

# Modelación preliminar del cultivo en perfusión de células de mamíferos en tanque agitado con *spinfilter* como dispositivo de retención

✉ Luis Y Hernández<sup>1</sup>, Abel González<sup>1</sup>, Jorge Bouza<sup>2</sup>, Orestes Mayo<sup>3</sup>,  
Elena Kulich<sup>3</sup>, Guido Riera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro de Inmunología Molecular, CIM  
Esquina 15 y 216, Atabey, CP 11600, Ciudad de La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Centro Nacional de Investigaciones Científicas, CNIC  
Ave. 25 No. 15202 esq. 158, CP 11600, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana

<sup>3</sup> Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, ISPJAE  
Calle 114 No. 11901, entre 119 y 129, Marianao, Ciudad de La Habana, Cuba  
E-mail: yunier@cim.sld.cu

## RESUMEN

Partiendo de las ecuaciones básicas del balance de masa y de energía mecánica aplicado en el *spinfilter*, se llegó a las ecuaciones particulares que describen el comportamiento del crecimiento celular y al mecanismo de filtración en el cultivo en perfusión en los fermentadores de tanque agitado a escala de banco (30 L). Con las ecuaciones desarrolladas, los datos experimentales reportados en trabajos anteriores y utilizando el programa Matlab, se simuló el proceso de operación y los resultados fueron semejantes a los de la cinética del cultivo. Se analizaron las variables de operación que tienen una marcada influencia durante el proceso, utilizando el módulo del Matlab. Estos se compararon con un caso base, tomando como parámetros: la velocidad de agitación del *spinfilter* y el área de filtración normalmente empleados en producción. También se compararon con dos casos a dos niveles de áreas de filtración (menor y mayor que la del caso base) en los que se varió la velocidad de agitación para observar el comportamiento de la capacidad de flujo de perfusión durante la corrida. Se comprobó la influencia sobre el tiempo de vida de la fermentación (de la filtración), cuyo valor ascendió para la mayor área de filtración y la mayor velocidad de giro del *spinfilter*.

Palabras clave: *spinfilter*, colmatación, flujo de perfusión

Biotecnología Aplicada 2010;27:36-41

## ABSTRACT

**Preliminary modeling of the perfusion culture of mammalian cells with a *spinfilter* as retention device.** Specific equations describing the behavior of cell growth and the filtration mechanism of a perfusion culture in stirred tank fermentors at 30 L scale were derived from basic equations for mass balance and mechanical energy in a *spinfilter*. These equations, when used for modeling the operation process in the Matlab package together with previously reported experimental data, yielded results similar to those of culture kinetics. The operational variables with the highest influence on the process were analyzed with the Matlab module, comparing them to a basal case using the spin rate of the *spinfilter* and the filtration area usually employed in the production runs as comparison parameters. Two additional comparisons were also performed, using cases with different filtration areas (smaller or higher than that of the basal case) in which the stirring rate was varied to analyze the behavior of the perfusion flow capacity during the run. The influence of the filtration area on the fermentation life was corroborated, with higher values for the latter as filtration area and spin rate of the filter increased.

Keywords: *spinfilter*, clogging, perfusion flow

## Introducción

El cultivo en perfusión de células de mamíferos en tanque agitado, cuyo dispositivo de retención es un *spinfilter*, es un modo de cultivo donde se pretende retener la mayor cantidad de células en el seno del fermentador, lo que permite trabajar con altas densidades celulares, y lograr altas concentraciones de producto en poco tiempo, a altos flujos volumétricos, en instalaciones de pequeñas capacidades [1]. El tiempo de filtración, para los biorreactores equipados con la tecnología de *spinfilter* en el cultivo en perfusión de células de mamíferos en las plantas del Centro de Inmunología Molecular (La Habana, Cuba), es de 18 días; mientras que en la literatura se reporta que se puede extender a más de 90 días [1-4], y no se ofrece un modelo matemático que describa las leyes que

rigen el sistema. Por tanto, se justifica tratar de encontrar un modelo que pueda predecir el proceso, así como aumentar el tiempo de vida del cultivo [5] o el tiempo de filtración o de perfusión, a expensas de la influencia de la velocidad de giro del filtro rotatorio (*spinfilter*) y su área de filtración [2, 3].

## Materiales y métodos

### Biorreactor

El fermentador, donde se cometen las corridas, es de 41 L (CMF 400) (fabricado por Chemap AG). Como volumen efectivo utiliza 30 L (con diámetro de 0.27 m, la altura es de 0.7164 m, altura efectiva de 0.52 m, y el diámetro del impelente 0.088 m tipo propela marina [1, 3].

