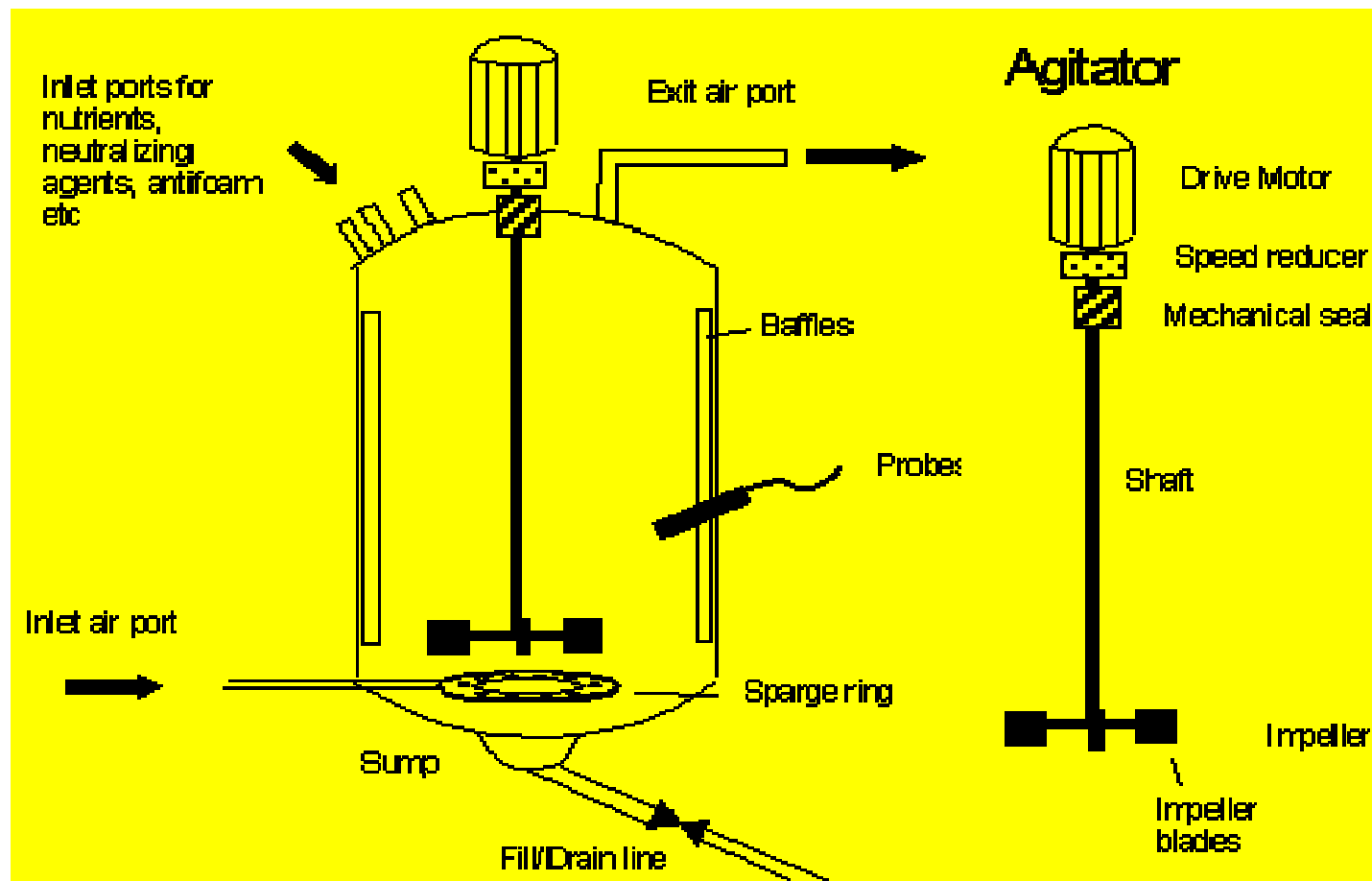
- **No caso das células imobilizadas há que considerar dois tipos de bioprocessos:**
- **1. Aquele que utiliza uma ou algumas enzimas contidas nas célula, não havendo necessidade de coenzimas e vias anabólicas presentes na replicação celular.**
- **As células não necessitam estar vivas quando imobilizadas;**
- **Somente deve estar ativo o sistema enzimático envolvido na conversão bioquímica requerida.**
- **2. Utiliza células imobilizada em que se impõe a necessidade de manter a viabilidade celular, uma vez que os produtos a serem formados requerem múltiplos passos de transformações, regeneração de coenzimas, presença de cadeia respiratória, vias metabólicas geradoras de intermediários e**
- **outros mecanismos inerentes às células vivas.**

Biorreatores

- **As principais vantagens da utilização de agentes biotecnológicos imobilizados são:**
- **- possibilidade de utilização de altas concentrações do agente no volume reacional, implicando em maiores velocidades de processamento;**
- **- operação de sistemas contínuos à vazão específica de alimentação;**
- **- maior proteção ao sistema biológico em relação ao estresse ambiental, ocasionado por elevadas concentrações de substrato, pH e cisalhamento;**
- **- reuso do agente de bioprocessos;**
- **- redução do investimento fixo nas instalações;**
- **- redução do custo operacional.**