1. Hernández LY, Castro D, Vitón P, Pérez O, Rodríguez M. Modelation of growth kinetics of mammalian cells in perfusion culture. *Biotechnol Appl* 2009;26:232-6.

2. Yabannavar VM, Singh V, Connelly N. Mammalian cell retention in a *spinfilter* perfusion Bioreactor for Mammalian Cell. *Biotechnol Bioeng* 1992;43:159-64.

3. Hernández LY. Estudio hidrodinámico del cultivo de células de mamífero en perfusión con *spinfilter* en tanque agitado. Tesis de Maestría. Instituto Superior Pedagógico José Antonio Echeverría. Cuba; 2006.

4. Chu L, Robinson DK. Industrial choices for protein production by large-scale cell cultural. *Biotechnology* 2001;12:180-7.

## Spinfilters

Los *spinfilters* (Chemap AG) que se emplean en los biorreactores de 41 L son cilíndricos, de acero inoxidable (las mallas son del mismo material con un diámetro de poro de 15  $\mu\text{m}$ ). El *spinfilter* posee un diámetro de 0.088 m y una altura de 0.152 m [1, 3].

## Línea celular

La línea celular hospedera NSO/H7 [1, 3].

## Medio de cultivo

En este trabajo se utiliza un medio de cultivo libre de proteínas (PFHM II)[1].

## Resultados y discusión

### Desarrollo de las ecuaciones hidrodinámicas

El cultivo en perfusión se desarrolla en el Centro de Inmunología Molecular en tanque agitado, y el elemento de separación es el *spinfilter*. Este es un cilindro rotatorio que gira sobre su eje, y permite la separación celular. Continuamente se va extrayendo el cultivo clarificado. Por tanto, es muy difícil modelar el sistema en conjunto, debido a que simultáneamente ocurren muchos fenómenos como los efectos centrífugos, las fuerzas axiales, las fuerzas de barrido, entre otros [3, 6, 7].

Una forma sencilla de modelar este sistema es desgreñándolo en fenómenos individuales: 1) Su comportamiento como un filtro rotatorio; 2) Su comportamiento como una centrífuga filtrante y 3) Elementos de balance de energía mecánica en la interfase de la superficie externa e interna de la malla del *spinfilter* (Figura 1). Al simular todos los fenómenos correspondientes a cada uno de los fenómenos según la figura 1 y aplicando el mecanismo de filtración  $n = 3/2$  [8, 9], la ecuación de Cozzeny-Karman [10] y la ecuación de Bernoulli [3, 8, 11, 12] se llega a:

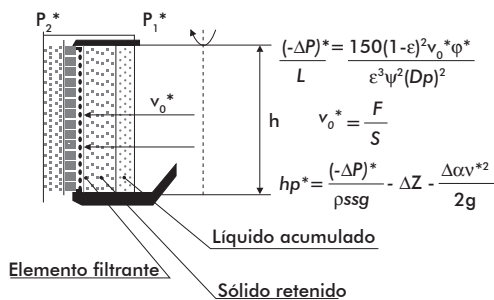
$$F_p = q_0 \left[ \frac{1}{1 + \frac{q_0 K_s t_p}{2}} \right] \left[ \left[ \frac{\rho_{ss}}{\rho^*_{ss}} \right] \left[ \frac{\phi^*}{\phi} \right] - 1 \right]$$

Donde:

$F_p$ : flujo de perfusión (L/h)

$q_0^*$ : constante (mL/s)

A



B

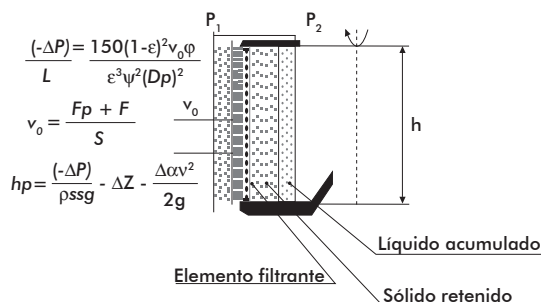


Figura 1. Corte longitudinal del *spinfilter* y dirección de la velocidad de flujo en la superficie de la malla. A) Velocidad de flujo saliendo del interior de la malla. B) Velocidad de flujo entrando hacia el interior de la malla. El asterisco identifica el flujo de salida. Se muestran las ecuaciones que gobiernan el gradiente de presión entre ambas superficies del filtro ( $-\Delta P/L$ ), la velocidad ficticia de fluido ( $v_0$ ) y las pérdidas energéticas.  $\Delta Z$ , espesor del medio filtrante;  $-\Delta P$ , caída de presión a través de la torta y el medio filtrante (Pa);  $\epsilon$ , porosidad del medio de filtración;  $V$ , volumen del biorreactor (L);  $\phi$ , viscosidad del fluido (Pa-s);  $D_p$ , diámetro de la partícula (m);  $F$ , flujo de intercambio de células través de la malla (L/h);  $S$ , área de filtración ( $\text{m}^2$ );  $\rho_{ss}$ : densidad de la suspensión ( $\text{kg}/\text{m}^3$ );  $g$ , aceleración gravitatoria ( $9.81 \text{ m}/\text{s}^2$ );  $\Delta \alpha$ : característica del camino recorrido por el fluido;  $h p$ , pérdidas energéticas a través de la malla (m).

$K_s$ : poder de separación de los filtros rotatorios  
 $t_p$ : tiempo de perfusión (s)  
 $\rho_{ss}$ : densidad de la suspensión ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )  
 $\phi$ : viscosidad de fluido (Pa-s)  
 El asterisco identifica el flujo de salida.

Por tanto:

$$F_p = f(X(t), n, S, V, t \dots)$$

Donde:

$X(t)$ : densidad celular en función del tiempo

$n$ : velocidad de giro *spinfilter*

$S$ : área de filtración

$V$ : volumen de biorreactor (L)

$t$ : tiempo (h)

## Ecuaciones de balance de biomasa

Con el objetivo de simplificar los cálculos, en trabajos anteriores se asumió la poca influencia del flujo de intercambio a través de la membrana ( $F$ ) [1]; pero esta variable tiene un gran peso entre las leyes que rigen el proceso de clarificación y el tiempo de la operación [13], por lo que se tendrá en cuenta. Se realizará el balance de biomasa correspondiente a este sistema (Figuras 2 y 3).

### Modelación de la etapa de crecimiento exponencial E1

La modelación de la etapa de crecimiento exponencial E1 es sencilla y coincide con las de cultivo discontinuo [1, 3, 14, 15], por tanto se obtiene:

$$X(t) = X_0 e^{\mu_{MAX}(t-t_0)}$$

Donde:

$X_0$ : concentración inicial de biomasa en el biorreactor (células/mL)

$\mu_{MAX}$ : velocidad de crecimiento específica máxima ( $\text{h}^{-1}$ )

Para las condiciones fronteras:

$$X_0 = 0.5 \times 10^6 \text{ células/mL}; X(t_0) = 10^6 \text{ células/mL};$$

$$t_0 = 24 \text{ h and } t = t_1$$

### Modelación de la etapa de crecimiento exponencial a flujo continuo E2

El crecimiento exponencial se modeló con la ecuación diferencial:

5. Varecka R, Scheirer W. Use of rotating wire cage for retention of animal cells in a perfusion fermentor. *Dev Biol Stand* 1987;66:269-72.

6. Monbouquette. H. G. Modeling high-biomass-density cell recycle fermentors. *Biotechnol Bioeng* 1992;39:498-503.

7. Bailey JE. Mathematical Modeling and analysis in biochemical engineering past accom publications and future opportunities. *Biotechnol Prog* 1998;14:8-20.

8. Rushton A, Ward AS, Holdich RG. Solid liquid filtration and separation technology. Second ed. Wiley; 2000.

9. González VA. Estudio del Proceso de formación de tortas de células de mamíferos en la superficie de un *spinfilter*. Tesis. Instituto Superior Pedagógico José Antonio Echeverría. Cuba; 2004.

10. Bird RB, Stewart WE, Lightfoot EN. Transport phenomena. Edición Revolucionaria. La Habana; 1960.

11. Rosabal V. J. Hidrodinámica y Separaciones Mecánicas. Ed. ENPES, La Habana; 1990.

12. Foust SA, Wenzel AL, Clump WC, Maus L, B. Andersen L. Principle of Unit Operation, Edición Revolucionaria. La Habana; 1971.

13. Yashwant MD, Mina DM, Renato F. Practical consideration in operation and scale-up of *spinfilter* based bioreactors for monoclonal antibody production. *Biotechnol Prog* 1996;12:57-64.

14. Robinson DK, Memmert KW. Kinetics of recombinant Immunoglobulin production by mammalian cells in continuous culture. *Biotechnol Bioeng* 1991;35:972-6.