Biorreatores

PARÂMETROS DE PROJETO E OPERAÇÃO DO STB (STIRRED TANK BIOREACTOR)



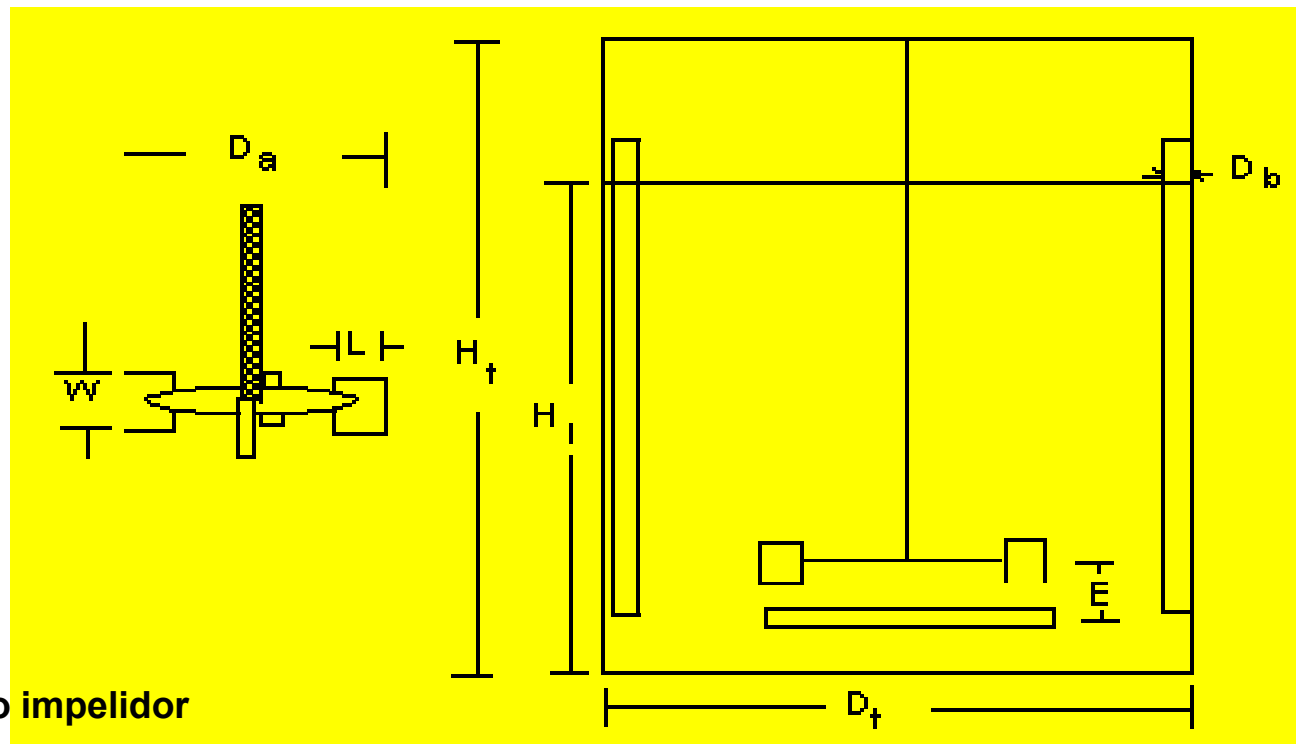
Biorreatores

Geometria

Geralmente são cilíndricos.;

Construídos em dimensões padrão publicadas pela *International Standards Organisation* e *British Standards Institution*;

Esses padrões levam em conta critérios de efetividade e estruturais.



D_a , diâmetro total do impelidor

W, L , altura e largura das pás do impelidor

H_t , altura do biorreator

H_l , altura máxima do líquido

E , distância média entre o impelidor e a saída de gás

D_b , largura da chicana

D_t , diâmetro do biorreator

Biorreatores

Por exemplo, para um biorreator equipado com chicanas e suprimento de ar:

Razão		Valores Típicos	OBS
Altura do líquido do reator e altura do reator	H_t/H_l	$\sim 0,7 - 0,8$	Depende do nível de espuma produzido durante a fermentação
Altura do reator e diâmetro do tanque	H_t/D_t	$\sim 1 - 2$	Reatores europeus tendem a ser mais altos que os projetados nos EUA
Diâmetro do impelidor e diâmetro do tanque	D_a/D_t	$1/3 - 1/2$	Reatores com turb. Rushton são geralmente $1/3$ do diâmetro do tanque. Os de fluxo axial são maiores
Diâmetro das chicanas e diâmetro do tanque	D_b/D_t	$\sim 0,08 - 0,1$	
Altura da pá do impelidor e diâmetro do impelidor	W/D_a	$0,2$	
Largura da pá do impelidor e diâmetro do impelidor	L/D_a	$0,25$	
Distância média entre o impelidor e a saída de gás e altura da pá	E/W	1	

Biorreatores

- **Componentes Básicos**
- Sistema de agitação;
- Sistema de distribuição de O_2 ;
- Sistema de controle de espuma;
- Sistema de controle de temperatura;
- Sistema de controle de pH;
- Portas de amostragem;
- Sistema de limpeza e esterilização;
- Linhas para esvaziar o biorreator.