15. Aiba S, Arthur EH, Nancy FM. Biochemical Engineering. Edición Revolucionaria, La Habana; 1970.

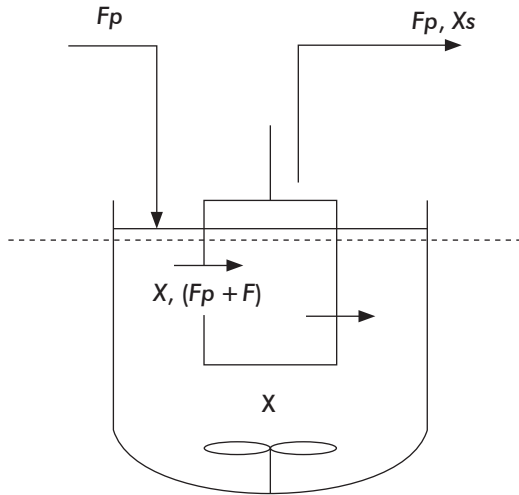


Figura 2. Distribución de flujos en el sistema.

$$\mu_{MAX} XV = X_s F_p + V \frac{dX}{dt}$$

Donde:

$X_s$ : concentración de biomasa en el *spinfilter* (céls/mL)

Teniendo en cuenta que la alimentación y la extracción tienen la misma función que la capacidad de flujo de perfusión a través de la membrana, y asumiendo que el sistema alcanza el 90% de retención instantáneamente al comenzar a perfundir el sistema y poniendo la ecuación diferencial en función de la concentración de biomasa del fermentador, se llega a [3]:

$$\left[ C1 - \frac{C^*2(\beta - 1)(C5 + C6e^{C3X})^2 e^{C3X}}{(C4 + C2e^{C3X})(C7 + (C8 + C9t)(e^{C3X}))^2} \right] X = \frac{dX}{dt}$$

Donde:

$$C1 = \mu_{MAX} = 0.003h^{-1}$$

$$C^*2 = 8.561 \times 10^{-4} \text{ (g/cél)}$$

$$C3 = 0.02314 \text{ (ml/10}^6 \text{ céls)}$$

$$C4 = \rho ; \text{ densidad del líquido puro (kg/m}^3\text{)}$$

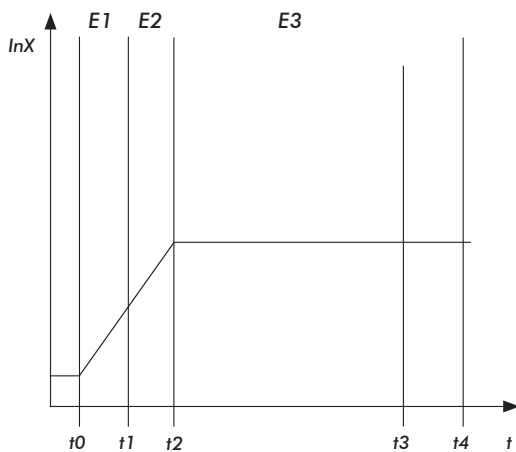


Figura 3. Cinética del cultivo y distribución del tiempo en cada etapa.

$$C5 = 2\rho q_0^*(1-H) ; H: \text{ humedad de la torta}$$

$$C6 = 0.0074 \left[ (1-H) \left[ 1 - \frac{\rho}{\rho_p} \right] - 1 \right]; \rho_p: \text{ densidad de la partícula (kg/m}^3\text{)}$$

$$C7 = 2\rho (1-H) \sqrt{q_0^*}$$

$$C8 = 0.0074 \left[ (1-H) \left[ 1 - \frac{\rho}{\rho_p} \right] - 1 \right] \sqrt{q_0^*}$$

$$C9 = 1.874 \times 10^{-4} \left[ \frac{(1-H)}{\rho V u \eta D n^2} \right] \left[ \frac{\alpha \phi^*}{S} \right]$$

$h$ : coeficiente de llenado;  $D$ : diámetro del *spinfilter* (m),  $\alpha$ : resistencia específica de la torta aparente (m/kg).

$$C10 = \frac{C1}{C9}$$

$$C11 = \frac{C5\sqrt{C2}}{C9}$$

$$C12 = \frac{C6\sqrt{C2}}{C9}$$

$$C2 = \frac{C^*2(\beta - 1)}{V}$$

$$\beta = e^{0.007}$$

resolviendo:

$$X(t) = X_k e^{\left[ \frac{C10(C8+C9) + C12^2}{C2(C8+C9)} \right] t}$$

Donde:

$X_k$ : densidad celular al inicio de la perfusión (cél./mL)

Y para la capacidad de flujo de perfusión:

$$F_p(X(t), t) = \left[ \frac{C^*2(\beta - 1)(C5 + C6e^{C3X})^2 e^{C3X}}{(C4 + C2e^{C3X})(C7 + (C8 + C9)(e^{C3X}))^2} \right]$$

Para las condiciones fronteras:

$$X(t_1) = 10^6 \text{ céls/mL}, X(t_2) = 9 \times 10^6 \text{ céls/mL}$$

### Modelación de la etapa de crecimiento limitado a flujo continuo (estado estacionario) E3

Finalmente, en la tercera etapa se alcanza el estado estacionario, con respecto a la biomasa; es decir, esta se mantiene constante. Por lo que:

$$\mu XV = X_s FP$$

$$\mu = 0.9Ds = 0.9 \left[ \frac{Fp}{V} \right]$$

Y para el flujo de perfusión

$$F_p(X(t), t) = \left[ \frac{C^*2(\beta - 1)(C5 + C6e^{C3X})^2 e^{C3X}}{C4 + C2e^{C3X} (C7 + (C8 + C9)(e^{C3X}))^2} \right]$$

En esta etapa la capacidad de flujo de perfusión solo depende del tiempo, por lo que:

$$Fp = Fp(t)$$

Para las condiciones fronteras:

$$X(t_2) = X(t_3) = 9 \times 10^6 \text{ céls/mL}$$

$$t = t_2, Fp = Fp(t_2),$$

$$t = t_3, Fp = Fp(t_3)$$

### Limitaciones del modelo

Estos modelos tienen varias limitaciones, puesto que al comenzar la perfusión 1) el *spinfilter* adquiere instantáneamente un 90% de retención; 2) El flujo de ex-

tracción tiene la misma función que la capacidad de perfusión del filtro a través de la malla; 3) Sólo se realizó el estudio para tres niveles tanto de velocidades de giro del *spinfilter* como de áreas de filtración; 4) Se realizó el estudio a pequeña escala con sólo una malla de *spinfilter*; 5) No toma en cuenta la influencia de la velocidad de giro del impelente sobre la capacidad de flujo de perfusión; 6) No toma en cuenta la influencia de la presión dentro del biorreactor sobre la capacidad de flujo de perfusión; 7) No se modeló la fase de lavado del fermentador y 8) No se realizó la determinación del sustrato limitante, ni se ajustó  $\mu = f(S, \mu_{MAX})$ , ni el balance de  $O_2$  ni la formación de producto.

### Simulación de la biomasa

Para describir la simulación de la densidad celular con respecto al tiempo en las tres etapas de crecimiento se tomó el área de filtración real ( $S = 4.2 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ ) y la velocidad de giro del *spinfilter* (200 rpm), siendo el tiempo el parámetro de entrada el tiempo (desde  $t = 0$  hasta  $X(t) = 9 \times 10^6 \text{ céls/mL}$ ) [16, 17].

En la figura 4 aparecen representadas las etapas de crecimiento exponencial y de crecimiento exponencial a flujo continuo, que en este modelo viajan entre las corridas (Figura 4C), lo que refleja prácticamente la misma velocidad de crecimiento específico máxima. Es decir, la curva del modelo tiene la misma inclinación a las demás, solo hay una corrida (la 3231TA-

0207) que se despegó por haber tenido una fase de adaptación más extensa con respecto a las demás. En la etapa estacionaria sucede lo mismo; aunque las corridas caen muy rápido a diferencia del modelo, ya que no se realizó la modelación de la fase de lavado, que ocurre cuando se tupe completamente el *spinfilter*. Por eso, el modelo se mantiene en el tiempo, lo cual constituye una debilidad.

### Simulación de la capacidad del flujo de perfusión

Las variables de entrada fueron la variación de la densidad celular, la velocidad de giro del *spinfilter*, el área del *spinfilter* y el tiempo de operación. La variable de salida fue la capacidad de flujo de perfusión del sistema. Se tomaron tres niveles que corresponden a las áreas de filtración: el área del caso real, un área superior al caso base y un área inferior al caso base. En cada nivel se varía la velocidad del *spinfilter* (en 100, 200 y 300 rpm) (Figura 5) [18, 19].

Al principio (Figura 6A, B y C) se observó un comportamiento similar, si se tiene en cuenta el área fija, pues al aumentar la velocidad de giro del filtro rotatorio, la capacidad de flujo de perfusión aumenta, como también se incrementa el tiempo de filtración, sin mostrar una dependencia lineal según la ecuación (4) [3]. A cada valor de  $F_p$  correspondiente a la velocidad de giro del *spinfilter* se añadiría el valor de flujo

16. Zeng AP, Deckwer WD. Model simulation and analysis of perfusion culture of mammalian cell density. *Biotechnol Prog* 1999; 15:373-82.

17. Ryu DY, Shi Y. Monoclonal antibody productivity and the metabolic pattern of perfusion cultures under varying oxygen tensions. *Biotechnol Bioeng* 1993;42:430-9.

18. Reuss M, Baltes M, Schneider R, Sturm C. Optimal experimental design for parameter estimation in unstructured growth models. *Biotechnol Prog* 1994;10:480-8.

19. Ryu DY. Cell cycle kinetics and monoclonal antibody productivity of hybridoma cells during perfusion culture. *Biotechnol Bioeng* 1994;44:361-7.

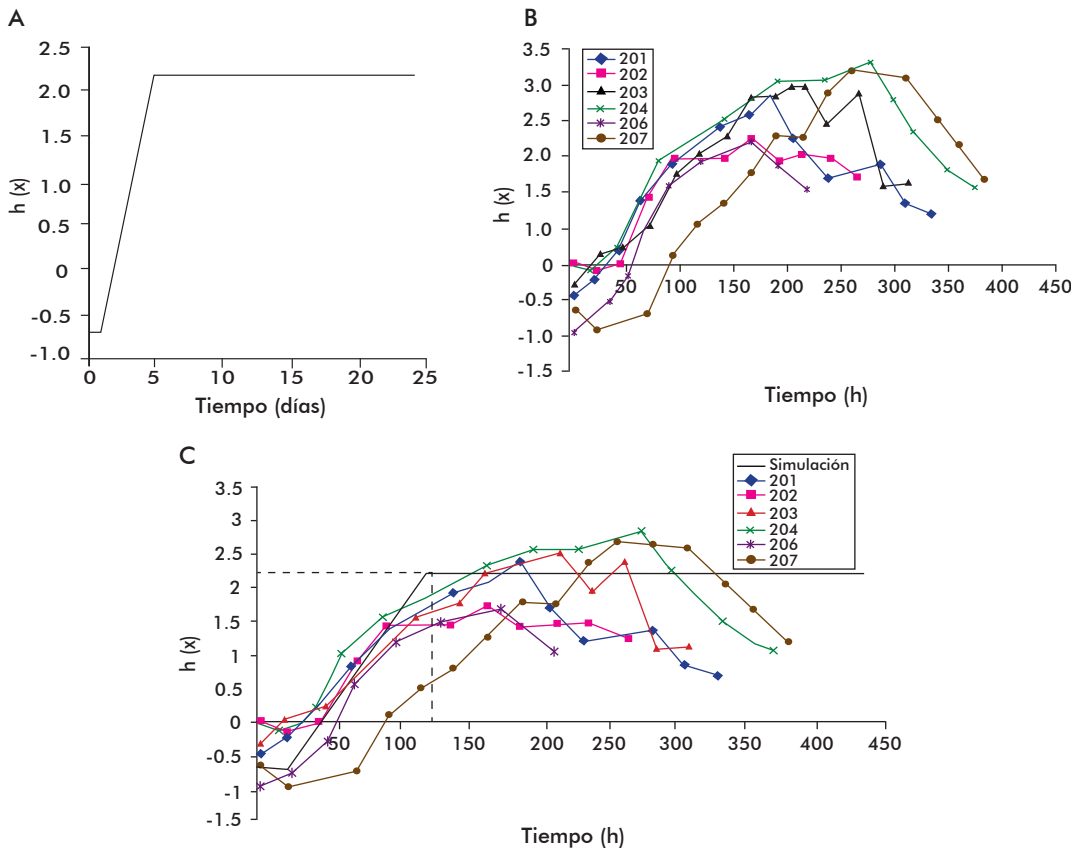


Figura 4. Descripción de la cinética del cultivo en el tiempo. A) Simulación de las condiciones reales. B) Corridas reales: 3231TA-0201, 3231TA-0202, 3231TA-0203, 3231TA-0204, 3231TA-0206 y 3231TA-0207. C) Superposición de la simulación de las condiciones reales y las corridas reales. La línea discontinua indica los valores de tiempo y logaritmo neperiano de la concentración celular que limita la etapa de crecimiento exponencial a flujo constante de la etapa estacionaria ( $t = 120 \text{ h}$ ,  $\ln(x) = 2.25$ ).



Figura 5. Dirección lógica de la simulación de la capacidad del flujo de perfusión ( $F_p$ ) y el tiempo de filtración del *spinfilter* durante el cultivo, en función de la densidad celular ( $X(t)$ ), el tiempo ( $t$ ), el área de filtración ( $S$ ) y la velocidad de giro del *spinfilter* ( $n$ ).

de perfusión de la bomba ( $F_{pB}$ ), que varía entre 7.5 a 30 L/día. En la literatura [2, 13, 20-22] mencionan este comportamiento, aunque no precisan analíticamente este fenómeno, por lo tanto, se está exponiendo un resultado directo sobre la influencia que tiene la velocidad de giro de *spinfilter* sobre la capacidad de flujo de perfusión. Esto debe ser efecto del aumento de la zona de laminaridad (Figura 7), con el aumento de la velocidad de giro del filtro [8, 10, 13, 22], lo cual permite un barrido al perfil celular, que se acerque a la membrana para ocluirarla, por el arrastre del flujo de intercambio, que aparece por la misma acción centrífuga del giro del filtro, al perfil celular.

Entonces, si se aumenta el área de filtración y se mantienen los niveles de incremento de la velocidad de giro, se incrementa aun más la capacidad de flujo de perfusión casi de forma exponencial (Figura 8). En la literatura [2, 13, 20-22] también se menciona este efecto, aunque no lo precisan analíticamente, y es otro resultado directo sobre la influencia que tiene la velocidad de giro de *spinfilter* y el área sobre la capacidad de flujo de perfusión. Esto debe ser efecto del aumento de la zona de laminaridad (Figura 7), con el aumento de la velocidad de giro del filtro [8, 10, 13, 22] y del área de filtración, lo cual permite que el barrido al perfil celular, sea aun mayor, aunque exista arrastre

20. Yabannavar VM, Singh V, Connelly NY. Scale up of spinfilter perfusion bioreactor for mammalian cell retention. *Biotechnol Bioeng* 2004;40:925-33.

21. Jan DC-H, Emery AN, Al-Rubeai M. Use of a spin-filter can reduce disruption of hybridoma cells in a bioreactor. *Biotechnol Tech* 1993;7(5):351-6.

22. Favre E, Thaler T. An engineering analysis of rotating sieves for hybridoma cell retention in stirred tank bioreactors. *Cyotechnology* 1992;12:180-7.

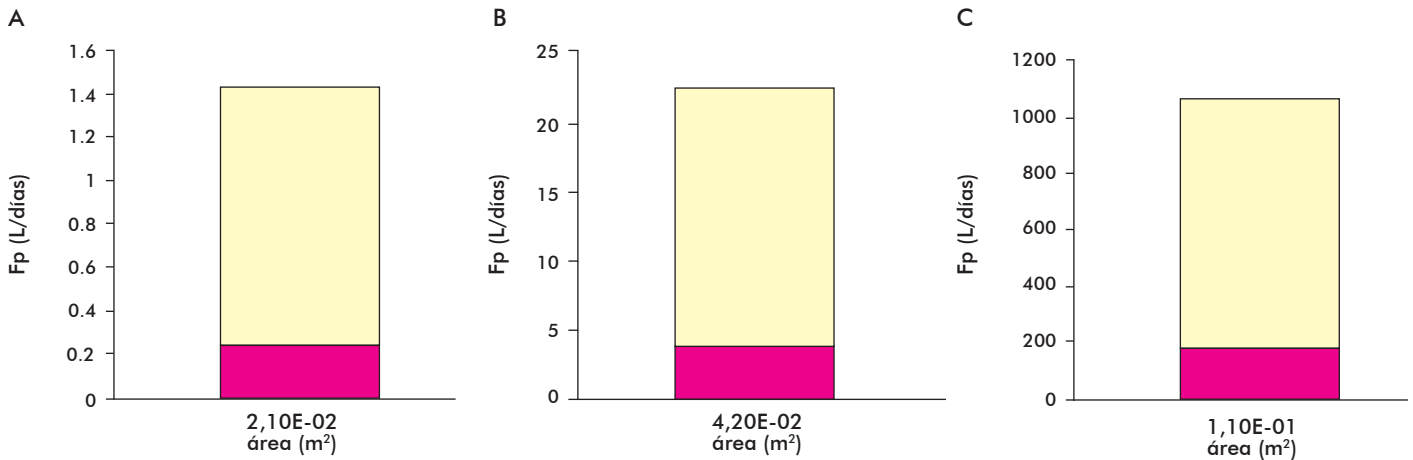


Figura 6. Dependencia de la capacidad del flujo de perfusión con respecto a la velocidad de giro del *spinfilter*. A)  $S = 2.1 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ , B)  $S = 4.2 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ , C)  $S = 11.04 \times 10^{-2} \text{ m}^2$ .

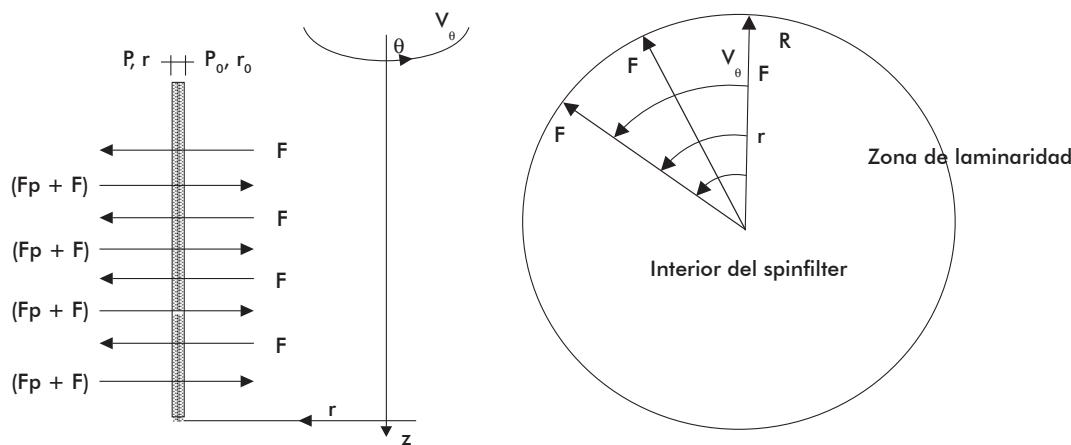


Figura 7. Resistencia de la zona de laminaridad al paso del flujo de intercambio ( $F$ ). A) Corte longitudinal del *spinfilter*. ( $F_p + F$ ): capacidad de flujo de perfusión;  $r, z$ : dirección en los ejes coordenados do de se fija el sistema de referencia;  $v_\theta$ : velocidad de giro del *spinfilter*. B) Corte transversal del *spinfilter*.  $F$ : flujo de intercambio a través de la membrana;  $R$ : radio del *spinfilter*;  $P, P_0$ : presiones en los extremos de la superficie de la membrana;  $r_0, r$ : radios interior y exterior del *spinfilter*.

por el flujo de intercambio, que aparece por la misma acción centrífuga del giro del filtro, al perfil celular.

### Conclusiones

Se obtuvieron los modelos matemáticos que predicen el cultivo en perfusión de células de mamíferos en tanques agitados, en cada una de sus etapas, acoplando las ecuaciones cinéticas e hidrodinámicas [1-3, 9], lo cual resulta importante y aún no se había publicado. Con ese resultado fue posible determinar la influencia de la velocidad de giro del filtro y del área de filtración sobre la capacidad de flujo de perfusión del sistema. Aunque el modelo presente limitaciones, se determinó que con el aumento de la velocidad del giro y manteniendo el área fija, aumentaba la capacidad de perfusión del sistema y esta aumentaba en mayor medida si se incrementaba el área de filtración, y así se podría aumentar el tiempo de filtración o de perfusión [2, 3, 13, 20].

Recibido en agosto de 2008 . Aprobado en marzo de 2010.

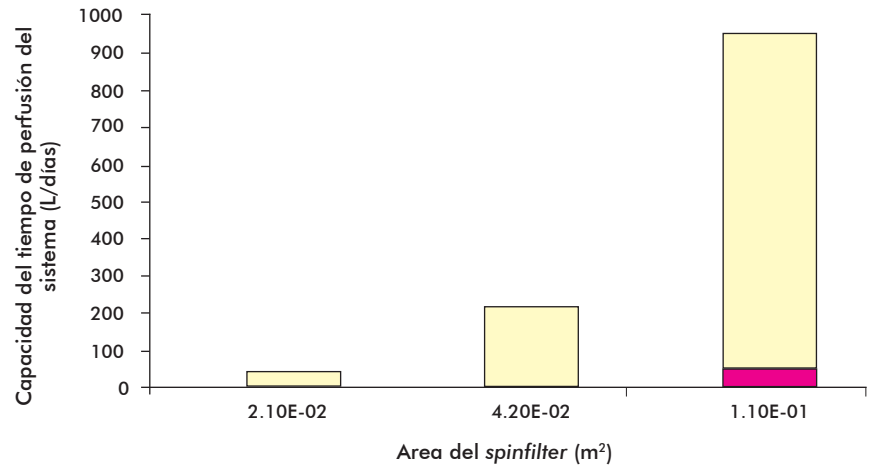


Figura 8. Dependencia de la capacidad de flujo de perfusión con respecto al área de filtración.